

ROK XVII

2017 nr 4



e-ISSN 2451-0858

ISSN 1643-8299

Państwo i Społeczeństwo

MEDYCINA I ZDROWIE PUBLICZNE

POD REDAKCJĄ
PIOTRA KOPIŃSKIEGO

Kraków
2017

**„Państwo i Społeczeństwo” – czasopismo Krakowskiej Akademii
im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego**
pis.ka.edu.pl

**Czasopismo punktowane w rankingu
Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego i Index Copernicus International**

Rada Wydawnicza Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego:
Klemens Budzowski, Maria Kapiszewska, Zbigniew Maciąg, Jacek M. Majchrowski

Rada Naukowa: *Maria Kapiszewska, Zbigniew Maciąg*

Redaktor naczelny: *Jacek M. Majchrowski*

Redaktorzy tematyczni: *Katarzyna Banasik-Petri, Alicja Dziuba-Burczyk,
Piotr Kopiński, Katarzyna Pokorna-Ignatowicz,
Grzegorz Ptaszek*

Redaktor statystyczny: *Piotr Stefanów*

Sekretarz redakcji: *Halina Baszak-Jaroń*



Adres redakcji:
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków
tel. (12) 25 24 665, 25 24 666
e-mail: wydawnictwo@kte.pl

Redakcja nie zwraca materiałów niezamówionych. Decyzja o opublikowaniu tekstu uzależniona jest od opinii recenzentów. Redakcja zastrzega sobie prawo skracania tekstów przeznaczonych do druku. Teksty powinny być przesyłane w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną.

© Copyright by Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, 2017

e-ISSN 2451-0858

ISSN 1643-8299

Redakcja językowa: *Kamil Jurewicz*

Skład i łamanie: *Oleg Aleksejczuk*

Wszystkie numery kwartalnika „Państwo i Społeczeństwo” są dostępne w wolnym dostępie (open access).

Wersją pierwotną czasopisma jest wydanie elektroniczne.

Wydawca:



ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, lok. C 224
30-705 Kraków, e-mail: biuro@kte.pl

Sprzedaż i prenumerata: ksiegarnia@kte.pl

Państwo i Społeczeństwo

ROK XVII

2017 nr 4

Piotr Kopiński: Wprowadzenie 5

PRACE ORYGINALNE

- Paweł Szymanowski, Hanna Szweda, Wioletta Katarzyna Szepieniec, Marcin Zarawski, Ewelina Malanowska, Elżbieta Świś, Marcin Józwik:** Rola defektu apikalnego w patogenezie obniżenia narządów miednicy mniejszej: cystocele z defektem apikalnym 9
- Agnieszka Cierniak, Anna Łabno, Marek Winiarski, Marcin Dembiński, Piotr Budzyński, Małgorzata Kalemba-Drożdż:** Wpływ kurkuminy na uszkodzenia DNA indukowane mutagenym składnikiem żywności (heterocykliczną aminą aromatyczną) w limfocytach pacjentów z nowotworem jelita grubego 23
- Lucyna Tomaszek, Monika Matusiak, Karolina Mrowiec:** Stan wiedzy na temat wirusowego zapalenia wątroby typu B i C wśród młodzieży ponadgimnazjalnej 41
- Grzegorz Cira, Marcin Mikos:** Zdarzenia niepożądane w ratownictwie medycznym 55

PRACE POGLĄDOWE

- Łukasz Dobrek:** Agoniści receptorów aktywowanych proliferatorami eroksysomów w farmakoterapii. Obecne znaczenie i perspektywy zastosowania 71
- Piotr Kopiński, Agata Giżycka, Magdalena Macko, Joanna Chorostowska-Wynimko:** Immunoterapia raka płuca. Część I: immunoterapia bierna 89
- Paweł Szymanowski, Anna Gierat, Hanna Szweda, Marcin Józwik:** Choroby uroginekologiczne – poważny problem społeczny 107
- Anna Dziedzic, Sylwia Leks-Sadowska, Justyna Chronowska, Andrzej Madej:** Fluorochinolony. Bezpieczeństwo terapii 125
- Jagoda Drąg, Anna Goździalska, Małgorzata Knapik-Czajka, Aleksandra Matuła, Jerzy Jaśkiewicz:** Nieszczelność jelit w chorobach autoimmunologicznych 133

OPIS PRZYPADKU

Antoni Cienciała, Michał Zelek, Małgorzata Steczko-Sieczkowska:

Olbrzymia torbiel krezki jelita cienkiego. Opis przypadku	149
Instrukcja przygotowania artykułów.....	155
Zasady recenzowania publikacji w czasopismach.....	159
Lista recenzentów za rok 2017	161

Piotr Kopiński

WPROWADZENIE

Niniejszy numer „Państwa i Społeczeństwa”, poświęcony medycynie i zdrowiu publicznemu, zawiera cztery prace oryginalne, pięć poglądowych i jeden opis przypadku. Istotne miejsce zajmują w nim prace przedstawione podczas XVII Konferencji Naukowej „Państwo, gospodarka, społeczeństwo” w Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w czerwcu 2017 r.

Numer otwiera praca oryginalna, której autorzy opisują własną, wystandaryzowaną technikę badania uroginekologicznego chorych z obniżeniem narządów miednicy mniejszej, która pozwala na optymalną kwalifikację do zabiegu operacyjnego i – w porównaniu z wcześniejszymi algorytmami postępowania – zmniejszenie liczby wznów. Artykuł wprowadza termin „cystocele z defektem apikalnym” jako nowe pojęcie kliniczne. Kolejna praca dotyczy ochronnego wpływu kurkuminy na limfocyty krwi obwodowej chorych z rakiem jelita grubego, w których indukowano mutacje, stosując obecną w diecie heterocykliczną aminę aromatyczną (PhIP). Autorzy wyciągają wniosek, że kurkumina może chronić komórki przed karcynogenezą wywołaną czynnikami dietetycznymi. Następna publikacja posługuje się ankietą jako metodą badawczą i przedstawia niespodziewanie niski poziom wiedzy wśród młodzieży ponadgimnazjalnej na temat wirusowych zapaleń wątroby typu B i C. Wyniki pracy mogłyby być podstawą do autentycznych zmian w zakresie edukacji prozdrowotnej wśród młodzieży. Także kolejna praca ankietowa budzi zainteresowanie, gdyż analizuje najczęstsze ro-

dzaje i przyczyny zdarzeń niepożądanych w pracy ratowników medycznych oraz sposoby radzenia sobie z tym problemem w zespołach wyjazdowych.

Część poglądową rozpoczyna publikacja podsumowująca obecną wiedzę dotyczącą leczenia przy użyciu agonistów receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyksomów, PPAR, uwzględniająca nie tylko już stosowane leki, ale akcentująca także przyszłe możliwe kierunki badań eksperymentalnych i klinicznych. Czytelnik może poszerzyć swą wiedzę o profilu stosowanych dotąd grup leków, jak sartany i statyny, o wiadomości wskazujące na ich oddziaływanie właśnie na receptory rodziny PPAR. Z kolei perspektywy nowoczesnej immunoterapii raka płuca, w tym opis działania leków wprowadzanych właśnie do leczenia tej choroby, zamieszczono w następnej, wielośrodkowej pracy poglądowej. Istotne są zawarte w niej informacje o stosowaniu przeciwciał monoklonalnych. Z otwierającą numer pracą oryginalną o postępowaniu w defekcie apikalnym koresponduje artykuł poglądowy, który w przystępny sposób charakteryzuje główne założenia, kierunki działań i perspektywy rozwoju relatywnie młodej dyscypliny klinicznej, jaką jest uroginiekologia. Dla klinicystów stosujących antybiotyki z grupy chinolonów interesująca jest praca podsumowująca liczne działania niepożądane wywołane przez leki z tej grupy. W tekście wykorzystano najnowsze doniesienia, m.in. dotyczące neuropatii, także ośrodkowych. Część poglądową numeru kończy opis wciąż dyskusyjnego zagadnienia z pogranicza immunologii klinicznej oraz gastroenterologii, jakim jest zespół nieszczelności jelit (*leaky gut syndrome*), stwierdzany w chorobach z autoimmunizacji.

Numer zamyka kazuistyka chorego z olbrzymią torbielą krezki, którą w badaniu histopatologicznym zdiagnozowano jako naczyniak limfatyczny. Ten opis przypadku pochodzi z bogatego źródła, jakim jest własne doświadczenie kliniczne autorów pracy.

W niniejszym numerze nie przedstawiono wszystkich prac z zakresu medycyny i zdrowia publicznego zaprezentowanych na konferencji „Państwo, gospodarka, społeczeństwo”. Do redakcji wpłynęły też nowe zgłoszenia interesujących tekstów oryginalnych i poglądowych. Kolejny numer poświęcony tej tematyce oddamy w ręce naszych czytelników już niedługo.

PRACE ORYGINALNE

Paweł Szymanowski¹, Hanna Szweda¹,
Wioletta Katarzyna Szepieniec¹, Marcin Zarawski¹,
Ewelina Malanowska², Elżbieta Świś¹, Marcin Józwick³

1. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Klinika Ginekologii i Uroginekologii

2. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
Klinika Ginekologii, Endokrynologii i Onkologii Ginekologicznej

3. Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Wydział Lekarski Collegium Medicum,
Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii

ROLA DEFektu APIKALNEGO W PATOGENEZIE OBNIŻENIA NARZĄDÓW MIEDNICY MNIEJSZEJ: CYSTOCELE Z DEFekTEM APIKALNYM

Autor korespondencyjny:

Paweł Szymanowski, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Klinika Ginekologii i Uroginekologii,

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: pszymanowski@afm.edu.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: W uroginekologii, zarówno w literaturze, jak i w pracy klinicznej, stosowane są różne systemy oceny obniżenia narządów dna miednicy. Powoduje to trudności w planowaniu leczenia, jak również w ocenie skuteczności stosowanych metod operacyjnych. Do obiektywnej oceny stopnia zaburzeń statyki narządu płciowego służy skala POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification). Nie informuje ona jednak o rodzaju defektu. Z kolei podział kliniczny według DeLancey definiuje rodzaj defektu, wskazując anatomiczną przyczynę uszkodzenia, ale nie stopień jego nasilenia. Nie uwzględnia również pojęcia „cystocele z defektem apikalnym”.

Material i metody: Autorzy zbadali 96 pacjentek, które zgłaszały się celem kwalifikacji do leczenia z powodu objawowego obniżenia narządów miednicy mniejszej. Zastosowano nowy, standaryzowany sposób badania uroginekologicznego. Badanie uwzględniało rodzaj defektu i stopień jego nasilenia na każdym z trzech poziomów dna miednicy.

Wyniki: Ten sposób badania pozwolił zidentyfikować zarówno znane już cystocele z defektem środkowym i bocznym, jak również nieopisywane dotychczas cystocele z defektem apikalnym i mieszanym.

Wnioski: Autorzy proponują nowy sposób badania uroginekologicznego z jednoczesnym zastosowaniem skali POP-Q i zmodyfikowanej klasyfikacji obniżenia narządów miednicy mniejszej według DeLancey, uwzględniającej wpływ defektu na poziomie I, czyli defektu apikalnego, na obniżenie na poziomie II. Wydaje się, iż taki sposób postępowania daje możliwość skuteczniejszego planowania zabiegów uroginekologicznych, ograniczając jednocześnie odsetek wznów.

Słowa kluczowe: choroby uroginekologiczne, obniżenie narządów miednicy, defekt apikalny, cystocela

Wprowadzenie

Cystocela, czyli obniżenie pęcherza moczowego i przedniej ściany pochwy, jest najczęstszą formą obniżenia narządów miednicy mniejszej [1]. Jest to również defekt o największej częstości nawrotów po leczeniu operacyjnym [2]. Defekt apikalny jest zdefiniowany jako obniżenie szyjki macicy lub kikuta pochwy po wykonanej histerektomii. Częstość występowania defektu apikalnego nie jest dokładnie znana, zależy od analizowanej populacji kobiet i zastosowanych metod badawczych.

Stopień obniżenia pęcherza moczowego oraz innych narządów miednicy mniejszej jest opisywany przy użyciu systemu Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) [3]. Podział ten wyróżnia następujące stopnie:

- stopień 0 – bez obniżenia;
- stopień 1 – część prowadząca obniżenie więcej niż 1 cm ponad strzępkami błony dziewiczej;
- stopień 2 – część prowadząca obniżenie pomiędzy 1 cm powyżej, a 1 cm poniżej strzępków błony dziewiczej;
- stopień 3 – część prowadząca obniżenie więcej niż 1 cm poniżej strzępków błony dziewiczej, ale nie więcej niż 2 cm mniej, niż całkowita długość pochwy w cm;
- stopień 4 – wypadanie na długości całej pochwy.

Skala POP-Q jest najczęściej stosowana w badaniach naukowych i literaturze fachowej dotyczącej obniżenia narządów miednicy mniejszej, nie określa ona jednak rodzaju uszkodzonych struktur, a jedynie stopień nasilenia defektu.

Ze względów praktycznych podczas planowania leczenia operacyjnego stosuje się częściej podział kliniczny według DeLancey.

Klasyfikuje on następujące poziomy defektów w miednicy mniejszej:

- poziom I – uszkodzenie w obrębie więzadeł krzyżowo-macicznych, obszar enterocele, obniżenie macicy, szyjki macicy lub kikut pochwy;
- poziom II – uszkodzenie powięzi pęcherzowo-pochwowej lub odbytniczopochwowej, obszar cysto- i rectocele;
- poziomie III – uszkodzenie struktur więzadłowych podtrzymujących cewkę moczową, obszar uretrocele.

W obrębie przedniego poziomu II wyróżnia się uszkodzenie środkowe powięzi pęcherzowo-pochwowej, charakteryzujące się gładką ścianą cystocele, oraz uszkodzenie boczne powięzi pęcherzowo-pochwowej z zachowaniem marszczek pochwy (*rugae vaginales*) [4].

Częstość nawrotów po leczeniu operacyjnym obniżenia narządów miednicy mniejszej poprzez plastykę przedniej ściany pochwy, gdzie do rekonstrukcji używa się własnej tkanki (powięzi pęcherzowo-pochwowej), wynosi 30% po roku obserwacji, a są również prace raportujące około 50% nawrotów. Fakt ten nie pozwala na traktowanie plastyki przedniej jako głównej metody leczenia cystocele [17].

Autorzy niniejszego opracowania są zdania, że wysoka liczba nawrotów wynika prawdopodobnie nie tyle z niedoskonałości samej techniki operacyjnej, ile przede wszystkim z nieprawidłowej kwalifikacji pacjentek do leczenia operacyjnego. Kwalifikacja do leczenia operacyjnego powinna uwzględniać zarówno nasilenie defektu (skala POP-Q), jak i miejsce uszkodzenia (podział kliniczny według DeLancey). Dzięki takiemu kompleksowemu podejściu terapia staje się leczeniem przyczynowym, a nie jedynie objawowym.

W niniejszej pracy Autorzy proponują technikę badania uroginekologicznego z zastosowaniem skali POP-Q oraz zmodyfikowanego podziału klinicznego według DeLancey, uwzględniającą udział defektu na poziomie I w obniżeniu narządów miednicy mniejszej na poziomie II. Uwzględnienie defektu apikalnego w sposób znaczący wpływa na decyzje kliniczne, ponieważ zmienia wybór metody operacyjnej w leczeniu obniżenia narządów miednicy mniejszej na metodę ukierunkowaną na naprawę anatomicznej przyczyny danego defektu, a nie jego prezentacji klinicznej.

Zauważono, że defekt na poziomie I koreluje często z obniżeniem pęcherza moczowego widocznym jako cystocele, a operacja naprawcza w zakresie defektu na poziomie I powoduje zmniejszenie dolegliwości związanych z pęcherzem nadaktywnym u 1/3 pacjentek [4]. Ponadto wybór techniki operacyjnej ukierunkowanej na leczenie defektu, a nie prezentacji klinicznej zmniejsza częstość nawrotów do 3,7% w dwuletnim okresie obserwacji.

Często stosowaną w Polsce metodą leczenia defektu na poziomie I według DeLancey jest histerektomia z plastyką pochwy lub bez. Wydaje się, że takie podejście nie ma w dzisiejszych czasach uzasadnienia. Część operatorów zawiesza kikut pochwy do więzadła krzyżowo-kolcowego, zazwyczaj jedno-

stronnie. Stosuje się również operacje brzuszne z mocowaniem przy pomocy siatek polipropylenowych, które przymocowywane są do promontorium bądź na wysokości S2/S3 do bocznej krawędzi więzadła podłużnego przedniego na kości krzyżowej. Obecnie przyjętą metodą leczenia defektu na poziomie I jest cerwikosakropeksja, histerosakropeksja lub kolposakropeksja. Standardowym postępowaniem w przypadku obniżenia macicy na skutek defektu na poziomie I wydaje się laparoskopowe, nadszyjkowe usunięcie trzonu macicy z jednoczesnym zawieszeniem szyjki do kości krzyżowej na wysokości S2/S3 lub do promontorium [2,5,6].

Proponowana w niniejszej pracy metoda badania uroginekologicznego u pacjentek z obniżeniem narządów miednicy mniejszej pozwala na dokładne zidentyfikowanie przyczyny defektu, co umożliwi przeprowadzanie operacji dedykowanych konkretnemu defektowi. Można oczekiwać, że da to lepsze rezultaty w prospektywnej ocenie wyników leczenia. Często nieprawidłowo przeprowadzane badania uroginekologiczne – i idąca za tym błędna kwalifikacja pacjentek do dalszego leczenia operacyjnego zaburzeń statyki – wskazują na potrzebę stworzenia wystandaryzowanej techniki badania.

Material i metody

Grupa badana

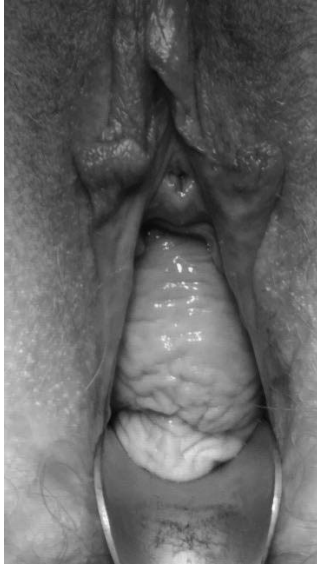
W pilotażowym badaniu z zastosowaniem opisywanej poniżej techniki oceny uroginekologicznej wzięło udział 96 pacjentek Oddziału Klinicznego Ginekologii i Uroginekologii (Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego), które zgłaszały się celem kwalifikacji do leczenia z powodu objawowego obniżenia narządów miednicy mniejszej w latach 2015–2017. Wiek pacjentek wynosił od 20 do 87 lat (średnio $54,6 \pm 3,2$), liczba porodów od 0 do 10 (średnio 2), BMI wynosiło od 19 do 35 (średnio 25).

Metoda badania uroginekologicznego

W celu przeprowadzenia badania uroginekologicznego proponowaną techniką pacjentka ułożona jest na fotelu ginekologicznym w pozycji litotomijnej przy średnio wypełnionym pęcherzu moczowym (około 200 ml). Badanie rozpoczyna się oceną sromu i krocza w spoczynku i podczas parcia. Następnie, używając wziernika dwułyżkowego Kristellera, ocenia się kolejno:

- przy użyciu tylnej łyżki – kompartment przedni, poziom II – badanie cystocele i poziom III w zakresie uretrocele;
- przy użyciu przedniej łyżki – kompartment tylny, poziom II – badanie rekto- lub enterocele;
- przy użyciu obu łyżek – kompartment środkowy – badanie defektu apikalnego.

W przypadku stwierdzenia cystocele należy dodatkowo ocenić rodzaj uszkodzenia, które może prezentować się jako boczne lub środkowe. Dla cystocele z uszkodzeniem bocznym, gdzie powięź pęcherzowo-pochwowa ulega jedno- lub obustronnemu oderwaniu od kości łonowej, charakterystyczne jest zachowanie marszczek pochwy (*rugae vaginales*), podczas gdy w przypadku cystocele z defektem centralnym marszczek nie stwierdza się.



Rycina 1. Defekt boczny, w którym doszło do oderwania powięzi pęcherzowo-pochwowej od kości łonowych



Rycina 2. Defekt centralny, w którym rozciągnięciu uległa powięź pęcherzowo-pochwowa pod pęcherzem moczowym

Następnie, po wprowadzeniu obydwu łyżek wziernika, które podczas parcia pacjentki powoli wysuwa się z pochwy, ocenia się położenie punktu referencyjnego dla poziomu I. Jako punkt referencyjny autorzy ustalili kikut pochwy w przypadku pacjentek po histerektomii lub granicę sklepień przedniego i tylnego pochwy z częścią pochwową szyjki macicy. Ten sposób pozwala ocenić defekt na poziomie I.

W przypadku stwierdzenia defektu na poziomie I konieczne jest wprowadzenie łyżki tylnej wziernika, która reponuje prowadzącą część obniżenia spowodowaną tym defektem. Po zniwelowaniu defektu na poziomie pierwszym konieczna jest ocena ewentualnych zmian prezentacji w cystocele. Możliwe jest jego całkowite zaniknięcie, jeżeli przyczyną cystocele jest izolowany defekt na

poziomie I, lub jego zmniejszenie, jeżeli przyczyną powstania cystocele jest defekt mieszany na poziomie I i II. Defekt na poziomie III, zazwyczaj słabo wyrażony anatomicznie, a skutkujący zaburzeniami mechanizmu zamykania cewki moczowej, nie był przedmiotem analizy tego badania.

Badanie uroginekologiczne uzupełniono sonografią transwaginalną z zastosowaniem dodatkowo metod znanych w piśmiennictwie anglosaskim jako *pelvic floor sonography* i *introitus sonography* [14]. Metody ultrasonograficzne w uroginekologii są dobrze opisane i stosowane w proponowanej metodzie badania głównie celem uzupełnienia oceny defektu poziomu II.

W ocenie obniżenia znajduje zatem zastosowanie skala POP-Q do oceny stopnia obniżenia części przodu, z jednoczesnym użyciem zmodyfikowanej skali DeLancey, która podaje lokalizację defektu. W dokumentacji badania uroginekologicznego należy uwzględnić wszystkie poziomy z użyciem skali POP-Q i zmodyfikowanej skali DeLancey.

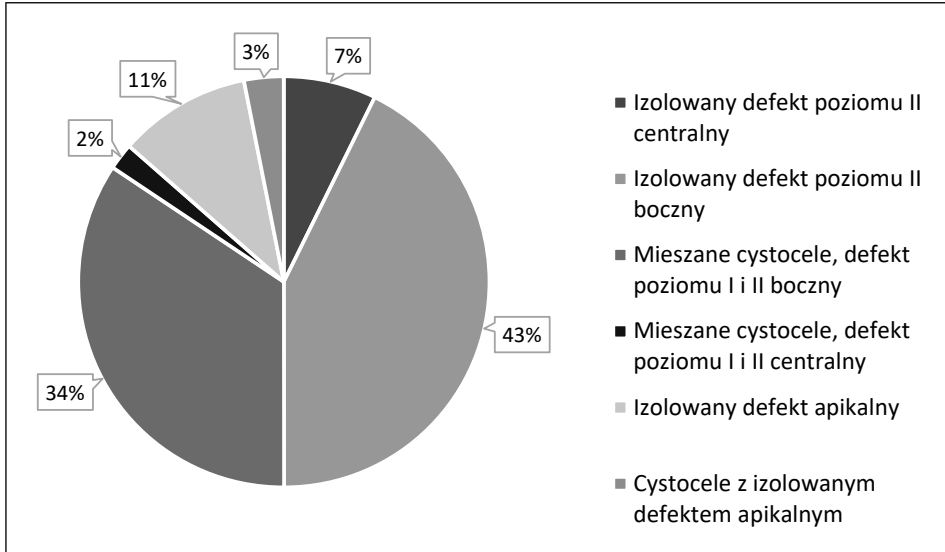
Wyniki

Tabela 1. Częstość poszczególnych rodzajów obniżenia narządów dna miednicy mniejszej u kobiet (grupa badana: pacjentki Oddziału Klinicznego Ginekologii i Uroginekologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, n=96)

Rodzaj obniżenia	Częstość występowania	Cystocele centralne	Cystocele lateralne
Izolowany defekt apikalny	10,42%	–	–
Cystocele	50%	14,58%	85,42%
Cystocele mieszane	36,46%	5,72%	94,28%
Cystocele z defektem apikalnym	3,12%	–	–

W grupie badanej u 10 pacjentek (10,42%, $p < 0,05$) stwierdzono izolowany defekt apikalny (defekt poziomu I). Cystocele, czyli obniżenie pęcherza spowodowane uszkodzeniem powięzi pęcherzowo-pochwowej stwierdzono u 48 pacjentek (50%, $p < 0,05$). U 7 pacjentek (7,29%, $p < 0,05$) stwierdzono cystocele z defektem środkowym, a u 41 pacjentek (42,7%, $p < 0,05$) – z defektem bocznym. Cystocele z defektem środkowym występuje zatem u 14,58% procent pacjentek z cystocele, a cystocele z defektem bocznym u 85,42% pacjentek. Mieszane cystocele spowodowane współistniejącym defektem na poziomie I i II stwierdzono u 35 badanych osób (36,46%, $p < 0,05$), przy czym w tej grupie defekt boczny na poziomie II stwierdzono u 33 osób (34,37%, $p < 0,05$), a mieszane cystocele z defektem środkowym na poziomie II – tylko u 2 osób (2,08% $p < 0,05$). Zatem

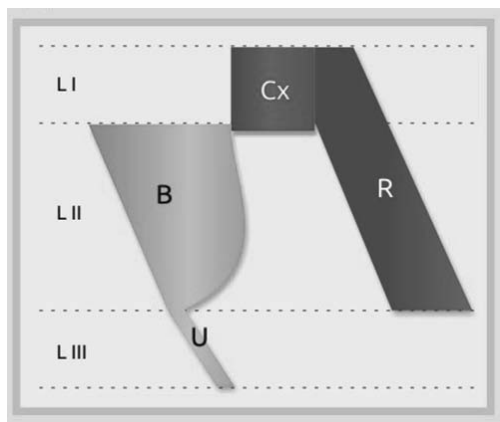
u pacjentek z cystocele spowodowanym współistniejącym defektem na poziomie I i II, aż w 94,28% ($p < 0,05$) przypadków występował defekt boczny w obrębie poziomu II. Cystocele uwarunkowane wyłącznie defektem apikalnym wystąpiło u 3 pacjentek (3,12%, $p < 0,05$) (Ryc. 3).



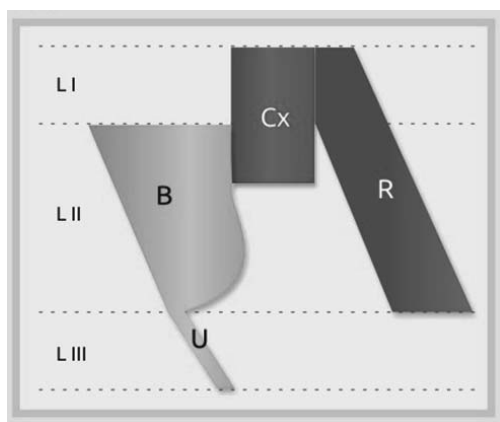
Rycina 3. Częstość poszczególnych rodzajów obniżenia narządów miednicy mniejszej w badanej grupie kobiet

Technika badania uroginekologicznego proponowana przez autorów umożliwia podział na cystocele uwarunkowane izolowanym defektem apikalnym (poziom I), cystocele uwarunkowane izolowanym defektem na poziomie II (z defektem bocznym lub środkowym) oraz cystocele z defektem mieszanym na poziomie I i II. Taki sposób badania pozwala zróżnicować trzy główne rodzaje cystocele:

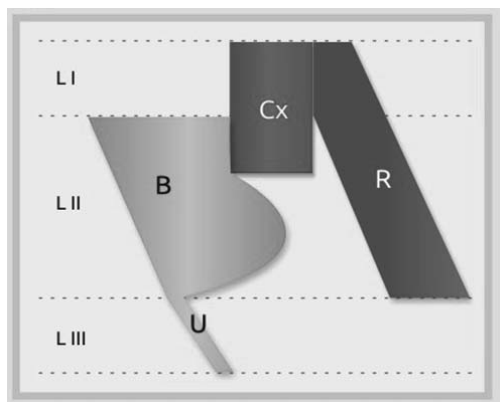
1. cystocele z izolowanym defektem na poziomie II – tylko defekt środkowy lub boczny;
2. cystocele z izolowanym defektem na poziomie I – tylko defekt apikalny,
3. cystocele z defektem mieszanym (defekt apikalny w połączeniu z defektem środkowym lub bocznym na poziomie II).



Rycina 4. Cystocela z defektem na poziomie II



Rycina 5. Cystocela z defektem apikalnym



Rycina 6. Cystocela z defektem mieszanym

Dyskusja

Grupa pacjentek, u których główną przyczyną dolegliwości jest izolowany defekt na poziomie I (który w pobieżnym badaniu ginekologicznym może wyglądać identycznie jak defekt na poziomie II), nie odniesie korzyści z leczenia techniką operacyjną ukierunkowaną na naprawę defektu na poziomie II. Niestety często w takich przypadkach stosowana jest plastyka przedniej ściany pochwy, czyli operacja dedykowana defektom środkowym w obrębie powięzi pęcherzowo-pochwowej. Oznacza to, że nie jest to w przypadku tej grupy pacjentek leczenie przyczynowe i nie zapewni ono długoterminowej poprawy. Także obniżenie macicy będące skutkiem uszkodzenia aparatu więzadłowego na poziomie I nie może być skutecznie leczone poprzez histerektomię. Usunięcie macicy nie naprawia uszkodzonych więzadeł krzyżowo-maciczy i w krótkim czasie można oczekiwać obniżenia lub wypadania szczytu pochwy.

Wydaje się, że wysoki poziom nawrotów, szczególnie po operacjach z dostępu pochwowego, takich jak plastyka przednia, gdzie odsetek udanych operacji oscyluje w granicach 30–70% [16,17], spowodowany może być niedostatecznym uwzględnieniem defektu apikalnego oraz brakiem różnicowania defektów bocznych i środkowych w obrębie poziomu II w kompartmentcie przednim w procesie planowania operacji. Niska skuteczność plastyki przedniej nie może dziwić, skoro tylko u około 7% pacjentek stwierdzono cystocele z defektem środkowym, a 2% pacjentek miało cystocele mieszane z łączonym defektem apikalnym oraz defektem środkowym na poziomie II. Mimo iż wielu autorów zauważa wysoką korelację defektu apikalnego z cystocele lub zmniejszenie cystocele po korekcji defektu apikalnego, to obserwacja ta niezmiernie rzadko zostaje wykorzystana w procesie planowania leczenia operacyjnego. W obszarze zainteresowań wielu badaczy znajduje się cystocele, które po korekcji defektu na poziomie I nie wymaga korekcji defektu na poziomie II. Wydaje się, że liczba nawrotów cystocele jest zdecydowanie większa w przypadku braku pierwotnej podpory na poziomie I.

Rooney i wsp. wykazali, że większość przypadków obniżenia przedniej ściany pochwy skorelowana jest ściśle z obniżeniem szczytu pochwy, czyli defektem apikalnym [8]. Ta grupa pacjentek nie odniesie korzyści z leczenia operacyjnego techniką naprawiającą defekt na poziomie II.

Także inni badacze analizujący procedury operacyjne w zakresie naprawy dna miednicy doszli do wniosku, że występowanie defektu apikalnego jest mocno skorelowane z obniżeniem przedniej ściany pochwy oraz średnio – z obniżeniem tylnej ściany pochwy. Ich zdaniem większość obniżzeń przedniej ściany pochwy wymaga korekcji w zakresie defektu apikalnego [8,10]. Jest to zgodne z obserwacją autorów niniejszego opracowania. W przedstawionym badaniu u około 50% pacjentek z obniżeniem narządów miednicy mniejszej wykazany został udział defektu apikalnego w powstaniu obniżenia. U tych pacjentek nieodzowna jest naprawa defektu na poziomie I. Uwzględnienie defektu apikalnego

w planowaniu operacji prawdopodobnie pozwoli w przyszłości znacznie ograniczyć liczbę wznów.

Także Hsu i wsp. wykazali, że cystocele w około 77% przypadków wynika z istnienia defektu apikalnego, co tylko potwierdza, że musi on być brany pod uwagę podczas planowania zabiegów korygujących obniżenie narządów miednicy mniejszej [11]. Różnice rozkładu defektów w porównaniu z badaniem własnym mogą wynikać z doboru grup badawczych w obrębie różnych regionów geograficznych. Różnice te uwarunkowane mogą być zarówno innym stylem życia, jak i czynnikami genetycznymi. Z kolei Wu i wsp. udowodnili, że u pacjentek z obniżeniem narządów miednicy mniejszej, które zostały zoperowane bez korekcji defektu apikalnego, wykonywano ponownie więcej korekcji w obrębie przedniego kompartmentu, co wynikało zdaniem autorów z nierozpoznanie defektu apikalnego jako czynnika etiologicznego obniżenia przedniego kompartmentu [13].

Często stosowaną w Polsce i Europie metodą z wyboru przy obniżeniu lub wypadaniu macicy jest histerektomia, która nie jest sposobem leczenia defektu apikalnego, gdyż tegoż defektu nie niweluje [12]. Co więcej, w trakcie histerektomii dochodzi do odcięcia więzadeł krzyżowo-maciczy, co może stanowić jatrogenne podłoże do powstania obniżenia lub wypadania kikuta pochwy w przyszłości.

U pacjentek z defektem na poziomie I autorzy proponują techniki operacyjne bazujące na fiksacji macicy (szyjki macicy lub kikuta pochwy u pacjentek po histerektomii) do kości miednicy. Metody takie jak histerosakropeksja, cerwikosakropeksja czy kolpopeksja wykonywane mogą być techniką laparoskopową lub drogą laparotomii. W operacjach przezpochwowych stosować można alternatywnie fiksację krzyżowo-kolcową. Wybór odpowiedniej metody operacyjnej zależy w dużej mierze także od innych niż sam defekt czynników, takich jak wiek pacjentki, inne obciążenia czy możliwości ośrodka, w którym wykonywana jest operacja. W przypadku izolowanego defektu na poziomie II istotne w wyborze techniki operacyjnej jest różnicowanie defektu środkowego i bocznego. Tylko w przypadku defektu środkowego wskazana jest plastyka przednia. W przypadku defektu bocznego stosowane są plastyki z użyciem materiału alloplastycznego u pacjentek pomenopauzalnych oraz tzw. naprawa boczna (lateral repair) u przedmenopauzalnych. W przypadku defektów na poziomie I i II należy stosować techniki łączone w zależności od stopnia nasilenia występujących defektów. Biorąc pod uwagę przytoczone fakty, wydaje się, że proponowany przez autorów system oceny obniżenia narządów miednicy mniejszej, a w szczególności cystocele, może stanowić narzędzie umożliwiające przyczynowe planowanie leczenia operacyjnego.

Można mieć nadzieję, iż takie podejście wpłynie na zmniejszenie liczby wznów w przyszłości. Autorzy widzą konieczność przeprowadzenia prospektywnych badań analizujących wznowy po operacjach naprawczych, do których wskazania określano by, korzystając z proponowanego systemu badania uroginekologicznego.

Konieczność uwzględniania defektu apikalnego w planowaniu zabiegów operacyjnych i zasadność jego naprawy wykazało również badanie Kantartzisa i wsp. [9]. Porównano 1358 operacji z korekcją defektu apikalnego w odniesieniu do 2465 wykonanych histerektomii w przypadku wypadania narządu rodnego. Stwierdzono, że przypadki bez pierwotnej korekcji defektu apikalnego korelowały częściej z korekcją cystocele (23,8% vs 9,4%, $p < 0,001$) za to rzadziej z korekcją rectocele (3,4% vs 12,2%, $p < 0,001$) oraz kombinowaną korekcją recto- i cystocele (16,4% vs 25,6%, $p < 0,001$).

Kolejny argument to około 30-procentowe ryzyko obniżenia narządów miednicy mniejszej, a szczególnie pęcherza po wykonaniu histerektomii. Z tego względu uzasadnione wydaje się wszycie więzadeł krzyżowo-maciczkowych bocznie w kikut pochwy podczas histerektomii w celu zachowania funkcji aparatu więzadłowego na poziomie I według DeLancey. Także inni autorzy podkreślają rolę podpory szczytu pochwy dla przedniej ściany pochwy poprzez struktury więzadłowe łączące szyjkę z kośćmi miednicy [8].

Dietz i wsp. stwierdzili natomiast, że histeropeksja jest skuteczną terapią w przypadku obniżenia macicy. Liczba nawrotów jest niewielka, a współistniejące cystocele najczęściej nie wymaga dalszej interwencji [10]. Warto zaznaczyć, że celem leczenia jest zlikwidowanie objawów i przywrócenie prawidłowej funkcji miednicy mniejszej i jej narządów. Nie musi to być jednoznaczne z przywróceniem idealnej anatomii narządów (czyli stopnia 0 w skali POP-Q).

Zdaniem autorów w celu poprawienia skuteczności terapii operacyjnej konieczne jest uwzględnianie defektu apikalnego podczas planowania leczenia. Należy również w szerszych badaniach epidemiologicznych określić częstość występowania poszczególnych defektów według zmodyfikowanego podziału DeLancey oraz rozwinąć metody obrazowania defektu apikalnego, w szczególności ultrasonografii i rezonansu magnetycznego. Zdaniem Tunna i wsp. sonografia ma jednak ograniczone znaczenie w ocenie defektu apikalnego [14], natomiast Summers i wsp. zwrócili uwagę na wykazaną w badaniu MR wysoką korelację wypadania przedniego kompartymentu z utratą podpory apikalnej ($r=0,73$) [15].

Wnioski

Opisany sposób badania z jednoczesnym zastosowaniem skali POP-Q i zmodyfikowanej skali DeLancey do opisu defektu bądź jego braku na poziomie I do III jest narzędziem umożliwiającym wystandaryzowaną ocenę obniżenia narządów miednicy mniejszej.

Wyniki tego pilotażowego badania wskazują na niebagatelny udział defektu apikalnego w nieprawidłowościach statyki narządów miednicy mniejszej u kobiet. Jego nieuwzględnienie podczas kwalifikacji do operacji skazuje dużą grupę pacjentek na nieefektywne leczenie.

Bibliografia

1. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. *Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity*. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186(6): 1160–1166.
2. Shull BL, Bachofen C, Coates KW, et al. *A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments*. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183(6): 1365–1373.
3. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al. *The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction*. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175(1): 10–17.
4. Morgan DM, Lewicky-Gaupp C, Dunn RL, et al. *Factors associated with urge urinary incontinence after surgery for stress urinary incontinence*. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2011; 17(3): 120–124.
5. Park AJ, Paraiso MF. *Surgical management of uterine prolapse*. Minerva Ginecol. 2008; 60(6): 493–507.
6. Vellucci F, Regini C, Barbanti, et al. *Pelvic floor evaluation with transperineal ultrasound: a new approach*. Minerva Ginecol. 2017; 10.23736/S0026-4784.17.04121-1.
7. DeLancey JOL. *Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy*. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1717–1724.
8. Rooney K, Kenton K, Mueller ER, et al. *Advanced anterior vaginal wall prolapse is highly correlated with apical prolapse*. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195(6): 1837–1840.
9. Kantartzis KL, Turner LC, Shepherd JP, et al. *Apical support at the time of hysterectomy for uterovaginal prolapse*. Int Urogynecol J. 2015; 26(2): 207–212.
10. Dietz V, de Jong J, Huisman M, et al. *The effectiveness of the sacrospinous hysteropexy for the primary treatment of uterovaginal prolapse*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18(11): 1271–1276.
11. Hsu Y, Chen L, Summers A, et al. *Anterior vaginal wall length and degree of anterior compartment prolapse seen on dynamic MRI*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008; 19(1): 137–142.
12. Walters MD, Ridgeway BM. *Surgical treatment of vaginal apex prolapse*. Obstet Gynecol. 2013; 121(2 Part 1): 354–374.
13. Wu JM, Kawasaki A, Hundley AF, et al. *Predicting the number of women who will undergo incontinence and prolapse surgery, 2010 to 2050*. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(3): 230.e1–230.e5; 10.1016/j.ajog.2011.03.046.
14. Tunn R, Albrich S, Beilecke K, et al. *Interdisciplinary S2k Guideline: Sonography in Urogynecology*. Short version: AWMF Registry Number 015/055; *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Sonografie im Rahmen der urogynäkologischen Diagnostik*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74(12): 1093–1098.
15. Summers A, Winkel LA, Hussain HK, et al. *The relationship between anterior and apical compartment support*. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194: 1438–1443.
16. Houman J, Weinberger JM, Eilber KS. *Native tissue repairs for pelvic organ prolapse*. Curr Urol Rep. 2017; 10.1007/s11934-017-0648-0.
17. Dietz HP, Hankins KJ, Wong V. *The natural history of cystocele recurrence*. Int Urogynecol J. 2014; 25(8): 1053–1057

The role of the apical defect in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: cystocele with apical defect

Abstract

Introduction: In urogynecology, both in subject literature and in clinical work, different systems for the assessment of pelvic organ prolapse are used. The lack of standardization causes difficulties in treatment planning and in the evaluation of the effectiveness of applied surgical methods. The most commonly used scale is the POP-Q System which describes the severity of the prolapse without taking the type of defect into account. On the other hand, the clinical classification by DeLancey defines the type of defect but does not take its severity into account. The latter classification system also does not include cystocele with apical defect.

Material and methods: The authors examined 96 patients presenting for advice of treatment due to symptomatic pelvic floor disease. A new, standardized method of urogynecological examination was implemented. The evaluation included the type of defect and its severity at all three pelvic floor levels.

Results: This method of examination allowed the identification of both already known cystocele with middle and lateral defects, as well as not yet described cystocele with apical and mixed defects.

Conclusions: The authors propose a new, standardized method of urogynecological examination which assumes the simultaneous application of the POP-Q System and the modified classification of lower pelvic organ prolapse by DeLancey which also describes the impact of level I defects (apical defects) on level II prolapse. It seems that this approach allows for more effective planning of urogynecological procedures, while reducing the rate of recurrence.

Key words: urogynecological diseases; pelvic organ prolapse; apical defect, cystocele

Agnieszka Cierniak¹, Anna Łabno¹, Marek Winiarski², Marcin Dembiński², Piotr Budzyński², Małgorzata Kalemba-Drożdż³

1. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Zakład Biochemii Ogólnej
2. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Wydział Lekarski,
Klinika Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej i Nowotworów Tkanek Miękkich
3. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zakład Biochemii

**WPŁYW KURKUMINY
NA USZKODZENIA DNA INDUKOWANE
MUTAGENNYM SKŁADNIKIEM ŻYWNOŚCI
(HETEROCYKLICZNĄ AMINĄ AROMATYCZNĄ)
W LIMFOCYTACH PACJENTÓW
Z NOWOTWOREM JELITA GRUBEGO**

Autor korespondencyjny:

Agnieszka Cierniak, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Zakład Biochemii Ogólnej,
ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków
e-mail: kainreic@poczta.onet.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Żywność zawiera potencjalnie mutagenne substancje, takie jak PhIP, heterocykliczna amina aromatyczna powstająca podczas obróbki cieplnej mięsa, jak również substancje mogące działać w sposób ochronny poprzez m.in. modulowanie odpowiedzi antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej, jak np. kurkumina, która jest obecna w kurkumie i mieszance curry.

Materiał i metody: W przedstawionych badaniach analizowano rolę PhIP i kurkuminy na uszkodzenia DNA w limfocytach izolowanych z krwi pacjentów z rakiem jelita gru-

bego. Limfocyty osób z rakiem jelita grubego (10 pacjentów) oraz zdrowych (kontrola, 6 osób) traktowano PhIP i/lub kurkumina, następnie poziom uszkodzeń DNA porównano metodą kometową.

Wyniki: Wstępne wyniki sugerują, że limfocyty chorych na nowotwór jelita grubego mają większe podstawowe uszkodzenia DNA niż te od osób zdrowych. Uszkodzenia wywołwane PhIP są liniowo zależne od zastosowanej dawki i mogą być zredukowane w obecności kurkuminy (zwłaszcza w stężeniu do 5 μM).

Wnioski: Dane wskazują, że kurkumina może wywierać działanie ochronne przed uszkodzeniami DNA indukowanymi mutagenem obecnym w żywności.

Słowa kluczowe: kurkumina, uszkodzenia DNA, PhIP, rak jelita grubego, chemoprewencja

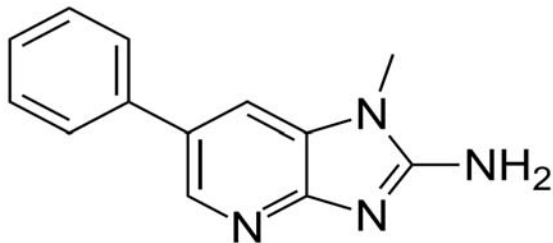
Wprowadzenie

Nowotwór jelita grubego

We współczesnym świecie choroby nowotworowe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów nie tylko w krajach rozwiniętych, ale również rozwijających się [1]. Szacunkowo jedynie 5–10% nowotworów wynika z dziedziczonych wad genetycznych [2]. Większy udział w rozwoju nowotworów mają: dieta (15–35%), palenie tytoniu (25–30%) oraz spożycie alkoholu (1–6%) [3], które są czynnikami modyfikowalnymi.

Przykładem nowotworu, w którym wpływ diety na etiologię jest szczególnie istotny, jest rak jelita grubego, nowotwór rozwijający się w okrężnicy lub odbytnicy. Przyczyną tej zależności jest obecność powtarzalnego, bezpośrednio narażenia komórek jelita na toksyczne substancje pochodzące z pożywienia. Szacuje się, że w przypadku tej choroby około 70% przypadków można by uniknąć dzięki modyfikacjom diety [4]. Zaobserwowano zwiększoną mutagenność stolca osób, które stosują dietę bogatą w tłuszcze nasycone i ubogą w błonnik w porównaniu do wegetarian [5]. W USA choroba ta jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem oraz trzecim powodującym największą śmiertelność [6]. Dane epidemiologiczne w Polsce wskazują, że sytuacja jest jeszcze gorsza, ponieważ rak jelita grubego występuje na drugim miejscu pod względem zgonów spowodowanych nowotworem [7]. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że ogólne wysokie spożycie mięsa, zwłaszcza czerwonego, a także przetworów mięsnych zwiększa ryzyko raka okrężnicy i odbytnicy [8–10]. Na podstawie analizy dostępnych danych, w 2007 r. World Cancer Research Fund zalecił spożywanie nie więcej niż 300 g nieprzetworzonego, czerwonego mięsa (wołowiny, wieprzowiny, koziego, jagnięciny) tygodniowo [4]. World Health Organisation klasyfikuje zaś spożycie dużej ilości mięsa jako „prawdopodobną” przyczynę zwiększenia zapadalności na chorobę nowotworową jelita grubego. Podobnie w Polsce zalecenia Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie zachęcają do ograniczenia spożycia mięsa (zwłaszcza czerwonego) i przetworzonych produktów mięsnych do 0,5 kg tygodniowo [11].

Badania wskazują, że zależność pomiędzy spożyciem mięsa a ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego może być związana z samym procesem jego przygotowania, ponieważ wyższe ryzyko raka jelita grubego obserwuje się u osób, które spożywają mięso poddane obróbce cieplnej w wysokiej temperaturze przez dłuższy czas [12]. Sugeruje to rolę substancji powstających m.in. podczas grillowania lub smażenia, takich jak HCA – heterocykliczne aminy aromatyczne, do których należy PhIP (2-amino-1-metylo-6-fenylimidazo[4,5-b]pirydyna) (Ryc. 1) [13].



Rycina 1. Struktura PhIP

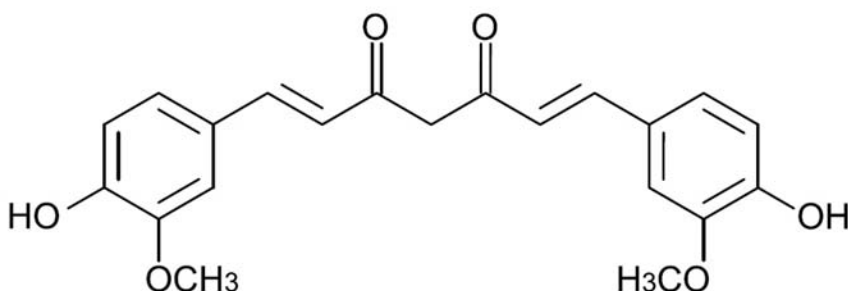
Podczas traktowania mięsa, produktów mięsnych oraz ryb wysoką temperaturą, pomiędzy cukrami, kreatyną oraz aminokwasami dochodzi do reakcji, w wyniku której powstaje PhIP i inne HCA [14]. Ilość powstałego PhIP zależy od typu żywności, a także sposobu, temperatury i czasu obróbki [15]. Ilość powstających HCA szacuje się na 10,89 ng na 1 g mięsa poddanego obróbce termicznej w temperaturze 195°C [16]. W znacznie mniejszych ilościach HCA występują także w zanieczyszczeniach środowiska i dymie tytoniowym [17]. Istnieje wiele doniesień o wpływie obecnego w diecie PhIP na zwiększenie częstości występowania ludzkiego gruczolaka jelita grubego [18], raka nerki [19], odbytnicy [20] oraz przetyku [21]. PhIP w formie natywnej, dostarczanej wraz z pożywieniem, nie wywiera efektu nowotworowego. Jednak metabolizm tej substancji, jakiemu ulega ona w ludzkim organizmie, wpływa na zwiększenie jej toksyczności. Pierwszą reakcją biotransformacji PhIP jest hydroksylacja przeprowadzana przez enzymy z rodziny cytochromu P450 (CYP450) [22]. W przypadku PhIP metabolizm zachodzi głównie w wyniku działalności CYP1A2 w wątrobie oraz CYP1A1/CYP1B1 w innych tkankach. Powstaje N-hydroksypochozna, która może ulegać dalszym przemianom, prowadzącym do detoksykacji, lub – wprost przeciwnie – do aktywacji. Sprzężenie z glukuronianem za pomocą enzymów z grupy UGT (UDP-glukuronylotransferaz) lub redukcja pod wpływem NADPH-reduktazy skutkuje detoksykacją, natomiast reakcja enzymów z grup SULF (sulfotransferaz) oraz NAT (N-acetylotransferaz) prowadzi do powstania odpowiednio N-sulfonyloksy-PhIP oraz N-acetoksy-PhIP, które są związkami bardzo reaktywnymi, toksycznymi, tworzącymi addukty z DNA, które nieusunięte mogą

prowadzić do upośledzenia procesu replikacji, mutacji punktowych i aberracji chromosomowych [22].

Można próbować ograniczyć ilość spożywanego PhIP poprzez zmianę nawyków kulinarnych, trudno jest jednak wyeliminować go całkowicie. Na szczęście dieta może obfitować również w związki o przeciwnym, dobroczynnym działaniu, określane jako nutraceutyki. Są to substancje, które mogą wykazywać działanie lecznicze lub zapobiegające rozwojowi choroby. Do nutraceutyków zaliczamy obecnie wiele substancji, takich jak indole z roślin krzyżowych, karotenoidy marchewki, polifenole czarnej i zielonej herbaty, resweratrol z czerwonego wina czy kurkumina [23].

Kurkumina

Kurkumina ((1E,6E)-1,7-bis(4-hydroksy-3-metoksyfenylo)hepta-1,6-dien-3,5-dion) jest znana od wieków i szeroko stosowana w diecie azjatyckiej, głównie jako składnik przyprawy – kurkumy (m.in. w niezwykle popularnej w kuchni hinduskiej mieszance: curry). Chemicznie jest dwuferulometanem, należącym do grupy hydrofobowych polifenoli z grupy kurkuminoidów [24] (Ryc. 2).



Rycina 2. Struktura kurkuminy

Kurkumina została wyizolowana z kłączy ostryżu długiego – kurkumy (*Curcuma longa*), którym nadaje charakterystyczny żółty odcień [25]. Do Europy kurkuma została przywieziona w XIII wieku przez Marco Polo, zaś w tradycyjnej medycynie azjatyckiej jest stosowana jako środek będący panaceum na wiele dolegliwości. Kłącza ostryżu zawierają 3–5% kurkuminoidów, olejki eteryczne (m.in.: germakron, elmenon, zingiberen, turmeron, curlon) oraz ok. 5% żywicy. Kurkumina jest głównym pod względem ilościowym oraz znaczenia biologicznego kurkumoidem występującym w ostryżu [27], oprócz niej obecne są również: cyklokurkumina, demetoksykurkumina, bisdemetoksykurkumina. Pierwszy artykuł naukowy dotyczący właściwości farmakologicznych kurkuminy został opublikowany w 1815 r. [28]. W wielu publikacjach pojawiają się sugestie, że jej stała obecność w diecie mogłaby być skuteczna i podnosić zdolności naprawcze

DNA, jak zaobserwowano u grupy Hindusów po suplementacji kurkumina [29]. Obecnie jest powszechnie używana jako dodatek do żywności, środek koloryzujący oznaczany symbolem E100 (do barwienia produktów spożywczych, takich jak margaryna, musztarda, makarony, napoje bezalkoholowe) [26].

Kurkumina znana jest ze swoich właściwości przeciwnowotworowych [30], przeciwzapalnych [27], antyoksydacyjnych [31,32], proapoptotycznych [33], antyprogresyjnych związanych z przerzutowaniem czy angiogenezą nowotworów [34]. Komórkowym celem aktywności kurkuminy jest wiele ścieżek sygnalizacyjnych, które potencjalnie mogą stanowić mechanizm jej protekcyjnych właściwości [35].

Niestety, mimo korzystnych efektów działania kurkuminy, problem stanowi jej niska biodostępność w organizmie człowieka, spowodowana szybkim metabolizmem. Stężenia używane w badaniach *in vitro* są wielokrotnie większe niż te, które są osiągalne w warunkach fizjologicznych. Biodostępność kurkuminy jest niska z powodu słabej absorpcji przez komórki jelita i szybkiego metabolizmu zachodzącego w wątrobie [31]. Najwyższe osiągnięte w surowicy stężenie wynosiło 2 μM , przy suplementacji 8000 mg kurkuminy na dobę [36]. Jako że z kurkumina wiąże się obecnie duże nadzieje, przeprowadza się próby zwiększenia jej biodostępności. Najprostszym ze sposobów jest podawanie kurkuminy razem z piperyną, składnikiem aktywnym pieprzu. Badania wykazały, że w ten sposób można zwiększyć stężenie kurkuminy we krwi nawet 30-krotnie [37]. Równocześnie pracuje się nad nowoczesnymi i bardziej wydajnymi systemami dostarczania kurkuminy do organizmu, takimi jak nanocząsteczki, liposomy czy mikroemulsje [38].

Material i metody

Celem przedstawianych badań było określenie wpływu kurkuminy oraz mutagenu zawartego w żywności (PhIP), stosowanych osobno lub równocześnie, na uszkodzenia DNA w limfocytach pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem jelita grubego, dla których kontrolę stanowiły limfocyty zdrowych osób.

Izolacja limfocytów

Krew żylna została pobrana od pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem jelita grubego w Klinice Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej i Nowotworów Tkanek Miękkich Wydziału Lekarskiego UJ. Na przeprowadzenie doświadczeń uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Etycznej nr KBET/135/B/2013. Krew będąca źródłem limfocytów kontrolnych pochodziła ze stacji krwiodawstwa w Krakowie. Pobraną krew wirowano [12 min, 1500 rpm (350 g), 4°C] w celu uzyskania osocza, po czym krew rozcieńczoną w stosunku 1:1 z PBS wirowano w gradencie gęstości [Histopaque 1077, 35 min, 1600 rpm (400 g), temp. pokojowa]. Na-

stępnie warstwa limfocytarna została dwukrotnie odwirowana w PBS bez Ca^{2+} i Mg^{2+} [10 min, 1500 rpm (350 g), 4°C]. Limfocyty zostały następnie zamrożone w -80°C w pożywce RPMI zawierającej 90% FBS (płodowej surowicy bydłowej) + 10% DMSO. Doświadczenia przeprowadzono w ciągu 2 tygodni od zamrożenia komórek.

Inkubacja komórek

Po rozmrożeniu limfocyty zawieszono w pożywce RPMI z dodatkiem 20% FBS. Następnie inkubowano je z PhIP w zakresie stężeń 0–100 μM i/lub kurkumina w zakresie stężeń 0–50 μM przez 1 godzinę w 37°C, w atmosferze 95% wilgotności i 5% CO_2 .

Badanie żywotności komórek

W celu zbadania wpływu PhIP i kurkuminy przeprowadzono różnicowe barwienie fluorescencyjne, w którym komórki żywe barwią się na kolor zielony, natomiast komórki martwe – na kolor pomarańczowy. Komórki wysiewano w ilości 2×10^4 komórek na studzienkę w płytkach 96-dółkowych i inkubowano przez 1 godzinę z PhIP w zakresie stężeń: 0–100 μM , kurkumina w zakresie stężeń 0–50 μM oraz równocześnie z 100 μM PhIP i kurkumina w zakresie stężeń 25–100 μM . Następnie komórki odwirowano, zawieszono w 30 μl PBS, po czym mieszało w stosunku 1:1 z mieszaniną diocyanu fluoresceiny w acetonie (FDA, 5 mg/ml), bromku etydyliny w PBS (EtBr, 200 $\mu\text{g/ml}$) i PBS bez Mg^{2+} i Ca^{2+} , po czym nałożono na szkiełka mikroskopowe.

Analizowano co najmniej 100 losowo wybranych komórek na szkiełku przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego (Olympus IX50). Procedurę powtórzono w trzech niezależnych eksperymentach.

Badanie uszkodzeń DNA – test kometowy

Test kometowy polega na elektroforezie pojedynczych komórek w żelu agarowym i służy do wykrywania uszkodzeń DNA na poziomie pojedynczej komórki. Po zastosowaniu alkalicznej lizy ($\text{pH} > 13$) dochodzi do usunięcia błon komórkowych, a DNA pozostaje obecny w komórkach w postaci nukleoidu. Jeśli doszło do przerwania ciągłości kwasu nukleinowego, DNA ulega rozwinięciu w wytworzonym polu elektrycznym z wytworzeniem charakterystycznego wizerunku komety [39].

Po inkubacji komórek z odczynnikami, limfocyty wirowano przez 5 min przy 1200 rpm (220 g) w 4°C i zawieszono w 30 μl PBS, do którego dodano 225 μl rozpuszczonej 0,5% agarozy LMPA (o niskiej temperaturze topnienia) w PBS bez Ca^{2+} i Mg^{2+} . Tak przygotowaną zawiesinę komórek nakładano na szkiełka podstawowe pokryte 0,5% agarozą NMPA (o normalnej temperaturze topnienia), a następnie umieszczano w buforze do lizy (2,5 M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Tris, 1% Triton X-100, 10% DMSO, $\text{pH}=10$) na co najmniej 16 godzin w 4°C.

Elektroforezę przeprowadzono przy następujących parametrach: 23 V, 300 mA, przez 30 minut, w 4°C i ciemności przez 30 minut. Preparaty zostały przepłukane trzykrotnie w buforze neutralizującym i utrwalone w metanolu (5 min). W celu wizualizacji DNA i pomiaru uszkodzeń preparaty barwiono jodkiem propidyny (2,5 µg/ml w Tris, pH=7,5). Pomiarów dokonywano przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego Olympus IX50 wyposażonego w zielony filtr oraz kamerę cyfrową (i.CAM-hrM; sensor SONY ICX), umożliwiającą analizę uszkodzeń DNA w programie Comet Assay 2.6 (Comet Plus, Theta System GmbH, Germany). Preparaty przygotowano w dwóch powtórzeniach, a z każdego analizowano 100 komórek. Program wyliczał parametry określające stopień uszkodzenia komórek, z których do dalszej analizy posłużono się % DNA zawartym w „ogonie komety”.

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej wyników testu kometowego dokonano w programie Statistica 12.0 (StatSoft Polska), używając testu ANOVA popartego analizą post-hoc Tukeya (HSD). Wyniki przedstawiono w postaci średnich grupowych, słupki błędów oznaczają 1,96 SE (błędu standardowego). Różnice przy $p < 0,05$ przyjęto za statystycznie istotne.

Wyniki

Charakterystyka badanej grupy

Limfocyty izolowano z krwi pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem jelita grubego (10 dawców), o różnym stadium choroby. Tabela 1 podsumowuje informacje uzyskane na temat dawców. Źródłem limfocytów stanowiących kontrolę byli Honorowi Dawcy Krwi (6 osób), czyli osoby zdrowe. Te dwie badane grupy określone zostały odpowiednio jako „pacjenci RJG” oraz „zdrowi dawcy”.

Wpływ PhIP oraz kurkuminy na żywotność limfocytów

Wykazano, że zarówno PhIP jak i kurkumina, stosowane niezależnie, a także równocześnie, przez 1 godzinę nie wpływają w sposób istotny statystycznie na żywotność limfocytów obu grup badawczych (test *t*-Studenta). Dane nie zostały przedstawione graficznie ze względu na jednakowy charakter wyników – żywotność na poziomie 98–99%.

Wpływ PhIP oraz kurkuminy na uszkodzenia DNA limfocytów

W limfocytach pacjentów RJG zaobserwowano znacząco wyższy poziom endogennych uszkodzeń DNA w porównaniu do limfocytów zdrowych dawców (odpowiednio 14,26% vs. 10,39%). Wyniki przedstawiono na rycinie 3.

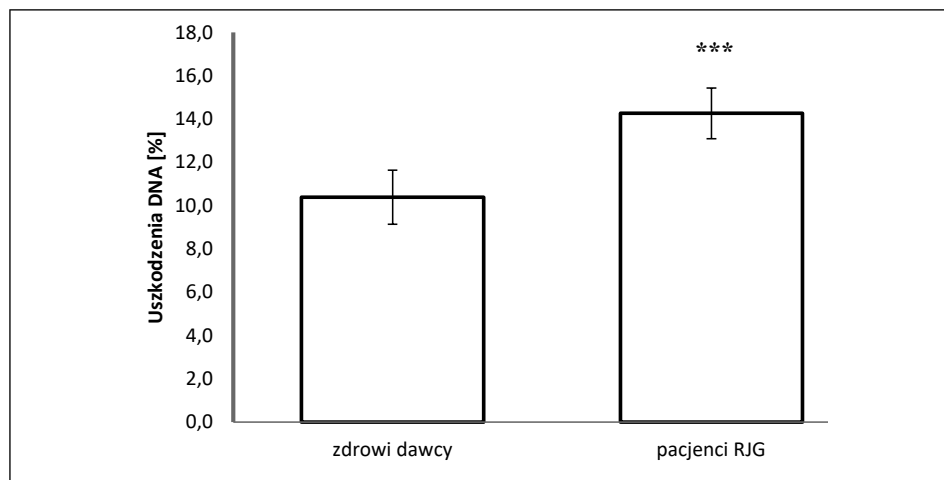
Tabela 1. Podsumowanie danych na temat pacjentów z nowotworem jelita grubego

Lp.	Wiek	Informacje o chorobie (typ nowotworu, stopień zaawansowania*)	Morfologia krwi** Ht [%] Hb [g/dl]	Leki przyjmowane przez pacjenta	Dodatkowe dane o pacjencie
1	72	Rak okrężnicy (esica), B2	Ht-28,0 Hb-9,5	insulina, atorvastatyna, benserazydodopa, indapamid	Cukrzyca t. 2, nadciśnienie, ChNS***, ch. Parkinsona
2	61	Rak okrężnicy (zstępnicza), B2	Ht-28,0 Hb-8,1	losartan potasu, atenolol	Nadciśnienie, ChNS
3	83	Rak okrężnicy (poprzecznicza), B1	Ht-23,8 Hb-7,8	indapamid, lisinopril	Nadciśnienie, hipercholesterolemia
4	78	Rak okrężnicy (esica), B1	Ht-33 Hb-12,5	peryndopryl, indapamid	Nadciśnienie, zaćma
5	62	Rak odbytnicy, B1	Ht-29,3 Hb-10,2	peryndopryl, indapamid,	Nadciśnienie
6	53	Rak okrężnicy (esica), A1	Ht-35,6 Hb-14,1	ramipryl	Nadciśnienie
7	69	Rak okrężnicy (kątnica), A1	Ht-34,5 Hb-12,3	ramipryl	Nadciśnienie
8	75	Rak okrężnicy (esica), C2	Ht-33,7 Hb-12,9	glimepiryd, chlortalidon, fumarat bisoprololu, di- chlorowoderek betahistyny	Cukrzyca t. 2, nadciśnienie, ChNS
9	62	Rak okrężnicy (kątnica), A1	Ht-34,5 Hb-12,3	ramipryl	Nadciśnienie
10	71	Rak okrężnicy (esica), B2	Ht-34,1 Hb-13,6	brak	brak

* Stopień zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji Astlera-Collera: A1 – rak nacieka błonę śluzową, bez zajęcia węzłów chłonnych; A2 – rak nacieka błonę śluzową i podsłuzową, bez zajęcia węzłów chłonnych; B1 – rak nacieka mięśniówkę właściwą, bez zajęcia węzłów chłonnych; B2 – rak nacieka całą grubość ściany jelita, bez zajęcia węzłów chłonnych; C1 – rak nacieka mięśniówkę właściwą, z zajęciem węzłów chłonnych; C2 – rak nacieka całą grubość ściany jelita, z zajęciem węzłów chłonnych;

** Ht – hematokryt, Hb – zawartość hemoglobiny w krwi pełnej;

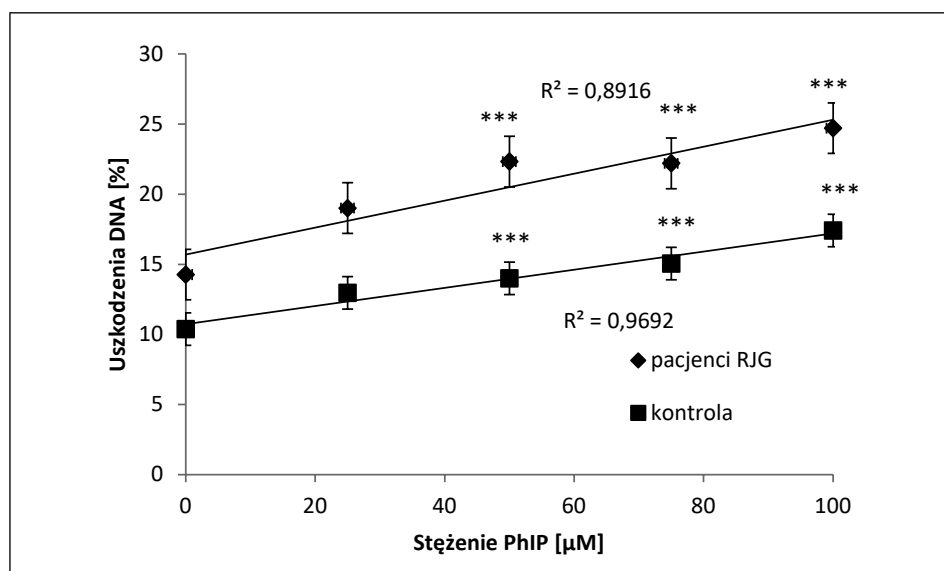
*** ChNS – choroba niedokrwienna serca.



Słupki błędów odpowiadają 1,96 SE; *** oznacza istotność statystyczną ($p < 0,001$).

Rycina 3. Porównanie uszkodzeń DNA limfocytów nietraktowanych odczynnikami u zdrowych dawców (N=6) i pacjentów RJG (N=10)

W celu zbadania wpływu PhIP na uszkodzenia DNA limfocytów obu grup badawczych traktowano je PhIP w zakresie stężeń 0–100 μM przez 1 godzinę. Po tym czasie uszkodzenia oceniono metodą kometową. Wyniki przedstawiono na rycinie 4.



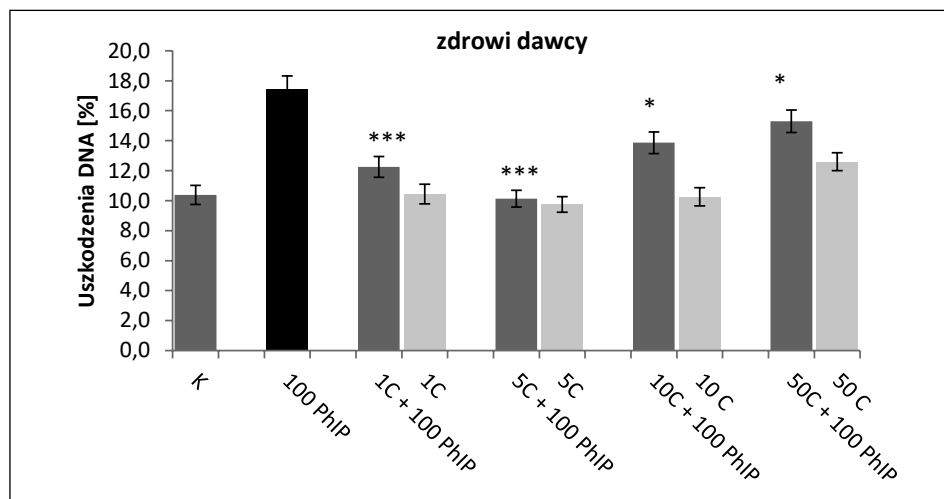
Słupki błędów odpowiadają 1,96 SE; *** oznacza istotność statystyczną ($p < 0,001$) w stosunku do stężenia 0 μM PhIP.

Rycina 4. Wpływ PhIP na uszkodzenia DNA limfocytów zdrowych dawców oraz pacjentów RJG

Wykazano, że po godzinnej inkubacji z PhIP wzrasta poziom uszkodzeń DNA w limfocytach dawców z obu grup. Zaobserwowano liniowy wzrost uszkodzeń zależny od zastosowanego stężenia (od 10,39% do 17,42% w limfocytach zdrowych dawców; oraz od 14,26% do 24,71% u pacjentów RJG). Uszkodzenia DNA limfocytów pacjentów RJG pozostają większe dla każdego zastosowanego stężenia.

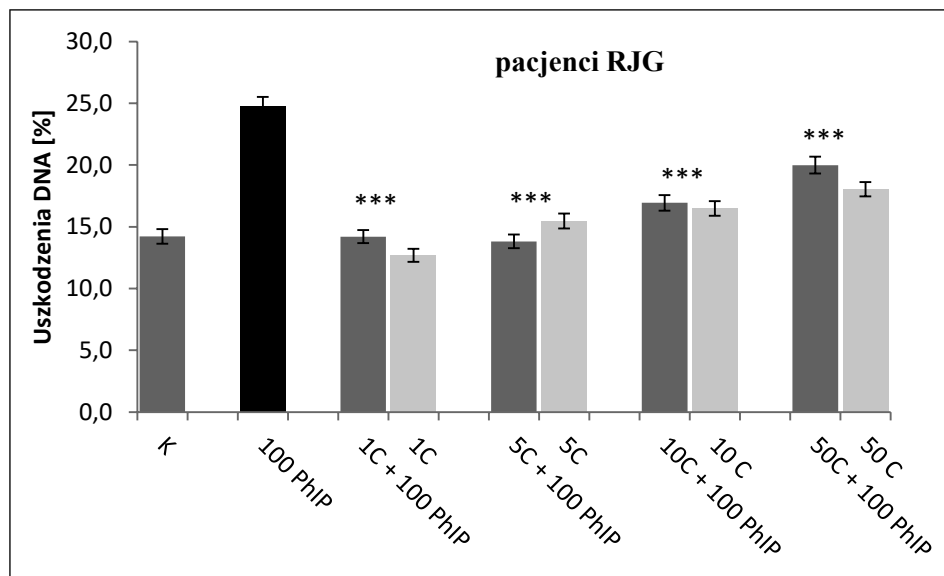
Aby ocenić wpływ kurkuminy na uszkodzenia DNA indukowane przez PhIP limfocyty obu grup badawczych potraktowano równocześnie 100 μM PhIP oraz kurkumina w zakresie stężeń 1–50 μM przez 1 godzinę. Po tym czasie uszkodzenia oceniono metodą kometową. Wyniki przedstawiono na rycinie 5 (zdrowi dawcy) oraz rycinie 6 (pacjenci z rakiem jelita grubego).

Inkubacja limfocytów jednocześnie z PhIP oraz kurkumina wpływa na redukcję uszkodzeń DNA indukowanych PhIP w obu grupach badawczych. Redukcja uszkodzeń wykazuje istotność statystyczną w każdym zastosowanym stężeniu dla pacjentów RJG, a dla dawców zdrowych – w każdym stężeniu prócz najwyższego (50 μM). Najbardziej efektywne działanie ochronne wykazuje kurkumina w niskich stężeniach (1 μM oraz 5 μM) w obu grupach dawców. Najwydajniejsza protekcja zachodzi przy równoczesnym zastosowaniu PhIP w stężeniu 100 μM oraz kurkuminy w stężeniu 5 μM . Następuje zmniejszenie uszkodzeń powodowanych PhIP z 17,41% do 10,13% oraz z 24,71% do 13,26% – odpowiednio dla dawców zdrowych oraz pacjentów RJG.



Słupki błędów odpowiadają 1,96 SE; *** oznacza istotność statystyczną ($p < 0,001$) w stosunku do PhIP w stężeniu 100 μM ; * oznacza istotność statystyczną ($p < 0,05$) w stosunku do PhIP w stężeniu 100 μM .

Rycina 5. Wpływ PhIP oraz kurkuminy na uszkodzenia DNA w limfocytach zdrowych dawców. K – kontrola, 100 PhIP – 100 μM PhIP, C – kurkumina, 1 – 1 μM , 5 – 5 μM , 10 – 10 μM , 50 – 50 μM



Słupki błędów odpowiadają 1,96 SE; *** oznacza istotność statystyczną ($p < 0,001$) w stosunku do PhIP w stężeniu 100 μM .

Rycina 6. Wpływ PhIP oraz kurkuminy na uszkodzenia DNA w limfocytach pacjentów RJG. K – kontrola, 100 PhIP– 100 μM PhIP, C – kurkumina, 1 – 1 μM , 5 – 5 μM , 10 – 10 μM , 50 – 50 μM

Dyskusja

W przeprowadzonych eksperymentach zastosowano potencjalnie groźny dla ludzkiego zdrowia PhIP oraz przypuszczalnie korzystną kurkuminę. Oba związki po godzinnej inkubacji nie wpływały w sposób znaczący na żywotność analizowanych komórek – limfocytów. Indukcja uszkodzeń DNA (wyrażanych jako % DNA w ogonie komety) (Ryc. 3) po inkubacji limfocytów z PhIP potwierdza klasyfikowanie tej substancji przez IARC jako potencjalnego kancerogenu [40]. Równocześnie, uszkodzenia rosną liniowo w zależności od zastosowanego stężenia (Ryc. 4). Podkreśla to zagrożenie dla ludzkiego zdrowia wynikające ze stosowania diety obfitującej w smażone, czerwone mięso, zwłaszcza wieprzowinę, która jest najobfitszym źródłem HCA [16]. Pod wpływem PhIP w komórkach dochodzi do powstawania adduktów purynowych, które w wyniku zachodzących procesów naprawy DNA powodują występowanie przejściowych pęknięć kwasu nukleinowego, wykrywanych metodą kometową [41]. Sugerowany jest także mechanizm uszkodzeń związany z generowaniem reaktywnych form tlenu [42].

Doświadczenia wykazały ochronny wpływ kurkuminy na uszkodzenia indukowane mutagenem obecnym w żywności (PhIP) (Ryc. 5 i 6). Podobne doświadczenia przeprowadzone dla innych polifenoli (w tym kwercetyny oraz

rutyny) również wykazują ich skuteczność, co wskazuje na zasadność stosowania tego typu substancji roślinnych w chemoprewencji [43]. Ponadto kurkumina redukuje uszkodzenia indukowane przez PhIP zarówno w limfocytach pacjentów RJG, jak i w komórkach zdrowych dawców. Należy zauważyć jednak, że uszkodzenia DNA w obrębie każdej grupy zredukowane są do poziomu limfocytów nietraktowanych PhIP (próbek kontrolnych), który wyższy jest u dawców ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego (Ryc. 3).

Dotychczasowe doświadczenia analizujące potencjalnie chemoprewencyjny wpływ kurkuminy na rozwój nowotworu jelita grubego były przeprowadzone między innymi w warunkach *in vitro* oraz w modelach zwierzęcych. Badania na liniach komórkowych nowotworu jelita grubego wykazują między innymi, że kurkumina indukuje w nich uszkodzenia DNA, zatrzymuje cykl komórkowy, hamuje proliferację, redukuje migrację oraz indukuje apoptozę [44–47]. W przypadku pierwotnych komórek nowotworowych izolowanych od pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego, kurkumina również powstrzymuje ich namnażanie się oraz wywołuje zaprogramowaną śmierć [48]. W licznych eksperymentach na zwierzęcych nowotworach okrężnicy wywołanych kancerogenami zaobserwowano hamowanie rozwoju guzów pod wpływem kurkuminy [49].

Innym ważnym aspektem związanym z wyborem nowotworu jelita grubego jako modelu badawczego jest fakt, że kurkumina w przewodzie pokarmowym może działać bezpośrednio, bez konieczności absorpcji, przez co osiągalne stężenia mogą być wyższe niż dostępne w surowicy. Ma to znaczenie zwłaszcza w chemoprewencji rozwoju raka okrężnicy oraz odbytnicy. Poprzez swoje właściwości, w tym wykazany w niniejszej pracy efekt ochronny przed uszkodzeniami DNA indukowanymi przez mutagen obecny w żywności, dodatek kurkuminy do diety mógłby mieć hamujący wpływ na proces rozwoju nowotworu jelita grubego, a także innych nowotworów, szczególnie dietozależnych. Co ważne, kurkumina może wykazywać działanie ochronne na każdym stopniu rozwoju choroby nowotworowej. Hamuje inicjację poprzez usuwanie wolnych rodników, wpływa na metabolizm ksenobiotyków czy pobudza mechanizmy naprawcze [50]. Kurkumina może ingerować również w dalsze etapy rozwoju nowotworu. Etapy promocji oraz progresji są hamowane także poprzez redukcję stanu zapalnego, promowanie różnicowania komórek, hamowanie ich proliferacji, wpływ na ścieżki sygnalizacyjne (np. zmniejszenie wrażliwości na czynniki wzrostu), indukcję apoptozy i wpływ na mikrośrodowisko nowotworu [50].

W przeprowadzonych badaniach zastosowano stężenia kurkuminy, jakie mogą być osiągalne w organizmie ludzkim (stężenie 1 μM , które wykazuje protekcyjny efekt, jest możliwe do osiągnięcia w wyniku wzbogacenia diety kurkumą).

Uzyskane wyniki potwierdzają także słuszność pomysłu stosowania metody kometowej do analizy uszkodzeń DNA jako biomarkera choroby nowotwo-

rowej jelita grubego. Podobnie jak w przypadku raka piersi [51], w przeprowadzonych eksperymentach zaobserwowano zwiększone podstawowe uszkodzenia DNA limfocytów pacjentów RJG w porównaniu do limfocytów dawców kontrolnych (Ryc. 3). Odnotowano także zwiększone uszkodzenia po zastosowaniu substancji mutagennej (PhIP) (Ryc. 4). Stało się to przyczyną sugestii, iż analiza uszkodzeń DNA w tych limfocytach mogłaby być stosowana jako nieskomplikowane badanie przesiewowe, zwłaszcza w połączeniu z analizą wrażliwości tych komórek na substancje kancerogenne. Oczywiście, uszkodzenia DNA nie są w tym wypadku specyficznym markerem typu nowotworu, ale ich wykrywanie testem kometowym mogłoby być przydatną metodą diagnostyczną sugerującą zagrożenie rozwojem tej choroby. Ma to znaczenie tym większe, że analiza morfologiczna krwi jest rutynowym badaniem kontrolnym i włączenie do tego procesu oceny uszkodzeń DNA metodą kometową także nie powinno stanowić trudności. Jednakże aby móc wysnuwać pewne wnioski na ten temat, należałoby rozszerzyć badania na większą liczbę pacjentów z nowotworem jelita grubego oraz zdrowych dawców – badana grupa miała bowiem niską liczebność ze względu na pilotażowy charakter eksperymentu. To mogło być także przyczyną braku zależności pomiędzy stadium rozwoju nowotworu a poziomem wykrytych uszkodzeń DNA.

Ważną informacją uzyskaną w przeprowadzonych doświadczeniach była również ocena wpływu zastosowanego polifenolu na uszkodzenia DNA zdrowych komórek pacjentów z rakiem jelita grubego. Zdiagnozowanie nowotworu często prowadzi do zmian w diecie niekonsultowanych z lekarzem prowadzącym, co może stanowić potencjalne zagrożenie. Także pewne innowacyjne strategie lecznicze mogą wykorzystywać substancje wykazujące działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne jako związki wspomagające chemoterapię, chociażby poprzez zmniejszenie stanu zapalnego czy uwrażliwienie komórek na cytostatyki [52]. Kurkumina istotnie zwiększa uszkodzenia DNA limfocytów chorych dawców, jednakże dopiero w stężeniu 50 μM . Tak wysokie dawki nie są osiągalne w organizmie człowieka, nawet w wyniku suplementacji czy wstrzyknięcia dożylnego.

Istotną kwestią jest także wpływ całokształtu diety zawierającej kurkuminę na stan zdrowia człowieka. Wiadomo, że substancje obecne w pożywieniu mogą wpływać na siebie wzajemnie, chociażby na procesy absorpcji czy biodostępności. Bardzo interesujące są wyniki badań analizujących wpływ kombinowanej dawki kurkuminy (480 mg) oraz kwercetyny (20 mg) trzy razy dziennie na rozwój polipów w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (*familial adenomatous polyposis*, FAP) [53]. U wszystkich analizowanych pacjentów doszło do redukcji liczby i rozmiarów polipów o 60%. Wiadomo, że FAP jest zespołem silnie predysponującym do rozwoju nowotworów jelita grubego – u osób nieleczonych życiowe ryzyko rozwoju tej choroby wynosi 100%. Wspomniano już także o korzystnym wpływie piperyny na zwiększenie stężenia kurkuminy w or-

ganizmie człowieka [37]. Być może spożywanie mieszanki przyprawowej curry może mieć bardziej dobroczynny efekt niż stosowanie samej kurkuminy, z racji na obecność w tej przyprawie nie tylko kurkumy, ale także pieprzu zawierającego piperynę.

Podsumowując uzyskane wyniki pod kątem przydatności kurkuminy jako środka chemoprewencyjnego – pozostaje mieć nadzieję, że ten łatwo dostępny i tani środek w przyszłości będzie mógł być zastosowany jako bezpieczny związek zapobiegający rozwojowi i progresji nowotworu, bez wywierania negatywnego efektu na komórki prawidłowe, co jest obecnie głównym problemem chemoterapii.

Wnioski

Na podstawie badań epidemiologicznych szacuje się, że około 1/3 wszystkich zachorowań na nowotwory wywołana jest przez składniki diety. Związek taki obserwuje się pomiędzy spożywaniem potraw mięsnych a zapadalnością na nowotwory, zwłaszcza układu pokarmowego. Wśród składników diety, którym przypisuje się działanie mutagenne, należy wymienić heterocykliczne aminy aromatyczne (takie jak np. PhIP), które powstają w mięsie i rybach poddanych działaniu wysokich temperatur podczas smażenia, pieczenia czy grillowania.

Do związków o potencjalnym działaniu chemoprewencyjnym zaliczane są związki niskocząsteczkowe o charakterze polifenolowym, występujące w owocach i warzywach. Wykazują one wiele efektów biologicznych – działają jako antyutleniacze, reduktory stanu zapalnego i zmiatacze wolnych rodników. Wpływają również na metabolizm ksenobiotyków i pobudzanie mechanizmów naprawczych. Co więcej, mogą ingerować we wszystkie etapy rozwoju nowotworu. Jedną z takich substancji jest m.in. kurkumina.

W opisanych badaniach wykazano, że limfocyty pacjentów z nowotworem jelita grubego mają znacząco większy podstawowy poziom uszkodzeń DNA niż limfocyty od zdrowych dawców. Może to sugerować słuszność zastosowania użytej metody – testu kometowego – do analizy uszkodzeń DNA jako biomarkera narażenia na rozwój nowotworu jelita grubego. Ponadto, inkubacja limfocytów z PhIP znacząco zwiększa uszkodzenia DNA w sposób liniowo zależny od stężenia zarówno w przypadku zdrowych dawców, jak i pacjentów z nowotworem jelita grubego. Potwierdza to słuszność określania PhIP jako potencjalnego kancerogenu. Uszkodzenia DNA indukowane poprzez PhIP mogą być zmniejszone przy równoczesnej inkubacji z kurkumina; szczególnie niskie stężenia kurkuminy (do 5 μM) wykazują silne działanie ochronne. Jest to informacja tym bardziej wartościowa, iż tak niskie stężenia mogą być osiągalne po przyjęciu wraz z pokarmem typowych dawek spożywczych kurkumy. Po dalszych badaniach potwierdzających bezpieczeństwo stosowania kurkuminy, mogłaby ona być zalecana jako środek chemoprewencyjny.

Bibliografia

1. Boyle P, Levin B (red). *World cancer report 2008*. IARC/WHO, 12–39.
2. Garber JE, Offit K. *Hereditary cancer predisposition syndromes*. *J Clin Oncol*. 2005; 23(2): 276–292.
3. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, et al. *The burden of cancer attributable to alcohol drinking*. *Int J Cancer*. 2006; 119(4): 884–887.
4. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC 2007: 18–19, 141–153.
5. de Kok TM, van Maanen JM. *Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk*. *Mutat Res*. 2000; 463(1): 53–101.
6. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011–2013*. Atlanta 2011: 5–8.
7. Kasztelan-Szczerbińska B, Cichoż-Lach H, Słomka M. *Rak jelita grubego jako problem zdrowia publicznego – ocena aktualnych możliwości diagnostycznych*. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(4): 224–227.
8. Zandonai AP, Sonobe HM, Sawada NO. *The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption*. *Rev Esc Enferm USP*. 2012; 46(1): 234–239.
9. Kim J, Park S, Nam BH. *The risk of colorectal cancer is associated with the frequency of meat consumption in a population-based cohort in Korea*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(9): 2371–2376.
10. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. *Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies*. *PLoS One* 2011; 10.1371/journal.pone.0020456.
11. Instytut Żywności i Żywienia. *Zasady prawidłowego żywienia*; <http://www.izz.waw.pl/pl/zasady-prawidlowego-zywienia> [dostęp: 20.07.2017].
12. Sinha R, Chow WH, Kulldorff M, et al. *Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas*. *Cancer Res*. 1999; 59(17): 4320–4324.
13. Sugimura T. *Overview of carcinogenic heterocyclic amines*. *Mutat Res*. 1997; 376(1–2): 211–219.
14. Robbana-Barnat S, Rabache M, Rialland E, et al. *Heterocyclic amines: occurrence and prevention in cooked food*. *Environ Health Perspect*. 1996; 104(3): 280–288.
15. Skog K, Steineck G, Augustsson K, et al. *Effect of cooking temperature on the formation of heterocyclic amines in fried meat products and pan residues*. *Carcinogenesis*. 1995; 16(4): 861–867.
16. Puangsombat K, Gadgil P, Houser TA, et al. *Occurrence of heterocyclic amines in cooked meat products*. *Meat Sci*. 2012; 90(3): 739–46.
17. Manabe S, Tahyama K, Wada O, et al. *Detection of a carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenyl-imidazo[4,5-b]pyridine (PhIP), in cigarette smoke condensate*. *Carcinogenesis*. 1991, 12(10): 1945–1947.
18. Rohrmann S, Hermann S, Linseisen J. *Heterocyclic aromatic amine intake increases colorectal adenoma risk: findings from a prospective European cohort study*. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(5): 1418–1424.
19. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. *Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma*. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(1): 155–162.

- 38 A. CIERNIAK, A. ŁABNO, M. WINIARSKI, M. DEMBIŃSKI, P. BUDZYŃSKI *ET AL.*
20. Ferrucci LM, Sinha R, Huang WY, et al. *Meat consumption and the risk of incident distal colon and rectal adenoma*. Br J Cancer. 2012; 106(3): 608–616.
21. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, et al. *Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study*. Am J Gastroenterol. 2011; 106(3): 432–442.
22. Holme JA, Wallin H, Brunborg G, et al. *Genotoxicity of the food mutagen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP): formation of 2-hydroxamino-PhIP, a directly acting genotoxic metabolite*. Carcinogenesis. 1989; 10(8): 1389–1396.
23. de Silva A, Lanerolle P. *Nutraceuticals: concepts and controversies*. Ceylon Med J. 2011; 56(4): 171–173.
24. Miłobędzka J, Kostanecki S, Lampe V. *Zur Kenntnis des Curcumins*. Ber Dtsch Chem Ges. 1910; 43(2): 2163–2170.
25. Amalraj A, Pius A, Gopi S, et al. *Biological activities of curcuminoids, other bio-molecules from turmeric and their derivatives: a review*. J Tradit Complement Med. 2016; 7(2): 205–233
26. U.S. Food and Drug Administration. *Listing of color additives exempt from certification*. Title 21, Sect. 73.600; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=73.600> [dostęp: 20.07.2017].
27. Basnet P, Skalko-Basnet N. *Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment*. Molecules. 2011; 16(6): 4567–4598.
28. Vogel HA, Pelletier, J. *Curcumin-biological and medicinal properties*. J Pharma. 1815; 2: 50.
29. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, et al. *Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling*. Biochem Pharmacol 1999 Oct 1; 58(7): 1167–1172.
30. Sikora-Polaczek M, Bielak-Żmijewska A, Sikora E. *Molekularne i komórkowe mechanizmy działania kurkuminy – dobroczynny wpływ na organizm*. Postepy Biochemii. 2011; 57(1): 74–84.
31. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, et al. *Curcumin – from molecule to biological function*. Angew Chem Int Ed Engl. 2012; 51(22): 5308–5332.
32. Krajka-Kuźniak V. *Indukcja enzymów II fazy jako strategia chemioprewencji nowotworów i innych schorzeń degeneracyjnych*. Postepy Hig Med Dosw (online). 2007; 61: 627–638.
33. Ramachandran C, Rodriguez S, Ramachandran R, et al. *Expression profiles of apoptotic genes induced by curcumin in human breast cancer and mammary epithelial cell lines*. Anticancer Res. 2005; 25(5): 3293–3302.
34. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, et al. *Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice*. Clin Cancer Res. 2005; 11(20): 7490–7498.
35. Karunagaran D, Rashmi R, Kumar TR. *Induction of apoptosis by curcumin and its implications for cancer therapy*. Curr Cancer Drug Targets. 2005; 5(2): 117–129.
36. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. *Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions*. Anticancer Res. 2001; 21(4B): 2895–2900.

37. Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. *Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers*. *Planta Med*. 1998; 64(4): 353–356.
38. Bansal SS, Goel M, Aqil F, et al. *Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention*. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(8): 1158–1171.
39. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, et al. *A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells*. *Exp Cell Res*. 1988; 175(1): 184–191.
40. International Agency for Research on Cancer. *Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1997; 56: 17–18.
41. Collins AR. *The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations*. *Mol Biotechnol*. 2004; 26(3): 249–261.
42. Moonen HJ, Briedé JJ, van Maanen JM, et al. *Generation of free radicals and induction of DNA adducts by activation of heterocyclic aromatic amines via different metabolic pathways in vitro*. *Mol Carcinog*. 2002; 35(4): 196–203.
43. Kurzawa-Zegota M, Najafzadeh M, Baumgartner A, et al. *The protective effect of the flavonoids on food-mutagen-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes from colon cancer patients*. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50(2): 124–129.
44. Lu JJ, Cai YJ, Ding J. *Curcumin induces DNA damage and caffeine-insensitive cell cycle arrest in colorectal carcinoma HCT116 cells*. *Mol Cell Biochem*. 2011; 354(1–2): 247–252.
45. Mudduluru G, George-William JN, Muppala S, et al. *Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer*. *Biosci Rep*. 2011; 31(3):185–197.
46. Su CC, Chen GW, Lin JG, et al. *Curcumin inhibits cell migration of human colon cancer colo 205 cells through the inhibition of nuclear factor kappa B /p65 and down-regulates cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 expressions*. *Anticancer Res*. 2006; 26(2A): 1281–1288.
47. Collett GP, Campbell FC. *Curcumin induces c-jun N-terminal kinase-dependent apoptosis in HCT116 human colon cancer cells*. *Carcinogenesis*. 2004; 25(11): 2183–2189.
48. Hsu YC, Weng HC, Lin S, et al. *Curcuminoids-cellular uptake by human primary colon cancer cells as quantitated by a sensitive HPLC assay and its relation with the inhibition of proliferation and apoptosis*. *J Agric Food Chem*. 2007; 55(20): 8213–8322.
49. Kunnumakkara AB, Guha S, Aggarwal BB. *Curcumin and colorectal cancer: add spice to your life*. *Current Colorectal Cancer Reports* 2009; 1(5): 5–14.
50. Hatcher H, Planalp R, Cho J, et al. *Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials*. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65(11): 1631–1652.
51. Smith TR, Miller MS, Lohman KK, et al. *DNA damage and breast cancer risk*. *Carcinogenesis*. 2003; 24(5): 883–889.
52. Zhou QM, Wang XF, Liu XJ, et al. *Curcumin improves MMC-based chemotherapy by simultaneously sensitising cancer cells to MMC and reducing MMC-associated side-effects*. *Eur J Cancer*. 2011; 47(14): 2240–2247.
53. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, et al. *Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(8): 1035–1038.

Influence of curcumin on DNA damage induced with food mutagen (heterocyclic aromatic amine) in lymphocytes isolated from colorectal cancer patients

Abstract

Introduction: Food contains substances that are potentially mutagens such as PhIP, heterocyclic aromatic amine, produced during heat treatment of meat, as well as substances that may act in protective manner, inter alia by modulating the antioxidant and anti-inflammatory response, such as curcumin, which is present in turmeric and curry.

Material and methods: This study investigated the effect of PhIP and curcumin on DNA damage in lymphocytes isolated from the blood of colorectal cancer patients. Lymphocytes from individuals diagnosed with colorectal cancer (N=10) and healthy individuals (control, N=6) were treated with PhIP or/and curcumin, followed by analysis of DNA damage using single cell gel electrophoresis (comet assay).

Results: Preliminary results suggest that lymphocytes of patients with colorectal cancer have a greater baseline DNA damage than those from healthy individuals. PhIP-induced DNA damage is dose-dependent and can be reduced in the presence of curcumin, especially at low concentration (up to 5 μ M).

Conclusions: The data show that curcumin may exert a protective effect against DNA damage induced by mutagens present in food.

Key words: curcumin, DNA damage, PhIP, colorectal cancer, chemoprevention

Lucyna Tomaszek, Monika Matusiak, Karolina Mrowiec

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Pielęgniarstwa,
Zakład Pielęgniarstwa Specjalistycznego

STAN WIEDZY NA TEMAT WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B I C WŚRÓD MŁODZIEŻY PONADGIMNAZJALNEJ

Autor korespondencyjny:

Lucyna Tomaszek, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu,
Katedra Pielęgniarstwa, Zakład Pielęgniarstwa Specjalistycznego,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: ltomaszek@igrabka.edu.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Wirusy HBV i HCV należą do najczęstszych przyczyn wirusowego zapalenia wątroby (WZW). Przewlekłe formy zakażenia mogą prowadzić do marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego, a w konsekwencji do śmierci. Z literatury przedmiotu wynika, że młode pokolenie nie posiada odpowiedniego zasobu wiedzy na ten temat, a brak świadomości ryzyka zakażenia wirusem HBV i HCV stwarza warunki do niekontrolowanej transmisji tych wirusów. Celem pracy była ocena poziomu wiedzy uczniów szkół ponadgimnazjalnych na temat WZW typu B i typu C.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono wśród 250 uczniów szkół ponadgimnazjalnych za pomocą autorskiego kwestionariusza ankiety. Do analizy statystycznej użyto testów: U Manna-Whitneya, Kruskala-Wallisa, korelacji liniowej r Pearsona. Przyjęto istotność statystyczną na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki: Największy odsetek badanych (54%) cechuje się niskim poziomem wiedzy nt. WZW typu B i C. Uczniowie nie mają świadomości, że WZW jest chorobą zakaźną

i wirusy HBV oraz HCV mogą przetrwać poza organizmem człowieka. Nie wiedzą również, czy byli szczepieni przeciw WZW typu B, i błędnie uważają, że istnieje szczepionka przeciw wirusowi HCV. Tylko 4% badanych uczniów wykazało się wysokim poziomem wiedzy na ten temat. Istotnie większą wiedzę mają uczniowie płci żeńskiej ($p=0,006$) oraz mieszkańcy wsi ($p=0,024$). Głównym źródłem wiedzy jest Internet (55% odpowiedzi).

Wnioski: Ogólny poziom wiedzy uczniów szkół ponadgimnazjalnych nt. WZW typu B i C jest niski. Wiedzę badanych determinuje płeć i miejsce zamieszkania, a jej głównym źródłem jest Internet.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, poziom wiedzy, młodzież ponadgimnazjalna

Wprowadzenie

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B i typu C stanowi w obszarze chorób zakaźnych jedno z poważniejszych wyzwań dla zdrowia publicznego na całym świecie, w tym w Polsce.

Zgodnie z aktualnymi danymi Światowej Organizacji Zdrowia 257 mln osób jest przewlekle zakażonych wirusem typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV), a 71 mln – wirusem typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV). W 2015 r. HBV spowodował zgon 887 tys. osób, zaś HCV – 399 tys. osób [1]. Śmiertelność zwiększa obecność zwłóknienia wątroby, marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy [2,3]. Szacuje się, że liczba zgonów z powodu WZW jest zbliżona do liczby zgonów z powodu gruźlicy i przewyższa śmiertelność z powodu HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) [1].

Nadmienić należy, że w Polsce w 2015 r. zapadalność na WZW typu B (przypadki ostre i przewlekłe) wyniosła 9,13/100 tys. osób, a w województwie małopolskim – 2,88/100 tys. osób [4]. Nowe przypadki przewlekłych form zapalenia rejestrowano głównie u pacjentów w wieku 20–54 lat, płci męskiej i na obszarach miejskich [5]. Stosunkowo niski poziom zachorowania na WZW typu B można wytłumaczyć realizacją obowiązkowych i zalecanych szczepień ochronnych (nie ma szczepionki przeciw WZW typu C) [6–8].

Obserwuje się wzrost liczby zachorowań na WZW typu C. W Polsce, biorąc pod uwagę przypadki ostre i przewlekłe łącznie, zapadalność na tę chorobę oceniono na 11,13/100 tys. osób, natomiast w województwie małopolskim wynosiła ona 5,13/100 tys. osób (dane z 2015 r.) [4]. W grupie wiekowej 15–24 lata wykryto zakażenie HCV u 1,5% badanej populacji (analiza lat 2004–2014) [9].

Do zakażeń HBV i HCV najczęściej dochodzi w placówkach służby zdrowia, rzadziej są one skutkiem wizyt stomatologicznych, zabiegów kosmetycznych i fryzjerskich, w których użyto zainfekowanych narzędzi. Wśród ludzi młodych obserwuje się wzrost transmisji zakażenia tymi wirusami poprzez

kontakty seksualne i podawanie narkotyków zainfekowanymi igłami i strzykawkami [7,10]. Z literatury przedmiotu wynika, że młode pokolenie nie posiada odpowiedniego zasobu wiedzy na ten temat, a brak świadomości ryzyka zakażenia HBV i HCV stwarza warunki do niekontrolowanej transmisji tych wirusów [11–13]. Niezbędna jest więc systematyczna ocena poziomu wiedzy społeczeństwa, w tym młodzieży, aby sprawdzić, czy działania edukacyjne prowadzone w środkach masowego przekazu i szkołach są wystarczające, czy też należy je zintensyfikować.

Celem pracy była ocena poziomu wiedzy uczniów szkół ponadgimnazjalnych na temat wirusowego zapalenia wątroby typu B i typu C – z uwzględnieniem wieku, płci, kierunku kształcenia i miejsca zamieszkania badanych.

Material i metody

Badania zostały przeprowadzone metodą sondażu diagnostycznego z wykorzystaniem techniki ankiety skonstruowanej na potrzeby pracy. Grupę badawczą stanowili uczniowie (N=250) uczęszczający do Zespołu Szkół nr 2 im. ks. Stanisława Staszica w Wadowicach. Projekt został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

W autorskim kwestionariuszu znalazło się 17 pytań o różnym poziomie trudności oraz różnej formie (jednokrotnego bądź wielokrotnego wyboru), które dotyczyły wiedzy badanych z zakresu WZW typu B i typu C. Udzielane przez uczniów odpowiedzi były punktowane według skali: 0 – za każdą nieprawidłową odpowiedź, 1 – za każdą prawidłową. Ostatecznie każdy uczestnik badania mógł uzyskać maksymalnie 57 pkt (im wyższy wynik, tym większa wiedza). Następnie zakres punktowy podzielono na trzy kategorie: wiedza niska (0–18 pkt), wiedza średnia (19–37 pkt), wiedza wysoka (38–57 pkt).

W celu wykonania analizy statystycznej posłużono się oprogramowaniem Statistica 10. Zmienne jakościowe zostały wyrażone za pomocą odsetka. Zmienne ilościowe przedstawiono za pomocą mediany oraz kwartyłu górnego i dolnego, ponieważ rozkład zmiennych odbiegał od rozkładu normalnego ($p < 0,05$; test W Shapiro-Wilka). Aby zbadać różnice w poziomie wiedzy na temat WZW typu B i typu C między dwiema grupami niezależnymi (zmienna grupująca: płeć, miejsce zamieszkania), zastosowano test nieparametryczny U Manna-Whitneya, a dla trzech grup niezależnych (zmienna grupująca: kierunek studiów) stosowano test Kruskala-Wallisa. Zależność pomiędzy poziomem wiedzy na temat WZW a wiekiem badanych oceniono za pomocą korelacji liniowej r Pearsona. Dla celów obliczeń przyjęto istotność statystyczną na poziomie współczynnika $p < 0,05$.

Wyniki

Badaniem objęto uczniów technikum (n=128), liceum ogólnokształcącego (n=75) i zasadniczej szkoły zawodowej (n=47). Większość badanych stanowiły uczennice (57%) oraz osoby zamieszkujące tereny wiejskie (55%). Wiek badanych mieścił się w przedziale 16–21 lat. Blisko 1/3 badanych uczniów stanowiły osoby w wieku 18 lat, a 27% – w wieku 17 lat.

Diagnozowanie w kierunku wykrycia zakażenia

Uczniowie, którzy wzięli udział w badaniu, twierdzili w większości (62%), że nigdy nie byli diagnozowani w kierunku zakażenia wirusami HBV i HCV. Tylko odpowiednio 9% i 6% ankietowanych potwierdziło wykonanie takiego badania.

Nieco ponad połowa respondentów (51%) była zdania, że możliwe jest wykrycie wirusów HBV i HCV w organizmie dzięki badaniu surowicy krwi na obecność odpowiednich markerów zakażenia.

Szczepienia ochronne

Aż 55% uczniów szkół ponadgimnazjalnych nie wiedziało, czy zostali zaszczepieni przeciw WZW typu B, ale 44% ankietowanych wyrażało przekonanie, że takie szczepienia chronią przed zakażeniem tym wirusem. 26% badanych osób przyznało, że były poddane takiemu szczepieniu.

Inne stanowisko zajmowali respondenci odnośnie do zakażenia HCV: 49% uczniów błędnie uważało, że można się ochronić przed zakażeniem poprzez szczepienie albo zażywanie tabletek (27%).

Objawy i konsekwencje zakażenia

Niewystarczającą wiedzę ankietowani zaprezentowali w kwestii objawów zakażenia HBV i HCV. Spośród wielorakich objawów zakażenia najczęściej wymieniali: żółtaczkę (55% odpowiedzi), bóle stawów i dyskomfort (22% odpowiedzi) lub tkliwość w prawym podżebrzu (22% odpowiedzi), utratę apetytu (21% odpowiedzi), nudności (15% odpowiedzi) i uczucie zmęczenia (19% odpowiedzi). Na brak objawów wskazało 10% uczniów.

Duże braki w wiedzy dotyczyły skutków zakażenia HBV i HCV. Co trzeci badany zdawał sobie sprawę, że w wyniku zakażenia tymi wirusami może dojść do ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby lub raka wątroby. O marskości wątroby wiedziało 26% uczniów, a jedynie 10% ankietowanych nie wiązało zakażenia z żadnymi poważnymi skutkami.

Drogi zakażenia

Z analizy odpowiedzi na pytania ankiety wynika, że tylko 44% uczniów zdawało sobie sprawę, iż WZW typu B i typu C są chorobami zakaźnymi, a wirusy wywołujące te choroby mogą przetrwać poza organizmem człowieka (38% prawidłowych odpowiedzi).

W większości (65%) respondenci orientowali się, że wirusy HBV i HCV są obecne we krwi. Wiedzieli też, że do zakażeń nimi dochodzi w wyniku przeniesienia wirusa z krwi osoby zakażonej do organizmu osoby zdrowej, w trakcie czynności przebiegających z naruszeniem ciągłości skóry lub błon śluzowych. Najczęściej ma to miejsce podczas leczenia szpitalnego i stomatologicznego (38%) oraz w gabinetach kosmetycznych i upiększających ciało, np. podczas wykonywania tatuaży (29% odpowiedzi).

Rzadziej ankietowani odpowiadali, że do zakażenia może dojść w trakcie stosunku seksualnego z zakażonym partnerem. Na możliwość przeniesienia wirusów HBV i HCV tą drogą wskazało odpowiednio 16% i 38% badanych.

Niedostateczną wiedzę dysponowali badani na temat zakażenia okołoporodowego, tj. podczas ciąży, porodu, karmienia piersią. Na możliwość transmisji HBV z zakażonej matki na dziecko w czasie ciąży wskazało tylko 18% respondentów, a podczas karmienia piersią – 14% ankietowanych. Niewiele więcej wiedziało o ryzyku zakażenia dziecka podczas porodu (21%). Bardzo duży odsetek uczniów (86%) miał świadomość, że zakażona HCV matka nie zaraża swojego dziecka, karmiąc go piersią. Dobrą wiedzę ankietowani (83%) mieli także odnośnie do nieobecności HBV i HCV w kale. Deficytem wiedzy zaś (42%) wykazali się, jeśli chodzi o przenoszenie wirusów przez owady i zwierzęta. Blisko 1/3 badanych błędnie sądziła, że można się zarazić poprzez codzienne, zwykłe kontakty społeczne czy towarzyskie z osobą zakażoną.

Grupy ryzyka

Według ankietowanych grupą najbardziej narażoną na zakażenie wirusami HBV i HCV są pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym (46%), osoby przyjmujące narkotyki w formie iniekcji (34%), pracownicy służby zdrowia (30%), osoby ze słabą odpornością (27%) i mające przetoczoną krew (27%).

Profilaktyka

Według badanych uczniów przed zakażeniem wirusami HBV i HCV chronią: korzystanie z usług tych salonów kosmetycznych i salonów tatuaży, w których używa się przyborów jednorazowego użytku (37% odpowiedzi); niekorzystanie z cudzych przyborów toaletowych, np. grzebienia, nożyczek do paznokci, golarrek (28% odpowiedzi); używanie rękawiczek jednorazowych podczas opatrywania skaleczeń i ran (33% odpowiedzi). Ponadto 44% uczniów dostrzegało ochronę przed zakażeniem HBV poprzez szczepienie.

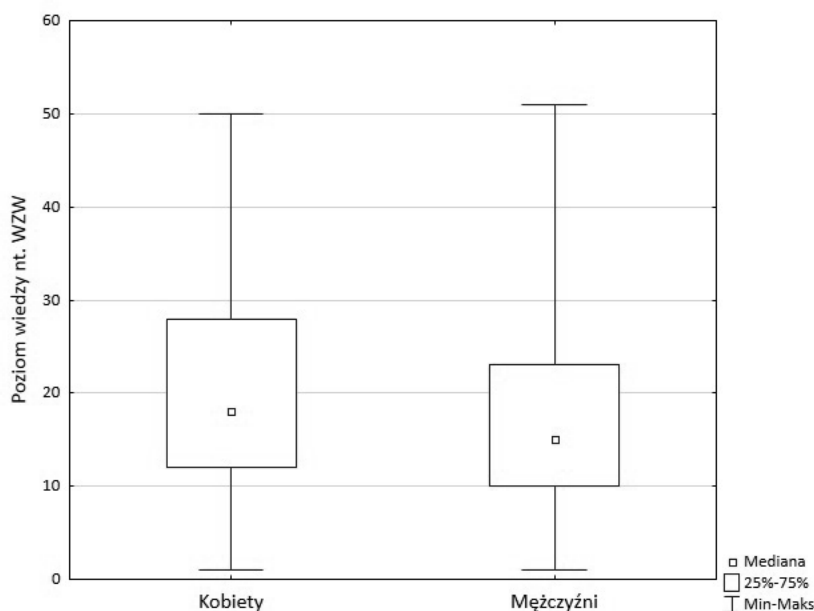
Źródła wiedzy

Najbardziej popularnym wśród uczniów źródłem informacji na temat WZW typu B i typu C był Internet. Wiadomości w nim poszukiwało 55% badanych. Blisko ¼ uczniów wyniosła znajomość tego zagadnienia ze szkoły, a 20% zetknęło się z takimi informacjami w telewizji. Niektórzy (18%) zapoznali się z tym tema-

tem, czytając broszury, ulotki, plakaty. Do rzadkości należeli uczniowie, którzy edukowani byli w tym zakresie przez pielęgniarkę (15%) i lekarza (10%). Należy podkreślić, że z jakąkolwiek kampanią społeczną lub programem organizowanym w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zetknęło się tylko 8% ankietowanych. (Wyniki nie sumują się do 100%, gdyż respondenci mogli wybrać więcej niż jedną odpowiedź).

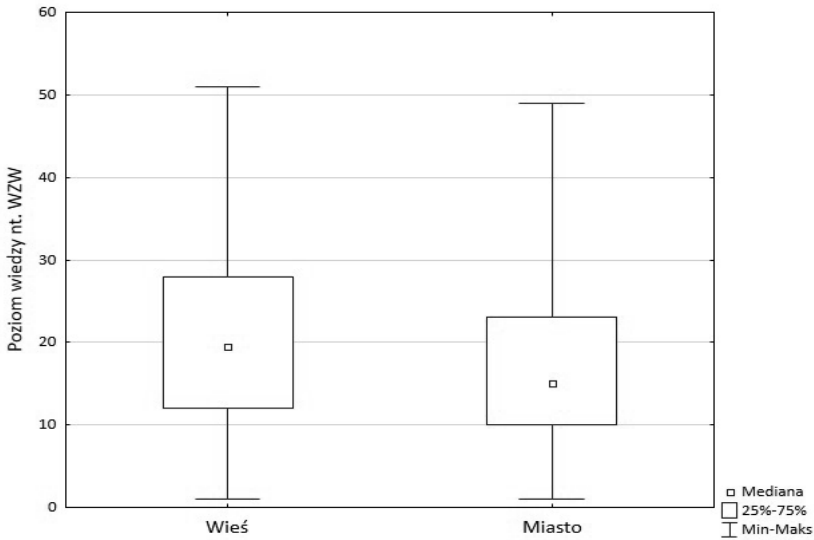
Ogólny poziom wiedzy na temat wirusowego zapalenia wątroby typu B i typu C
Największy odsetek badanych (54%) cechuje się niskim poziomem wiedzy na temat WZW typu B i C. Zaledwie 4% uczniów wykazuje się wysokim poziomem wiedzy w tym zakresie.

Analiza wiedzy na temat WZW typu B i C pokazała, że uczennice mają większy niż ich koledzy zasób wiedzy ($Z=2,726$, $p=0,006$).



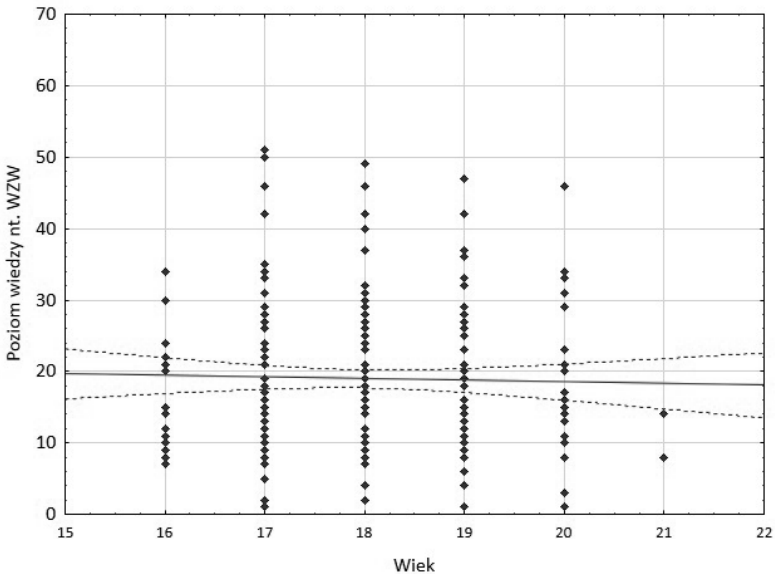
Rycina 1. Poziom wiedzy respondentów nt. wirusowego zapalenia wątroby (WZW) w zależności od płci (N=250). Liczba poprawnych odpowiedzi u kobiet znacząco wyższa w porównaniu z mężczyznami ($p<0,05$)

Ponadto wyższym poziomem wiedzy cechują się uczniowie pochodzący ze wsi ($Z=2,252$, $p=0,024$).

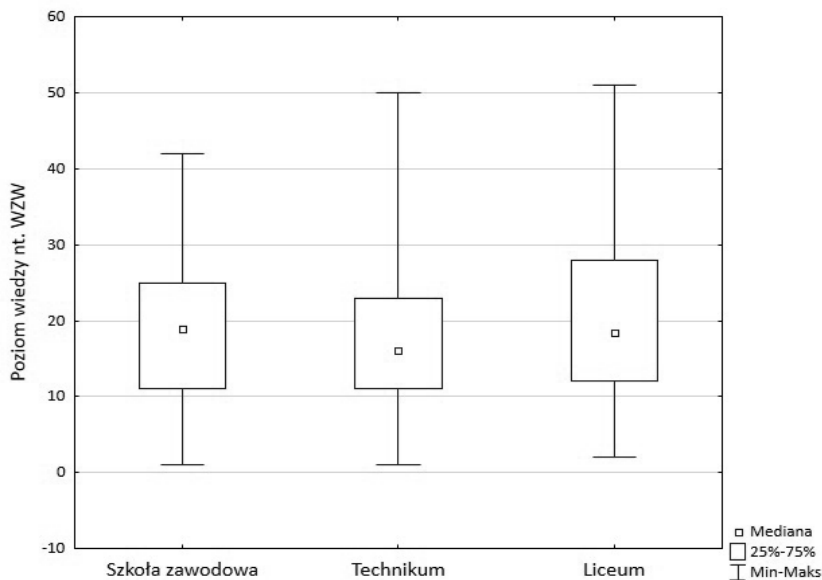


Rycina 2. Poziom wiedzy respondentów nt. wirusowego zapalenia wątroby (WZW) w zależności od miejsca zamieszkania (N=250). Liczba poprawnych odpowiedzi u mieszkańców wsi znacząco wyższa w porównaniu z mieszkańcami miasta ($p < 0,05$)

Na poziom wiedzy nie miały wpływu ani wiek badanych ($r = -0,025$, $p > 0,05$), ani kierunek kształcenia.



Rycina 3. Korelacja pomiędzy liczbą poprawnych odpowiedzi na temat wirusowego zapalenia wątroby (WZW) a wiekiem badanych (N=250; $p > 0,05$)



Rycina 4. Poziom wiedzy respondentów nt. wirusowego zapalenia wątroby (WZW) w zależności od kierunku kształcenia (N=250; $p>0,05$)

Dyskusja

Przeprowadzone badanie pokazało, że uczniowie szkół ponadgimnazjalnych wykazują niewystarczającą wiedzę na temat chorób takich jak WZW typu B i typu C oraz mają niską świadomość zagrożeń, jakie te choroby niosą.

Ucniowie w większości stwierdzali, że nigdy nie mieli przeprowadzonej diagnostyki serologicznej w kierunku wykrycia zakażenia HBV i HCV. Należy jednak zauważyć, że badani podlegali obowiązkowym szczepieniom przeciw WZW typu B, ponieważ w Polsce od 1996 r. istnieje obowiązek zaszczepienia wszystkich noworodków i niemowląt. Z badań naukowych wynika, iż szczepienia te są niezwykle skuteczne [14], więc nie ma konieczności rutynowego badania w kierunku zakażenia. Niemniej jednak warto wiedzieć, że istnieje niewielki odsetek dzieci niezaszczepionych (mniej niż 1%) [7,15] i osób słabo odpowiadających lub nieodpowiadających na szczepionkę (0,5–4% dzieci, 3,8% dorosłych) [14] – u nich ryzyko zakażenia jest realne. Kowalska i wsp. [16], rozpatrując epidemiologię tej choroby w latach 2010–2014, zauważyli, że od 15. roku życia zapadalność na WZW typu B znacznie wzrosła i jest dość wysoka w grupie młodych dorosłych. Być może przyczyną jest właśnie brak szczepienia lub niska skuteczność szczepienia. Analizując wyniki badania autorskiego, zauważono, iż ponad połowa respondentów nie wiedziała, że szczepienia chronią przed zakażeniem

wirusem WZW typu B, podobnie jak ankietowani w badaniach Salem i wsp. (58%). Zastanawiający jest również fakt, że tylko 26% badanych miało świadomość, iż zostali zaszczepieni. Chociaż uczniowie z Francji uzyskali nieco wyższe wyniki (35,7%), to i tak świadczą one o niewielkiej świadomości młodych ludzi na ten temat, niezależnie od narodowości [13]. Jeśli chodzi o WZW typu C uczniowie niestety nie zdawali sobie sprawy z braku możliwości uodpornienia poprzez szczepienie – niemal identyczne wyniki uzyskały Sierpińska i Jankowska [11], Czarnecka i wsp. [12], Salem i wsp. [17] – ani nie badali się w kierunku zakażenia HCV. Prawdopodobnie wynika to z braku dostatecznej świadomości, że jedynym sposobem wczesnego rozpoznania zakażenia HCV jest w pierwszym rzędzie właśnie badanie serologiczne w kierunku anty-HCV. Poza tym młodzi ludzie nie mają łatwo dostępnego sposobu na zbadanie się w kierunku HCV, gdyż diagnostyka tego rodzaju zakażenia wykracza poza rutynowe badania kontrolne podstawowej opieki zdrowotnej [18]. Kałucki odnotował, w ramach badań na reprezentatywnej próbie ogólnopolskiej, iż niewykonywanie badań diagnostycznych w kierunku zakażenia HBV oraz HCV u osób w wieku 15–29 lat wynika z ich przeświadczenia, że są zdrowe. Poza tym nikt wcześniej nie mówił im o potrzebie wykonania takich badań [19]. Te czynniki stanowią barierę w procesie zahamowania rozprzestrzeniania się zakażenia HCV.

Z powyższych rozważań wynika, że wykonywanie badań serologicznych jest istotne dla wczesnego wykrycia choroby, ponieważ objawy zakażenia HBV i HCV mogą w ogóle nie występować lub być słabo zauważalne. Młodzież powinna wiedzieć, że skutkiem zakażenia jest nie tylko żółtaczka, ale mogą występować też objawy mniej charakterystyczne, jak skrajne zmęczenie, nudności, wymioty i bóle brzucha. Powinna też wiedzieć, że u niektórych osób wirusy te zaburzają pracę wielu innych niż wątroba narządów i są odpowiedzialne za przewlekłe infekcje wątroby [2,20]. W badaniu własnym największy odsetek uczniów wiedział tylko o możliwości wystąpienia żółtaczki, rzadziej wymieniano późne konsekwencje choroby, np. marskość wątroby (26%), raka wątroby (34%). Wiedza, że jest się zakażonym, pozwala na wczesne wdrożenie leczenia mającego na celu uzyskanie pełnej supresji replikacji HBV i eliminację antygenu HBs [21] lub eradykację wirusa HCV, co znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego [22].

Do grup szczególnie wysokiego ryzyka zakażenia HCV i HBV badacze zaliczają osoby: biorące narkotyki w iniekcji (przynajmniej raz), podejmujące kontakty seksualne z partnerem zakażonym, posiadające tatuaże (szczególnie mężczyźni) [7,8,23]. Niepokojące jest, iż uczniowie w przedstawianym badaniu własnym zwykle nie wiedzieli, że do zakażenia HBV i HCV może dojść np. poprzez podanie narkotyku zakażoną igłą lub strzykawką czy drogą płciową. Podobne spostrzeżenia zawarte są w pracach innych badaczy [12,13,24]. Jeśli chodzi o korzystanie z gabinetów kosmetycznych i upiększających ciało (np. salony tatuażu), to aż 71% respondentów nie zdawało sobie sprawy, że mogą się

w tych miejscach zarazić wspomnianymi wirusami. Lepsze wyniki – odnośnie do zakażenia HCV – uzyskała Czarnecka i wsp. [12] – ponad 50% ankietowanych miało tego świadomość, ale warto podkreślić, że badanie przeprowadzono w grupie studentów. Wszystkie zaprezentowane wyniki świadczą o niewielkiej znajomości dróg zakażenia, niezależnie od grupy wiekowej, w jakiej badania zostały przeprowadzone.

Dodatkowym utrudnieniem w zapobieganiu rozwoju choroby jest nieznanomość zasad profilaktyki wśród badanej grupy. Niewystarczający zasób wiedzy może być wynikiem braku programów edukacyjnych prowadzonych w szkołach, do których uczniowie wcześniej uczęszczali, lub realizowaniem ich w niewielkim zakresie (tylko 23% badanych wyniosło taką wiedzę ze szkoły, 47% gimnazjalistów w doniesieniu Waszkiewicz i wsp. [25]). Dla większości uczniów najważniejszym źródłem informacji o WZW są środki masowego przekazu (podobnie wyniki opisano w pracach innych badaczy [12,25,26]). Niepokoi fakt, że lekarz i pielęgniarka zajmują marginalne miejsce wśród źródeł wiedzy na ten temat. Zaledwie 15% uczniów w przeprowadzonym badaniu własnym wskazywało na pielęgniarkę jako źródło wiedzy, a 10% – na lekarza. Kałucki [19] odnotował, że tylko 10% lekarzy pierwszego kontaktu rozmawiało z chorymi na temat WZW (identyczny wynik uzyskano w badaniu własnym). Nieskuteczne okazały się też kampanie społeczne prowadzone w naszym kraju. Zaledwie 8% uczniów z badania własnego słyszało o działaniach podejmowanych przez Fundację Gwiazda Nadziei czy akcji Żółty Tydzień.

W pracy własnej wiedzę uczniów determinowały płeć oraz miejsce zamieszkania. Salem i wsp. [17] także wykazali, że płeć żeńska jest czynnikiem zwiększającym wiedzę z zakresu WZW – nie znaleźli natomiast powiązania wyników z miejscem zamieszkania badanych osób.

Wnioski

Uczniowie szkół ponadgimnazjalnych nie posiadają odpowiedniego zasobu wiedzy na temat istoty chorób takich jak WZW typu B i typu C oraz mają niską świadomość zagrożeń, jakie niosą te choroby. Ich wiedzę determinuje płeć i miejsce zamieszkania. Brak świadomości ryzyka zakażenia HBV i HCV stwarza warunki do niekontrolowanej transmisji tych wirusów. Niezbędna jest więc intensyfikacja działań edukacyjnych z zakresu profilaktyki WZW typu B i typu C – nie tylko w środkach masowego przekazu (do których zaufanie ma 35% osób w wieku 15–29 lat [19]), ale przede wszystkim w szkołach. Edukatorami powinni być profesjonalści, głównie pielęgniarki i lekarze oraz dobrze wyszkoleni nauczyciele.

Bibliografia

1. *Global hepatitis report, 2017*. World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> [dostęp 03.07.2017].
2. Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. *Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed?* Liver Int. 2012; 32: 1333–1341.
3. Lee YA, Friedman SL. *Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C?* Antiviral Res. 2014; 107: 23–30.
4. Bryg E, Bulwan-Tulkowska E, Czerwień B, et al. *Stan sanitarny województwa małopolskiego w 2015 roku*. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krakowie, Kraków 2016.
5. Stawińska-Witoszewska B, Zysnarska M, Krzywińska-Wiewiorowska M, et al. *Trends in the incidence rates of chronic hepatitis B in Poland in the years 2005–2013*. Hepat Mon. 2016; 8: 1–7.
6. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. *Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs*. Journal of Hepatology. 2015; 62: 76–86.
7. Stępień M, Czarkowski MP. *Hepatitis B in Poland in 2011*. Przegl Epidemiol. 2013; 67: 239–245.
8. Gierczyński R. *Projekt KIK/35 zapobieganie zakażeniom HCV: od badań naukowych do edukacji społeczeństwa i rekomendacji działań strategicznych* [w:] Wysocki MJ, Gierczyński J, Gębska-Kuczerowska A (red.). *Aspekty systemowe i ekonomiczne WZW typu C w Polsce z perspektywy zdrowia publicznego*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2017; 29–49.
9. Walewska-Zielecka B, Religioni U, Juszczyk G, et al. *Anti-hepatitis C virus seroprevalence in the working age population in Poland, 2004 to 2014*. Euro Surveill. 2017; 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30441.
10. Stępień M, Rosińska M. *Hepatitis C outbreaks in Poland in 2003–2013: medical procedures as a dominant route of HCV transmission*. Przegl Epidemiol. 2015; 69: 465–472.
11. Sierpińska L, Jankowska E. *Wiedza młodzieży szkolnej na temat zakażenia wirusem HCV*. Journal of Education, Health and Sport. 2017; 1(7): 11–27.
12. Czarnecka J, Olszewska E, Kobos E, et al. *Wiedza studentów na temat wirusowego zapalenia wątroby typu C*. Pielęgniarstwo Polskie. 2016; 2(60): 201–207.
13. Lohouès-Kouacou MJ, Assi C, Ouattara A, et al. *Hepatitis B knowledge among secondary school students in Côte d'Ivoire*. Sante Publique. 2013; 25: 227–232.
14. Madaliński K, Kołakowska A, Godzik P. *Aktualne poglądy na przetrwanie odporności po szczepieniach przeciwko WZW B*. Przegl Epidemiol. 2015; 69: 147–150.
15. Piwowarow K, Stępień M. *Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2013 roku*. Przegl Epidemiol. 2015; 69: 371–374.
16. Kowalska ME, Kalinowski P, Bojakowska U, Krauze M. *Epidemiologia wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 2010–2014*. Journal of Education, Health and Sport. 2017; 7(3): 414–426.
17. Salem MA, Shazaly HA, Salama A, et al. *Knowledge and attitudes regarding hepatitis viruses among secondary-school students in Menoufia governorate*. Menoufia Med J. 2015; 28: 415–419.

18. Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Paradowska-Stankiewicz I, et al. *Ryzyko zakażeń krwiopochodnych z perspektywy zdrowia publicznego – raport z badania* [w:] Wysocki MJ, Gierczyński J, Gębska-Kuczerowska A (red.). *Aspekty systemowe i ekonomiczne WZW typu C w Polsce z perspektywy zdrowia publicznego*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2017; 65–100.
19. Kałucki K. *Wiedza na temat wirusowego zapalenia wątroby. Raport z badania*. 2011 http://www.gwiazdanadziei.pl/download/raport_wiedza_na_temat_wirusowego_zapalenia_watroby_tns_.pdf [dostęp 07.07.2017].
20. Pawelczyk A. *Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV)*. *Postepy Hig Med Dosw* (online). 2016; 70: 349–359.
21. Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, et al. *Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017*. *Clin Exp Hepatol*. 2017; 3(2): 35–46.
22. Chmielewska AM, Rychłowska A, Król E. *Wirusowe zapalenie wątroby typu C – nowe metody leczenia i zapobiegania*. *Postepy Hig Med Dosw* (online). 2015; 69: 946–963.
23. Sierpińska L. *Hepatitis C as an epidemiological problem in the Polish population*. *Medical and Biological Sciences*. 2015; 29: 41–46.
24. Michalik A, Krawczyk B, Zalewska-Puchała J, et al. *Ocena wiedzy studentów pielęgniarstwa na temat profilaktyki zakażeń HBV i HCV*. *Problemy Pielęgniarstwa*. 2012; 20: 466–472.
25. Waszkiewicz L, Połtyn-Zaradna K, Zatońska K, et al. *Knowledge about the prevalence of blood-transmitted diseases among lower secondary school students*. *Zdr Publ*. 2010; 120: 150–152.
26. Thaver AM, Kamal A. *Impact of information sources on the knowledge of adolescents about hepatitis B*. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60(12): 1072–1075.

Hepatitis B and C knowledge among secondary school students

Abstract

Introduction: HBV and HCV are among the most common causes of viral hepatitis. Chronic forms of infection may lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and therefore death. From the literature it shows that the young generation does not have the right amount of knowledge on the subject, and lack of awareness of infection with HBV and HCV creates conditions for uncontrolled transmission of these viruses. The purpose of this study was to assess hepatitis B and C knowledge among secondary school students’.

Material and methods: The study was conducted among the students enrolled in a upper secondary schools (N=250). In order to gather information a personal questionnaire was used. Statistical analysis was performed with Mann-Whitney U test, the Kruskal-Wallis test, Pearson correlation coefficient. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: The largest percentage of respondents (54%) was characterized by a low level of knowledge about hepatitis B and C. Students are not aware that hepatitis is an infectious disease and viruses, HBV and HCV can survive outside the human organism. They do

not know whether they were vaccinated against hepatitis B and mistakenly believe that there is a vaccine against HCV. Only 4% of the students showed a high level of knowledge on the subject. Indeed, more knowledgeable students are female ($p=0.006$) and rural residents ($p=0.024$). The main source of information is the Internet (55% of responses). Conclusions: General knowledge of secondary school students about hepatitis B and C is low. Students' knowledge is determined by the gender and place of residence, and its main source is the Internet.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, knowledge, secondary school students

Grzegorz Cira, Marcin Mikos

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Bioinformatyki i Zdrowia Publicznego

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE W RATOWNICTWIE MEDYCZNYM

Autor korespondencyjny:

Marcin Mikos, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Bioinformatyki i Zdrowia Publicznego,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: m.mikos@diatl.krakow.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Zdarzenia niepożądane są z uwagi na złożoność procesu udzielania świadczeń zdrowotnych nieuniknionym elementem na różnych jego etapach. Obowiązkiem podmiotów prowadzących działalność leczniczą i osób tymi podmiotami zarządzających, a także personelu medycznego jest podejmowanie działań mających na celu zidentyfikowanie i wyeliminowanie przyczyn danego zdarzenia niepożądanego, tak aby uniknąć podobnych sytuacji w przyszłości.

Materiał i metody: W pracy przedstawiono problematykę występowania zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym w Polsce, analizę występującego w nim ryzyka oraz dokonano identyfikacji najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych. Badanie zostało przeprowadzone metodą sondażu diagnostycznego; grupę badawczą stanowiło 180 czynnych zawodowo ratowników medycznych.

Wyniki: W badaniu własnym wykazano, iż najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są: zbyt długi czas dojazdu zespołu ratownictwa medycznego do pacjenta oraz nieprawidłowa decyzja co do miejsca transportu pacjenta. Według zdecydowanej większości ankietowanych zdarzenia niepożądane występowały w ich praktyce zawodowej rzadziej niż 5 razy miesięcznie. Najczęstszą przyczyną ich powstawania jest przemęczenie ratowników medycznych oraz stres.

Wnioski: Zdarzenia niepożądane są istotnym problemem systemu ratownictwa medycznego i wymagają stałego monitorowania, raportowania oraz działań edukacyjnych w celu zapobiegania im w przyszłości.

Słowa kluczowe: zdarzenie niepożądane, ratownictwo medyczne, bezpieczeństwo pacjenta, ratownik medyczny

Wprowadzenie

Ratownictwo medyczne jest systemem powołanym w celu ratowania zdrowia i życia ludzi, w którym właściwa komunikacja, integracja i koordynacja działań poszczególnych podmiotów ma decydujące znaczenie dla bezpieczeństwa jego użytkowników.

Problemem współczesnego ratownictwa medycznego, podobnie jak całej służby zdrowia, jest występowanie zdarzeń niepożądanych, które mają wpływ na bezpieczeństwo pomocy medycznej udzielanej pacjentowi. Wiele z nich daje się przewidzieć i można im zapobiec, jeśli tylko podejmowane są odpowiednie działania edukacyjne i prewencyjne.

Współczesna medycyna i ratownictwo medyczne powinny zmierzać w stronę budowania nowoczesnego modelu opieki nad pacjentem, co wiąże się z realizacją procedur poprawiających jakość świadczeń, a tym samym – bezpieczeństwo pacjenta.

Celem niniejszej pracy jest analiza problemu zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym: opisano ich rodzaje, przyczyny i częstotliwość występowania. Artykuł przedstawia również możliwości zapobiegania zdarzeniom niepożądanym i rekomendacje dotyczące poprawy bezpieczeństwa pacjenta.

Pojęcie zdarzenia niepożądanego

Zdarzenie niepożądane definiowane jest jako uszczerbek na zdrowiu pacjenta powstały w trakcie diagnostyki lub leczenia, niezwiązany z naturalnym przebiegiem choroby [1]. Zdarzeniem niepożądanym określa się również każde niezamierzone i nieoczekiwane zdarzenie, które mogło lub spowodowało szkodę u jednego lub więcej pacjentów uzyskujących opiekę zdrowotną, przy czym szkoda powstała w trakcie leczenia nie jest związana z naturalnym przebiegiem choroby. W Unii Europejskiej zdarzenia niepożądane dotyczą co dziesiątego hospitalizowanego pacjenta, a w Polsce dochodzi do nich w 7,6% wszystkich hospitalizacji [1]. Z pewnością podobny odsetek dotyczy też ratownictwa medycznego, ale brak jest szczegółowych danych w tej materii [2].

Zdarzenia niepożądane mogą wystąpić na każdym etapie systemu ratownictwa medycznego, tj. od momentu wezwania zespołu ratownictwa medycznego i wykonywania medycznych czynności ratunkowych w ambulansie, poprzez

transport osoby w stanie nagłego zagrożenia zdrowotnego (faza przedszpitalna), przyjęcie pacjenta do szpitalnego oddziału ratunkowego, aż do momentu jego wypisu.

Pojęcie zdarzenia niepożądanego stosuje się nie w celu przypisania winy określonej osobie, ale dla podkreślenia charakterystycznego dla błędu organizacyjnego braku możliwości wskazania osoby odpowiedzialnej za jego powstanie [3]. Kluczowa jest bowiem przyczyna powstania zdarzenia i możliwości jego uniknięcia w przyszłości, a nie obarczanie odpowiedzialnością konkretnych osób uczestniczących w zdarzeniu niepożądanym. Kategorii zdarzeń niepożądanych nie należy mylić z błędem medycznym, gdyż jest ono pojęciem prawno-medycznym i wiąże się, w przeciwieństwie do zdarzeń niepożądanych, z przypisaniem winy konkretnej osobie odpowiedzialnej za wyrządzenie szkody na zdrowiu.

Pojęcie zdarzenia niepożądanego wiąże się zarówno z obszarem poprawy jakości, jak i z zarządzaniem ryzykiem. Celem jest wdrażanie rozwiązań, które pozwoliłyby na eliminację lub ograniczenie występowania zdarzeń niepożądanych. Placówki medyczne są instytucjami udzielającymi świadczeń zdrowotnych o wysokim stopniu złożoności, a tym samym – wysokim poziomie ryzyka. Całkowite wyeliminowanie zdarzeń niepożądanych nie jest zatem możliwe. Dlatego zachowanie bezpieczeństwa pacjentów i stworzenie optymalnych warunków do prowadzenia procesu leczniczego jest istotnym wyzwaniem dla pracowników medycznych [4].

Placówki medyczne powinny stworzyć i udoskonalać systemy zgłaszania zdarzeń niepożądanych, rejestrowania ich skali i przyczyn oraz opracować skuteczne sposoby reagowania. Bezpieczeństwo pacjentów powinno być ważną częścią kształcenia i szkolenia pracowników opieki zdrowotnej, w tym ratowników medycznych. Należy zachęcać do zgłaszania zdarzeń niepożądanych poprzez stworzenie uczciwych okoliczności, mających odmienny charakter od procedur dyscyplinarnych dotyczących lekarzy, pielęgniarek, dyspozytorów medycznych, ratowników medycznych czy personelu szpitala. Funkcjonowanie placówek medycznych, nowoczesne kierowanie i zarządzanie zespołami musi uwzględniać problematykę bezpieczeństwa pacjenta. Nowoczesny model opieki medycznej powinien obejmować wewnętrzny system jakości i stwarzać warunki gwarantujące optymalny poziom bezpieczeństwa pacjenta [4].

Ratownictwo medyczne jako obszar szczególnego ryzyka

Ratownictwo medyczne to zespół działań i czynności podejmowanych w celu ratowania życia i zdrowia ludzkiego w razie nagłych zagrożeń. W Polsce w obecnym stanie prawnym funkcjonuje Państwowe Ratownictwo Medyczne (PRM) [5]. Podstawowym zadaniem tego systemu jest to, aby każda osoba, która znalazła się w sytuacji nagłego zagrożenia życia lub zdrowia, uzyskała w jak najkrótszym czasie kompleksową pomoc medyczną. W systemie tym, z racji wy-

konywania świadczeń na rzecz osób w stanie nagłego zagrożenia zdrowotnego w warunkach ograniczonych możliwości informacyjnych, czasowych, diagnostycznych i leczniczych, jak również w warunkach często wręcz ekstremalnego stresu, występuje bardzo wysokie prawdopodobieństwo zaistnienia zdarzeń niepożądanych. Z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta oraz bezpieczeństwa pracy ratowników medycznych niezbędne jest więc ich wcześniejsze przygotowanie teoretyczne, psychologiczne oraz prawne.

W szczególnej sytuacji są dyspozytorzy medyczni, obciążeni bardzo dużą odpowiedzialnością za swoje działania, prowadzone w warunkach dużej niepewności. Często niewłaściwym postępowaniem dyspozytorów medycznych jest nieuzasadniona odmowa wysłania karetki do pacjenta, który potrzebuje szybkiej i fachowej pomocy medycznej [5], a także zbyt późne wysłanie zespołu ratownictwa medycznego. Do przyczyn tych zdarzeń zalicza się m.in. brak umiejętności prowadzenia rozmowy, skłonność do bagatelizowania objawów u pacjentów oraz przekraczanie własnych kompetencji przez dyspozytorów [6].

Zespoły Ratownictwa Medycznego są jednostkami systemu odpowiadającymi za podjęcie medycznych czynności ratunkowych na miejscu zdarzenia i transport pacjenta do najbliższego Szpitalnego Oddziału Ratunkowego lub innej odpowiedniej jednostki specjalistycznej. Podstawowym zadaniem ratownictwa medycznego jest udzielanie świadczeń zdrowotnych w razie wypadku, urazu, porodu, nagłego zachorowania lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia oraz kwalifikowany transport uszkodzonego. Zespoły są utrzymywane w stałej gotowości do natychmiastowego podjęcia medycznych czynności ratunkowych w rejonie działania [7].

Najczęstsze zdarzenia niepożądane w ratownictwie medycznym

Zdarzenia niepożądane w systemie ratownictwa medycznego można podzielić na dwa typy: zdarzenia obecne w większości obszarów ochrony zdrowia i zdarzenia charakterystyczne tylko dla tego systemu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w ochronie zdrowia należą zakażenia [9]. Z racji specyfiki wykonywania części medycznych czynności ratunkowych w warunkach pozaszpitalnych, często w ekstremalnych sytuacjach i warunkach, ratownictwo medyczne generuje wysokie prawdopodobieństwo występowania zakażeń. Prowadzą do nich w szczególności zaniedbania w procesie dezynfekcji i aseptyce, nadmierne wychłodzenie chorego, powikłania procedur ratowniczych (niejałowe wkłucia, intubacja zabrudzoną rurką intubacyjną) [10]. W ratownictwie medycznym występują też inne powszechne w ochronie zdrowia zdarzenia niepożądane: błędy lekowe (podanie niewłaściwego leku lub leku w niewłaściwej dawce, pominięcie dawki, nieodpowiedni czas podania, niewłaściwa droga podania, kontynuowanie leczenia pomimo nieskuteczności terapii, niepodanie leków, których pacjent wymagał, podanie jednocześnie leków lub

pokarmów wchodzących w niekorzystne interakcje, podanie leku wywołującego wcześniej reakcje alergiczne lub nieodpowiednie przygotowanie leku [11].

Zdarzenia niepożądane mogą też wynikać z niedostatecznego nadzoru i ochrony pacjenta. Przykładami takich zdarzeń są zgon lub uraz pacjenta powstałe na skutek upadku, a także samobójstwo lub jego próba u pacjenta podczas interwencji ratowniczej [12]. Zdarzenia niepożądane związane z użyciem sprzętu i aparatury medycznej to kolejne źródło niebezpieczeństw dla pacjenta. Ich przykładem może być użycie niesprawnego sprzętu medycznego, uszkodzonego narzędzia, niekompatybilność sprzętu medycznego pochodzącego od różnych producentów.

Do zdarzeń niepożądanych typowych dla ratownictwa medycznego należą m.in. niezadysponowanie zespołu ratownictwa medycznego do pacjenta wymagającego interwencji, zbyt długi czas oczekiwania pacjenta na zespół ratownictwa medycznego, wypadek komunikacyjny w trakcie transportu medycznego, nieprawidłowy wybór miejsca hospitalizacji pacjenta (nieadekwatnego do jego stanu zdrowia), a także zbyt długie oczekiwanie na przekazanie pacjenta przez zespół ratownictwa medycznego na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć.

Przyczyny zdarzeń niepożądanych

Przyczyny zdarzeń niepożądanych są różnorodne i związane zarówno z uwarunkowaniami o charakterze systemowym, jak i indywidualnym. Do głównych przyczyn zdarzeń niepożądanych zalicza się m.in.: niewłaściwą komunikację w zespole, brak jednoznacznego przypisania odpowiedzialności w zespołach, brak bliskiego kontaktu z chorym, rozproszenie uwagi i w efekcie opóźnienie leczenia, nieodpowiedni skład osobowy personelu, zmęczenie, presję pacjenta i jego rodziny, pracę w nieakceptowanych warunkach (podjęcie się wykonania skomplikowanego zabiegu przy użyciu sprzętu trudnego w obsłudze w warunkach presji czasowej), brak systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych.

Ostatnia z przyczyn, tj. brak monitorowania zdarzeń niepożądanych, wydaje się najważniejsza. Ujawnienie zdarzeń niepożądanych i oparta na tym edukacja personelu medycznego pozwalają na ich uniknięcie w przyszłości. Dzięki temu mogą zachodzić zmiany procedur i zasad postępowania nie tylko w danej jednostce, ale w całym systemie [12].

W badania przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych ratownicy medyczni wskazywali na następujące przyczyny zdarzeń niepożądanych: zbyt duże obciążenie pracą (83%), brak motywacji (55%), przestarzałe bądź niekompletne procedury (53%), brak szkoleń (39%), brak nawyku zwracania sobie nawzajem uwagi (40%) oraz brak wsparcia ze strony doświadczonych kolegów (40%) [12].

Aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, należy uaktualniać i udoskonalać systemy ich zgłaszania, rejestrowania skali i przyczyn oraz wyciągania odpowiednich wniosków, co pozwoli

opracować skuteczne rozwiązania i sposoby reagowania. Ponadto, bezpieczeństwo pacjentów powinno być częścią kształcenia i szkolenia pracowników opieki zdrowotnej [13].

Występowaniu zdarzeń niepożądanych sprzyja rutyna w wykonywaniu czynności przez pracownika medycznego, przemęczenie i przewlekły stres, brak wiedzy i doświadczenia, a także zaniedbywanie szkoleń i oszczędności finansowe w danej jednostce. W eliminacji zdarzeń niepożądanych – będących w dużym stopniu wynikiem błędu ludzkiego – kluczowe jest odpowiednie wykorzystanie wiedzy teoretycznej i praktycznej przez personel medyczny.

W piśmiennictwie wykazano, że im dłuższy staż pracy, tym więcej zdarzeń niepożądanych występujących w codziennej praktyce pielęgniarek. Także miejsce pracy ma wpływ na występowanie zdarzeń niepożądanych. Najczęściej dotyczą one pielęgniarek w wieku powyżej 41 lat, o stażu pracy większym niż 15 lat. Na oddziale o profilu zabiegowym prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest dwukrotnie wyższe niż na oddziale o profilu zachowawczym [14].

Do najczęstszych przyczyn występowania zdarzeń niepożądanych należą:

- 1) nietrafna analiza faktycznych, nawet podstawowych dla danego schorzenia lub stanu pourazowego objawów (dotyczy to w szczególności obserwacji pooperacyjnej, oceny zgłaszanych dolegliwości podczas udzielania pomocy doraźnej, przebiegu porodu, np. nierozpoznanie zawału mięśnia sercowego ściany dolnej w przypadku postaci brzusznej zawału);
- 2) niewykorzystanie dostępnych, a celowych w konkretnej okoliczności zdrowotnej możliwości diagnostycznych, np. niewykonanie tomografii komputerowej głowy przy jej urazie, zbyt późne wykonanie lub niewykonanie badań dodatkowych (np. badań krwi przy objawach wskazujących na możliwość krwotoku wewnętrznego), brak monitorowania porodu (KTG), mimo że taka możliwość istnieje, brak konsultacji specjalistycznych w przypadkach, które tego wymagają; rezygnacja (np. z powodu braku czasu lekarza) ze szczegółowego podmiotowego i przedmiotowego badania chorego [16];
- 3) błędy w terapii farmakologicznej, np. podanie antybiotyku bez pobrania wymazu i wykonania posiewu oraz bez antybiogramu, długotrwałe stosowanie leku bez przeprowadzania badań kontrolnych [15];
- 4) podjęcie się świadczeń medycznych mimo braku stosownych kompetencji, np. wykonywanie przez lekarza ginekologa znieczulenia ogólnego i zabiegu łyżeczkowania, wykonywanie zabiegów w znieczuleniu ogólnym w gabinecie niespełniającym norm wymaganych przepisami;
- 5) bezpodstawne odroczenie przeprowadzenia zabiegu operacyjnego np. z godzin nocnych na poranne [16].

Do zdarzeń niepożądanych zalicza się także następujące sytuacje z codziennej praktyki medycznej:

- 1) wadliwą identyfikację chorego – Sąd Najwyższy stwierdził, że wadliwa identyfikacja pacjenta i wykonanie zabiegu u niewłaściwej osoby stanowi zaniedbanie o charakterze organizacyjno-administracyjnym [17];
- 2) pozostawienie ciała obcego w polu operacyjnym – Sąd Najwyższy zdecydowanie sprzeciwił się uznawaniu tego zdarzenia za błąd w sztuce medycznej i sklasyfikował je jako niedopełnienie obowiązku staranności i ostrożności, spoczywającego na każdym człowieku, nie tylko profesjonalście [16];
- 3) niezachowanie zasad aseptyki przy dokonywaniu zabiegów (np. niewysterylizowane igły, materiały opatrunkowe i inne narzędzia medyczne użyte do zabiegu, przystąpienie do operacji bez umycia rąk);
- 4) braku technicznego przygotowania do zawodu (np. zbyt szybkie tempo dokonania iniekcji, transfuzja krwi niewłaściwej grupy);
- 5) odmowa lub opóźnienie w udzieleniu pomocy;
- 6) wykonanie zabiegu operacyjnego organu zdrowego zamiast chorego;
- 7) inne niedopatrzienia natury organizacyjnej (np. zamiana wyników badań diagnostycznych pacjenta, pomyłki przy wypisywaniu karty choroby, zamiana leku, nieprawidłowe przygotowanie leku, przekroczenie czasu naświetlania promieniami Roentgena, wprowadzenie do bazy danych diagnozy dotyczącej innego chorego) [16].

W tabeli 1 przedstawiono przyczyny ryzyka, mechanizmy kontrolne oraz skutki wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 1. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym

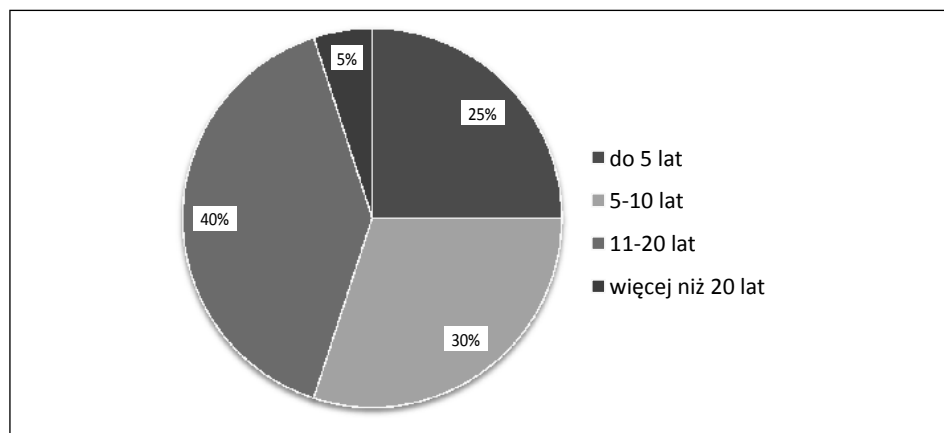
Przyczyna ryzyka	Funkcjonujące mechanizmy kontrolne	Skutek
Brak odpowiednich szkoleń ratowników medycznych z zakresu bezpieczeństwa pacjenta	Kompleksowy program szkoleniowy	Roszczenie związane z zaniedbaniem
Nieprzestrzeganie zasad sanitarno-epidemiologicznych	Ocena każdej kluczowej czynności pod względem bezpieczeństwa pacjenta	Zakłócenia w świadczeniu usług
Nieprzestrzeganie obowiązujących standardów i procedur postępowania	Wprowadzanie nowych i modyfikowanie już istniejących procedur i standardów postępowania	Uszczerbek na reputacji
Brak staranności przy udzielaniu świadczeń medycznych	Zapewnienie środków finansowych na świadczenia medyczne	Konsekwencje finansowe i kontrole
Niebezpieczny sprzęt medyczny	Program kontroli i serwisowania sprzętu	
	Program wymiany sprzętu	
	Proces raportowania i identyfikowania zdarzeń niepożądanych związanych z hospitalizacją pacjenta	
	Stworzenie zespołu kontrolującego i nadzorującego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Kędziora R, *Odpowiedzialność karna lekarza w związku z wykonywaniem czynności medycznych*, Warszawa 2009.

Material i metody

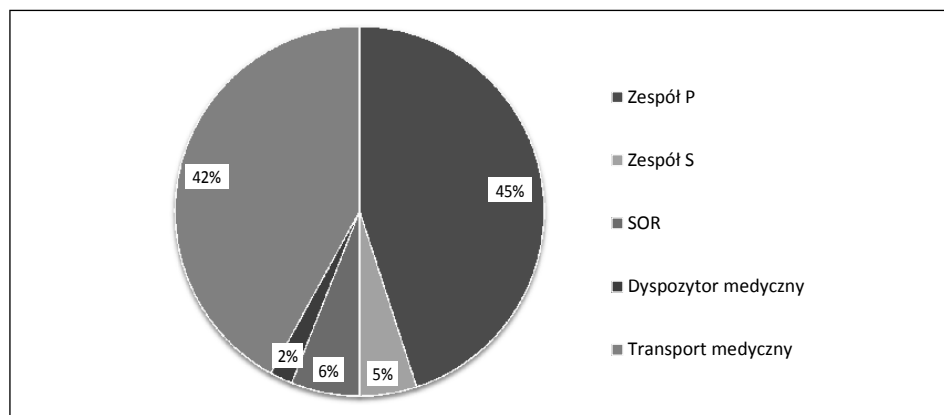
Badanie dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych zostało przeprowadzone metodą sondażu diagnostycznego z wykorzystaniem kwestionariusza składającego się z metryczki i pytań zasadniczych.

Grupa badawcza liczyła 180 czynnych zawodowo ratowników medycznych, którzy do badania przystąpili anonimowo i dobrowolnie. W badaniu wzięło udział 45% kobiet i 55% mężczyzn. Staż pracy w badanej grupie przedstawiał się następująco: 11–20 lat (40%), 5–10 lat (30%), do 5 lat (25%), ponad 20 lat (5%).



Rycina 1. Staż zawodowy osób uczestniczących w badaniu

45% badanych stanowili ratownicy medyczni w zespole podstawowym (zespół P), a 42% – w transporcie medycznym. 6% osób pracowało w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), 5% – w zespole specjalistycznym (zespół S), a 2% było dyspozytorami medycznymi.

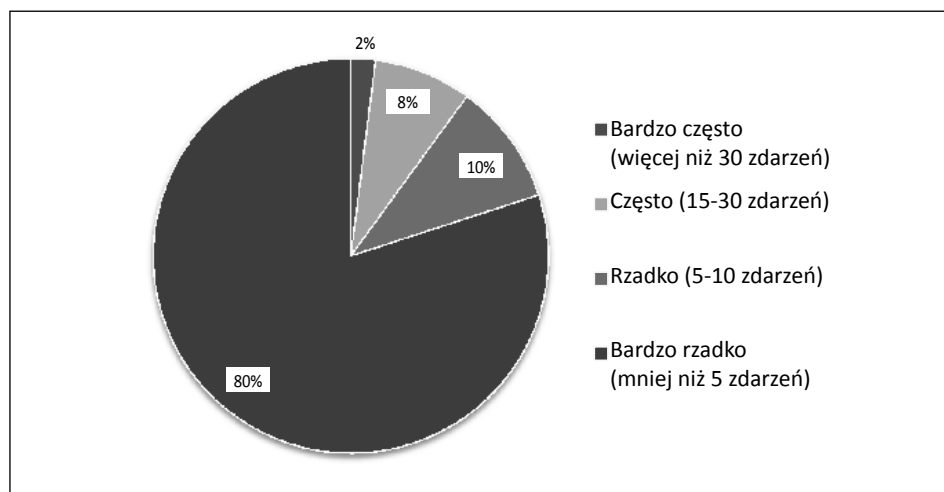


Rycina 2. Miejsce pracy ratownika medycznego

Wyniki

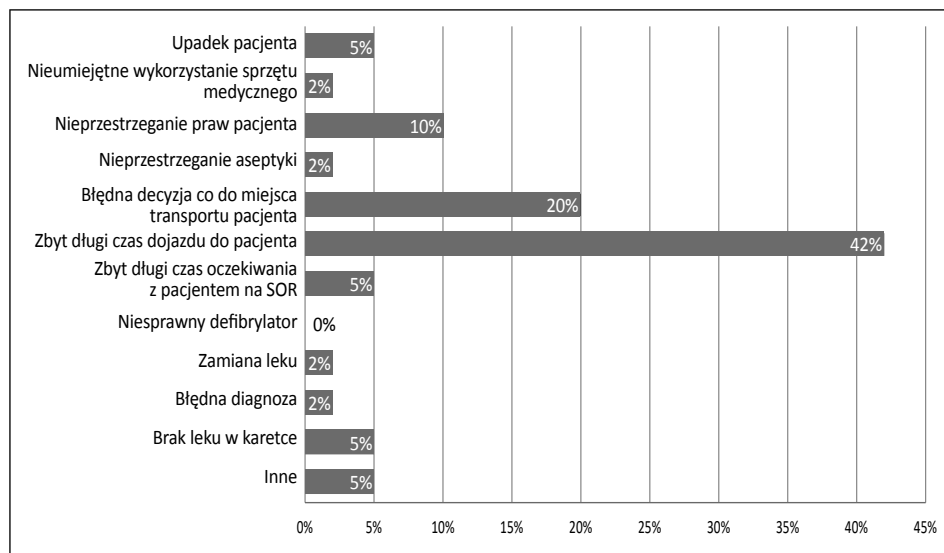
Wyniki badań wskazują, że 55% ankietowanych, w trakcie ostatniego miesiąca, w czasie wykonywania medycznych czynności ratunkowych w systemie Państwowego Ratownictwa Medycznego lub poza nim było świadkiem zdarzenia niepożądanego.

Ratownicy medyczni zapytani zostali o częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Zdaniem większości ankietowanych (80%) zdarzenia niepożądane w pracy ratownika medycznego występują bardzo rzadko – mniej niż 5 zdarzeń miesięcznie. 10% ratowników medycznych twierdziło, że zdarzenia niepożądane w ich pracy występowały rzadko (5–15 zdarzeń miesięcznie). Zdaniem 8% badanych zdarzenia niepożądane występowały często, a zdaniem 2% badanych – bardzo często.



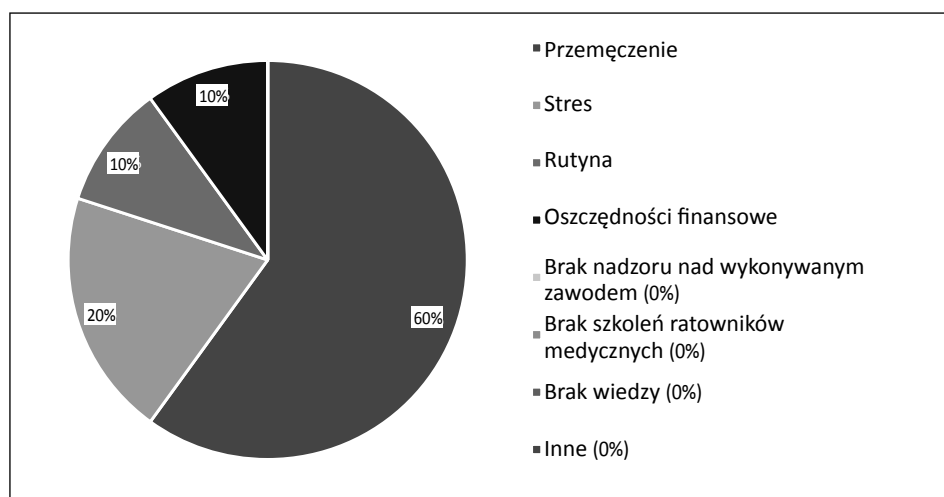
Rycina 3. Częstotliwość zdarzeń niepożądanych

Respondentów zapytano o najczęściej występujące rodzaje zdarzeń niepożądanych, których byli świadkami. 42% ankietowanych wskazało na zbyt długi czas dojazdu do pacjenta. Kolejnym często występującym zdarzeniem niepożądanym jest niewłaściwa decyzja co do wyboru miejsca transportu pacjenta (20%). Dość częstym zdarzeniem niepożądanym jest nieprzestrzeganie praw pacjenta (10%). Kolejne rodzaje zdarzeń niepożądanych (po 5% wskazań) to: brak leku w karetce, zbyt długi czas oczekiwania z pacjentem w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, upadek pacjenta i inne. Najmniej wskazań (po 2%) uzyskały: błędna diagnoza, zamiana leku, nieprzestrzeganie aseptyki oraz nieumiejętne wykorzystanie sprzętu medycznego.



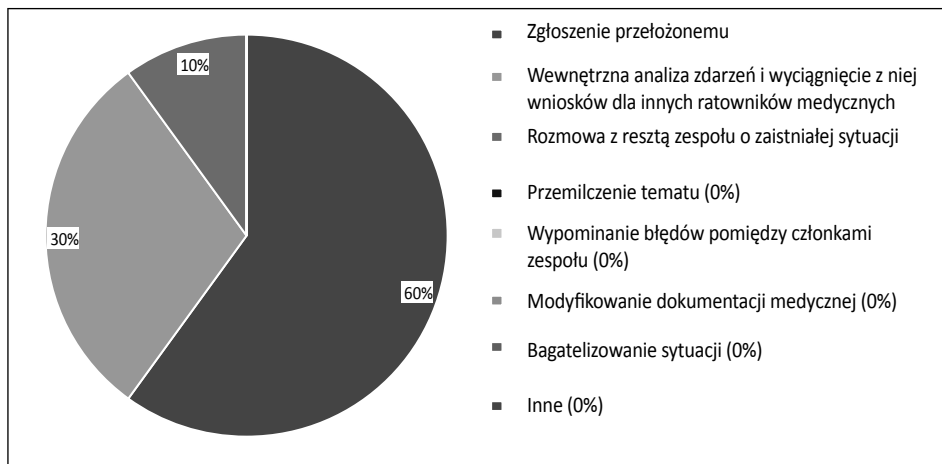
Rycina 4. Rodzaje zdarzeń niepożądanych, których ratownicy medyczni byli świadkami w ostatnim miesiącu

Rycina 5 ilustruje najczęstsze przyczyny występowania zdarzeń niepożądanych, z jakimi spotkali się badani. Respondenci w większości (60%) uznali, że jedną z najważniejszych przyczyn występowania zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym jest przemęczenie. Na drugim miejscu znalazł się stres (20%), na trzecim – rutyna i oszczędności finansowe (po 10%). Zdaniem badanych brak wiedzy czy brak szkoleń nie ma bezpośredniego wpływu na występowanie zdarzeń niepożądanych.



Rycina 5. Najczęstsze przyczyny występowania zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym według respondentów

W badaniu diagnozowano postawy ratowników medycznych wobec zdarzenia niepożądanego. Najczęstszym zachowaniem wśród respondentów było zgłoszenie przełożonemu takiego faktu (60% respondentów). Na drugim miejscu znalazła się wewnętrzna analiza zdarzeń i wyciągnięcie z niej wniosków dla innych ratowników medycznych (30%). Niewielki odsetek badanych (10%) o zdarzeniu niepożądanym rozmawiał z resztą zespołu. Nikt z badanych nie bagatelizował zdarzenia niepożądanego, nie wypominał kolegom ich błędów, nie przemilczał tematu ani nie próbował modyfikować dokumentacji medycznej.



Rycina 6. Dominujące wśród ratowników medycznych postawy wobec zdarzenia niepożądanego

Dyskusja

Zapobieganie zdarzeniom niepożądanym ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta oraz bezpieczeństwa pracy ratowników medycznych. Dobrym przykładem w tej dziedzinie mogą być doświadczenia z Danii. Wprowadzono tam ustawę, zgodnie z którą personel medyczny jest zobowiązany do raportowania zdarzeń niepożądanых. Dyrekcja i właściciel szpitala mają obowiązek przeprowadzić ich analizę i wdrożyć działania naprawcze, a zadaniem Board of Health jest upowszechnienie informacji i wiedzy wynikających z analiz. Zgłaszający zdarzenie niepożądane nie mogą być w związku z tym pociągani do odpowiedzialności karnej. Poprawa bezpieczeństwa pacjenta powinna opierać się na edukacji, analizie zdarzeń i błędów oraz uzyskiwaniu informacji zwrotnej. Działania zapobiegawcze powinny być ukierunkowane nie na wskazywanie winnych, ale na ulepszanie systemu [18].

Uzyskane wyniki badań na temat zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym są zgodne istniejącymi w literaturze opisami tego zjawiska wśród lekarzy czy pielęgniarek i zbliżone do wyników podobnego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych [12].

Ujawniony w badaniu własnym problem opóźnienia czasu dojazdu zespołów ratownictwa medycznego do pacjenta i niewłaściwego wyboru docelowego miejsca jego hospitalizacji jest opisywany również w krajowej literaturze naukowej (dotyczy w szczególności obszaru postępowania w ostrych zespołach wieńcowych oraz udarze niedokrwinnym mózgu) [19,20].

Wnioski

1. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w ratownictwie medycznym są: zbyt długi czas dojazdu zespołu ratownictwa medycznego do pacjenta oraz nieprawidłowa decyzja co do docelowego miejsca transportu pacjenta.
2. Najczęstszą przyczyną występowania zdarzeń niepożądanych w ratownictwie medycznym jest przemęczenie ratowników medycznych oraz stres w pracy.
3. Najczęstszą postawą ratowników medycznych w sytuacji wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest zgłaszanie takiej sytuacji przełożonemu.
4. Niezbędne są szkolenia ratowników medycznych w zakresie problematyki bezpieczeństwa pacjenta.
5. Bezpieczeństwo pacjenta w ratownictwie medycznym powinno być przedmiotem stałego monitorowania w ramach systemu pozwalającego na jego regularną ocenę. Istotne jest wyciąganie i wprowadzanie w życie wniosków z tej oceny oraz uczenie się na błędach.

Bibliografia

1. Bielecki K. *Zdarzenia niepożądane w chirurgii a błąd medyczny* [w:] Pokorski J, Pokorska J, Złowodzki M (red.). *Błąd medyczny. Uwarunkowania ergonomiczne*. Kraków 2010; 72.
2. Kutryba B, Kutaj-Wąsikowska H. *Programy bezpieczeństwa*. *Zdrowie i Zarządzanie*. 2003; 6: 23.
3. Nesterowicz M. *Odpowiedzialność cywilna zakładu leczniczego* [w:] Nesterowicz M. *Prawo medyczne*. Toruń 2013; 12.
4. Kruk-Kupiec G. *Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie pielęgniarstwa dla dobrej praktyki pielęgniarskiej*. *Bezpieczny Szpital – Bezpieczny Pacjent*, Biuletyn Informacyjny. 2011; 7: 13.
5. Skoczylas J. *Prawo ratownicze*. Warszawa 2007; 54.
6. Chowaniec C, Lada M, Wajda-Drzewiecka K, et al. *Problem odpowiedzialności dyspozytorów medycznych funkcjonujących w systemie ratownictwa medycznego*. *Arch Med Sąd Krynimol*. 2014; 64(1): 34–43.

7. Ryś A. *Czy ratownictwo medyczne jest potrzebne?* [w:] Jakubaszko J, Ryś A (red.). *Ratownictwo medyczne w Polsce. Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym*. Kraków 2002; 15.
8. Kutryba B, Kutaj-Wąsikowska H. *Bezpieczny pacjent, bezpieczny szpital*. Menedżer Zdrowia. 2003; 3: 23.
9. Kędzióra R. *Odpowiedzialność karna lekarza w związku z wykonywaniem czynności medycznych*. Warszawa 2009; 228.
10. Filar M. *Lekarskie prawo karne*. Kraków 2000; 18.
11. Zawilińska E. *Monitorowanie zdarzeń niepożądanych*; http://smp.org.pl/upload/konfl/Zdarzenia_niepożadane.pdf [dostęp 16.05.2017].
12. Nesterowicz M. *Odpowiedzialność cywilna zakładu leczniczego* [w:] Nesterowicz M. *Prawo medyczne*. Toruń 2013; 23.
13. Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie bezpieczeństwa pacjentów, w tym profilaktyki i kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną. KOM(2008) 0836. Bruksela, 15.12.2008.
14. Aftyka A, Rozalska-Walaszek I, Medak E et al. *Opinie pielęgniarek na temat częstości występowania błędów medycznych w codziennej praktyce*. *Pielęgniarstwo XXI wieku*. 2014; 4(49): 6.
15. Ptaszyńska-Sarosiek I, Niemcunowicz-Janica A, Janica J. *Opiniowanie sądowo-lekarskie w sprawie błędu medycznego pracowników pogotowia ratunkowego w materiale zakładu medycyny sądowej Akademii Medycznej w Białymstoku*. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*. 2007; 53(2): 34.
16. Marek Z. *Błąd medyczny. Odpowiedzialność etyczno-deontologiczna i prawna lekarza*. Kraków 2007; 34.
17. Liszewska A. *Odpowiedzialność karna lekarza za błąd w sztuce medycznej*. Zakamycze, Kraków 2009; 28.
18. Kryst L. *Zdarzenia niepożądane i błędy medyczne w opiece zdrowotnej*. *Bezpieczeństwo Pracy*. 2011; 11: 20.
19. Mikos M, Matonóg L, Helon A. *Bezpieczeństwo pacjenta po udarze niedokrwiennym mózgu w praktyce ZRM*. *Na Ratunek*. 2017; 1: 52–55.
20. Mikos M. *Błąd decyzji dotyczący wyboru miejsca transportu pacjenta*, 15.09.2016. *Medycyna Praktyczna*; <http://www.mp.pl/ratownictwo/prawo/149869,blad-decyzji-dotyczacy-wyboru-miejsca-transportu-pacjenta-odpowiedzialnosc-ratownika-medycznego> [dostęp 16.05.2017].

Adverse events in the Polish emergency system

Abstract

Introduction: Unwanted and unexpected events are the unavoidable part of the healthcare sector. The medical facilities and medical staff are responsible for identifying and eliminating unwanted and unexpected events.

Material and methods: This work presents the problem of occurrence of adverse events in the emergency medical services in Poland and it is also identifying the most frequent adverse events and as well as it presents the analysis of risks that potentially may happen in this sector. An anonymous questionnaire was distributed to 180 paramedics.

Results: According to this research the most frequent adverse events are too long waiting time for the arrival of the medical services to examine a patient and the incorrectly made decision of where the patient should be transferred to. The most common reason for the occurrence of adverse events is tiredness and stress.

Conclusion: Unwanted and unexpected events are a significant problem in the emergency medical services and require continuous monitoring, reporting as well as educating to prevent them in the future.

Key words: patient safety, adverse event, paramedic

PRACE POGLĄDOWE

Łukasz Dobrek

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Farmakologii

AGONIŚCI RECEPTORÓW AKTYWOWANYCH PROLIFERATORAMI PEROKSYDOMÓW W FARMAKOTERAPII. OBECNE ZNACZENIE I PERSPEKTYWY ZASTOSOWANIA

Autor korespondencyjny:

Łukasz Dobrek, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Farmakologii,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: xlukaszx@onet.eu

Streszczenie

Receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów (ang. *peroxisome proliferators-activated receptors*, PPAR), występujące w trzech zasadniczych izoformach (α , β/δ oraz γ), są jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi uczestniczącymi w przemianach metabolicznych lipidów oraz glukozy. Receptory te są punktem uchwytu fibratów (będących agonistami PPAR- α), stosowanych w farmakoterapii hipertrójglicydemii, oraz tiazolidinedionów – glitazonów (wpływających na PPAR- γ) wykorzystywanych jako leki hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2. Trwają prace nad nowymi związkami o charakterze podwójnych agonistów receptorów PPAR- α/γ (glitazarów) lub nad związkami wykazującymi agonistyczny wpływ w stosunku do receptorów PPAR- γ oraz błonowych receptorów typu 1 dla wolnych kwasów tłuszczowych FFAR1 (ang. *free fatty acid receptors 1*). Wpływ na PPAR, wyrażający się właściwościami przeciwzapalnymi, przeciwmiażdżycowymi i przeciwnowotworowymi, wykazują także inne związki, jak statyny, sartany lub niesterydowe leki przeciwzapalne, co poszerza ich dotychczasowy opis farmakodynamiczny. Można zatem stwierdzić, iż agonistyczny wpływ na receptory

PPAR jest istotnym elementem mechanizmu działania wielu leków, zarówno tych już stosowanych w farmakoterapii, jak i nowych związków, będących obecnie w fazie badań eksperymentalnych i klinicznych.

Słowa kluczowe: receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (PPAR), fibraty, tiazolidinediony, agoniści PPAR

Wprowadzenie.

Zarys fizjologii peroksysomów i receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów

W 1974 r. belgijscy uczeni Christian de Duve oraz Albert Claude wraz z amerykańskim badaczem George'em E. Palade otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za całokształt swoich prac poświęconych „mikrociałom” komórkowym zawierającym katalazę i peroksydazę. Struktury te, scharakteryzowane przez wspomnianych badaczy jako nowe organella komórkowe i oficjalnie nazwane peroksysomami, zostały opisane po raz pierwszy w roku 1954 [1].

Najwcześniej odkrytą i jedną z najważniejszych funkcji peroksysomów jest inaktywacja nadtlenu wodoru i reaktywnych form tlenu (RFT), realizowana za pomocą zestawu enzymów antyoksydacyjnych (katalaza, dysmutaza nadtlenkowa, peroksydaza glutationu). Jednakże peroksysomy są miejscem licznych innych przemian metabolicznych – wykazano, iż zachodzi w nich ponad 50 reakcji biochemicznych, realizowanych autonomicznie lub we współpracy z innymi strukturami komórkowymi, zwłaszcza mitochondriami [2,3]. W peroksysomach zidentyfikowano, jak dotąd, 87 białek uczestniczących w zarówno anabolicznych, jak i katabolicznych przemianach różnorodnych cząsteczek, a wśród nich około 62% białek peroksysomalnych jest zaangażowanych w procesy utleniania (β -oksydacji) kwasów tłuszczowych [1]. Stąd kolejną obok detoksyfikacji nadtlenu wodoru i RFT istotną funkcją peroksysomów jest ich udział w metabolizmie lipidów. W peroksysomach zachodzi między innymi synteza fosfolipidów (plazmalogenów mieliny), cholesterolu, nienasyconych kwasów tłuszczowych (np. dokozaheksaenowego), jak i β -oksydacja długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (zawierających 24 atomy węgla – jak lignocerynowy, lub 26-węglowych – jak cerotowy) do fragmentów 8-węglowych eksportowanych do cytoplazmy i mitochondriów, α -oksydacja metylo- lub hydroksypodstawionych kwasów tłuszczowych, metabolizm kwasów żółciowych, degradacja leukotrienów [4]. Peroksysomy są zatem wielofunkcyjnymi elementami komórkowymi, których zaburzenia (ilościowe – powodowane ich upośledzoną biogenezą w komórce, lub jakościowe – uwarunkowane izolowanym lub złożonym defektem białek wchodzących w skład peroksysomów) doprowadzają do rozwoju chorób peroksysomalnych o złożonym obrazie klinicznym, co wynika z upośledzenia różnych szlaków biochemicznych w różnych narządach [1].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, iż liczba peroksysomów i nasilenie procesów β -oksydacji w komórkach wątroby gryzoni znacznie rośnie pod wpływem pewnych związków podawanych badanym zwierzętom laboratoryjnym. Związki te zostały nazwane proliferatorami peroksysomów. Mechanizm tego zjawiska pozostawał nieznany do roku 1990, kiedy opisano, iż proliferatory peroksysomów indukują aktywność receptorów, będących czynnikami transkrypcyjnymi, regulującymi syntezę i aktywność peroksysomów. Receptory te należą do nadrodziny receptorów jądrowych, obejmującej również receptory hormonów tarczycy, witaminy D lub kwasu retinowego [5]. Stąd do powszechnego użycia weszła nazwa „receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów” (ang. *peroxisome proliferators-activated receptors*, PPAR), choć zaznaczyć należy, iż w ludzkich komórkach, w przeciwieństwie do badań doświadczalnych, agoniści PPAR nie powodują proliferacji peroksysomów, lecz jedynie nasilenie ich aktywności [6]. Nazwa PPAR ma zatem znaczenie historyczne.

PPAR, jako czynniki transkrypcyjne, wywierają regulujący wpływ na aktywność docelowych genów. Mechanizm działania receptorowego PPAR jest złożony i obejmuje kilka etapów. W pierwszym z nich dochodzi do interakcji pomiędzy nieaktywną formą PPAR a białkiem szoku cieplnego HSP72, w wyniku której następuje fosforylacja i przejście PPAR w formę aktywną, tworzącą heterodimer z kolejnym czynnikiem transkrypcyjnym – receptorem retinoidu X (RXR). Białko to jest aktywowane endogennie przez izomer 9-cis kwasu retinowego, powstającego w toku przemian witaminy A. Powstanie heterodimeru PPAR/RXR umożliwia związaną się tej struktury z fragmentem DNA nazywanym elementem odpowiedzi na proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator responsive element*, PPRE). Pod nieobecność agonistów PPAR, kompleks PPAR/RXR jest związany z korepresorami, wiążącymi deacetylazę histonową, prowadząc do finalnej represji genu. Natomiast związaną endo- lub egzogenne agonisty PPAR powoduje zmiany konformacyjne kompleksu PPAR/RXR w miejscu PPRE, z następowym oddysocjowaniem korepresorów, a przyłączeniem koaktywatorów. Finalnie dochodzi do dekondensacji chromatydu oraz zainicjowania transkrypcji docelowego genu [7,8].

Dotychczas odkryto trzy zasadnicze izoformy receptorów PPAR: α , β/δ oraz γ , wykazujące różny stopień ekspresji w poszczególnych tkankach oraz różny stopień kontroli procesów metabolicznych wspomnianych powyżej. PPAR- α jest zbudowany z 468 reszt aminokwasowych, natomiast izoformy β/δ oraz γ z odpowiednio 441 i 479 aminokwasów. W strukturze wszystkich receptorów PPAR można wyróżnić sześć (A–F) fragmentów organizujących się w funkcjonalne domeny (w tym domenę C wiążącą się z DNA oraz domeny E–F będące „kieszenią” wiążącą ligand) [8].

PPAR- α są zlokalizowane przede wszystkim w wątrobie, sercu lub nerkach, a aktywacja tego podtypu receptora jest związana z mitochondrialną i pe-

roksosomalną regulacją przemian lipidów (transport i przemiany kwasów tłuszczowych, β -oksydacja, synteza ciał ketonowych) [6–8].

PPAR- β/δ to receptory wykazujące niewielkie międzygatunkowe różnice strukturalne. Izomer β został pierwotnie wyizolowany z oocytu żaby, natomiast δ został wykryty u myszy i innych ssaków. Późniejsze badania wykazały, iż podtyp δ jest ortologiem β i że jest to zasadniczo ten sam podtyp receptora. PPAR- β/δ są zlokalizowane w wielu tkankach z równomierną gęstością, jednak mimo ich powszechnej obecności, dokładna rola fizjologiczna PPAR- β/δ pozostaje nieznana. Dotychczasowe badania potwierdziły udział PPAR- β/δ (podobnie jak PPAR- α) w przemianach lipidów, z dodatkowymi przesłankami wskazującymi na udział PPAR- β/δ w termogenezie, homeostazie energetycznej, w proliferacji keratynocytów i procesach gojenia się ran.

PPAR- γ jest izotypem obecnym głównie w tkance tłuszczowej, jelicie grubym, nerkach i mięśniach szkieletowych. Główną funkcją, jaką przypisuje się PPAR- γ , jest regulacja adipogenezy i procesu różnicowania preadipocytów w dojrzałe komórki tkanki tłuszczowej. PPAR- γ , regulując poziom wolnych kwasów tłuszczowych, odgrywa także rolę w uwrażliwianiu komórek na insulinę. PPAR- γ są również zaangażowane w proliferację, różnicowanie i przeżywalność innych niż adipocyty komórek – ligandy PPAR- γ były opisywane jako czynniki hamujące wzrost oraz indukujące apoptozę komórek, w tym komórek nowotworowych [7,8].

Związki wpływające na PPAR

Ligandami PPAR są związki zarówno endo-, jak i egzogenne. Do pierwszej grupy zaliczyć można kwasy tłuszczowe (zwłaszcza nienasycone) oraz pochodne kwasów tłuszczowych, jak eikozanoidy (zwłaszcza prostaglandyny i leukotrieny) lub utlenione pochodne OXY-LDL. Właściwości agonistyczne w stosunku do PPAR wykazano także dla wybranych substancji pochodzenia roślinnego, zwłaszcza dla związków czynnych wchodzących w skład olejków eterycznych (karwakrol, tymol, geranylgeraniol) oraz flawonoidów (kemferol, kwercetyna) [7]. Badania fitofarmakologiczne wykazały, iż ekstrakty sporządzane z powszechnie występujących w terapii roślin (np. dyni, melisy lekarskiej, morwy białej lub cynamonowca) pobudzają PPAR- α . Składniki czynne imbiru lekarskiego i żeń-szenia pobudzają natomiast PPAR- γ . Obserwacje te stanowią dodatkowy asumpt do kontynuowania poszerzonych badań nad przydatnością preparatów sporządzanych na bazie wspomnianych roślin w leczeniu zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza dyslipidemii i cukrzycy [9,10]. Jednak najważniejszymi znanymi egzogennymi agonistami PPAR są leki, używane obecnie w leczeniu schorzeń metabolicznych: fibraty, będące lekami hipolipemicznymi, oraz tiazolidinediony (glitazony), będące doustnymi lekami hipoglikemizującymi stosowanymi w farmakoterapii cukrzycy typu 2 [7,8].

Fibraty

Historia fibratów rozpoczyna się wraz z odkryciem w 1962 r. klofibratu. W kolejnych latach stworzono klofenapat, będący pochodną klofibratu o większej skuteczności hipolipemicznej, jednak zarazem o większym potencjale hepatotoksyczności, co spowodowało wycofanie tego związku z dalszych badań. Kolejne prace nad modyfikacją struktury wiodącej fibratów doprowadziły do wprowadzenia w 1974 r. fenofibratu, charakteryzującego się lepszym profilem farmakokinetycznym w porównaniu z poprzednikiem. Lata 80. ubiegłego wieku to wprowadzenie gemfibrozilu w USA oraz bezafibratu i ciprofibratu w Europie [11]. Dane z licznych badań wskazują, iż przewlekła terapia fibratami zmniejsza osoczowy poziom bogatych w trójglicerydy lipoprotein frakcji VLDL o około 30–50%, czemu towarzyszy zwiększenie frakcji HDL o około 5–15% [12]. Leki te zmniejszają frakcję LDL (choć z mniejszym stopniem w porównaniu do statyn), nasilając przekształcanie wybitnie aterogennych, tzw. małych, gęstych LDL do postaci prawidłowych [13]. Z uwagi na wywoływaną normalizację lipidogramu, fibraty są zalecane u pacjentów z aterogenną hiperlipidemią, obserwowaną u osób z cukrzycą, zwłaszcza skorelowaną z otyłością brzuszną i nadciśnieniem tętniczym w zespole metabolicznym [12–14]. Opisane hipolipemiczne efekty fibratów są również wynikiem ich agonistycznego wpływu na receptory PPAR- α , co prowadzi do zmian aktywności genów kontrolujących przemianę lipidów. Dochodzi do wzrostu ekspresji genów kodujących lipazę lipoproteinową (hydrolizującą trójglicerydy chylomikronów i VLDL), syntazę acylo-CoA, białka transportowe umożliwiające dokomórkowy transport wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids*, FFA), białek zaangażowanych w proces β -oksydacji, jak również derepresji genów kodujących izofর্মę apolipoproteiny A, wchodzącej w skład HDL. Zmiany aktywności genów indukowane przez fibraty za pośrednictwem PPAR- α są plejotropowe i obejmują również pozahipolipemiczne efekty, związane ze stabilizacją blaszki miażdżycowej. Efekt ten uwarunkowany jest działaniem przeciwzapalnym (wskutek zahamowania migracji makrofagów i syntezy wielu prozapalnych mediatorów, jak NF- κ B, MCP-1 – głównego białka chemoatraktantowego dla monocytów, CRP lub TNF- α), zmniejszeniem stężenia i wykrzepiania fibrynogenu i nasileniem fibrynolizy [12–15].

Zastosowanie fibratów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podobnych do tych obserwowanych po statynach, z najgroźniejszą, lecz w praktyce rzadką (około 1% pacjentów) miopatią i rabdomiolizą, prowadzącą potencjalnie do mioglobinurii i ostrego uszkodzenia nerek. Ryzyko takie jest największe u pacjentów leczonych gemfibrozylem, a następnie bezafibratem, fenofibratem i ciprofibratem, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej ze statynami [16]. Z uwagi jednak na fakt, iż hiperlipidemia występująca u pacjentów z zespołem metabolicznym ma najczęściej charakter mieszany, terapia hipolipemiczna musi mieć charakter kombinowany, stąd zalecanym postępowaniem zmniejszającym ryzyko wystąpienia miopatii jest podawanie fibratu w godzi-

nach porannych, natomiast statyny – wieczornych [17,18]. Należy także zaznaczyć, iż uszkodzenie mięśni w wyniku interakcji fibratu i statyny jest najmniejsze dla jednego z najnowszych przedstawicieli fibratów – kwasu fenofibrynowego (metabolitu fenofibratu) [15]. Z wyjątkiem najistotniejszej miopatii, fibraty są lekami względnie bezpiecznymi, a ich zastosowanie wiąże się z wystąpieniem relatywnie niewielkiej liczby innych działań niepożądanych. W trakcie terapii obserwowano przemijającą hiperkreatyninemię oraz hiperhomocysteinemię, lecz nieosiągające wartości związanych z ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek oraz kamicą żółciową [17,18].

Tiazolidinediony

Tiazolidinediony (glitazony) to leki będące agonistami PPAR stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2. Rozwój tej grupy leków był ściśle związany z fibratami – prekursorem tiazolidinedionów był analog klofibratu: ciglitazon, który w latach 80. ubiegłego wieku został wycofany z uwagi na znaczną hepatotoksyczność. Kolejnym glitazonem wprowadzonym na rynek farmaceutyczny w USA był troglitazon, również wycofany (w roku 2000), nierejestrowany w Europie. Pioglitazon i rosiglitazon pojawiły się w USA w 1999 r., a w Europie – rok później. Rosiglitazon został wycofany w Unii Europejskiej w 2010 r. z uwagi na wzrastającą liczbę doniesień, iż korzyści nie przeważają nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku – zanotowano zwiększone występowanie epizodów udaru mózgu i zawału mięśnia serca. W USA lek został wycofany z monoterapii i jest stosowany (z zachowaniem szczególnego nadzoru) tylko u wybranych pacjentów niereagujących zadawalająco na inne leki hipoglikemizujące. W Polsce jedynym obecnie zarejestrowanym glitazonem jest pioglitazon [19]. Tiazolidinediony są agonistami PPAR- γ , zlokalizowanymi głównie w tkance tłuszczowej, nasilającymi wychwyt wolnych kwasów tłuszczowych i stymulującymi lipogenezę. Ponadto, związki te uwrażliwiają tkanki obwodowe na insulinę i zmniejszają insulinooporność, nie zwiększając istotnie wydzielania insuliny. Efekty te zależą od derepresji genów kodujących przenośniki glukozy typu 4 (GLUT-4) oraz gluko-kinazę, jak również wynikają z nasilenia auto- i parakrynej aktywności tkanki tłuszczowej w zakresie syntezy adiponektyny poprawiającej interakcję insuliny z jej receptorem (przy zmniejszaniu syntezy adiponektyn o działaniu przeciwnym, jak rezystyna i TNF- α) [20–22]. Klinicznie, wpływ na parametry lipidowe poszczególnych glitazonów jest niejednoznaczny. O ile podczas terapii zarówno rosiglitazonem, jak i pioglitazonem obserwowano umiarkowane zmniejszenie osoczowego stężenia trójglicerydów, o tyle w przypadku rosiglitazonu efektowi temu towarzyszył wzrost całkowitego stężenia cholesterolu, jak i obydwu frakcji LDL i HDL. Pioglitazon wydaje się nie wywierać istotnego wpływu na stężenie cholesterolu [23].

Kwestia udowodnionej i niebudzącej wątpliwości skuteczności tiazolidinedionów w poprawie profilu glikemicznego u pacjentów z izolowaną cukrzycą

typu 2 lub zespołem metabolicznym musi być jednak rozpatrywana w kontekście doniesień o ich istotnych działaniach niepożądanych. Jako najważniejsze wskazać należy uogólnione obrzęki obwodowe (zwłaszcza kończyn dolnych – u około 7% pacjentów; część doniesień mówi o wystąpieniu *anasarca* u nawet około 16% pacjentów z cukrzycą przyjmujących glitazony), wtórnie przyczyniające się również do zmniejszenia wartości hematokrytu wskutek hemodylucji [24,25]. Pozostałe działania niepożądane glitazonów to: wzrost masy ciała (2–5% pacjentów), uwarunkowany zarówno odkładaniem lipidów, jak i retencją płynów wskutek zwiększenia resorpcji sodu w kanalikach proksymalnych i dystalnych oraz zwiększonym wchłanianiem wody w mechanizmie zależnym od akwaporyn w kanalikach dystalnych i zbiorczych [26], hipertrofia i niewydolność mięśnia serca (częstość szacowana na 0,25–0,45% pacjentów z cukrzycą na rok), zaburzenia okulistyczne pod postacią obrzęku plamki żółtej [24,25]. Glitazony wywierają również charakterystyczny wpływ na tkankę kostną, prowadzący do zwiększenia ryzyka złamań. Mechanizm niekorzystnej przebudowy tkanki kostnej zależy od zaburzenia równowagi pomiędzy osteoblastami i osteoklastami, z przewagą procesów kościogubnych [24]. Stwierdzono, iż zarówno osteoklasty, wywodzące się z komórek hematopoetycznych linii monocytowo-makrofagowej, jak i osteoblasty z tkanki mezenchymatycznej, posiadają receptory PPAR- γ (a zatem punkt uchwytu dla glitazonów). Ponadto, badania wykazały nasilenie apoptozy dojrzałych osteocytów, a efekt ten był dawkowo zależny zarówno dla rosiglitazonu, jak i pioglitazonu [27,28]. Na marginesie należy również zaznaczyć ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji farmakokinetycznych dla pioglitazonu, metabolizowanego głównie przez cytochrom CYP3A4, który odpowiada za biotransformację wielu innych, jednocześnie stosowanych u pacjenta klas leków. Ryzyko takie praktycznie nie istnieje dla rosiglitazonu, który jest metabolizowany niemal wyłącznie przez CYP2C8 [23,29]. Podsumowując, należy zatem stwierdzić, iż mimo farmakologicznych i patofizjologicznych przesłanek uzasadniających szerokie wprowadzenie tiazolidinedionów do farmakoterapii cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego, zwłaszcza jako leków zmniejszających ryzyko i progresję powikłań angiopatycznych, ich rzeczywista obecna pozycja jest drugorzędna, a ocena bezpieczeństwa ich stosowania wymaga dalszych badań.

Prace nad nowymi lekami wykorzystującymi mechanizm agonistycznego wpływu na PPAR

Nowe kierunki badań nad związkami wywierającymi działanie farmakologiczne poprzez wpływ na PPAR obejmują prace nad nowymi fibratami i tiazolidinedionami oraz poszukiwanie „podwójnych agonistów” podtypów PPAR α i γ . Ponadto, w przypadku wybranych znanych klas leków, jak statyny, antagoniści receptorów AT1 dla angiotensyny II (sartany) lub niesterydowe leki przeciwzapalne, nowe badania pozwoliły na ujawnienie ich dodatkowego aspektu farma-

kodynamicznego, polegającego na wpływie tych związków na PPAR, co ma być odpowiedzialne za część obserwowanych efektów terapeutycznych tych leków.

Prace nad nowymi związkami farmakologicznymi z klasy fibratów koncentrują się na syntezie substancji cechujących się pożądanymi cechami farmakokinetycznymi, przy poprawie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do obecnie stosowanych związków z tej klasy. Obiecujące wyniki otrzymano dla pochodnych chemicznych zawierających ugrupowania indolowe i chalconowe [30] oraz dla amidowych pochodnych struktury wiodącej opartej na układzie naftalenu [31].

Wśród nowych tiazolidinedionów – agonistów PPAR- γ – wymienić należy riwoglitazon. Związek ten powodował zmniejszenie odsetka glikozylowanej hemoglobiny o najwyższą wartość ze wszystkich badanych dotychczas tiazolidinedionów, co powoduje, iż wiąże się z nim duże nadzieje kliniczne. Jednak i riwoglitazon nie jest pozbawiony działań niepożądanych typowych dla pozostałych glitazonów wspomnianych powyżej – trwają badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tego związku w perspektywie długotrwałego stosowania [32].

Kolejnym przedstawicielem tiazolidinedionów jest balaglitazon, będący obecnie w trakcie badań klinicznych zarówno w USA, jak i Europie. W przypadku balaglitazonu wykazano lepszy profil bezpieczeństwa, związany z mniejszym ryzykiem występowania retencji płynów, uogólnionych obrzęków, niewydolności serca oraz zmian osteoporotycznych w porównaniu do obecnie stosowanego pioglitazonu, przy podobnej do niego skuteczności [33,34]. Z uwagi na fakt, iż z punktu widzenia farmakodynamiki balaglitazon jest częściowym agonistą PPAR- γ , cechującym się powinowactwem chemicznym w stosunku do PPAR- γ , lecz niepełną aktywnością wewnętrzną, można klasyfikować ten związek jako modulator PPAR- γ , na wzór częściowych agonistów („modulatorów”) receptorów estrogenowych (na przykład raloksyfenu) [35]. Odkrycie balaglitazonu inicjuje zatem nową, unikatową klasę związków – selektywnych modulatorów PPAR- γ .

Prowadzone są również badania oceniające efekty działania związków będących jednocześnie agonistami PPAR- γ oraz błonowych receptorów typu 1 dla wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids receptor 1*, FFAR1). Receptory te stanowią nowy, atrakcyjny punkt uchwytu działania farmakologicznego w leczeniu cukrzycy typu 2, ponieważ skutkiem ich pobudzenia jest nasilenie egzocytozy insuliny z komórek β wysp trzustkowych. Uogólniając, wolne kwasy tłuszczowe (FFA) bezpośrednio nasilają sekrecję insuliny poprzez ingerencję w wewnątrzkomórkowe szlaki i zmniejszenie β -oksydacji, co skutkuje nasileniem przemian w kierunku syntezy trójglicerydów. W trakcie przemian FFA i TG powstają również pośrednie związki o charakterze sygnałowym dla procesu sekrecji insuliny, jak długołańcuchowe acylo-CoA oraz mono- i diacyloglicerole. FFA zwiększają również aktywność endokrynną komórek β w mechanizmie receptorowym – pobudzają błonowe receptory FFAR1 sprzężone z białkiem G.

Wynikiem interakcji FFA/FFAR1 jest aktywacja fosfolipazy C oraz zwiększenie hydrolizy difosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP2) do IP3 (inozytolotrójfosforanu) oraz DAG (diacyloglicerolu), stanowiących tzw. wewnątrzkomórkowe drugie przekaźniki, nasilające aktywność kinazy białkowej C. Finalnym efektem jest fosforylacja białek kanałów wapniowych siateczki endoplazmatycznej, z następowym wzrostem stężenia wapnia wewnątrz komórek β trzustki. Wzrastające wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia zaburza wartość potencjału błonowego oraz aktywuje rianodynowe kanały wapniowe w pęcherzykach zawierających insulinę, prowadząc do ich integracji z błoną komórkową i egzocytozy ich zawartości do przestrzeni pozakomórkowej [36–38]. Wspomniany mechanizm jest częściowo podobny do tego obserwowanego dla hipoglikemizujących sulfonilomoczników, również nasilających wydzielanie insuliny, zatem badane obecnie leki będące podwójnymi agonistami PPAR- γ oraz FFAR1 mają łączyć w swoim opisie farmakodynamicznym właściwości zarówno tiazolidinedionów – zmniejszających zjawisko insulinooporności, jak i związków nasilających sekrecję insuliny. Darwish i wsp. [39] opisali dziewięć związków, które wśród 19 badanych wykazywały zadawalające oczekiwane efekty farmakologiczne, a dwa z nich (z podstawnikami benzimidazolowymi oraz bifenyłowymi) cechowały się najbardziej pożądanymi wartościami powinowactwa receptorowego do obydwu typów PPAR- γ /FFAR1 w zakresie niskich stężeń i zostały skierowane do dalszych etapów badań przedklinicznych.

Kolejną ciekawą koncepcją farmakologiczną jest poszukiwanie związków będących również podwójnymi agonistami, lecz obydwu podtypów receptorów PPAR- γ oraz PPAR- α . Takie związki mają łączyć działanie fibratów oraz klasycznych tiazolidinedionów, zatem winny wywierać równoległe efekty hipoglikemizujące oraz hipolipemiczne. Zgodnie z farmakologiczną charakterystyką fibratów i glitazonów, podwójni agonisci PPAR- γ/α powinni wykazywać również szerokie działanie plejotropowe, związane z potęgowaniem właściwości przeciwzapalnych i stabilizowaniem blaszki miażdżycowej oraz zmniejszaniem stresu oksydacyjnego i uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, które są mediuwane przez oba podtypy receptorów [40–42]. Mechanizmy leżące u podstaw tych efektów są związane ze zmniejszeniem syntezy prozapalnych mediatorów, śródbłonkowych białek adhezyjnych, zmniejszeniem dynamiki procesu migracji i chemotaksji komórkowej oraz hamowaniem zmiany fenotypu mięśni gładkich z kurczącego na syntetyzujący [43–46]. Część badań wskazuje również na hamowanie układu kinaz Rho, indukowanie śródbłonkowej syntezy tlenu azotu oraz na bezpośrednie blokowanie naczyniowych kanałów wapniowych [47–52]. Równoległe pobudzenie obu podtypów receptorów PPAR α i γ , zgodnie z przedstawionymi przesłankami farmakologicznymi i patofizjologicznymi, winno zatem również wyrażać się w działaniu przeciwmiażdżycowym, hipotensyjnym, zmniejszaniu hipertrofii serca oraz w poprawie tolerancji serca na niedokrwienie, co daje podstawy do postawienia tezy o istotnym zmniejszeniu

ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów poddawanych terapii PPAR- γ/α . Wśród badanych związków o charakterze podwójnych agonistów PPAR- γ/α wymienić należy: farglitazar, tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, saroglitazar, chiglitazar, naveglitazar, ragaglitazar, imiglitazar oraz inne związki, jak pochodne 5-podstawionego kwasu 2-benzyloaminobenzoowego lub oksymy/amidy kwasu β -fenylopropionowego (etanokarboksylowego) [40–42]. Prowadzone badania kliniczne zweryfikowały jednak początkowy entuzjazm oparty na czysto teoretycznej ocenie podwójnych agonistów PPAR- γ/α , wskazując na występowanie działań niepożądanych, podobnych do tych obserwowanych dla tiazolidinedionów oraz dodatkowych, unikatowych dla tej grupy badanych związków, jak leukopenia, anemia lub rozwój raka urotelialnego pęcherza moczowego [40–42]. W części przypadków obserwowane działania niepożądane były na tyle istotne, iż stały się przyczyną przedwczesnego zakończenia prowadzonych badań klinicznych i wycofania ocenianego związku z dalszych etapów (np. w przypadku muraglitazaru, tesaglitazaru, naveglitazaru, ragaglitazaru czy imiglitazaru). Z uwagi na konieczność prowadzenia dalszych badań jednoznacznie oceniających stosunek korzyści do ryzyka należy oczekiwać, iż wprowadzenie podwójnych agonistów PPAR- γ/α (glitazarów) do powszechnej praktyki klinicznej nie nastąpi w najbliższym czasie.

Wpływ na PPAR jako dodatkowy aspekt farmakodynamiki sartanów, statyn oraz niesterydowych leków przeciwzapalnych

Na marginesie należy wspomnieć, iż w przypadku niektórych klas leków o – jak się wydawało – dobrze scharakteryzowanej farmakodynamice, jak sartany, statyny lub niesterydowe leki przeciwzapalne, nowe badania ujawniły również ich wpływ na receptory PPAR, a część efektów farmakologicznych wywoływanych przez te leki może również wynikać ze wspomnianego działania receptorowego.

Telmisartan – antagonistą receptorów AT1 dla angiotensyny II – jest również częściowym agonistą PPAR- γ monocytów, a pobudzenie tego receptora powoduje zahamowanie ekspresji genu kodującego główne białko chemoatraktantowe (chemotaktyczne) monocytów [53]. Ponadto, w badaniach eksperymentalnych telmisartan poprzez wpływ na PPAR- γ zmniejszał włóknienie i przebudowę struktury tkankowej wątroby wskutek zahamowania hepatocytarnego czynnika wzrostowego [54]. Ujawnione dodatkowe właściwości telmisartanu pozwalają zatem na przypisanie temu związkowi również działania przeciwmiażdżycowego i stabilizującego blaszkę miażdżycową wskutek zmniejszania naciekania komórkowego zmiany miażdżycowej [53,54] i umożliwiają dalsze prowadzenie badań nad potencjalnym zastosowaniem telmisartanu w leczeniu zwłóknienia wątroby [55,56].

Statyny są związkami obniżającymi osoczowe stężenie cholesterolu w wyniku specyficznego i kompetycyjnego hamowania reduktazy HMG-CoA w kluczowym punkcie biochemicznej syntezy cholesterolu, na etapie syntezy mewa-

lonianu. Zahamowanie wątrobowej syntezy cholesterolu zwiększa obwodowy klirens tego steroidu, co zmniejsza stężenie frakcji LDL, do czego przyczynia się również zahamowanie wątrobowej produkcji apolipoproteiny B100, wchodzącej w skład LDL. Statyny zwiększają także stężenie frakcji HDL oraz wykazują inne korzystne efekty sercowo-naczyniowe, niezależne od ich wpływu na parametry lipidowe, jak poprawa integralności śródbłonna naczyniowego, zmniejszanie i kontrolowanie reakcji zapalnej w świetle naczyń, hamowanie proliferacji mięśniówki gładkiej i procesu remodelingu naczyniowego [57,58]. Wzrastająca liczba doniesień sugeruje, iż część z tych efektów (zmniejszenie produkcji apoB100, wzrost HDL) jest mediowana przez agonistyczny wpływ statyn na PPAR- α , co ponadto wyjaśnia obserwowany, analogiczny do fibratów, wpływ wybranych związków z tej klasy (simwastatyna, prawastatyna, ceriwastatyna) na obniżanie stężenia trójglicerydów [59,60]. Agonistyczny wpływ na PPAR- α i PPAR- γ ma być również współodpowiedzialny za plejotropowe, przeciwzapalne efekty statyn, które wynikają między innymi z kontrolowania genów odpowiedzialnych za syntezę prozapalnych cytokin jak TNF- α i MCP-1 [59,61].

Receptory PPAR są również miejscem uchwytu niesterydowych (nieopioidowych) leków o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwgorączkowych i przeciwbólowych. Opis działania tej klasy leków ulega wciąż poszerzeniu, stąd powszechnie znany mechanizm blokady cyklooksygenazy (COX) staje się obecnie jednym z elementów złożonej farmakodynamiki tej klasy leków. Jednymi z pierwszych badań, które udowodniły receptorowy wpływ NLPZ na PPAR, były prace Lehmana i wsp. [62], którzy wykazali, iż indometacyna w obecności insuliny powoduje różnicowanie adipocytów poprzez aktywację PPAR- γ oraz PPAR- α . Szczegółowe badania wykazały, iż oprócz indometacyny inne leki z tej klasy, jak diklofenak, ibuprofen, fenoprofen oraz kwasu flufenamowy są agonistami lub częściowymi agonistami PPAR- γ [62,63]. Istotną obserwacją było wykazanie, iż ligandami PPAR- γ są tylko nieselektywne inhibitory COX-1/COX-2, w przeciwieństwie do selektywnych inhibitorów COX-2, niewykazujących zdolności agonizowania PPAR- γ [64]. Warto również podkreślić, iż istnieje wyraźny związek pomiędzy właściwościami przeciwzapalnymi NLPZ a wpływem na PPAR- α – stymulacja tego receptora zmniejsza ekspresję indukowalnej zapalnie izoformy COX-2 [8]. Ponadto, badania w dziedzinie eksperymentalnej onkologii wykazały kolejne, dotąd nieznanne, antyproliferacyjne właściwości NLPZ. Prace Wick i wsp. [65] ujawniły, iż sulindak hamował wzrost komórek niedrobnokomórkowego raka płuca, choć efekt ten wykazano przy stężeniach leku wyższych od tych wymaganych do zahamowania COX. Wyniki te sugerowały, iż u podłoża obserwowanych zmian leży odmienny od blokady COX mechanizm, zidentyfikowany następnie jako receptorowy wpływ sulindaku na PPAR- γ . Badania te dają podstawy do wysunięcia hipotezy o potencjalnej skuteczności i przydatności NLPZ jako związków cytostatycznych i wyznaczają obiecujący kierunek dalszych prac eksperymentalnych.

Związki wpływające na receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów wymieniono w tabeli 1 [7,40–42,66].

Tabela 1. Ligandy wpływające na receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów (PPAR)

Typ liganda PPAR	Klasa związków	Przykłady związków
<u>Ligandy endogenne</u>		
Agoniści PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- β/δ	Kwasy tłuszczowe	arachidonowy, linolenowy, linolowy, erukowy, laurowy
	Eikozanoidy	prostaglandyna PGJ2, 15-deoksyprostaglandyna J2, leukotrieny LTB4
<u>Ligandy egzogenne</u>		
Agoniści PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- β/δ	Fitozwiązki – flawonoidy, olejki eteryczne	kwercetyna, kemferol, tymol, karwakrol, geranylgeraniol
Agoniści PPAR- α	Fibraty	klofibrat [#] , fenofibrat*, gemfibrozil, bezafibrat*, ciprofibrat*
Agoniści PPAR- γ	Tiazolidinediony (glitazony)	troglitazon [#] , ciglitazon [#] , rosiglitazon, pioglitazon*, riwoglitazon ^{&} , englitazon ^{&}
Częściowi agoniści PPAR- γ	„Modulatory PPAR- γ ”	balaglitazon ^{&} , halofenat ^{&} , metaglidasen ^{&} , telmisartan*
Podwójni agoniści PPAR- γ/α	Glitazary	netoglitazon ^{&} , farglitazar [#] , tesaglitazar [#] , muraglitazar [#] , aleglitazar ^{&} ,
	Statyny Niesterydowe leki przeciwzapalne	chiglitazar ^{&} , naveglitazar [#] , ragaglitazar [#] , imiglitazar [#] , saroglitazar ^{&} simwastatyna*, prawastatyna*, ceriwastatyna [#] indometacyna*, sulindak, diklofenak*, ibuprofen*, fenoprofen, kwas flufenamowy
Podwójni agoniści PPAR- γ /FFAR1		Na etapie badań eksperymentalnych; brak nazw międzynarodowych badanych związków

* dostępne na rynku farmaceutycznym w Polsce.

[#] wycofane z obrotu w Polsce i Europie w okresie rejestracyjnym lub wycofane z dalszych etapów badań klinicznych.

[&] na różnym etapie badań klinicznych.

Podsumowanie

Przedstawione powyżej pokrótce przesłanki farmakologiczne pozwalają na postawienie tezy, iż receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów są istotnym

punktem uchwytu wielu klas związków farmakologicznych, zarówno tych dobrze znanych i stosowanych w farmakoterapii, jak i nowo tworzonych ligandów, będących obecnie obiektem badań klinicznych i eksperymentalnych. Z uwagi na znaczenie PPAR w regulacji przemian metabolicznych lipidów i glukozy, jak i w kontroli wzrostu i różnicowania komórkowego oraz procesu zapalnego, należy oczekiwać, iż badania te z czasem pozwolą na wprowadzenie nowych związków działających poprzez wpływ na PPAR do powszechnej praktyki klinicznej.

Bibliografia

1. Stradomska TJ. *Choroby peroksysomalne*. *Pediatr Pol.* 2010; 85(2): 148–155.
2. van den Bosch H, Schutgens RBH, Wanders RJA, et al. *Biochemistry of peroxisomes*. *Annu Rev Biochem.* 1992; 61: 157–197.
3. Wanders RJ, Waterham HR. *Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited*. *Annu Rev Biochem.* 2006; 75: 295–332.
4. Stradomska TJ. *Peroksysomy – funkcje i zaburzenia metaboliczne*. *Post Bioch.* 2011; 57(2): 183–190.
5. Issemann I, Green S. *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators*. *Nature* 1990; 347: 654–650.
6. Ziouzenkova O, Perrey S, Marx N, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors*. *Current Atherosclerosis Reports* 2002; 4: 59–64.
7. Hojka A, Rapak A. *Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów. Właściwości antyproliferacyjne*. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2011; 65: 404–413.
8. Vamecq J, Latruffe N. *Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors*. *Lancet* 1999; 354: 141–148.
9. Huang THW, Kota BP, Razmovski V, et al. *Herbal or natural medicines as modulators of peroxisome proliferator-activated receptors and related nuclear receptors for therapy of metabolic syndrome*. *Basis Clin Pharmacol Toxicol.* 2005; 96: 3–14.
10. Huang THW, Teoh AW, Lin BL, et al. *The role of herbal PPAR modulators in the treatment of cardiometabolic syndrome*. *Pharmacol Res.* 2009; 60: 195–206.
11. Lalloyer F, Staels B. *Fibrates, glitazones and peroxisome proliferator-activated receptors*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 894–899.
12. Chapman MJ. *Fibrates: the therapeutic review*. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2006; 6: 11–20.
13. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. *Zespół metaboliczny. Część III: postępowanie prewencyjne i terapeutyczne w zespole metabolicznym*. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2008; 62: 559–570.
14. Tenenbaum A, Fisman EZ. *Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction*. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 125–135.
15. Alagona P. *Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia*. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 351–362.

16. Knapik-Czajka M, Goździalska A., Gawędzka A, et al. *Jatrogenne miopatie indukowane wybranymi lekami hipolipemicznymi*. Farm Pol. 2010; 66(6): 431–436.
17. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. *Safety considerations with fibrate therapy*. Am J Cardiol. 2007; 99(6A): 3C–18C.
18. Brown WV. *Expert commentary: the safety of fibrates in lipid-lowering therapy*. Am J Cardiol. 2007; 99(6A): 19C–21C.
19. Modzelewska A, Szelachowska M, Zonenberg A, et al. *Tiazolidinediony a insulinooporność*. Diabetol Prakt. 2002; 3(4): 219–225.
20. Greenfield JR, Chisholm DJ. *Thiazolidinediones – mechanism of action*. Austr Presr. 2004; 27: 67–70.
21. Hauner H. *The mode of action of thiazolidinediones*. Diabetes Metab Res Rev. 2002; 18(Suppl. 2): S10–S15.
22. Lehrke M, Lazar MA. *The many faces of PPAR γ* . Cell. 2005; 123: 993–997.
23. Bayley C, Day C. *Thiazolidinediones today*. Br J Diabetes Vasc Dis. 2001; 1: 7–13.
24. Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. *Thiazolidinediones: a 2010 perspective*. Perm J. 2010; 14(3): 64–72.
25. Consoli A, Formoso G. *Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus?* Diabetes Obes Metab. 2013; 15: 967–977.
26. Horita S, Nakamura M, Satoh N, et al. *Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention*. PPAR Res. 2015; 10.1155/2015/646423.
27. Mabileau G, Chappard D, Basle MF. *Cellular and molecular effects of thiazolidinediones on bone cells: a review*. Int J Biochem Mol Biol. 2011; 2(3): 240–246.
28. Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A, Theocharis S. *Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the control of bone metabolism*. Fundam Clin Pharmacol. 2007; 21: 231–244.
29. Schoonjans K, Auwerx J. *Thiazolidinediones: an update*. Lancet 2000; 355: 1008–1010.
30. Sashidhara KV, Dodda RP, Sonkar R, et al. *Design and synthesis of novel indole-chalcone fibrates as lipid lowering agents*. Eur J Med Chem. 2014; 81: 499–509.
31. Sashidhara KV, Palnati GR, Dodda RP, et al. *Discovery of amide based fibrates as possible antidyslipidemic and antioxidant agents*. Eur J Med Chem. 2012; 302–310.
32. Koffarnus RL, Wargo KA, Phillippe HM. *Rivaglitazone: a new thiazolidinedione for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Ann Pharmacother. 2013; 47: 877–885.
33. Agrawal R, Jain P, Dikshit SN. *Balaglitazone: a second generation peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma agonist*. Mini Rev Med Chem. 2012; 12(2): 87–97.
34. Henriksen K, Byrjalsen I, Qvist P, et al. *Efficacy and safety of the PPAR- γ partial agonist balaglitazone compared with pioglitazone and placebo: a phase III, randomized, parallel-group study in patients with type 2 diabetes on stable insulin therapy*. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 392–401.
35. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. *Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes*. Cell Metab. 2014; 20: 573–591.

36. Nolan C, Madiraju MSR, Delghingaro-Augusto V, et al. *Fatty acid signaling in the β -cell and insulin secretion*. *Diabetes* 2006; 55(Suppl. 2): S16–S23.
37. Tikhonova IG, Sum SC, Neumann S, et al. *Discovery of novel agonists and antagonists of the free fatty acid receptor one (FFAR-1) using virtual screening*. *J Med Chem*. 2008; 51(3): 625–633.
38. Kristinsson H, Bergsten P, Sargsyan E. *Free fatty acid receptor 1 (FFAR1/GRP40) signaling affects insulin secretion by enhancing mitochondrial respiration during palmitate exposure*. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 3248–3257.
39. Darwish KM, Salama I, Mostafa S, et al. *Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR γ /FFAR1 dual agonists*. *Eur J Med Chem*. 2016; 109: 157–172.
40. Rosenson RS, Wright RS, Farkouh M, et al. *Modulating peroxisome proliferator-activated receptors for therapeutic benefit? Biology, clinical experience and future prospects*. *Am Heart J*. 2012; 164: 672–680.
41. Balakumar P, Rose M, Ganti SS, et al. *PPAR dual agonists: are they opening Pandora's box?* *Pharmacol Res*. 2007; 56: 91–98.
42. Wright MB, Bortolini M, Tadayyon M, et al. *Minireview: challenges and opportunities in development of PPAR agonists*. *Mol Endocrinol*. 2014; 28: 1756–1768.
43. Staels B, Fruchart JC. *Therapeutic roles of peroxisome proliferator activated receptor agonists*. *Diabetes*. 2005; 54: 2460–2470.
44. Cabrero A, Laguna JC, Vazquez M. *Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation*. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002; 1: 243–248.
45. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, et al. *Obesity. Peroxisome proliferator-activated receptor; and atherosclerosis in type 2 diabetes*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 28–40.
46. Alvarez de Sotomayor M, Mingorance C, Andriantsitohaina R. *Fenofibrate improves age-related endothelial dysfunction in rat resistance arteries*. *Atherosclerosis*. 2007; 193(1): 112–120.
47. Zhang YJ, Yang X, Kong QY, et al. *Effect of 15d-PGJ2 on the expression of CD40 and RANTES induced by IFN-gamma and TNF-alpha on renal tubular epithelial cells (HK-2)*. *Am J Nephrol*. 2006; 26: 356–362.
48. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, et al. *Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study*. *Am Heart J*. 2003; 10.1016/S0002-8703(03)00146-7.
49. Benkirane KF, Amiri QN, Diep M, et al. *PPAR gamma inhibits ANG II-induced cell growth via SHIP2 and 4E-BP1*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: H390–H397.
50. Wakino S, Hayashi K, Kanda T, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit Rho/Rho kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2*. *Circ Res*. 2004; 95: e45–55.
51. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, et al. *Peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 52–57.
52. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. *Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence?* *Diab Vasc Dis Res*. 2005; 2: 61–66.

53. Matsumura T, Kinoshita H, Ishii N, et al. *Telmisartan exerts antiatherosclerotic effects by activating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in macrophages*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 1268–1275.
54. Toyama K, Nakamura T, Kataoka K, et al. *Telmisartan protects against diabetic vascular complications in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, partially through peroxisome proliferator activated receptor-gamma-dependent activity*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 410: 508–513.
55. Yi ET, Liu RX, Wen Y, et al. *Telmisartan attenuates hepatic fibrosis in bile duct-ligated rats*. *Acta Pharmacol Sin*. 2012; 33: 1518–1524.
56. Ionica FE, Mogoanta L, Nicola GC, et al. *Antifibrotic action of telmisartan in experimental carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in Wistar rats*. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57(4): 1261–1272.
57. Schachter M. *Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of statins: an update*. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 19: 117–125.
58. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, et al. *Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system*. *Int J Mol Sci*. 2014; 15: 20607–20637.
59. Paumelle R, Staels B. *Peroxisome proliferator-activated receptors mediate pleiotropic actions of statins*. *Circ Res*. 2007; 100: 1394–1395.
60. Seo M, Inoue I, Ikeda M, et al. *Statins activate human PPAR α promoter and increase PPAR α mRNA expression and activation in HepG2 cells*. *PPAR Res*. 2008; 10.1155/2008/316306.
61. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. *Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes*. *Inflamm Res*. 2002; 51(2): 58–62.
62. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *J Biol Chem*. 1997; 272(6): 3406–3410.
63. Puhl AC, Milton FA, Cvoro A, et al. *Mechanisms of peroxisome proliferator activated receptor γ regulation by non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Nucl Recept Sig*. 2015; 10.1621/nrs.13004.
64. Nixon JB, Kamitani H, Baek S, et al. *Evaluation of eicosanoids and NSAIDs as PPAR γ ligands in colorectal carcinoma cells*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 68(5): 323–330.
65. Wick M, Hurteau G, Dessev C, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediating cyclooxygenase-independent inhibition of lung cancer cell growth*. *Mol Pharmacol*. 2002; 62: 1207–1214.
66. Thangavel N, Al Bratty M, Akhtar Javed S, et al. *Targeting peroxisome proliferator-activated receptors using thiazolidinediones: strategy for design of novel antidiabetic drugs*. *Int J Med Chem*. 2017; 10.1155/2017/1069718.

Peroxisome proliferator-activated receptor agonists in pharmacotherapy: current status and prospects of usage

Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), present in three major isoforms (α , β / δ and γ), are nuclear transcription factors involved in lipid and glucose metabolism. Those receptors are targeted by fibrates (PPAR- α agonists) used in the hypertriglyceridemia and by thiazolidinediones (glitazones, affecting PPAR- γ), used as hypoglycemic agents in the treatment of type 2 diabetes. Furthermore, there is ongoing work on the new double receptor PPAR- α/γ agonists (glitazars) or compounds affecting both PPAR- γ and free fatty acids receptors 1 (FFAR1). The ability to stimulate PPAR, resulted in anti-inflammatory, anti-atherogenic and anti-proliferative properties, is also demonstrated by other compounds, such as statins, sartans or non-steroidal anti-inflammatory drugs. The revealed feature broadens their pharmacodynamic description. To sum up, the agonistic effect on PPAR is an important element of the mechanism of action of many pharmacological agents, both drugs already applied in pharmacotherapy, and novel compounds that are currently in experimental studies and clinical trials.

Key words: peroxisome proliferator activated receptors (PPAR), fibrates, thiazolidinediones, PPAR agonists

Piotr Kopiński^{1,2}, Agata Gیزیcka², Magdalena Macko²,
Joanna Chorostowska-Wynimko³

1. Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Lekarski, Zakład Genoterapii
2. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Fizjologii i Patofizjologii
3. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej

IMMUNOTERAPIA RAKA PŁUCA. CZĘŚĆ I: IMMUNOTERAPIA BIERNA

Autor korespondencyjny:

Piotr Kopiński, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Fizjologii i Patofizjologii,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: mpkopins@hotmail.com

Streszczenie

Podsumowano perspektywy immunoterapii w raku płuca. Wobec dotychczasowej niskiej skuteczności leczenia konwencjonalnego, wciąż poszukiwane są nowe, obiecujące narzędzia terapeutyczne. W raku płuca stosuje się immunoterapię zarówno bierną, jak i adaptatywną. W skrócie, założeniem tej strategii jest powstrzymanie ucieczki raka spod nadzoru immunologicznego, co wiąże się z mechanizmami immunoedycji przez nowotwory. W tym miejscu szczególną uwagę zwrócono na przeciwciała monoklonalne zastosowane w raku płuca, zazwyczaj jako leczenie adiuwantowe w zaawansowanych stadiach choroby. Ich celami są w pierwszej kolejności punkty kontrolne układu odpornościowego tj. cząsteczki CTLA-4 oraz PD-1/PD-L1. Opisano wstępne wyniki badań klinicznych z użyciem takich przeciwciał monoklonalnych jak ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cetuximab, necitumumab i nimotuzumab.

Słowa kluczowe: rak płuca, immunoterapia, punkty kontrolne układu odpornościowego, przeciwciała monoklonalne

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów onkologicznych, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Pomimo postępu w leczeniu choroby, przeżycie 5-letnie wynosi tylko 18%; w przypadku postawienia rozpoznania w późnych stadiach klinicznych choroby, spada nawet do 4% [1]. Przytoczona statystyka wskazuje na pilną potrzebę opracowania nowych strategii leczniczych – jednym z obiecujących kierunków jest immunoterapia. Jej celem jest wspomoczenie lub pobudzenie komórek odpornościowych pacjenta tak, aby doszło do zabijania komórek nowotworowych [2]. W przypadku immunoterapii, podobnie jak w innych sposobach leczenia, przydatny jest zasadniczy podział raka płuca na postać drobnokomórkową (ang. *small cell lung cancer*, SCLC), która wiąże się z dużo gorszym rokowaniem, oraz pozostałe typy histologiczne raka (między innymi gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i wielkokomórkowy), objęte wspólną nazwą kliniczną niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non small cell lung cancer*, NSCLC) [3].

Wyróżnia się dwa rodzaje strategii immunoterapii: bierną i czynną. Bierna wykorzystuje elementy układu immunologicznego, takie jak np. przeciwciała, które w tym przypadku zostają wytworzone poza organizmem chorego [4]. Immunoterapia czynna stymuluje do zwalczania nowotworu własny układ immunologiczny chorego, a jej przykładami są szczepionki przeciwnowotworowe oraz adaptatywne (czynne) strategie wykorzystujące modyfikowane *in vitro* komórki pacjenta (np. komórki dendrytyczne – ang. *dendritic cells*, DC) [5]. Strategie skojarzone zawierają zarówno komponent bierny, jak i czynny [6]. Początkowo próby zastosowania immunoterapii w raku płuca nie spełniły oczekiwań [7], jednakże kilka nowszych badań klinicznych – opisanych w niniejszej pracy – zawiera obiecujące wyniki wstępne (dotyczy to zwłaszcza immunoterapii biernej).

Mechanizmy immunosupresji w mikrośrodowisku raka

Ważną przyczyną niepowodzeń immunoterapii wynika ze zjawiska ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego organizmu. Teoria immunoedycji nowotworu wyjaśnia prowadzące do niej interakcje zachodzące pomiędzy układem immunologicznym a komórkami nowotworowymi. Zjawisko to nie jest przedmiotem niniejszej pracy, ale jego skrótowe przedstawienie jest niezbędne do przybliżenia mechanizmów działania immunoterapii raka płuca.

Immunoedycję nowotworu można podzielić na trzy następujące po sobie fazy: eliminacji, równowagi i (ostatecznie) ucieczki. W początkowej fazie choroby występuje nasilona odpowiedź immunologiczna wobec zmienionych nowotworowo komórek i ich eliminacja. Składa się na nią między innymi współdziałanie komórek prezentujących antygen (ang. *antigen presenting cells*, APC), zwłaszcza dendrytycznych, oraz limfocytów. W wartowniczych węzłach chłonnych w wyniku prezentacji przez DC antygenów nowotworowych docho-

dzi do uczulenia naiwnych limfocytów T i generowania komórek efektorowych, m.in. cytotoksycznych (ang. *cytotoxic T lymphocytes*, CTL). W przypadku raka płuca wspomniane antygeny należą z reguły do tzw. TAA (ang. *tumor associated antigens*, dosł. „antygenów związanych z guzem”). Nie są one swoiste dla raka, występują także na komórkach zdrowych, jednak albo ich ekspresja jest o rzędy wielkości niższa niż na komórkach nowotworowych, albo ma miejsce we wcześniejszych fazach życia (np. w okresie embrionalnym). Jest to sytuacja niekorzystna z punktu widzenia immunoterapii raka płuca: nowotwór ten jest mało immunogeny – w przeciwieństwie do np. niektórych białaczek, chłoniaków lub czerniaka, w których na powierzchni nieprawidłowych komórek pojawiają się unikalne antygeny swoiste, silnie immunogenne (ang. *tumor specific antigens*, TSA).

Jednak i TAA wzbudzają odpowiedź. Przyjmuje się, że w raku płuca uczulone antygenowo efektorowe limfocyty T migrują do guza i rozpoznają komórki nowotworowe [8]. Oddziałują na nie cytotoksycznie, między innymi w szlaku zewnątrzpochodnym zaprogramowanej śmierci, czyli apoptozy, poprzez ekspresję ligandów swoistych dla receptorów śmierci obecnych na powierzchni komórek guza, a także dzięki układowi granzymów i perforyn [9]. Zmianę nowotworową odszukują też komórki NK (ang. *natural killer*), które działają cytotoksycznie, a także uwalniają szereg cytokin – w tym interferon-gamma (IFN- γ) o znanym działaniu przeciwnowotworowym [8]. Komórki raka ulegają eliminacji, jednak tym samym dokonuje się ich selekcja – w późniejszej fazie choroby powstają klony odporne na działanie limfocytów efektorowych i zdolne do hamowania odpowiedzi immunologicznej gospodarza (faza równowagi). Wraz z progresją nowotworu, w jego mikrośrodowisku (ang. *tumor microenvironment*) zachodzą zmiany osłabiające odpowiedź immunologiczną. Ich przyczyną jest m.in. wytwarzanie cytokin i innych cząsteczek sygnałowych o roli immunosupresyjnej przez komórki mikrośrodowiska guza, a także komórki nienowotworowe, czyli formalnie prawidłowe [10]. Ważną funkcję w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej pełnią komórki supresorowe pochodzenia mieloidalnego (ang. *myeloid-derived suppressor cells*, MDSC), heterogenne, niedojrzałe komórki, które uległy patologicznej aktywacji, przez co działają silnie immunosupresyjne [11]. Uwalniają one m.in. naczyniowy czynnik wzrostu śródbłónka (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), odpowiedzialny za unaczynienie guza, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor*, bFGF), ważny jako mediator angiogenezy i immunosupresji, oraz metaloproteinazy macierzy, ułatwiające naciekanie podłoża przez nowotwór. Liczba krążących MDSC koreluje ze stadiem klinicznym choroby i zagrożeniem przerzutami [12,13]. Inne komórki stanowiące mikrośrodowisko nowotworu to m.in. DC tolerogenne, komórki endotelialne, fibroblasty (ang. *cancer-associated fibroblasts*, CAFs), makrofagi związane z nowotworem (ang. *tumor-associated macrophages*, TAMs), limfocyty T, B i NK, granulocyty, a także komórki tuczne [14]. Uważa się, że z bie-

giem czasu zaczynają przeważać czynnościowo i fenotypowo te komórki, które wzmagają miejscową immunotolerancję na antygeny/komórki guza. Np. CAFs uwalniają czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF), promujący proliferację komórek nabłonkowych (a więc raka) w oparciu o szlak sygnałowy HGF/c-Met. Wspomagają angiogenezę, uwalniając wspomniane wyżej VEGF i bFGF [15]. Komórki TAMs odżywiają raka płuca czynnikami wzrostu – kluczową rolę pełni wśród nich naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), uruchamiający szlak przeżycia i proliferacji dzięki obecności na powierzchni komórek nowotworowych swoistego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) [16].

Zaburzenia czynności świadczące o miejscowej przewadze immunosupresji i ułatwiające wzrost guza pojawiają się w innych komórkach mikrośrodowiska, np. wśród makrofagów przeważa subpopulacja M2, hamująca odpowiedź układu odpornościowego, wśród limfocytów B – komórki regulatorowe B.

Komórki nowotworowe uwalniają m.in. interleukinę-10 (IL-10), transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor β* , TGF- β) oraz prostaglandynę PGE₂, które działają immunosupresyjnie, promując wzrost guza [17]. Wytwarzane przez nie cytokiny prowadzą również do polaryzacji limfocytów T mikrośrodowiska w kierunku komórek regulatorowych T (Treg), których rolą w warunkach prawidłowych jest wyciszenie nadaktywnej odpowiedzi immunologicznej. W warunkach patologicznych (w chorobie nowotworowej) prowadzą one jednak do stopniowego wygaszania mechanizmów ochronnych; ich typowe cytokiny to wspomniane wyżej IL-10 i TGF- β [18, 19]. W NSCLC stwierdzono podwyższoną aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2), co w drodze biosyntezy prostaglandyn może hamować odpowiedź immunologiczną i wzmacniać oporność komórek guza na apoptozę [20]. Do utraty przez komórki cytotoksyczne zdolności do indukowania apoptozy komórek nowotworowych prowadzi też utrata ekspresji prawidłowych cząsteczek MHC klasy I przez te ostatnie [21]. Warto zauważyć, że komórki guza pozbawione ekspresji MHC klasy I stałyby się celem ataku komórek NK, co może tłumaczyć, dlaczego nowotwory, które nie mają na swej powierzchni tych cząsteczek, występują niezmiernie rzadko. Dotąd nie wyjaśniono, w jaki sposób komórki nowotworowe unikają jednocześnie śmierci w wyniku działania CTL i komórek NK, jedną z proponowanych przyczyn jest osiągnięcie przez nie na tyle niskiej/zmienionej ekspresji MHC klasy I, by uchronić je przed działaniem komórek cytotoksycznych T, a na tyle prawidłowej, by powstrzymać komórki NK. Innym wyjaśnieniem może być ekspresja na komórkach nowotworowych nieklasycznego antygeny klasy I, HLA-G. W prawidłowych warunkach występuje on na trofoblaście, indukując zjawisko immunotolerancji dziecka przez organizm matki we wczesnej ciąży [22]. W NSCLC ekspresja HLA-G znamienne koreluje z wystąpieniem przerzutów do węzłów chłonnych, stadium klinicznym choroby i odpowiedzi immunologicznej [23].

Przewlekła stymulacja limfocytów T prowadzi do apoptozy w mechanizmie śmierci wzbudzonej przez aktywację (ang. *activation induced cell death*, AICD) lub wyczerpania klonalnego (ang. *clonal exhaustion*) limfocytów T [24]. Pierwszy mechanizm jest związany z nadekspresją FasL i TRAIL – ligandów dla receptorów śmierci (którymi są odpowiednio Fas i DR4/DR5) [25,26]. Co więcej, same komórki nowotworowe mogą przyczynić się do śmierci limfocytów efektorowych. Otóż wykazano, że niemal wszystkie obwodowe, uczulone antygenowo limfocyty wykazują powierzchniową ekspresję cząsteczek Fas [27]. Komórki nowotworowe mogą natomiast wytwarzać powierzchniowe cząsteczki FasL, wywołać ligację FasL:Fas i indukować apoptozę komórek T [28]. W mechanizmie tym nowotwór ucieka spod nadzoru immunologicznego i generuje przerzuty [8].

Punkty kontrolne układu odpornościowego

Dla zrozumienia immunoterapii biernej raka płuca niezbędny jest opis zjawiska wyczerpania klonalnego. Wiąże się ono z ekspresją – na uczulonych antygenowo, aktywowanych limfocytach – cząsteczki PD-1 (ang. *programmed death-1*). Jej koreceptory (ligandy) to PD-L1 oraz PD-L2, które w prawidłowych warunkach przeciwdziałają autoimmunizacji. PD-L1 podlega ekspresji na limfocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych, komórkach niehematopoetycznych (nabłonkowych lub narządów uprzywilejowanych immunologicznie). PD-L2 może pojawić się na makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach pamięci B [29]. Ligacja PD-1:PD-L1 może prowadzić do apoptozy limfocytu T. I oto, wraz z progresją choroby nowotworowej, komórki raka nabywają zdolności do ekspresji PD-L1: interakcja z limfocytami prowadzi do zaprogramowanej śmierci tych ostatnich, ewentualnie do anergii klonalnej.

PD-L1 interferuje dodatkowo z fizjologicznym mechanizmem aktywacji limfocytów T podczas ich swoistego antygenowo uczulenia. Cząsteczka powierzchniowa limfocytu, CD28, łączy się z obecnymi na APC cząsteczkami kostymulującymi rodziny B7 (są to molekuly CD80 i CD86), co aktywuje limfocyty; m.in. jest niezbędne do pojawienia się funkcji cytotoksycznych (powstają komórki CTL, w tym Tc CD8+ oraz Th1 CD4+). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że część limfocytów może ekspresymować alternatywnie, w miejsce CD28, cząsteczkę powierzchniową CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*); wówczas takie limfocyty pełnią funkcje immunosupresyjne oraz regulatorowe [30].

PD-L1 może wiązać cząsteczkę CD80, działa wówczas jako antagonist receptoru CD28, prowadząc do zablokowania sygnału kostymulującego [31]. Komórki dendrytyczne tolerogenne wykazują ekspresję PD-L1 i uwalniają IL-10. Efekt miejscowy jest więc silnie immunosupresyjny [32].

Zwiększoną ekspresję PD-1 wykazano na komórkach CTL CD8+ chorych z NSCLC. Dodatkowo limfocyty te cechuje zmniejszona zdolność do proliferacji i syntezy, jednak funkcje te można przywrócić, blokując ścieżkę PD-L1:PD-L przy użyciu swoistych przeciwciał anti-PD-L1 [33].

Również wspomniana wyżej cząsteczka CTLA-4 ma udział w immunodencji nowotworu, działa ona konkurencyjnie w stosunku do cząsteczki CD28, wykazując wyższe powinowactwo do CD80 i CD86 [34]. Immunosupresję spowodowaną przez nadmierną ekspresję CTLA-4 na limfocytach efektorowych (pełnią one wówczas czynność komórek regulatorowych) próbuje się odwrócić za pomocą podawanych chorym przeciwciał monoklonalnych [35,36].

Ze względu na wagę interakcji cząsteczek PD-L:PD-1 oraz CD80(86):CD28 (alternatywnie CTLA-1) w generowaniu adekwatnej odpowiedzi immunologicznej, noszą one niekiedy nazwę miejsc kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune check-points*) [37].

Z przytoczonych faktów wynika, że skuteczna immunoterapia powinna – po pierwsze - pobudzać układ odpornościowy gospodarza, ale również – po drugie – zapobiec ucieczce nowotworu spod nadzoru immunologicznego. Poniżej opisano niektóre ze strategii immunoterapii biernej raka płuca, skoncentrowane na drugim z tych celów.

Immunoterapia nieswoista

Polega na zastosowaniu nieswoistych immunomodulatorów, które ogólnie pobudzają odpowiedź immunologiczną, nie jest natomiast wymierzona swoiście w żaden konkretny cel (antygen). Wykorzystuje się w niej cytokiny lub preparaty immunomodulujące.

Cytokiny. Interleukina-2 (IL-2)

IL-2 jest niezwykle silnym nieswoistym aktywatorem limfocytów T, praktycznie ich autokrynnym czynnikiem wzrostu [38]. W badaniach klinicznych II fazy stwierdzono, że dodatkowe podanie IL-2 u pacjentów z NSCLC w przebiegu standardowej chemioterapii (docetaksel i gemcytabina) prowadzi do wzrostu odsetka chorych odpowiadających na leczenie z 28,6% do 58,3% [39]. Niestety tego efektu nie potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy [40]. Zastosowanie IL-2 rozszerzono, wykorzystując ją do generowania komórek LAK (ang. *lymphokine-activated killer cells*). Pod tą nazwą, wprowadzoną, by opisać odpowiednie doświadczenia *in vitro*, kryją się limfocyty CTL, pozyskane z krwi obwodowej chorego stymulowanego interleukiną-2 („limfokiną”). Od dawna wiadomo, że są one w stanie zabić komórki nowotworowe, które wcześniej były odporne na działanie komórek NK [41]. Dobre efekty uzyskano z użyciem rekombinowanej IL-2 (rIL-2). Podanie komórek autologicznych lub allogenicznych LAK wraz z rIL-2 grupie 121 chorych z NSCLC z wysiękiem nowotworowym do jamy opłucnej

prowadziło do ustąpienia wysięku u 58,6% pacjentów i jego znaczącej redukcji u dalszych 36,2% [42]. Ten kierunek badań klinicznych był jednak nie dość skuteczny i z czasem go zarzucono. Sama IL-2, często już w postaci kodowanej przez transgen, bywa do dzisiaj używana jako nieswoiste wzmocnienie rozmaitych technik immuno- i genoterapii raka [43,44].

Immunoterapia swoista

Jest to strategia mająca na celu wywołanie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko konkretnym antygenom. Wykorzystuje się w niej szczepionki przeciwnowotworowe (immunoterapia czynna) i przeciwciała (immunoterapia bierna), niekiedy sprzężone z lekiem lub toksyną, rozpoznające konkretne antygeny (w raku płuca są to TAA).

Obiecujące wyniki leczenia uzyskano po zastosowaniu przeciwciał blokujących punkty kontrolne układu odpornościowego. Należą do nich przeciwciała skierowane przeciwko CTLA-4, PD-1 i jego ligandom PD-L1 oraz PD-L2. Powodują one negatywną regulację działania układu immunologicznego [45]. W raku płuca testuje się następujące przeciwciała: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab oraz avelumab [46]; poniżej zamieszczono ich krótką charakterystykę.

Przeciwciała blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego

Ipilimumab

Jest to ludzkie przeciwciało anti-CTLA-4. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wydała zgodę na jego stosowanie w leczeniu czerniaka [47], trwają próby kliniczne w raku płuca. Ipilimumab blokuje interakcję CTLA-4 z jego ligandami CD80/CD86, może więc dojść do eliminacji niekorzystnych dla przebiegu choroby limfocytów regulatorowych T, a równowaga przesuwa się w stronę CTL. Skutkuje to aktywacją limfocytów i ich proliferacją, syntezą cytokin o własnościach cytotoksycznych, zahamowaniem wzrostu nowotworu i zabiciem komórek raka [48,49,50]. Wyniki III fazy badania klinicznego wykazały, że równoczesne użycie ipilimumabu i chemioterapii u chorych w rozsianej postaci SCLC nie wydłuża przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią [51]. Niepowodzenie nie musiało jednak wcale wynikać z niedostatecznego działania przeciwciała. Wprawdzie chemioterapia zwiększa liczbę antygenów nowotworowych dostępnych dla układu immunologicznego, gdyż indukuje martwicę guza i prowadzi do uwolnienia antygenów do mikrośrodowiska, jednak równocześnie zmniejsza liczbę komórek układu odpornościowego uczestniczących w indukcji odpowiedzi na immunoterapię [52]. Wyniki badań, w których stosowano to przeciwciało wraz z opisanym niżej nivolumabem, są bardziej obiecujące.

Nivolumab

Jest to ludzkie przeciwciało anty-PD-1 [53]. Po uzyskaniu obiecujących wyników I fazy badań klinicznych (m.in. w leczeniu zaawansowanej postaci NSCLC) FDA nadała mu status leku przełomowego (ang. *breakthrough therapy designation*) i wyraziła wstępną zgodę na jego stosowanie w tej chorobie. Następnie zgodę rozszerzono na chorych z płaskonabłonkowym rakiem płuca opornym na chemioterapię związkami platyny [30]. W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazano szczególną korzyść ze stosowania nivolumabu w hamowaniu progresji raka w schemacie z udziałem związków platyny. W badaniach grupy 122 chorych z zaawansowanym NSCLC stwierdzono zależność między typem histologicznym raka a odpowiedzią na lek. W przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym stwierdzono odpowiedź (całkowitą lub częściową) na leczenie u 33% badanych (6 na 18), zaś w przypadku innych typów histologicznych – tylko u 12% badanych (7 na 56) [54]. W grupie 117 chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym opornym na leczenie konwencjonalne, u 17 osób stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, u 30 chorych doszło do stabilizacji choroby [55]. W badaniu klinicznym III fazy w raku płaskonabłonkowym wprowadzono nivolumab do I linii chemioterapii (w połączeniu ze związkami platyny) i wykazano, że ryzyko śmierci u tych chorych jest o 41% niższe niż u leczonych docetakselem. Ponadto odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł u nich 20% (w porównaniu do 9% w grupie przyjmującej docetaksel). U leczonych przeciwciałem mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,5 miesiąca, w porównaniu z 2,8 miesiąca w drugiej grupie badanych; mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,2 vs 6,0 mies. 37% chorych z potwierdzoną odpowiedzią na nivolumab pozostało w remisji przez 2 lata, podczas gdy żaden chory leczony docetakselem, nie uzyskał 2-letniej remisji [56]. W innym badaniu klinicznym fazy III w raku niedrobnokomórkowym z progresją po chemioterapii I linii, porównanie nivolumabu i docetakselu również wykazało wyższą skuteczność immunoterapii – przeżycie całkowite było wyższe po nivolumabie (12,2 vs 9,4 miesiąca u chorych przyjmujących chemioterapeutyk). Wyższy w grupie przyjmującej przeciwciało był także odsetek odpowiedzi na leczenie (19% vs 12%) i odsetek rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby (19% vs 8%). Ekspresja PD-L1 \geq 1% wiązała się z wyższym przeżyciem. W szczególności dotyczyło to chorych palących [57].

Jednak w badaniu klinicznym fazy III nie wykazano przewagi nivolumabu nad chemioterapią związkami platyny w I linii leczenia co do całkowitego przeżycia [58]. W I fazie innego badania klinicznego sprawdzono skuteczność równoczesnego zastosowania nivolumabu i ipilimumabu jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym NSCLC. Stwierdzono, że łączne stosowanie obu leków spełnia warunki dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa; wysokie były wskaźniki: odsetek odpowiedzi na leczenie i czas wolny od progresji choroby [59].

Pembrolizumab

Jest to humanizowane przeciwciało anty-PD-1 [60], które po uzyskaniu obiecujących wyników w leczeniu zaawansowanego czerniaka uzyskało od FDA status leku przełomowego [30]. W badaniu klinicznym I fazy grupy 495 chorych z zaawansowanym NSCLC, u których wcześniej stosowano związki platyny jako I linię chemioterapii, stwierdzono dopuszczalny profil działań niepożądanych (uczucie zmęczenia, świąd skóry, brak apetytu). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 19,4%. Jednak u chorych z ekspresją PD-L1 na powierzchni co najmniej 50% komórek nowotworowych, wskaźnik ten wyniósł aż 45,2% [61]. W kolejnym badaniu fazy II/III porównano leczenie przeciwciałem (w kombinacji z docetakselem) w dwóch różnych dawkach: 2 i 10 mg/kg masy ciała w II linii terapii NSCLC; warunkiem była ekspresja PD-L1 na co najmniej 1% komórkach raka. Użycie przeciwciała poprawiło przeżycie całkowite odpowiednio do 10,4 i 12,7 miesiąca vs 8,5 miesiąca w grupie leczonej docetakselem. W podgrupie z ekspresją $\geq 50\%$ komórek, wyniosło odpowiednio 14,9 i 17,3 miesiąca vs 8,2 miesiąca [62]. W badaniu fazy III oceniającej pierwszą linię leczenia chorych z NSCLC z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek raka, pembrolizumab, w porównaniu z chemioterapią związkami platyny, wykazał dłuższe przeżycie wolne od progresji (10,3 vs 6,0 mies.), dłuższy średni czas odpowiedzi na leczenie (12,1 vs 5,7 mies.) i wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (45 vs 28%) [63].

Pembrolizumab zastosowany z kombinacji z chemioterapią (karboplatyna i pemetreksed) chorych nieselekcjonowanych pod względem ekspresji PD-L1 poprawił obiektywną odpowiedź na leczenie z 29 na 55% i wydłużył przeżycie wolne od progresji (13,0 vs 6,0 mies.) [64].

Atezolizumab

Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG skierowane przeciwko PD-L1 [65]. Jest pierwszym inhibitorem PD-L1, który otrzymał zgodę FDA na stosowanie u chorych z NSCLC – celem jest grupa z przerzutami odległymi, postępującymi pomimo terapii standardowej [66]. W badaniu klinicznym II fazy wykazano, że zastosowanie przeciwciała znacząco poprawia przeżycie chorych z NSCLC. Stwierdzono, że efekt jest najlepszy u chorych z bardzo wysoką ekspresją PD-L1, podczas gdy grupa z niską ekspresją nie odniosła korzyści z leczenia przeciwciałem [67]. W badaniach klinicznych III fazy potwierdzono skuteczność atezolizumabu. Porównano w nim efekty leczenia atezolizumabem i docetakselem u chorych z zaawansowanym NSCLC, u których wcześniej zastosowano jeden lub dwa schematy chemioterapii (w tym przynajmniej w jednym z nich użyto związków platyny). Wykazano, że w grupie przyjmującej przeciwciało wzrasta przeżycie całkowite (13,8 vs 9,6 mies. u leczonych chemioterapią, w tym u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 odpowiednio 15,7 vs 10,3 mies., zaś u chorych z negatywnym wynikiem badania immunohistochemicznego w kierunku PD-L1 odpowiednio 12,6 vs 8,9 mies.) [66].

Durvalumab

Jest to kolejne przeciwciało anty-PD-L1, tym razem ludzkie, klasy IgG, z dodatkowo zmodyfikowaną domeną Fc, celem redukcji cytotoksyczności mediowanej przez dopełniacz i cytotoksyczności zależnej od przeciwciał. Wstępne wyniki badań klinicznych fazy I i II wykazały bezpieczeństwo jego stosowania w różnych nowotworach, w tym w NSCLC. W badaniach I fazy stwierdzono ponadto skuteczność kliniczną tego przeciwciała, najwyższą w płaskonabłonkowym raku płuca [68]. W badaniu fazy III chorych z nieoperacyjnym NSCLC, leczonych uprzednio chemioterapią radykalną, niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach raka, podanie durvalumabu (vs placebo), po co najmniej dwóch wcześniejszych seriach chemioterapii radykalnej, niezależnie od ekspresji PD-L1, wydłużyło czas wolny od progresji (16,8 vs 5,6 mies.) i czas do śmierci lub pojawienia się przerzutów odległych (23,2 vs 14,6 mies.) [69].

Avelumab

Avelumab jest ludzkim przeciwciałem anty-PD-L1. Posiada natywny region Fc, co umożliwia uzyskanie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, a więc dodatkowo zniszczenie przez limfocyty komórek raka, do których przyłączył się lek [65]. Wstępne wyniki badań klinicznych fazy Ib wykazały, że w grupie chorych z zaawansowanym NSCLC postępującym mimo zastosowania związków platyny, doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie avelumabem u 22% badanych [70]. W badaniu fazy Ib zastosowano to przeciwciało u chorych z zaawansowanym NSCLC leczonych wcześniej związkami platyny. W grupie 184 pacjentów, u jednego zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast u 22 wystąpiła odpowiedź częściowa. U 70 badanych doszło do ustabilizowania się choroby, pacjenci pozostają w obserwacji [71].

Inną strategią immunoterapii biernej jest stosowanie przeciwciał blokujących sygnalizację EGFR.

Przeciwciała blokujące sygnalizację EGFR

Cetuximab (Erbix)

Jest to chimeryczne przeciwciało monoklonalne, testowane w zaawansowanym klinicznie NSCLC. Wiąże zewnątrzkomórkową domenę EGFR, blokując przekazanie sygnału [72]. Wstępne wyniki badania klinicznego III fazy, obejmującego 121 chorych z NSCLC, wykazały, że stosowanie tego przeciwciała w połączeniu z chemioterapią w grupie leczonej wcześniej związkami platyny nie jest rekomendowane [73]. Warto jednak zwrócić uwagę na badania w mysim modelu NSCLC z wtórnymi mutacjami powodującymi oporność na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKIs) skierowanymi przeciw EGFR. Jedną z nich jest substytucja T790M (zamiana treoniny na metioninę w pozycji 790 genu EGFR). Wykazano, że równoczesne użycie inhibitorów kinazy i cetuximabu przywraca odpowiedź na leki grupy TKI u zwierząt z obecną wtórną mutacją [74]. Potwier-

dzenie tej obserwacji u ludzi przyniosłoby nadzieję chorym, u których wystąpienie nowych mutacji przyniosło oporność na TKI, co obecnie stanowi przeciwskazanie do kontynuacji leczenia.

Necitumumab

Jest to kolejne przeciwciało anti-EGFR. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że hamuje dalsze etapy szlaku przekaźnictwa sygnału przez receptor EGFR, wpływając na proliferację, różnicowanie, inwazyjność i tworzenie przerzutów przez komórki raka. Ma również potencjał indukowania cytotoksyczności zależnej od przeciwciał [75]. Necitumumab stosowany wraz z chemioterapią (jak gemcytabina i cisplatyna) wydłuża przeżycie całkowite chorych w IV stadium klinicznym płaskonabłonkowego raka płuca w porównaniu z grupą leczoną tylko chemioterapią [3].

Nimotuzumab

Jest to ludzkie przeciwciało anti-EGFR klasy IgG [76]. W badaniu klinicznym I fazy uczestniczyło 12 chorych z zaawansowanym NSCLC po nieskutecznej chemioterapii pierwszego rzutu; u uczestników badania wykazano na komórkach raka ekspresję EGFR. Nimotuzumab podawano we wzrastających dawkach, dodatkowo chorzy otrzymywali docetaksel. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,4 miesiąca (u wszystkich pacjentów łącznie). Po uwzględnieniu statusu mutacji w genie EGFR zauważono wyższą medianę u chorych z prawidłowym wariantem genu (mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 1,3 miesiąca u badanych z mutacjami w genie EGFR, a u chorych z prawidłowym wariantem 4,4 miesiąca). Natomiast mediana czasu przeżycia wyniosła 21,1 miesiąca u wszystkich badanych, 21,1 u chorych z mutacjami w genie EGFR oraz 26,4 u chorych z wariantem prawidłowym [77]. W innym badaniu oceniano skuteczność leczenia nimotuzumabem w połączeniu z afatynibem u chorych z zaawansowanym NSCLC z nabytą opornością na gefitynib oraz erlotynib (wszystkie trzy wymienione leki to TKIs dla EGFR). Grupa kontrolna otrzymała sam afatynib. U prawie wszystkich badanych (43 na 44) wystąpiła odpowiedź na leczenie (u 23% odpowiedź częściowa, u 61% stabilizacja choroby). Badanie będzie kontynuowane [78].

Podsumowanie

Immunoterapia raka płuca stwarza obecnie nadzieję na poprawę wskaźników przeżycia u pacjentów z tym nowotworem, a wydanie zgody przez FDA na leczenie nivolumabem i pembrolizumabem świadczy o wstępnych niewątpliwych sukcesach tej strategii terapeutycznej. Mimo pierwszych niepowodzeń i pomimo poglądu o niskiej immunogenności raka płuca, obiecujące wyniki niektórych ba-

dań klinicznych mogą zapowiadać nową erę w leczeniu tego nowotworu – z wykorzystaniem technik immunoterapii. Liczne prowadzone obecnie i planowane badania kliniczne dotyczące omówionych w niniejszej pracy przeciwciał (Tab. 1) wskazują na rosnącą popularność immunoterapii w poszukiwaniu nowych sposobów leczenia raka płuca.

Tabela 1. Badania kliniczne z zakresu immunoterapii bierniej raka płuca (zastosowanie przeciwciał)

Nazwa przeciwciała	Rodzaj przeciwciała	Blokowana cząsteczka	Mechanizm działania	Badania kliniczne w raku płuca	Faza badań klinicznych
Przeciwciała blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego					
Ipilimumab	Ludzkie	CTLA-4	Blokowanie interakcji	NSCLC	I–III
			CTLA-4 z jego ligandami CD80/CD86	SCLC	I–III
Nivolumab	Ludzkie	PD-1	Wiązanie z receptorem PD-1 i blokowanie	NSCLC	I–III
			interakcji z jego inhibitorami (PD-L1 i PD-L2)	SCLC	I–III
Pembrolizumab	humanizowane	PD-1	Blokowanie	NSCLC	I–IV
			interakcji PD-1 z PD-L1 i PD-L2	SCLC	I–III
Atezolizumab	humanizowane	PD-L1	Blokowanie interakcji	NSCLC	I–III
			PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1	SCLC	I–III
Durvalumab	ludzkie	PD-L1	Blokowanie interakcji	NSCLC	I–III
			PD-L1 z PD-1	SCLC	I–III
Avelumab	ludzkie	PD-L1	Wiązanie z PD-L1	NSCLC	I–III
			i blokowanie jego interakcji z PD-1	SCLC	I–II
Przeciwciała blokujące sygnalizację EGFR					
Cetuximab	chimeryczne	EGFR	Wiązanie zewnątrzkomórkowej domeny EGFR	NSCLC	I–III

Nazwa przeciwciała	Rodzaj przeciwciała	Blokowana cząsteczka	Mechanizm działania	Badania kliniczne w raku płuca	Faza badań klinicznych
Necitumumab	ludzkie	EGFR	Hamowanie cząsteczek szlaku przekąźnictwa sygnału przez receptor EGFR	NSCLC	I–III
Nimotuzumab	ludzkie	EGFR	Wiązanie zewnątrzkomórkowej domeny EGFR i blokowanie przekąźnictwa sygnału przez receptor	NSCLC	I–II

Źródło: opracowanie na podstawie danych dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov [79] (stan na dzień 17.08.2017); zaprezentowano informacje o badaniach klinicznych zakończonych, będących w trakcie i planowanych.

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 7–30.
2. Ho MY, Tang SJ, Sun KH, et al. *Immunotherapy for lung cancers*. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:250860.
3. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, et al. *Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer*. Oncotarget. 2014; 5: 1392–1433.
4. Went P, Vasei M, Bubendorf L, et al. *Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers*. Br J Cancer. 2006; 94: 128–135.
5. Dudley ME, Rosenberg SA. *Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer*. Nat Rev Cancer. 2003; 3: 666–675.
6. Matsumoto K, Leggatt GR, Zhong J, et al. *Impaired antigen presentation and effectiveness of combined active/passive immunotherapy for epithelial tumors*. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1611–1619.
7. Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, et al. *Immunotherapy in lung cancer*. Transl Lung Cancer Res. 2014; 3: 53–63.
8. Kim R, Emi M, Tanabe K. *Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape*. Immunology. 2007; 121: 1–14.
9. O’Reilly E, Tirincsi A, Logue SE, et al. *The Janus face of death receptor signaling during tumor immunoediting*. Front Immunol. 2016; 7: 446.
10. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. *New insights into cancer immunoediting and its three component phases – elimination, equilibrium and escape*. Curr Opin Immunol. 2014; 27: 16–25.

11. Iclozan C, Antonia S, Chiappori A, et al. *Therapeutic regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer*. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62: 909–918.
12. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, et al. *Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy*. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58: 49–59.
13. Antonia SJ, Mirza N, Fricke I, et al. *Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer*. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 878–887.
14. Yang L, Wang L, Zhang Y. *Immunotherapy for lung cancer: advances and prospects*. *Am J Clin Exp Immunol.* 2016; 5: 1–20.
15. Bremnes RM, Dønnem T, Al-Saad S, et al. *The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer*. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 209–217.
16. Yang J, Liao D, Chen C, et al. *Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway*. *Stem Cells.* 2013; 31: 248–258.
17. Mackiewicz J, Mackiewicz A. *Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju*. *Współczesna Onkologia.* 2010; 14: 59–71.
18. Neurath MF, Finotto S. *The emerging role of T cell cytokines in non-small cell lung cancer*. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012; 23: 315–322.
19. Thomas A, Giaccone G. *Why has active immunotherapy not worked in lung cancer?* *Ann Oncol.* 2015; 26: 2213–2220.
20. Sharma S, Yang SC, Zhu L, et al. *Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer*. *Cancer Res.* 2005; 65: 5211–5220.
21. Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, et al. *The immune response to tumors as a tool toward immunotherapy*. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 894704.
22. Du C, Wang Y. *The immunoregulatory mechanisms of carcinoma for its survival and development*. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011; 30: 12.
23. Yie SM, Yang H, Ye SR, et al. *Expression of human leucocyte antigen G (HLA-G) is associated with prognosis in non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer.* 2007; 58: 267–274.
24. Dinç Akbulut G, Özkazanç D, Esendağlı G. *Th1 cells in cancer-associated inflammation*. *Turk J Biol.* 2017, 41: 20–30.
25. Prado-Garcia H, Romero-Garcia S, Morales-Fuentes J, et al. *Activation-induced cell death of memory CD8+ T cells from pleural effusion of lung cancer patients is mediated by the type II Fas-induced apoptotic pathway*. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61: 1065–1080.
26. Kopiński P. *Apoptoza limfocytów pęcherzykowych w wybranych śródmiąższowych chorobach płuc*. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo Naukowe UMK, Bydgoszcz 2012.
27. Kopiński P, Przybylski G, Jarzemska A, et al. *Stężenie interferonu gamma (IFN-γ) w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w wybranych chorobach śród-*

- mięszszowych płuc – dodatnio skorelowane z wartością stosunku CD4/CD8.* Pol Merkur Lekarski. 2007; 23: 15–21.
28. Niehans GA, Brunner T, Frizelle SP, et al. *Human lung carcinomas express Fas ligand.* Cancer Res. 1997; 57: 1007–1012.
 29. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, et al. *Role of the PD-1 pathway in the immune response.* Am J Transplant. 2012; 12: 2575–2587.
 30. Swatler J, Kozłowska E. *Immunoterapie nowotworów działające na punkty kontrolne układu odpornościowego.* Postepy Hig Med Dosw (online). 2016; 70: 25–42.
 31. Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, et al. *Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal.* Nat Immunol. 2009; 10: 1185–1192.
 32. Zou W, Chen L. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment.* Nat Rev Immunol. 2008; 8: 467–477.
 33. Zhang Y, Huang S, Gong D, et al. *Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer.* Cell Mol Immunol. 2010; 7: 389–395.
 34. Tai X, Van Laethem F, Pobezinsky L, et al. *Basis of CTLA-4 function in regulatory and conventional CD4(+) T cells.* Blood. 2012; 119: 5155–5163.
 35. Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. *Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells.* Cancer Immunol Res. 2013; 1: 32–42.
 36. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, et al. *Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy.* Curr Opin Immunol. 2006; 18: 206–213.
 37. Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* Nat Rev Cancer. 2012; 12: 252–264.
 38. Sporn MB, Roberts AB. *Autocrine growth factors and cancer.* Nature. 1985; 313 (6005): 745–747.
 39. Correale P, Tindara Miano S, Remondo C, et al. *Second-line treatment of non small cell lung cancer by biweekly gemcitabine and docetaxel +/- granulocyte-macrophage colony stimulating factor and low dose aldesleukine.* Cancer Biol Ther. 2009; 8: 497–502.
 40. Ridolfi L, Bertetto O, Santo A, et al. *Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial.* Int J Oncol. 2011; 39: 1011–1017.
 41. Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al. *Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes.* J Exp Med. 1982; 155: 1823–1841.
 42. Liu X, Li D, Zhang C, et al. *Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2.* Chin Med Sci J. 1993; 8: 186–189.
 43. Colombo F, Barzon L, Franchin E, et al. *Combined HSV-TK/IL-2 gene therapy in patients with recurrent glioblastoma multiforme: biological and clinical results.* Cancer Gene Ther. 2005; 12: 835–848.

44. Skrombolas D, Frelinger JG. *Challenges and developing solutions for increasing the benefits of IL-2 treatment in tumor therapy*. Expert Rev Clin Immunol. 2014; 10: 207–217.
45. Chen L. *Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity*. Nat Rev Immunol. 2004; 4: 336–347.
46. Pirker R. *Milestones in the systemic treatment of lung cancer*. Memo 2017; 10: 22–26.
47. U.S. Food & Drug Administration, *FDA approves Yervoy to reduce the risk of melanoma returning after surgery*, <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469944.htm> [dostęp: 30.10.2017].
48. Cameron F, Whiteside G, Perry C. *Ipilimumab: first global approval*. Drugs. 2011; 71: 1093–1104.
49. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. *Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study*. J Clin Oncol. 2012; 30: 2046–2054.
50. Fellner C. *Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use*. P T. 2012; 37: 503–530.
51. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. *Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer*. J Clin Oncol. 2016; 31: 3740–3748
52. Tomasini P, Khobta N, Greillier L, et al. *Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer*. Ther Adv Med Oncol. 2012; 4: 43–50.
53. Raedler LA. *Opdivo (nivolumab): second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma*. Am Health Drug Benefits. 2015; 8: 180–183.
54. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med. 2012; 366: 2443–2454.
55. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. *Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial*. Lancet Oncol. 2015; 16: 257–265.
56. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015; 373: 123–135.
57. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015; 373: 1627–1639.
58. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. *First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2017; 376: 2415–2426.
59. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. *Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study*. Lancet Oncol. 2017; 18: 31–41.
60. Gangadhar TC, Salama AK. *Clinical applications of PD-1-based therapy: a focus on pembrolizumab (MK-3475) in the management of melanoma and other tumor types*. Onco Targets Ther. 2015; 8: 929–937.
61. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015; 372: 2018–2028.

62. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet. 2016; 387(10027): 1540–1550.
63. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823–1833.
64. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. *Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study*. Lancet Oncol. 2016; 17(11): 1497–1508.
65. Chen YM. *Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment*. J Chin Med Assoc. 2017; 80: 7–14.
66. Seetharamu N, Preeshagul IR, Sullivan KM. *New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer – impact of atezolizumab*. Lung Cancer (Auckl). 2017; 8: 67–78.
67. Spira AI, Park K, Mazieres J, et al. *Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR)*. J Clin Oncol. 2015, 33 (Suppl): abstract 8010.
68. Rizvi NA, Brahmer JR, Ou SHI, et al. *Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol. 2015, 33 (Suppl): abstract 8032.
69. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. *Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2017; 377: 1919–1929.
70. Gulley JL, Spigel D, Kelly K, et al. *Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: a phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol. 2015, 33 (Suppl): abstract 8034.
71. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. *Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial*. Lancet Oncol. 2017; 18: 599–610.
72. Pirker R, Filipits M. *Cetuximab in non-small-cell lung cancer*. Transl Lung Cancer Res. 2012; 1: 54–60.
73. Kim ES, Neubauer M, Cohn A, et al. *Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial*. Lancet Oncol. 2013; 14: 1326–1336.
74. Martin P, Stewart E, Pham NA, et al. *Cetuximab inhibits T790M-mediated resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in a lung adenocarcinoma patient-derived xenograft mouse model*. Clin Lung Cancer. 2016; 17: 375–383.e372.
75. Dienstmann R, Taberero J. *Necitumumab, a fully human IgG1 mAb directed against the EGFR for the potential treatment of cancer*. Curr Opin Investig Drugs. 2010; 11: 1434–1441.
76. Fasih A, Fonge H, Cai Z, et al. *¹¹¹In-Bn-DTPA-nimotuzumab with/without modification with nuclear translocation sequence (NLS) peptides: an Auger electron-emitting radioimmunotherapeutic agent for EGFR-positive and trastuzumab (Herceptin)-resistant breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2012; 135: 189–200.

77. Zhao J, Zhuo M, Wang Z, et al. *A phase I study of nimotuzumab plus docetaxel in chemotherapy-refractory/resistant patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Chin J Cancer Res. 2016; 28: 12–18.
78. Lee JY, Sun JM, Lim SH, et al. *A phase Ib/II study of afatinib in combination with nimotuzumab in non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to gefitinib or erlotinib*. Clin Cancer Res. 2016; 22: 2139–2145.
79. ClinicalTrials.gov, www.clinicaltrials.gov [dostęp 17.08.2017].

Immunotherapy of lung cancer. Part I: Passive immunotherapy

Abstract

Perspectives of immunotherapy in lung cancer were summarized. Due to the low efficacy of conventional treatment, there is an increasing need to introduce new, promising therapeutic tools in disease management. Adaptive and passive immunotherapy are both used in lung cancer. In brief, the rationale of this strategy is to oppose the carcinoma immune escape mechanisms associated with tumour immunoediting. Herein, the attention was focused on monoclonal antibodies currently applied in lung cancer, usually as adjuvant therapy in advanced stages of the disease. Their targets are preferentially the immune check-points, i.e. CTLA-4, as well as PD-1/PD-L1 molecules. The preliminary results of clinical trials with the use of monoclonal antibodies such as ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cetuximab, necitumumab and nimotuzumab were described.

Key words: lung cancer, immunotherapy, immune check-points, monoclonal antibodies

Paweł Szymanowski¹, Anna Gierat¹, Hanna Szweda¹,
Marcin Jóźwik²

1. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Klinika Ginekologii i Uroginekologii
2. Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Wydział Lekarski Collegium Medicum,
Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii

CHOROBY UROGINEKOLOGICZNE – POWAŻNY PROBLEM SPOŁECZNY

Autor korespondencyjny:

Paweł Szymanowski, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Klinika Ginekologii i Uroginekologii,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: pszymanowski@afm.edu.pl

Streszczenie

Uroginekologia to dziedzina medycyny obejmująca patologie dna miednicy, takie jak nietrzymanie moczu i zaburzenia statyki narządów miednicy mniejszej. W dobie starzenia się społeczeństwa częstość tego typu schorzeń rośnie, co kwalifikuje je do miana choroby społecznej. Dokuczliwe objawy wpływają negatywnie na codzienne życie pacjentów jako jednostek, a także na ich funkcjonowanie w rodzinie i społeczeństwie. Obniżają jakość życia i mogą być źródłem dalszych dysfunkcji, takich jak depresja czy zaburzenia seksualne. Ze względu na poczucie wstydu i zażenowania związane z dolegliwościami oraz ograniczoną wiedzę – także w środowisku medycznym – od pojawienia się objawów do rozpoczęcia leczenia często mija wiele lat. Większość schorzeń dna miednicy można skutecznie leczyć, a terapia powinna być prowadzona w sposób interdyscyplinarny i zindywidualizowany. Praca przedstawia przegląd schorzeń uroginekologicznych oraz możliwych metod ich leczenia.

Słowa kluczowe: schorzenia dna miednicy, nietrzymanie moczu, obniżenie narządów miednicy, zaburzenia statyki

Wprowadzenie

Uroinekologia zajmuje się diagnostyką i terapią wszystkich form nietrzymania moczu, a także obniżenia narządów miednicy mniejszej oraz związanych z tym dolegliwości. Z uwagi na złożoność problemu i konieczność wdrożenia kompleksowego podejścia, leczenie odbywa się w sposób interdyscyplinarny. W procesie diagnostyczno-leczniczym, w zależności od rodzaju schorzenia uczestniczą: ginekolog, chirurg, urolog, neurolog, fizjoterapeuta i inni specjaliści. W przypadku nietrzymania moczu i obniżenia narządów miednicy mniejszej istnieje szereg zachowawczych metod leczenia, takich jak farmakoterapia, fizjoterapia dna miednicy, pessaroterapia. W sytuacji gdy leczenie zachowawcze nie zapewnia oczekiwanych rezultatów lub szansa na powodzenie jest mała, istnieje pełna gama nowoczesnych, małoinwazyjnych i wysoce skutecznych procedur operacyjnych.

Starzenie się społeczeństwa wiąże się ze wzrostem zapadalności na wiele schorzeń, w tym choroby uroinekologiczne. Statystyki uzasadniają kwalifikację nietrzymania moczu do grupy chorób społecznych. Dolegliwości uroinekologiczne to nie tylko problem zdrowotny. Mają one niebagatelny wpływ na codzienną egzystencję pacjentów – ich życie rodzinne, zawodowe oraz funkcjonowanie w społeczeństwie. W dobie starzenia się społeczeństwa oraz zmian cywilizacyjnych, problemy uroinekologiczne będą się pogłębiać, dlatego tak ważna jest kompleksowa analiza i poszukiwanie optymalnych sposobów profilaktyki oraz leczenia tego rodzaju schorzeń.

Codziennie zachowania, styl życia oraz działania profilaktyczne to czynniki pozwalające w największym stopniu wpływać na ogólny stan zdrowia. Regularne badania kontrolne umożliwiają wczesne rozpoznanie rozwijających się chorób, a wczesne podjęcie leczenia gwarantuje jego wyższą skuteczność. Niebagatelne znaczenie ma indywidualizacja metod leczenia, których portfolio powinno być na tyle obszerne, aby zgodnie z zasadą „terapii skrojonej na miarę” dobierać je precyzyjnie do danego rodzaju patologii [1].

Historia uroinekologii

Jedną z pierwszych operacji uroinekologicznych wykonał Howard Kelly w Baltimore w 1900 r. Polegała ona na założeniu szwów materacowych pod szyją pęcherza, co z czasem stało standardem w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) [2].

Jednak za prekursora nowoczesnej uroinekologii można uznać niemieckiego lekarza profesora Waltera Stoeckela, który od 1926 do 1951 r. kierował Kliniką Ginekologii i Położnictwa Charite w Berlinie. Już w 1908 r. zaczął on wydawać periodyk zatytułowany *Zeitschrift für Gynäkologische Urologie* („Czasopismo Urologii Ginekologicznej”), a w 1938 r. wydał podręcznik *Urologia ginekologiczna*. Był on jednym z pierwszych lekarzy, którzy zauważyli, że w leczeniu chorób

związanych z obniżeniem narządów miednicy mniejszej oraz nietrzymaniem moczu należy brać pod uwagę zarówno aspekty ginekologiczne, jak i urologiczne. Taki sposób postępowania znacząco zwiększa skuteczność leczenia.

W 1990 r. Peter Petros i Ulf Ulmsten przedstawili obowiązującą do dziś w uroginekologii teorię integralną, która pozwala spojrzeć na miednicę mniejszą jak na zintegrowany system znajdujący się w równowadze dzięki strukturom powięziowym i więzadłowym. Zgodnie z tą teorią, uszkodzenia tych struktur prowadzą do zaburzeń funkcji narządów dna miednicy. Stąd zasada obowiązująca w uroginekologii, zgodnie z którą leczenie operacyjne w pierwszej kolejności ma na celu przywrócenie prawidłowych stosunków anatomicznych poprzez naprawę lub zastąpienie uszkodzonych struktur, co w założeniu ma przywrócić prawidłową funkcję danego narządu czy układu. Ulmsten wprowadził zgodnie z teorią integralną nowoczesną metodę leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu, przeprowadzając w 1997 r. pierwszą operację implantacji taśmy podcewkowej (*transvaginal tension-free tape*, TVT). Ten alloplastyczny materiał zastępuje uszkodzone więzadła łonowo-cewkowe, które odgrywają istotną rolę w mechanizmie zamykania cewki moczowej i trzymania moczu. Metoda ta stała się złotym standardem w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu, o długoterminowej skuteczności przekraczającej 90% [3].

Towarzystwa Uroginekologiczne

Polskie Towarzystwo Uroginekologiczne (PTUG) ma na celu propagowanie wiedzy i badań z zakresu uroginekologii oraz rekonstrukcji dna miednicy poprzez interdyscyplinarną współpracę lekarzy ginekologów, urologów, chirurgów i fizjoterapeutów, a także innych specjalności medycznych zajmujących się diagnostyką i leczeniem nietrzymania moczu i stolca oraz leczeniem obniżenia narządu rodnego. Powstało w 2014 r. z inicjatywy lekarzy i fizjoterapeutów, zebranie założycielskie odbyło się w Krakowie. Jego misją jest umożliwienie pacjentom dostępu do szerokiego spektrum metod leczenia uroginekologicznego według udokumentowanych, światowych standardów. Polskie Towarzystwo Uroginekologiczne współpracuje z polskimi i zagranicznymi towarzystwami naukowymi i władzami w zakresie działalności naukowej i leczniczej oraz organizowania kongresów i szkoleń w dziedzinie uroginekologii.

Międzynarodowe Stowarzyszenie Uroginekologiczne (International Urogynecological Association, IUGA) jest organem skierowanym do profesjonalistów zajmujących się zagadnieniami uroginekologii i chirurgii rekonstrukcyjnej dna miednicy. IUGA organizuje kształcenie lekarzy z krajów, które nie posiadają oficjalnych programów szkoleniowych.

Europejskie Stowarzyszenie Uroginekologiczne (European Urogynaecological Association, EUGA) promuje uroginekologię w całej Europie, zajmując się analizą wszystkich aspektów patologii dróg moczowych i dysfunkcji dna

miednicy. Dzięki corocznym kongresom członkowie mają możliwość tworzenia sieci kontaktów i nawiązywania współpracy. Europejskie Towarzystwo Uroginekologiczne zrzesza towarzystwa krajowe – również PTUG zrzeszone jest w EUGA. W chwili obecnej w zdecydowanej większości krajów europejskich istnieją towarzystwa uroginekologiczne propagujące wiedzę i standardy dotyczące leczenia obniżenia miednicy mniejszej i nietrzymania moczu.

Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (International Continence Society, ICS) to stowarzyszenie o światowym zasięgu, założone w 1971 r. z potrzeby standaryzacji terminologii oraz zasad postępowania w chorobach dna miednicy. Aktualnie zalecenia Towarzystwa, szczególnie dotyczące kwalifikacji, nazewnictwa, zasad diagnostyki oraz postępowania w chorobach dna miednicy obejmujących dolegliwości uroginekologiczne oraz proktologiczne obowiązują na całym świecie, są stale aktualizowane i publikowane w czasopiśmie i raportach dla klinicystów.

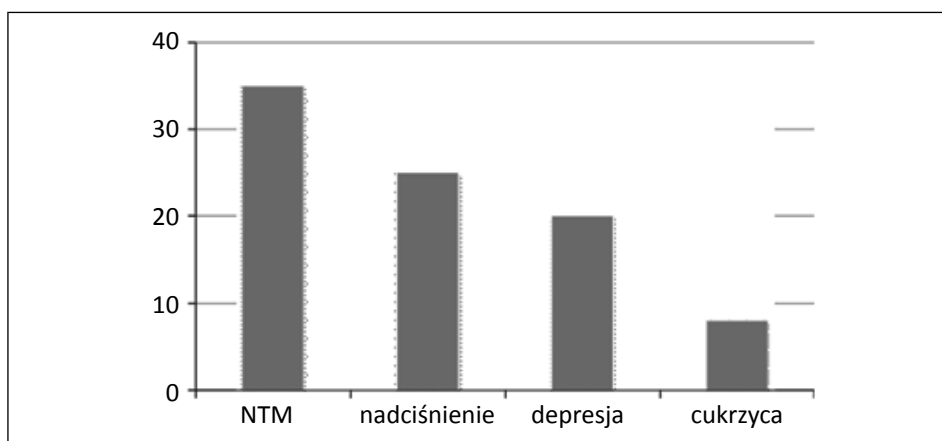
Epidemiologia schorzeń uroginekologicznych i ich wpływ na funkcjonowanie pacjenta

Niewiele chorób budzi u pacjentów uczucie zażenowania w stopniu podobnym do nietrzymania moczu, a motto amerykańskich grup wsparcia – *We are only as sick as our secrets* – trafnie ilustruje sytuację chorych [4]. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz ICS, nietrzymaniem moczu jest każdy niekontrolowany wyciek moczu przez cewkę moczową, stanowiący w efekcie problem higieniczny i społeczny [5]. Szacunkowe dane dotyczące epizodów nietrzymania moczu, na które powołuje się również EAU, wskazują, że u 5–69% kobiet (przy czym najczęściej podawane wyniki oscylują w granicach 25–45%) i 1–39% mężczyzn występuje co najmniej jeden incydent nietrzymania lub gubienia moczu w okresie 12 miesięcy [6].

Dane przedstawione w raporcie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) mówią, że problem nietrzymania moczu występuje u 15,4% polskich kobiet w wieku 60 lat i starszych, co czyni go dziewiątą co do częstości zgłaszania jednostką chorobową [7]. Wydaje się jednak, że dane te mogą być niedoszacowane. Dolegliwość ta dotyka osoby obu płci, jednak aż dwukrotnie częściej cierpią na nią kobiety. Najbardziej narażone są kobiety w okresie okołomenopauzalnym oraz w podeszłym wieku. Warto jednak zaznaczyć, że pierwsze objawy choroby diagnozowane są coraz częściej u młodszych kobiet. Co więcej, WHO uznała nietrzymanie moczu za jeden z najważniejszych ogólnoswiatowych problemów XXI w. Szacunkowe dane z wielu przeprowadzonych badań pokazują, że około 10–25% kobiet po 30. roku życia ma problem z nietrzymaniem moczu występującym stale lub okresowo. Po 50. roku życia dotyczy to aż jednej trzeciej kobiet. Starzenie się społeczeństwa wiąże się ze wzrostem zapadalności na choroby uroginekologiczne. Wyniki badań przeprowadzonych w 2006 r. w krajach rozwi-

niętych i rozwijających się wykazały, że około 250 mln kobiet cierpi z powodu nietrzymania moczu [8], a w roku 2013 liczbę tę szacowano już na 383 mln [9]. Biorąc pod uwagę skalę problemu, można więc mówić o cichej epidemii. Warto zaznaczyć, że od czasu wystąpienia pierwszych dolegliwości do zgłoszenia ich lekarzowi mija średnio 7–9 lat, a wciąż wiele kobiet ukrywa problem zarówno przed lekarzem, jak i przed najbliższymi. Przyczyną takiego stanu, oprócz krępującego uczucia wstydu, jest uznawanie zaburzeń za element naturalnego procesu starzenia się oraz mylne przekonanie, że skoro nie dochodzi do uszkodzenia organizmu, leczenie nie jest potrzebne lub nie będzie skuteczne. Niestety, pogląd ten funkcjonuje także wśród przedstawicieli środowiska medycznego. Tylko połowa pacjentów zwracających się lekarzowi z trudności w utrzymaniu moczu otrzymuje leczenie farmakologiczne, a spośród nich – tylko co drugi je kontynuuje [10].

Według WHO choroba, na którą cierpi minimum 5% społeczeństwa, zyskuje status choroby społecznej. Zgodnie z definicją jest to schorzenie przewlekłe, szeroko rozpowszechnione w społeczności, które ogranicza możliwość wykonywania podstawowych zadań życiowych. Kryteria te spełnia nietrzymanie moczu. Czynniki ryzyka wystąpienia chorób uroginekologicznych to przede wszystkim porody drogami natury, ciąża, wiek, a także otyłość, cukrzyca, palenie oraz przewlekłe obciążenie tłoczni brzusznej – na przykład w chorobach przebiegających z przewlekłym kaszlem (POChP, astma) lub podczas pracy fizycznej. Wiele spośród tych czynników to elementy stylu życia, na które każdy pacjent ma ogromny wpływ. Niebagatelna jest również rola profilaktyki i szeroko pojętego zdrowego stylu życia w chorobach uroginekologicznych. Z danych przedstawionych przez ICS wynika, że nietrzymanie moczu to najczęstsza z chorób społecznych u kobiet – dotyczy około 30% populacji. Dla porównania, depresja i nadciśnienie – około 20%, natomiast cukrzyca – blisko 10% (Ryc. 1) [11].



Rycina 1. Nietrzymanie moczu (NTM) na tle innych chorób w populacji kobiet (%)

Źródło: Raport International Continence Society przedstawiony podczas XXXIII Zjazdu ICS, 5–7.10.2003, Florencja.

Nietrzymanie moczu to także jeden z najczęściej występujących problemów zdrowotnych wśród kobiet – zaliczany przez WHO do podstawowych zagadnień zdrowotnych – i ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. O skali problemu świadczy fakt, że rynek pieluch dla dorosłych jest dużo większy od rynku pieluch dla niemowląt, a 40% kobiet i 11% mężczyzn doświadczy w ciągu swojego życia nietrzymania moczu. 30–40% kobiet w wieku 50 do 70 lat cierpi na którąś z form nietrzymania moczu, ale cierpi na nie również 10% kobiet w czwartej dekadzie życia.

Kobiety ze schorzeniami uroginekologicznymi częściej cierpią na depresję i zaburzenia snu [12], mają obniżoną samoocenę, a co za tym idzie – częściej rezygnują z aktywności zawodowej. Pogarsza się również ich funkcjonowanie w społeczeństwie – ograniczają lub rezygnują ze spotkań towarzyskich, aktywności fizycznej czy różnego rodzaju dodatkowych zajęć. Udowodniono, że największy wpływ na codzienną aktywność ma nagłace nietrzymanie moczu i stolca. Ciągłe poczucie strachu, obniżone poczucie własnej wartości i samoocena, niepewność i poczucie wstydu to główne odczucia pacjentek z tymi schorzeniami. Ma to przełożenie na obniżenie wskaźników jakości życia i powoduje wykluczenie społeczne.

Duńskie badania przeprowadzone na grupie 15 tys. kobiet i mężczyzn w wieku 40–60 lat wykazały, że dolegliwości dolnych dróg moczowych są niezależnym czynnikiem ryzyka dysfunkcji seksualnych [13]. Wyciek moczu, parcie nagłace w trakcie stosunku, niemożność osiągnięcia orgazmu lub towarzyszący mu ból, dyskomfort związany z atrofią urogenitalną, a także zmiany anatomiczne obniżające komfort lub uniemożliwiające współżycie to źródło dysfunkcji seksualnych u co drugiej pacjentki z dolegliwościami uroginekologicznymi [14,15]. W efekcie z poczuciem wstydu i zażenowania wiele z nich rezygnuje z życia seksualnego, co w dalszej kolejności ma wpływ na relacje z partnerem oraz funkcjonowanie w związku.

W przebiegu pęcherza nadaktywnego (*overactive bladder*, OAB) stopniowe nasilenie dolegliwości prowadzi często do adaptacyjnych zmian stylu życia: pacjenci ograniczają ilość przyjmowanych płynów, nie oddalają się od miejsca zamieszkania lub pozostają w pobliżu toalet, podporządkowując funkcjonowanie swoim dolegliwościom [16]. Dwie trzecie chorych przyznaje, że jakość ich życia uległa znacznemu pogorszeniu. Kwestionariusze oceny jakości życia (*quality of life*, QoL) pacjentów wykazują, że obniżenie to jest większe niż spadek QoL u chorych z cukrzycą, astmą czy innymi chorobami przewlekłymi [17].

Skutki powszechnego występowania nietrzymania moczu dotyczą nie tylko chorych i ich najbliższych, ale mają także znaczenie dla ogółu społeczeństwa. W Polsce rocznie na refundację materiałów chłonnych NFZ wydaje ponad 200 mln złotych, dodatkowo połowę tej kwoty pokrywają pacjenci. Duża część pacjentów mogłaby z powodzeniem być leczona operacyjnie, dzięki czemu możliwa byłaby rezygnacja ze stosowania materiałów chłonnych, poprawa komfortu

życia z jednoczesną redukcją niepotrzebnych kosztów, jednak trudny dostęp do specjalistów, dezinformacja, działania marketingowe firm produkujących materiały chłonne i wciąż zbyt mała liczba ośrodków specjalistycznego leczenia stanowi dla pacjentów barierę przed skuteczną terapią. Roczny koszt refundacji leków to około 12 mln złotych [18]. Co ważne – większość pacjentów koszty leków pokrywa samodzielnie, w 100%, co stanowi duże obciążenie finansowe i jedną z przyczyn przerywania farmakoterapii. Koszty opieki nad pacjentkami z obniżeniem narządu rodowego także pozostają niebagatelne: w USA roczny koszt opieki ambulatoryjnej sięga nawet 300 mln dolarów [19].

Objawy schorzeń uroginiekologicznych

Najczęstsza patologia uroginiekologiczna to nietrzymanie moczu. Jego najbardziej rozpowszechniona postać to wysiłkowe nietrzymania moczu: gubienie moczu podczas aktywności fizycznej, kaszlu, kichania, śmiechu, chodzenia po schodach, podbiegania, tańca czy współżycia. Zależnie od rodzaju aktywności, podczas której występują dolegliwości, wyróżnia się trzy stopnie nasilenia wysiłkowego nietrzymania moczu. Na podstawie samego dokładnego wywiadu można orientacyjnie zakwalifikować pacjentkę do jednego z trzech stopni WNM (Tab. 1).

Tabela 1. Skala Stameya – stopnie nasilenia wysiłkowego nietrzymania moczu

	Stopień I	Stopień II	Stopień III
Okoliczności, w których pacjentka popuszcza mocz	Duży i nagły wysiłek fizyczny, silny kaszel, kichanie	Wysiłek o średnim nasileniu – wchodzenie po schodach, sprzątanie podbieganie	Wyciek moczu podczas spokojnego chodzenia, w spoczynku, podczas leżenia

Druga pod względem częstości występowania postać to tzw. nagłace nietrzymanie moczu (pęcherz nadaktywny, OAB). Istotą tej patologii jest występowanie parć nagłacych, częstomoczu, nokturii oraz gubienie moczu w mechanizmie parć. Według najnowszej terminologii zalecanej przez ICS częstomocz dzienny nie jest definiowany przez konkretną liczbę mikcji (jak to zalecano w starszym piśmiennictwie), ale poprzez uciążliwość, jaką stanowi w codziennym funkcjonowaniu pacjenta. Innymi słowy, jeśli pacjent uważa że zbyt częste oddawanie moczu wpływa negatywnie na jego funkcjonowanie, to – niezależnie od liczby mikcji – mówimy o częstomoczu [20]. Nokturia oznacza oddawanie moczu jeden lub więcej razy w ciągu odpoczynku nocnego. Wyróżnia się dwie postacie pęcherza nadaktywnego: tzw. postać suchą, kiedy parciom i częstemu oddawaniu moczu nie towarzyszy jego popuszczanie, oraz tzw. mokry pęcherz

nadaktywny, kiedy jedną z dolegliwości jest popuszczanie moczu w mechanizmie parć naglących. Dane epidemiologiczne uzyskane z amerykańskich i zachodnioeuropejskich źródeł dla ostatnich dekad świadczą o występowaniu OAB u ok. 16% osób dorosłych, z podobną częstotliwością u kobiet i u mężczyzn. Szacuje się, że w polskim społeczeństwie obecnie na pęcherz nadaktywny chorują prawie 3 mln dorosłych Polek (17,8%). Częstość występowania schorzenia rośnie wraz z wiekiem pacjentów. Biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa, można prognozować wzrost zachorowalności na pęcherz nadaktywny [21].

Co trzecia pacjentka z nietrzymaniem moczu cierpi na postać mieszaną, gdzie współistnieją dolegliwości z obu grup. Rzadziej występujące rodzaje nietrzymania moczu to moczenie nocne, moczenie ciągłe, nietrzymanie moczu z przepełnienia, a także nietrzymanie moczu wynikające z zaburzeń neurologicznych (pęcherz neurogeny) – jedna z postaci najtrudniejszych do leczenia.

Kolejna grupa dolegliwości dotyczy pacjentek z zaburzeniami statyki narządów miednicy mniejszej (*pelvic organ prolapse*, POP). Skargi, z jakimi zgłaszają się pacjentki, to uczucie dyskomfortu w okolicy krocza, uczucie obecności ciała obcego, wysuwanie się narządu przed szparę sromową, ból okolicy krocza i łądźwi, trudności z opróżnianiem pęcherza i odbytnicy z koniecznością odprowadzania obniżonych narządów podczas mikcji i defekacji, parcia naglące i ciągłe uczucie parcia na pęcherz z uczuciem niepełnego opróżnienia pęcherza, nawracające infekcje dróg rodnych i dróg moczowych. Atrofia urogenitalna, wynikająca z okołomenopauzalnego spadku poziomu estrogenów, nasila dolegliwości uroginekologiczne. Manifestuje się odczuciem pieczenia, suchości w pochwie, płamieniami kontaktowymi, a w badaniu stwierdza się błądź i ścieńczenie śluzówki pochwy oraz struktur zewnętrznych narządów płciowych, kruchość i suchość śluzówki, która łatwo ulega mikrourazom, zanik marszczek śluzówki pochwy, podwyższone pH, a także zaburzenia w składzie fizjologicznej mikroflory pochwy. Przyczyną nasilenia problemów uroginekologicznych oraz czynnikiem obniżającym skuteczność leczenia (lub nawet uniemożliwiającym je) może być także infekcja układu moczowo-płciowego, nieuregulowana glikemia u pacjentów z cukrzycą, otyłość, demencja czy stosowanie niektórych leków wpływających na czynność dolnych dróg moczowych (szczególnie leków moczopędnych).

Niebagatelny problem stanowią dolegliwości związane z koloproktologiczną patologią dna miednicy. Zaburzenia trzymywania gazów i stolca, parcia na stolec, zaburzenia statyki końcowego odcinka przewodu pokarmowego to kolejna grupa objawów często towarzyszących schorzeniom uroginekologicznym, stąd konieczność interdyscyplinarnej opieki nad pacjentem, wymagającej nie rzadko współpracy uroginekologa i koloproktologa.

Leczenie schorzeń uroginekologicznych

Leczenie nietrzymania moczu

Metody leczenia nietrzymania moczu uzależnione są od rodzaju dolegliwości oraz ich nasilenia. Dla każdej pacjentki zalecana jest fizjoterapia dna miednicy, która stanowi zwykle pierwszą linię postępowania, wraz z modyfikacjami stylu życia. Fizjoterapia powinna być prowadzona przez co najmniej 3 miesiące i może wykorzystywać metody dodatkowe, jak elektrostymulacje czy biofeedback. Fizjoterapia ma szansę wyeliminować dolegliwości u pacjentek z wysiłkowym nietrzymaniem moczu I stopnia, przy wyższych stopniach nasilenia redukuje dolegliwości i jest metodą wspomagającą. Zaleca się również prowadzenie fizjoterapii jako elementu opieki pooperacyjnej u pacjentek leczonych z powodu WNM i POP, a także u wszystkich pacjentek po porodach – jako jednej z metod prewencji schorzeń uroginekologicznych [22]. Trening pęcherza pomaga odzyskać kontrolę mikcji i defekacji u pacjentów z częstomoczem i parciem nagłącymi. Wszystkim pacjentkom pomenopauzalnym zaleca się stosowanie estrogenoterapii miejscowej w postaci globulek i kremów dopochwowych [22,23]. Interwencje dotyczące stylu życia to przede wszystkim redukcja masy ciała u osób otyłych. Nadwaga (BMI 25–29,9 kg/m²) i otyłość (BMI>30 kg/m²) stanowią niezależny czynnik ryzyka nietrzymania moczu (szczególnie postaci wysiłkowej i mieszanej), zwiększając ryzyko tych dolegliwości o 20–70% [24]. Redukcja masy ciała o 5% daje obiektywną poprawę w zakresie WNM [22]. Ponadto zaleca się leczenie chorób towarzyszących (cukrzyca, kamica nerek), odpowiednią gospodarkę płynami (szczególnie u osób z częstomoczem i nokturią) oraz ograniczenie w diecie produktów działających drażniąco na pęcherz (np. metyloksantyny – kawa) i modyfikacja leczenia chorób towarzyszących (leki moczopędne, psychotropowe) [25].

W leczeniu nietrzymania moczu wykorzystuje się również farmakoterapię. Leczenie farmakologiczne przeznaczone jest dla pacjentów z objawami OAB. Do dyspozycji pacjentów pozostają leki antycholinergiczne, które oddziałują na funkcję pęcherza poprzez receptory muskarynowe. Optymalny lek powinien działać możliwie jak najbardziej wybiórczo na receptory muskarynowe M₃, będące głównymi mediatorami skurczu wypieracza pęcherza moczowego. Wśród leków antycholinergicznych zaaprobowanych do leczenia OAB znajdują się: darifenacyna (selektywny antagonist receptorów M₃), solifenacyna (selektywny bloker M₃ i M₁), oksybutynina (selektywny bloker M₃ i M₁) oraz tolterodyna, fezoterdyna i trospium – będące nieswoistymi blokerami receptorów muskarynowych. Niższa selektywność leku w stosunku do receptorów M₃ wiąże się z większą częstością działań niepożądanych, takich jak suchość śluzówek, zaparcia, zaburzenia rytmu serca. Kolejną linię terapii OAB, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie antycholinergiczne lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do takiej

terapii, stanowi mirabegron – lek aktywujący receptory β_3 -adrenergiczne m.in. wypieracza, promujące jego rozkurcz [21].

Zabiegowe leczenie OAB to powtarzane ostrzyknięcia pęcherza toksyną botulinową. Była ona stosowana już w latach 80. do leczenia uporczywych zapań, a w 2011 r. w została zaaprobowana przez FDA do leczenia pęcherza nadaktywnego [26]. Leczenie to ma wysoką skuteczność i tolerancję. Standardowa dawka to 100 IU toksyny botulinowej podawana w 20 wstrzyknięciach dopęcherzowych w trakcie cystoskopii. W przypadku pęcherza neurogennego podaje się 200 IU w 30 wstrzyknięciach. Mediana czasu utrzymywania się efektu leczenia to około 6 miesięcy, ale część pacjentów wymaga ponownych zabiegów dopiero po 12, a nawet 18 miesiącach. Powtarzanie zabiegów nie wiąże się z niższą skutecznością. Zabieg jest krótki i małoinwazyjny, a efekty niepożądane, szczególnie w postaci zalegania moczu po mikcji, wymagającego okresowego przerywanego samocewnikowania, występują rzadko. Biorąc jednak powyższe pod uwagę, pacjentka kwalifikowana do tego zabiegu powinna mieć fizyczną możliwość samodzielnego samocewnikowania się w razie potrzeby.

Leczenie operacyjne nietrzymania moczu powinno nastąpić dopiero po wyczerpaniu możliwości leczenia zachowawczego [22]. Dla pacjentów cierpiących na bardziej nasilone postaci WNM złoty standard leczenia stanowi implantacja taśmy podcewkowej techniką przezzasłonową (*transobturator tape*, TOT) lub załonową (*transvaginal tension-free tape*, TVT). Skuteczność w przypadku obu technik jest bardzo wysoka (ponad 90%), są to metody małoinwazyjne. Technika TOT wiąże się z niższym w porównaniu z techniką załonową ryzykiem uszkodzenia pęcherza, rzadziej występują też dolegliwości podczas opróżniania pęcherza. Po operacjach techniką TOT częściej występują dolegliwości bólowe w obrębie wewnętrznej strony ud i w pachwinach, częściej niż podczas operacji TVT dochodzi także do zranienia pochwy w obrębie uchyłków okołocewkowych (*sulci*) [22]. Technika załonowa wymaga przeprowadzenia kontroli cystoskopowej w trakcie zabiegu, co wydłuża jego czas.

Operacją, która stanowiła złoty standard leczenia WNM przed erą taśm podcewkowych jest urethrosuspensja sposobem Burcha. Może ona być wykonywana laparoskopowo (preferowana technika) lub z otwarciem jamy brzusznej. W pierwszym roku po operacji skuteczność wynosi 85–90%, po pięciu latach liczba nawrotów sięga 21%. Aktualnie operacja jest polecana szczególnie u osób młodszych i tych, które nie zakończyły jeszcze prokreacji.

Wypełniacze okołocewkowe (*bulking agents*) oraz operacje wszczepienia sztucznego zwieracza cewki są zarezerwowane dla wąskich grup pacjentów i powinny być wykonywane w specjalizujących się w tego typu procedurach ośrodkach.

Coraz częściej podkreśla się rolę leczenia operacyjnego w zaburzeniach o charakterze OAB, szczególnie w sytuacji, kiedy wynikają one z zaburzeń statyki narządów miednicy mniejszej. Zgodnie z teorią Ulmstena i Petrosa przywró-

cenie prawidłowej anatomii prowadzi tu do poprawy w zakresie dolegliwości pęcherzowych.

Leczenie obniżenia narządów miednicy mniejszej

Podstawą skutecznego leczenia obniżenia narządów miednicy mniejszej jest znajomość defektów w obrębie dna miednicy, a także zasad badania uroginekologicznego. Tylko wówczas jesteśmy w stanie zaplanować dalsze leczenie w sposób zindywidualizowany. Obniżenie narządu rodowego (*descensus genitalis*) możemy zdefiniować jako zmianę ułożenia macicy i pochwy, czemu może, lecz nie musi towarzyszyć równoczesne obniżenie dolnych dróg moczowych, jelita cienkiego i odbytnicy, ze związanymi z tym dolegliwościami lub bez dolegliwości. Rodzaje defektów miednicy mniejszej klasyfikuje podział kliniczny wg DeLancey, który dzieli miednicę mniejszą na trzy poziomy:

- poziom I: w obrębie więzadeł krzyżowo-maciczy, obszar enterocele, obniżenie macicy, szyjki macicy lub szczytu pochwy;
- poziom II: uszkodzenie powięzi pęcherzowo-pochwowej lub odbytniczopochwowej, obszar cystocele i rektoccele;
- poziom III: uszkodzenie struktur więzadłowych podtrzymujących cewkę moczową, czyli obszar uretrocele.

W obrębie uszkodzenia na poziomie II rozróżnia się uszkodzenie środkowe (centralne) powięzi pęcherzowo-pochwowej, charakteryzujące się w badaniu gładką ścianą cystocele, oraz uszkodzenie boczne powięzi pęcherzowo-pochwowej, charakteryzujące się zachowaniem marszczek pochwy (*rugae vaginales*).

Podział zaproponowany przez DeLancey nie mówi o obniżeniu macicy i pochwy, lecz wskazuje anatomiczną przyczynę uszkodzenia oraz różnicuje cystocele z uszkodzeniem środkowym (centralnym) i cystocele z uszkodzeniem bocznym, co jest kluczowe dla wyboru postępowania chirurgicznego [27].

Stopień nasilenia obniżenia pęcherza moczowego, macicy i odbytnicy opisywany jest w literaturze za pomocą skali POP-Q (*Pelvic Organ Prolapse Quantification System*):

- stopień 0 – brak obniżenia;
- stopień 1 – część prowadząca obniżenia znajduje się więcej niż 1 cm ponad (dogłowo) strzępkami błony dziewiczej;
- stopień 2 – część prowadząca obniżenia znajduje się pomiędzy 1 cm powyżej, a 1 cm poniżej strzępków błony dziewiczej;
- stopień 3 – część prowadząca obniżenia znajduje się więcej niż 1 cm poniżej strzępków błony dziewiczej, ale nie więcej niż 2 cm mniej niż całkowita długość pochwy;
- stopień 4 – wypadanie na długości całej pochwy.

Podział POP-Q opisuje stopień obniżenia narządu rodowego, umożliwiając porównywalność wyników różnych autorów i dlatego jest aktualnie na świecie najczęściej zalecany. PTUG, podobnie jak ICS, zaleca do opisu obniżenia narzą-

du rodnego używanie skali POP-Q uzupełnionej o informację na temat rodzaju uszkodzenia [27].

U pacjentek z rozpoznaniem obniżeniem narządu rodnego, poza wywiadem ogólnym należy przeprowadzić precyzyjny wywiad dotyczący liczby i przebiegu porodów, dolegliwości podczas opróżniania pęcherza i jelita, dotychczasowych terapii, przyjmowanych leków, a także problemów sfery seksualnej. Następnie wykonuje się badanie uroinekologiczne polegające na badaniu wewnętrznym we wziernikach (stosujemy wzierniki dwużyłkowe), badaniu palpacyjnym łącznie z palpacją dna miednicy, określeniem ułożenia narządu rodnego, pęcherza i odbytnicy w spoczynku i podczas parcia. Należy również ocenić stan odżywienia śluzówki pochwy, wykonać badanie *per anus* oraz ultrasonograficznie ocenić zaleganie moczu. Elementem diagnostyki jest też badanie ultrasonograficzne dopochwowe uzupełnione o ultrasonografię krocza i przedsionka pochwy. Zaleca się także wykonać test kaszlowy po przywróceniu prawidłowego położenia narządów miednicy mniejszej (np. przy pomocy pessarium pochwowego lub tamponady pochwy) celem oceny ryzyka ujawnienia się tzw. ukrytego wysiłkowego nietrzymania moczu (*occult urinary incontinence*) po planowanym leczeniu POP. Przy uzyskanym pozytywnym teście kaszlowym uzasadnione wydaje się wykonanie diagnostyki urodynamicznej po przywróceniu prawidłowej pozycji narządu rodnego, aby wykluczyć lub potwierdzić ukryte wysiłkowe nietrzymanie moczu [28].

Leczenie obniżenia narządu rodnego, pęcherza, odbytnicy należy przeprowadzać w zależności od stopnia zaawansowania choroby, a także dolegliwości i wieku pacjentki. U pacjentek przedmenopauzalnych, niezależnie od stopnia obniżenia narządów miednicy mniejszej, i pomenopauzalnych z niewielkiego stopnia obniżeniem narządów rodnych i pęcherza moczowego lub jelita zaleca się podjęcie próby leczenia zachowawczego z użyciem pessariów. U młodych pacjentek polecane są szczególnie pessaria kostkowe, wprowadzane samodzielnie przez pacjentkę do pochwy rano i wyjmowane wieczorem. Ważne jest również wspomagające stosowanie fizjoterapii dna miednicy. U pacjentek postmenopauzalnych należy zawsze (po wykluczeniu przeciwwskazań) zastosować miejscową estrogenizację. Jeżeli obniżenie pęcherza wywołuje parcia naglące, wskazane jest tzw. kondycjonowanie. Parcia naglące powodują stres psychiczny prowadzący do pogorszenia objawów. Ważne jest, aby pacjentki знаły ćwiczenia, które mogą same wykonywać w domu, i aby wiedziały, że terapia poprawia funkcję pęcherza tak, by umożliwić odroczenie mikcji o stopniowo wydłużany interwał czasowy od pierwszego bodźca mikcji.

Warunkiem ustalenia wskazań do zabiegu operacyjnego rekonstrukcji dna miednicy jest występowanie dolegliwości towarzyszących obniżeniu narządów miednicy mniejszej – jak uczucie dyskomfortu lub bólu w okolicy krocza, pachwinach czy okolicy krzyżowo-lędźwiowej, parcia naglące, częstomocz, nykturia, zaparcia, trudności z opróżnieniem pęcherza – które wpływają nega-

tywnie na jakość życia. Stan zdrowia pacjentki musi pozwalać na przeprowadzenie znieczulenia i operacji. W zależności od stopnia nasilenia obniżenia narządu rodowego, pęcherza lub odbytnicy, stosowane są różne metody operacyjne z dostępu pochwowego, laparoskopowego, ewentualnie laparotomii. Niekiedy w celu pełnej rekonstrukcji dna miednicy wykorzystywane są operacje łączone, brzuszno-pochwowe. Planowanie operacji powinno zawsze odbywać się w sposób kompleksowy, po przeprowadzeniu wnikliwej diagnostyki. Jeżeli oprócz narządu rodowego obniżeniu uległy także dolne drogi moczowe, odbytnica lub jelito cienkie, wskazana jest konsultacja z chirurgiem, proktologiem lub urologiem, w celu ewentualnego planowania wspólnej operacji. Celem zabiegu operacyjnego jest możliwie wierne odtworzenie prawidłowej anatomii. Biorąc pod uwagę, że POP to problem częstszy u kobiet pomenopauzalnych, nierzadko z licznymi obciążeniami, decyzja o wykorzystaniu danej techniki operacyjnej opiera się nie tylko na ocenie defektu, ale także na ograniczeniach wynikających z zastosowania danej techniki i potencjalnych powikłaniach samej metody (np. długotrwałego znieczulenia). Decyzja o użyciu materiału alloplastycznego czy świadome zastosowanie metody o niższym efekcie w przywracaniu prawidłowej anatomii miednicy, ale mniej obciążającej dla starszej pacjentki, jest uwarunkowana wieloma czynnikami. Warto dodać, że zasadne jest poinformowanie pacjentki przed operacją, że przywrócenie prawidłowych stosunków anatomicznych poprzez ułatwienie mikcji prowadzić może do pooperacyjnego ujawnienia nietrzymania moczu [29,30].

W przypadkach izolowanych defektów na poziomie I i II proponowane są następujące możliwości leczenia operacyjnego:

- uszkodzenie na poziomie I stanowi wskazanie do sakropeksji, czyli podwieszenia obniżonego narządu do kości krzyżowej. U pacjentek po hysterektomii, w przypadku obniżenia lub wypadania pochwy, zaleca się laparoskopową kolposakropeksję. Przy współistniejących schorzeniach macicy, jak np. macica mięśniakowata lub zaburzenia krwawień, możliwe jest przeprowadzenie laparoskopowej hysterektomii nadszyjkowej (LASH) z jednoczesną laparoskopową cerwikosakropeksją. Z kolei laparoskopowa hysterosakropeksja (HYSA) to zawieszenie macicy na taśmie polipropylenowej przymocowanej do kości krzyżowej i pod warunkiem braku patologii macicy może być wykonana u pacjentek pragnących zachowania tego narządu. We wszystkich wyżej wymienionych metodach operacyjnych preferowanym miejscem umocowania taśmy jest wysokość S2–S3 na kości krzyżowej, ponieważ – w porównaniu do fiksacji na wysokości promontorium – jest to miejsce bezpieczniejsze, związane z mniejszą liczbą powikłań, a także pozwalające na zachowanie fizjologicznej osi pochwy. U pacjentek z przeciwwskazaniami do laparoskopii możliwe jest przeprowadzenie wyżej wymienionych rodzajów sakropeksji z dostępu brzuszno. Natomiast jeśli występują przeciwwskazania do laparoskopii i operacji brzusznej, wówczas należy rozważyć wykonanie podwieszenia pochwy do więzadła krzyżowo-kolcowego

(operacja Amreich-Richter), mając jednak na względzie niższą skuteczność tego zabiegu w porównaniu z sakropeksją.

– uszkodzenie na poziomie II. W przypadku cystocele z uszkodzeniem środkowym, terapią z wyboru jest plastyka przedniej ściany pochwy. Warto zaznaczyć, że jest to defekt stosunkowo rzadki (około 10% pacjentek), a ta technika operacyjna, stosowana zbyt często w innych wskazaniach, cechuje się wysoką częstością nawrotów, co wynika w dużej mierze ze złej kwalifikacji pacjentek. W przypadku cystocele z defektem bocznym poleca się implantację przedniej siatki, za wyjątkiem pacjentek w okresie przedmenopauzalnym, u których preferowaną metodą jest laparoskopowa kolposuspensja sposobem Richardsona (*paravaginal repair*). Przy rektocele, operacją z wyboru jest tylna plastyka – częstość nawrotów przy tej technice jest niska. W razie wznowy możliwa jest implantacja tylnej siatki.

W sytuacji defektu na różnych poziomach możliwe jest przeprowadzenie operacji w sposób kombinowany, w zależności od sytuacji klinicznej. Nie powinno się łączyć operacji korygujących obniżenie narządów rodnych, pęcherza i odbytnicy z operacjami dedykowanymi leczeniu nietrzymania moczu. Zaleca się pierwotnie rekonstrukcję dna miednicy, po której należy – po okresie co najmniej 2–3 miesięcy – sprawdzić, w jaki sposób przywrócenie prawidłowej anatomii wpłynie na funkcję pęcherza i odbytnicy, i wówczas decydować o dalszym postępowaniu, zależnie od dolegliwości. Wyjątek od tej reguły stanowią starsze pacjentki z dużym ryzykiem okołoperacyjnym.

Bardzo ważna jest edukacja pacjentek po zabiegu. Przeprowadzona bezpośrednio po operacji i najlepiej jeszcze w szpitalu konsultacja fizjoterapeuty pomaga pacjentkom nauczyć się, w jaki sposób wykonywać czynności dnia codziennego bez obciążania mięśni dna miednicy. Pooperacyjnie należy kontynuować miejscową estrogenizację u kobiet postmenopauzalnych, a u wszystkich pacjentek – zalecać przeprowadzenie fizjoterapii po 6 tygodniach po zabiegu. Należy pouczyć pacjentki, że podnoszenie ciężarów powyżej 5 kg, a także uprawianie sportu i inne aktywności wywołujące znaczny wzrost ciśnienia śródbrzusznego są przeciwwskazane, również zbyt wczesne rozpoczęcie aktywności seksualnej może prowadzić do zaburzonego gojenia rany i ewentualnych erozji materiału syntetycznego do pochwy [29,31].

Neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNS)

Wskazaniami do wykonania stymulacji nerwów krzyżowych są różnorodne zaburzenia funkcjonowania narządów miednicy mniejszej, takie jak zaburzenia mikcji, defekacji, zaburzeniach erekcji i bóle miednicy mniejszej, szczególnie o podłożu neurologicznym, a także stany po operacjach ginekologicznych, operacjach odbytnicy, operacjach kręgosłupa. Triada objawów: parcia naglące, zaburzenia oddawania moczu i stolca wskazują zawsze na zaburzenie w ośrodku sterowania pęcherzem i jelitem grubym w rdzeniu kręgowym i możliwe neurogenne tło

zaburzeń. Tę mało inwazyjną procedurę medyczną pierwotnie stosowali neurologi, później koloproktolodzy, a w ostatnim czasie coraz częściej stosowana jest przez uroginetologów. Nerwy krzyżowe są nerwami obwodowymi odpowiadającymi za funkcjonowanie pęcherza moczowego oraz odbytnicy. Poprzez stymulację nerwów krzyżowych impulsami elektrycznymi udaje się uzyskać poprawę naturalnej funkcji narządów miednicy mniejszej. Procedura składa się z dwóch etapów: wszczepienia elektrod ze stymulatorem zewnętrznym, a następnie, po ocenie efektu, wszczepienia stymulatora stałego. Biorąc pod uwagę stosunkowo wysoki koszt (w polskich warunkach dodatkowo brak refundacji dla pacjentów), nie jest to procedura pierwszego wyboru. SNS wskazana jest w przypadkach, gdy zarówno zachowawcze, jak i operacyjne metody nie dały pożądanego efektu terapeutycznego. Jest to mało inwazyjny zabieg o wysokiej skuteczności – długoterminowe wyniki powodzenia wynoszą 75–80% – jednak kosztochłonny i wymagający sporego doświadczenia ze strony operatora [32].

Podsumowanie

Schorzenia uroginetologiczne to częsta patologia dotykająca pacjentek w coraz młodszym wieku. W znaczący sposób wpływają negatywnie na jakość życia i funkcjonowanie społeczne, a także generują wysokie koszty zarówno dla publicznego systemu opieki zdrowotnej, jak i samych pacjentów. Niewątpliwie stanowią duży problem społeczny (częstość występowania kwalifikuje nietrzymanie moczu jako chorobę społeczną), który jest jednak możliwy do ograniczenia. Większość patologii dna miednicy można skutecznie wyleczyć lub znacznie zredukować dolegliwości, często dzięki zastosowaniu leczenia zachowawczego lub mało inwazyjnego postępowania zabiegowego o wysokiej skuteczności i małym ryzyku zdarzeń niepożądanych. Wśród pacjentów uroginetologicznych wstyd, zażenowanie związane z dolegliwościami oraz brak rzetelnej informacji – także ze strony lekarzy – i trudny dostęp do specjalistów ogranicza możliwości skutecznego leczenia. Szczególnie wiele zmian należałoby wprowadzić w zakresie edukacji pacjentów, poprawy dostępu do interdyscyplinarnych ośrodków leczenia patologii dna miednicy oraz edukacji w środowisku medycznym, gdzie wciąż problemy uroginetologiczne są często bagatelizowane.

Bibliografia

1. Kózka M, Prażmowska B, Dziedzic M, et al. *Styl życia kobiet w okresie menopauzalnym – badania wstępne*. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie. 2013; 4: 61–74.
2. Pawlaczyk A, Matuszewski M. *Rozwój technik operacyjnych w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet – przegląd literatury*. Przegląd Urologiczny. 2017; 1 (101): 42–47.

3. Tan PF, Yang LL, Ou RB, et al. *Effectiveness and complication rates of tension-free vaginal tape, transobturator tape, and tension-free vaginal tape-obturator in the treatment of female stress urinary incontinence in a medium- to long-term follow up. Meta-analysis of randomized controlled trials.* Saudi Med J. 2014; 35(1): 20–32.
4. Wroński S, Radziszewski P, Lewczak D. *Pęcherz nadreaktywny i naglące nietrzymanie moczu – choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie.* Przegląd Urologiczny. 2010; 5(63): 5–14.
5. Gacki G. *Aktualne metody leczenia nietrzymania moczu u kobiet.* Przegląd Urologiczny. 2016; 4(98): 33–36.
6. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, et al. (red.). *Incontinence, 6th edition 2017*, 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016, s. 22.
7. *Ludność w wieku 60 lat i więcej (struktura według płci i wieku, trwanie życia, umieralność, prognoza).* Raport GUS, 19.02.2016; https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/24/1/1/ludnosc_w_wieku_60_struktura_demograficzna_i_zdrowie.pdf [dostęp: 20.07.2017].
8. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study.* European Urology. 2006; 50: 1306–1314.
9. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, et al. (red.). *Incontinence, 6th edition 2017*, 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016, tab. 22 i 23, s. 87–88.
10. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. *How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study.* Br J Urol Int 2001; 87(9): 760–766.
11. Adamczuk J, Kraczkowski JJ, Robak JM, et al. *Czy nietrzymanie moczu to choroba cywilizacyjna?* Probl Hig Epidemiol. 2011; 92(3): 382–386.
12. Debus G, Kästner R. *Psychosomatic aspects of urinary incontinence in women.* Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015; 75(2): 165–169.
13. Hansen BL. *Lower urinary tract symptoms and sexual function in both sexes.* European Urology. 2004; 46(2): 229–234.
14. Korda JB, Braun M, Engelmann UH. *Sexual dysfunction at urinary incontinence.* Urologe A. 2007; 46(9): 1058–1065.
15. Salonia A, Zanni G, Briganti A, et al. *Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study.* European Urology. 2004; 45: 642–648.
16. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. *How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study.* Br J Urol Int 2001; 87(9): 760–766.
17. Milsom I, Stewart W, Thüroff J. *The prevalence of overactive bladder.* Am J Manag Care. 2000; 6 (11 Suppl): S565–S573.
18. Gackiewicz M, Klein N, Michałek T, et al. *Raport: Pacjent z NTM w systemie opieki zdrowotnej.* Warszawa 2017; 9–10.
19. Sung VW, Washington B, Raker CA. *Costs of ambulatory care related to female pelvic floor disorders in the United States.* Am J Obstet Gynecol 2010; 202(5): 483.e1–483.e4.

20. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society*. *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21(2): 167–178.
21. Józwick M. *Pęcherz moczowy nadaktywny* [w:] Józwick M, Szymanowski P (red.). *Uroginekologia. Algorytmy postępowania terapeutycznego*. Echokompendium, Gdynia 2017; 15–17.
22. Interdyscyplinarne wytyczne Polskiego Towarzystwa Uroginekologicznego odnośnie diagnostyki i leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet. 2014; <https://ptug.pl/algorytmy-postepowania/intersdyscyplinarne-wytyczne-polskiego-towarzystwa-uroginekologicznego-odnosnie-diagnostyki-i-leczenia-wysilkowego-nietrzymania-moczu-u-kobiet/> [dostęp: 20.07.2017].
23. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, et al. *Local oestrogen for pelvic floor disorders: a systematic review*. *PLoS One.* 2015; 10.1371/journal.pone.0136265.
24. Subak LL, Richter HE, Hunskaar S. *Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update*. *J Urol.* 2009; 182(6 Suppl): S2–S7.
25. *Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women*. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. 2013; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171/evidence/urinary-incontinence-in-women-full-guideline-191581165> [dostęp: 20.07.2017].
26. Orasanu B, Mahajan ST, *The use of botulinum toxin for the treatment of overactive bladder syndrome*. *Indian J Urol.* 2013; 29(1): 2–11.
27. Szymanowski P, Józwick M. *Formy obniżenia narządów miednicy mniejszej i rodzaje defektów* [w:] Józwick M, Szymanowski P (red.). *Uroginekologia. Algorytmy postępowania terapeutycznego*. Echokompendium, Gdynia 2017; 7–11.
28. Szymanowski P, Józwick M. *Zasady badania uroginekologicznego* [w:] Józwick M, Szymanowski P (red.). *Uroginekologia. Algorytmy postępowania terapeutycznego*. Echokompendium, Gdynia 2017; 23.
29. Józwick M, Szymanowski P. *Operacyjne leczenie obniżenia narządów miednicy mniejszej* [w:] Józwick M, Szymanowski P (red.). *Uroginekologia. Algorytmy postępowania terapeutycznego*. Echokompendium, Gdynia 2017; 75–83.
30. Józwick M, Józwick M, Adamkiewicz M, et al. *Budowa i czynność dna miednicy u kobiet – uaktualniony przegląd z podkreśleniem wpływu porodu drogami natury*. *Developmental Period Medicine.* 2013; 18 (1): 18–30.
31. Interdyscyplinarne wytyczne Polskiego Towarzystwa Uroginekologicznego odnośnie diagnostyki i leczenia obniżenia narządów miednicy mniejszej. 2014; <https://ptug.pl/algorytmy-postepowania/intersdyscyplinarne-wytyczne-polskiego-towarzystwa-uroginekologicznego-odnosnie-diagnostyki-i-leczenia-obnizenia-narzadow-miednicy-mniejszej/> [dostęp: 20.07.2017].
32. Bentler R, Szymanowski P, Józwick M. *Neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNS)* [w:] Józwick M, Szymanowski P (red.). *Uroginekologia. Algorytmy postępowania terapeutycznego*. Echokompendium, Gdynia 2017; 89–92.

Urogynecological diseases: serious problem in society**Abstract**

Urogynecology is a field of medicine that includes pelvic floor pathologies such as urinary incontinence and pelvic organ prolapse. In the age of society aging, the incidence of this type of illness increases, classifying them as social diseases. Bothersome symptoms affect negatively the daily lives of patients as individuals and their functioning in families and in society. They severely reduce the quality of life, and can be the source of further disorders such as depression or sexual dysfunction. Because of the sense of shame and embarrassment associated with ailments, and limited knowledge – also in the medical world – many years pass till the beginning of the treatment. Most pelvic floor diseases can be treated effectively, and therapy should be interdisciplinary and personalized. The paper presents an overview of urogynecological diseases and possible methods of treatment.

Key words: urogenital diseases, urinary incontinence, pelvic organ prolapse

Anna Dziedzic¹, Sylwia Leks-Sadowska¹, Justyna Chronowska¹,
Andrzej Madej²

1. Szpital Zakonu Bonifratrów w Katowicach, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii
2. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

FLUROCHINOLONY. BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Autor korespondencyjny:

Anna Dziedzic, Szpital Zakonu Bonifratrów w Katowicach,
Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii,
ul. ks. Leopolda Markiefki 87, 40-211 Katowice
e-mail: dziedzic.ania90@gmail.com

Streszczenie

Fluorochinolony (m.in. ciprofloksacyna, moksyflokscyna, lewofloksacyna, gemifloksacyna) są antybiotykami skutecznymi, powszechnie stosowanymi i o szerokim spektrum aktywności bakteriobójczej. Znajdują zastosowanie m.in. w zakażeniach układu oddechowego, układu moczowego, skóry i tkanki podskórnej, a nawet miejscowo w okulistyce. Niestety powodują szereg efektów ubocznych. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) informuje, że działania niepożądane fluorochinolonów przeważają nad korzyściami wynikającymi z ich zastosowania u chorych z ostrym zapaleniem zatok, ostrym zapaleniem oskrzeli i niepowikłanym zakażeniem układu moczowego. Poza znanymi od dawna działaniami ubocznymi fluorochinolonów, takimi jak tendinopatia, zapalenie i zerwanie ścięgien piętowych (Achillesa), powikłania żołądkowo-jelitowe, zakażenie, zapalenie jelit i biegunka *Clostridium difficile*, powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (neurotoksyczność), hepatotoksyczność, hipo- i hiperglikemia oraz zaburzenia rytmu serca (m.in. *torsade de pointes*) i nagły zgon sercowy jako konsekwencja wydłużenia odstępu QT elektrokardiogramu – zwraca się uwagę na nowe, czyli neuropatie, a wśród nich najcięższą postać – zespół Guillaina-Barrégo.

Słowa kluczowe: fluorochinolony, neuropatia, zakażenie, zespół Guillaina-Barrégo

Wprowadzenie

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) informuje, że działania niepożądane fluorochinolonów przeważają nad korzyściami wynikającymi z ich zastosowania u chorych z ostrym zapaleniem zatok, ostrym zapaleniem oskrzeli i niepowikłanym zakażeniem układu moczowego. U pacjentów z tymi schorzeniami fluorochinolony powinny być podawane dopiero po wyczerpaniu alternatywnych form leczenia [1].

Ayad K. Ali opisał ryzyko powstania neuropatii obwodowej i zespołu Guillaina-Barrégo w związku ze stosowaniem fluorochinolonów. Przedmiotem badań był zbiór przypadków zarejestrowanych w latach 1997–2012 w Systemie Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (Adverse Event Reporting System, FAERS), u których zidentyfikowano znamiennej zależność między zażywaniem fluorochinolonów a wyżej wymienionymi zaburzeniami. Wśród 46 257 osób, u których odnotowano skutki uboczne wynikające ze stosowania wspomnianej grupy antybiotyków, u 539 zdiagnozowano neuropatię obwodową, natomiast u 9% z nich – najcięższą postać zaburzeń neuronu obwodowego, czyli zespół Guillaina-Barrégo. Wśród badanych chemioterapeutyków (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna, norfloksacyna, ofloksacyna) największe ryzyko wystąpienia polineuropatii miało miejsce w przypadku stosowania ciprofloksacyny i lewofloksacyny, natomiast za wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo najczęściej odpowiedzialna była ciprofloksacyna [2].

Fluorochinolony – podstawowe informacje

Mechanizm działania

Fluorochinolony, zwane inhibitorami gyrazy, działają bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy DNA w komórkach bakterii. Odbywa się to poprzez inhibicję aktywności topoizomeraz DNA: topoizomerazy typu II (gyraza DNA) i topoizomerazy typu IV. Enzymy te odpowiedzialne są za replikację, transkrypcję, a także naprawę i rekombinację DNA bakterii. Skutkiem tego mechanizmu jest zahamowanie tworzenia kompleksu między DNA a gyrazą DNA i topoizomerazą typu IV. Aktywność tych leków wobec bakterii Gram (-) związana jest z inhibicją gyrazy DNA, a wobec Gram (+) – z inhibicją topoizomerazy [3]. Co ważne, dopiero przy stężeniach co najmniej stukrotnie wyższych niż konieczne do zahamowania enzymów bakteryjnych, inhibitory gyrazy działają na topoizomerazy eukariotyczne [4].

Podział fluorochinolonów

Z uwagi na odmienną budowę chemiczną oraz aktywność przeciwbakteryjną, fluorochinolony dzielimy na cztery generacje:

I generacja – niefluorowane, np. kwas naliksydowy, kwas piperydowy. Straciły w dużej mierze na znaczeniu z uwagi na zagrażające życiu działanie kardio- i hepatotoksyczne. Te rzadkie działania niepożądane zostały dostrzeżone dopiero przy powszechnym użyciu tych substancji, już po ich zarejestrowaniu.

II generacja – np. ciprofloksacyna, ofloksacyna;

III generacja – np. lewofloksacyna;

IV generacja – np. moksyflokscacyna. Do tej generacji zaliczamy także nowe antybiotyki: delafloksacynę i finafloksacynę.

Każda kolejna generacja wykazuje zwiększone działanie bakteriobójcze wobec bakterii Gram (+) przy stosunkowo podobnej aktywności wobec bakterii Gram (-) [3,5].

Wskazania do stosowania

Tak szerokie spektrum działania daje wielopoziomowe możliwości terapeutyczne. Do fluorochinolonów rekomendowanych w szpitalnym receptariuszu należą: ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna oraz norfloksacyna. Wskazania do stosowania w poszczególnych sytuacjach klinicznych przedstawia tabela 1:

Tabela 1. Podział fluorochinolonów oraz wskazania do stosowania

Generacja	Przykładowi przedstawiciele	Najważniejsze wskazania
I	Kwas naliksydowy, kwas piperydowy	Ostre i przewlekłe zakażenie dolnych dróg moczowych; zakażenie pochwy
II	Ciprofloksacyna, ofloksacyna	Odmiedniczkowe zapalenie nerek; zapalenie gruczołu krokowego; zapalenie otrzewnej; zakażenie tkanek miękkich (stopa cukrzycowa); szpitalne zapalenie płuc; zaostrzenie POChP; miejscowo w okulistyce (ofloksacyna)
III	Lewofloksacyna	Zapalenie płuc (szczególnie o etiologii atypowej – <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), zaostrzenie POChP (z wyjątkiem <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego, powikłane zakażenia dróg moczowych, powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
IV	Moksyflokscacyna	Pozaszpitalne zapalenie płuc u pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe; pozaszpitalne zapalenie płuc o bardzo ciężkim przebiegu, zaostrzenie POChP

Działania niepożądane

Do najczęstszych skutków ubocznych stosowania fluorochinolonów zalicza się nudności, biegunkę oraz osutkę. Do rzadszych: kaszel, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, szczególnie ryzyko hipoglikemii (moksyflokscyna), małopłytkowość, zaburzenia czynności nerek i wątroby, tendinopatie, w tym zerwanie ścięgna Achillesa, wydłużenie odstępu QT (moksyflokscyna), co może doprowadzić do *torsade de pointes* czy migotania komór, zaostrzenie *myasthenia gravis*, zaburzenia dotyczące OUN (w tym napad padaczkowy i psychozę), obustronne zapalenie błony naczyniowej oka, odklejenie siatkówki oka, fałszywie dodatnie badanie moczu w kierunku opioidów, zapalenie okrężnicy typu *Clostridium difficile* [3,7,8,9,10,11].

Zastosowanie tej grupy antybiotyków u dzieci zostało ograniczone, gdyż w badaniach wykazano, że u młodych zwierząt uszkadzają one chrząstkę wzrostową, powodując – na ogół nieodwracalną – artropatię. Z czasem opublikowano inne doniesienia dotyczące stosowania fluorochinolonów u dzieci, m.in.: w leczeniu zakażeń ciężkich lub opornych na inne leki, w profilaktyce oraz leczeniu empirycznym zakażeń u chorych z neutropenią oraz w skojarzonej terapii zakażeń prątkami opornymi na wiele leków przeciwgruźliczych – wówczas nie zarejestrowano przypadków artropatii, a działania niepożądane związane z układem mięśniowo-szkieletowego były umiarkowanie nasilone i odwracalne. Obecnie najważniejsze wskazania do zastosowania tej grupy chemioterapeutyków u najmłodszych pacjentów obejmują m.in.: kontakt z rozpylonymi laseczkami lub zarodnikami wąglika, zakażenie układu moczowego wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* lub inne bakterie Gram (-) odporne na wiele antybiotyków, zaostrzenia objawów płucnych u chorych na mukowiscydozę skolonizowanych przez *P. aeruginosa*, których można leczyć ambulatoryjnie [12].

Fluorochinolony mogą prowadzić także do powstawania reakcji fotouczulających, wśród których wyróżniamy dwa typy: fotoalergiczne oraz fototoksyczne. Te pierwsze inicjują zależną od limfocytów T odpowiedź immunologiczną. Wykazano, że pod wpływem promieni UV dochodzi do powstania kompleksu między fluorochinolonami a komórkami Langerhansa. Z kolei tak powstały kompleks staje się antygenem dla limfocytów T i generuje odpowiedź immunologiczną. Klinicznie objawia się to stanami zapalnymi skóry lub martwicą naskórka. Natomiast reakcje fototoksyczne cechuje złożony, wieloczynnikowy mechanizm działania, w którym główną rolę odgrywają wolne rodniki. Struktury, które są najbardziej narażone na działanie fototoksyczne to narząd wzroku i skóra. Największy potencjał fotouczulający posiadają enoksacyna oraz lomeflokscyna [20].

Wartym bliższego przyjrzenia się skutkiem ubocznym ze strony fluorochinolonów jest degeneracja kolagenu. Mechanizm działania tego zjawiska opiera się na nasileniu syntezy oraz aktywności metaloproteinaz 1, 2 i 13 (co skutkuje degeneracją włókien kolagenu I), a jego manifestacją kliniczną są tendinopatie,

zapalenie, a nawet zerwanie ścięgien piętowych (Achilleś). Powikłania te dotyczą wszystkich antybiotyków z grupy chinolonów [21].

Wśród tych licznych działań niepożądanych wynikających ze stosowania tej grupy chemioterapeutyków w ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na neuropatię, ponieważ trwałe i bardzo uporczywe dolegliwości związane z tym schorzeniem mogą przeważać nad korzyściami płynącymi ze stosowania fluorochinolonów.

Terminem neuropatia obwodowa lub polineuropatia określamy stan uogólnionego wieloogniskowego uszkodzenia neuronu obwodowego, przejawiający się ubytkowymi zespołami czuciowymi i ruchowymi. Wśród objawów dotyczących pierwszego z wymienionych rodzajów neuropatii wyróżnia się m.in.: uczucie pieczenia ciała, drętwienie, ból, osłabienie odruchów i czucia dotyku. Symptomy charakteryzujące neuropatię motoryczną to: osłabienie siły mięśniowej, problemy z poruszaniem się, koordynacją ruchową, a nawet z oddychaniem [13].

Fluorochinolony a neuropatia

Według raportu FDA z lutego 2016 r., opracowanego na podstawie przeglądu bezpieczeństwa z 2013 r., z lekami tymi wiąże się ryzyko wystąpienia potencjalnie trwałych działań niepożądanych – w postaci uszkodzeń układu mięśniowo-szkieletowego (ścięgna, mięśnie, stawy) i zaburzeń funkcjonowania OUN. Skala tych powikłań potencjalnie może być tak duża, że zostały one umieszczone w tzw. *black box warning* – ostrzeżeniu wyróżnionym czarną ramką na ulotce dla pacjenta. Na podstawie raportów postmarketingowych zarejestrowano przypadki trwałych uszkodzeń, wynikających wyłącznie ze stosowania fluorochinolonów. Działania te wystąpiły w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia, a skutki uboczne utrzymywały się średnio 14 miesięcy (w rekordowym przypadku – nawet 9 lat) po odstawieniu leku. Pacjenci powinni zostać poinstruowani przez lekarzy i farmaceutów o działaniach niepożądanych oraz o konieczności zgłaszania zaobserwowanych podejrzanych objawów, do których przede wszystkim możemy zaliczyć: nietypowy ból ścięgien lub stawów, osłabienie mięśni, mrowienie, uczucie kłucia, drętwienie, halucynacje, lęki czy splątanie [14,15]

Jacquelyn K. Francis i Elizabeth Higgins opisały przypadek 57-letniej kobiety z objawami dyzurycznymi, u której zastosowano ciprofloksacynę w dawce 250 mg 2 razy na dobę przez 5 dni. Około 2–3 dni po zakończeniu antybiotykoterapii pojawił się niespecyficzny ból. Kobieta już od dwóch lat cierpi z powodu wynikającej z zastosowania fluorochinolonu neuropatii, obejmującej kończyny dolne, objawiającej się wędrującym bólem o charakterze kłującym, promieniującym do pośladków oraz stóp. Chora została poddana szeregom testów i badań, by wyjaśnić przyczynę zgłaszanych dolegliwości –

otrzymane wyniki nie ujawniły schorzenia, które mogłoby charakteryzować się wspomnianymi objawami. Dolegliwości bólowe są na tyle przykre i utrudniają codzienne funkcjonowanie do tego stopnia, że pacjentka musi stosować amitryptylinę w dawce 20 mg raz na dobę [16].

Inne pojedyncze przypadki dotyczące zależności między stosowaniem fluorochinolonów i wystąpieniem neuropatii obwodowej opisano w *British Medical Journal* z 1995 r. Pierwszy z nich dotyczy 30-letniej kobiety z objawami zakażenia układu moczowego, u której jako lek pierwszego rzutu włączono ciprofloksacynę w standardowej dawce 2 razy 500 mg przez 6 dni. W trakcie stosowania chemioterapeutyku zaobserwowano pojawienie się objawów grypopodobnych wraz z towarzyszącym bólem głowy. Dwa miesiące później u pacjentki ponownie wdrożono ciprofloksacynę (z uwagi na wykonanie histerosalpingografii) – po 30 minutach od przyjętej dawki pojawiły się wyżej wymienione symptomy, jednakże dołączyły do nich też dużo bardziej niepokojące: trudności w oddychaniu, uczucie słabości, zawroty głowy, a dodatkowo silny ból mięśni nasilający się w trakcie poruszania. Po około 9 godzinach dokuczliwe zaburzenia ustąpiły bez pozostawienia trwałych uszczerbków [17].

Drugi przypadek dotyczy 74-letniego mężczyzny, także cierpiącego z powodu zakażenia układu moczowego. I tutaj zastosowano ciprofloksacynę (2 razy 200 mg), lecz w formie dożylniej. U tego chorego wystąpiły bolesne zaburzenia czucia, początkowo obejmujące głowę, a później rozprzestrzeniające się na tułów i kończyny dolne. Po przejściu na terapię doustną nie odnotowano tego typu reakcji [17].

Jay S. Cohen zebrał dane od członków stron internetowych utworzonych dla osób z powikłaniami po zastosowaniu fluorochinolonów. W przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień opisywanych w tym artykule, że zdarzenia neuropatii obwodowej związanej z fluorochinolonami są łagodne i krótkotrwałe, tutaj u 36 spośród 45 badanych przebieg neuropatii był ciężki i dotyczył dolegliwości wielonarządowych. Objawy trwały ponad 3 miesiące u 71% przypadków, a u 58% – ponad rok. Neuropatia rozwinęła się w ciągu 24 godzin od zastosowania leku u 15 chorych (33%), w ciągu 72 godzin – u 26 (58%), w ciągu tygodnia – u 38 (84%). Najczęściej badani przyjmowali lewofloksacynę (n=33), następnie ciprofloksacynę (n=11), ofloksacynę (n=6), lomefloksacynę (n=1) i trovafloksacynę (n=1) [18].

Podsumowanie

Przedstawione wyżej badania oraz opisy przypadków wskazują na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem fluorochinolonów a wystąpieniem zaburzeń pod postacią neuropatii obwodowej. W Polsce fluorochinolony, według sprawozdania Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, w latach 2009–2013 w 31 szpitalach pilotażowych stanowiły aż 22%

wszystkich stosowanych grup antybiotyków. Najczęściej stosowana była ciprofloksacyna (85%). Przy ordynowaniu leków tej grupy należy rozważyć, czy faktycznie korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem trwałych skutków ubocznych, szczególnie polineuropatii. Nie powinny być one traktowane jako leczenie pierwszego wyboru, co często ma miejsce przy zakażeniach układu moczowego [19]. Należy wdrażać inhibitory gyrazy dopiero, gdy inne formy leczenia przeciwbakteryjnego zawiodą.

Bibliografia

1. *FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together*, 5.12.2016. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> [dostęp: 26.07.2017].
2. Ali AK. *Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis*. *Ann Epidemiol.* 2014; 24: 279–285.
3. Beberok A, Buszman E. *Bezpieczeństwo stosowania fluorochinolonów w aspekcie niepożądaných reakcji fotouczulających*. *Farm Przegl Nauk.* 2009; 4: 33–38.
4. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier, Wrocław 2013; 871.
5. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier, Wrocław 2013; 869.
6. Hryniewicz W, Ozorowski T. *Szpitalna lista antybiotyków – propozycja kierowana do szpitali*, 09.11.2011. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/szpitalna/szpitalna-lista-okl-cala.pdf> [dostęp: 26.07.2017].
7. Baden LR, Horowitz G, Jacoby H, et al. *Quinolones and false-positive urine screening for opiates by immunoassay technology*. *JAMA.* 2001; 286: 3115–3119.
8. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. *Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan*. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57: 971–980.
9. Johansen ME, Lundgren JD, Jensen JU, et al. *The potential of antimicrobials to induce thrombocytopenia in critically ill patients: data from a randomized controlled trial*. *Plos One.* 2013; 10.1371/journal.pone.0081477.
10. *Medycyna praktyczna. Indeks mp.pl. Cyprofloksacyna*. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=952> [dostęp: 26.07.2017].
11. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier, Wrocław 2013; 872.
12. *Stosowanie fluorochinolonów u dzieci. Aktualne (2006) stanowisko Amerykańskiej Akademii Pediatrii*, 12.04.2007. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/artykuly/31732,ostosowanie-fluorochinolonow-u-dzieciaktualne-2006-stanowisko-amerykanskiej-akademii-pediatrii> [dostęp: 26.07.2017].
13. *Peripheral neuropathy fact sheet*, 19.09.2012. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. http://www.ninds.nih.gov/disorders/peripheralneuropathy/detail_peripheralneuropathy.htm [dostęp: 26.07.2017].

14. *FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects*, 26.02.2016. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> [dostęp: 26.07.2017].
15. *Fluorochinolony – FDA ostrzeżga*. Mgr.farm. <http://mgr.farm/content/fluorochinolony-fda-ostrzeżga> [dostęp: 26.07.2017].
16. Francis JK, Higgins E. *Permanent peripheral neuropathy: a case report on a rare but serious debilitating side-effect of fluoroquinolone administration*. J Investig Med High Impact Case Rep. 2014; 10.1177/2324709614545225.
17. Zehnder D, Hoigné R, Neftel AK, et al. *Painful dysaesthesia with ciprofloxacin*. BMJ. 1995; 310: 1204.
18. Cohen JS. *Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones*. Ann Pharmacother. 2001; 35: 1–7.
19. Sapa J. *Farmakoterapia zakażeń układu moczowego (cz. II)*, 07.03.2007. Puls Medycyny. <http://pulsmedycyny.pl/2580769,21935,farmakoterapia-zakazen-ukladu-moczowego-cz-ii> [dostęp: 26.07.2017].
20. Beberok A, Buszman E. *Bezpieczeństwo stosowania fluorochinolonów w aspekcie niepożądanych reakcji fotouczulających*. Farm Przegł Nauk. 2009; 4: 33–38. http://fpn.sum.edu.pl/archiwum/publikacje/2009/publikacja5_nr4_2009.pdf [dostęp: 26.07.2017].
21. Borawski J, Łabij-Reduta B, Żółtko J, et al. *Antybiotyki fluorochinolonowe – tradycyjne, niepostrzegane i nowe działania niepożądane*. Post N Med 2017; 8: 434–439. <http://www.czytelniamedyczna.pl/6048,antybiotyki-fluorochinolonowe-tradycyjne-niepostrzegane-i-nowe-dzialania-niepoz.html> [dostęp: 26.07.2017].

Fluoroquinolones: safety of therapy

Abstract

Fluoroquinolones (i.e. ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin) are effective, commonly used broad-spectrum antibacterial drugs. They are used in infections of the respiratory system, urinary tract, skin, and subcutaneous tissue and, even topically in ophthalmology. Unfortunately, they cause many adverse effects. The US Food and Drug Administration (FDA) states that their adverse effects outweigh the benefits of using them in patients with acute sinusitis, acute bronchitis, and uncomplicated urinary tract infection. The well-known adverse effects of fluoroquinolones include Achilles tendinopathy, tendon rupture, gastrointestinal complications, *Clostridium difficile* infection, central nervous system dysfunction, hepatotoxicity, hypoglycemia and hyperglycemia, QT interval prolongation, cardiac arrhythmia (including *torsade de pointes*) and sudden cardiac death. Nowadays, attention is drawn to neuropathies, the most severe of which is Guillain-Barré syndrome.

Key words: fluoroquinolones, neuropathy, infection, Guillain-Barré syndrome

Jagoda Drąg¹, Anna Goździalska¹, Małgorzata Knapik-Czajka²,
Aleksandra Matuła¹, Jerzy Jaśkiewicz¹

1. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zakład Kosmetologii Medycznej

2. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
Wydział Farmaceutyczny, Zakład Analityki Biochemicznej

NIESZCZELNOŚĆ JELIT W CHOROBACH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Autor korespondencyjny:

Jagoda Drąg, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: jdrag@afm.edu.pl

Streszczenie

Zespół nieszczelnego jelita (ZNJ, zespół ciekącego jelita) to stan związany ze zwiększoną przepuszczalnością błony śluzowej jelita z powodu jej uszkodzenia i destabilizacji. Heterogenna etiologia schorzenia obejmuje infekcje, stres, niewłaściwą dietę, ciążę, menopauzę, stosowanie leków oraz alergie pokarmowe. W konsekwencji do krwi przedostają się niekompletnie strawione składniki pokarmowe, drobnoustroje oraz toksyny, które negatywnie wpływają na pracę całego organizmu. Przewlekłe narażenie na obce antygeny przeciąża układ odpornościowy, co może prowadzić do trwałego obniżenia odporności. Ostatecznie mogą się pojawiać zaburzenia ze strony układu pokarmowego, przewlekłe zmęczenie, nietolerancje pokarmowe, bóle stawowe oraz dermopatie. Rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej może być wreszcie przyczyną przewlekłych chorób autoimmunologicznych, jak cukrzyca, toczeń układowy, choroba Crohna, zapalenie jelita grubego, stwardnienie rozsiane, choroba Hashimoto czy reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Słowa kluczowe: zespół nieszczelnego jelita (ZNJ), choroby autoimmunologiczne, zonnulina, autoagresja

Wprowadzenie

Do głównych czynności jelita cienkiego należy kontynuacja trawienia rozpoczętego w jamie ustnej i żołądka, a także wchłanianie końcowych produktów trawienia, witamin, wody i elektrolitów. Jelita pełnią funkcję bariery, regulując transport substancji do krwi i chłonki. Ponadto układ immunologiczny w nabłonku jelit oraz flora fizjologiczna chronią organizm przed obcymi antygenami, makrocząsteczkami oraz toksynami. Realizacja wymienionych procesów jest możliwa dzięki ściśle określonej budowie ściany jelit, w której wyróżnić można cztery warstwy: błonę śluzową, błonę podśluzową, błonę mięśniową oraz błonę surowiczą. Najważniejszą funkcję w procesach trawiennych oraz ochronnych pełni błona śluzowa, która wytwarza dwie charakterystyczne struktury, tj. kosmki jelitowe i krypty jelitowe (gruczoły Lieberkühna), oraz błona podśluzowa [1].

Kosmki jelitowe to uwypuklenia błony śluzowej, pokryte jednowarstwowym nabłonkiem walcowatym. Wśród komórek tworzących nabłonek wyróżnić można enterocyty (komórki absorpcyjne), komórki kubkowe, komórki endokrynne oraz limfocyty śród nabłonkowe. Wolna powierzchnia enterocytów wytwarza mikrokosmki, które formują brzeżek szczoteczki. W błonie mikrokosmków znajdują się własne enzymy trawienne, a na powierzchni zakotwiczone są w glikokaliksie enzymy trzustkowe. Enterocyty wytwarzają ponadto naturalne antybiotyki (defensyny) oraz chemokiny. Komórki kubkowe produkują śluz. Komórki endokrynne odpowiedzialne są za produkcję oraz wydzielanie hormonów regulujących procesy trawienia i wchłaniania, np. cholecystokininy, sekretyny, motyliny, oraz biologicznie czynnych amin, np. serotoniny. Pomiędzy komórkami nabłonka znajdują się rozproszone limfocyty śród nabłonkowe, stanowiące część układu odpornościowego. Powierzchnia wchłaniania oraz trawienia, dzięki obecności fałdów okrężnych, kosmków oraz mikrokosmków, wynosi łącznie ok. 400 m² [1,2].

Krypty jelitowe są cewkowymi wgłobieniami nabłonka, w których zachodzą intensywne podziały komórkowe. Główną funkcją krypt jest ciągłe wytwarzanie i odnowa komórek nabłonkowych, przede wszystkim enterocytów. Obok komórek macierzystych znajdują się tu również dojrzałe komórki absorpcyjne, kubkowe oraz endokrynne. Ponadto stwierdza się komórki Panetha o zdolnościach fagocytarnych, które w ziarnistościach cytoplazmatycznych zawierają lizozym oraz defensyny, działające bakteriobójczo [1].

Błona podśluzowa jest zbudowana z tkanki łącznej właściwej, zawierającej włókna kolagenowe i sprężyste. Posiada liczne naczynia krwionośne i limfatyczne oraz sploty nerwowe. W dwunastnicy w błonie podśluzowej znajdują się gruczoły dwunastnicze Brunnera, które produkują śluz chroniący błonę śluzową jelit przed drażniącym wpływem kwaśnej treści żołądkowej oraz wydzielinę o pH zasadowym, co jest istotne dla aktywacji enzymów trzustkowych [1].

Błona śluzowa jelit, a w szczególności nabłonek, poprzez wykształcenie odpowiednich mechanizmów obronnych pełnią funkcję naturalnej bariery ochronnej organizmu przed patogennymi mikroorganizmami i ich antygenami, pozwalając jednocześnie komórkom na regulację procesów wchłaniania. Do takich mechanizmów należą m.in. połączenia ściśle (łac. *zonulae occludentes*, ang. *tight junction*, TJ). TJ uszczelniają przestrzeń między sąsiadującymi komórkami nabłonkowymi błony śluzowej; utworzone są przez kompleks białek przezbłonowych, takich jak kładyny, okładyny oraz białka JAMs (ang. *junctional adhesion molecules*), które łączą się z filamentami aktynowymi cytoszkieletu za pośrednictwem cytoplazmatycznych płytek białkowych. Białka cytoplazmatyczne są cząsteczkami docelowymi lub efektorowymi różnych szlaków sygnałowych, które warunkują konstrukcję oraz funkcjonowanie TJ, regulując przepuszczalność jelit [3,4].

Kolejnym mechanizmem obronnym jest obecność tkanki limfatycznej w jelitach (*gut associated lymphoid tissue*, GALT), w szczególności w błonie śluzowej oraz podśluzowej. Układ GALT tworzą limfocyty śród nabłonkowe (ang. *intraepithelial lymphocytes*, IELs), skupione grudki limfatyczne (tzw. kępkę Peyera) oraz kryptokępkę (grupy kilkuset limfocytów). Ponad 75% komórek limfatycznych całego układu odpornościowego jest częścią GALT. W organizmie człowieka około 80% wszystkich immunoglobulin jest wytwarzanych w jelicie. Wśród przeciwciał szczególną rolę odgrywają wydzielnicze IgA (ang. *secretory IgA*, S-IgA). Ich funkcją jest opłaszczanie i aglutynacja antygenów różnego pochodzenia i zapobieganiu ich adhezji do nabłonka, neutralizowanie toksyn bakteryjnych oraz działanie przeciwzapalne [5,6]. Ponadto do funkcji S-IgA zaliczyć można absorpcję antygenów pokarmowych oraz neutralizację wirusów [5]. Głównymi przedstawicielami komórkowymi układu GALT są komórki prezentujące antygen (ang. *antigen presenting cells*, APCs), limfocyty śród nabłonkowe, limfocyty T oraz B, komórki M oraz w mniejszej liczbie makrofagi, komórki tuczne oraz granulocyty. Komórki APC wychwytyują antygeny i m.in. przez wydzielanie odpowiednich cytokin i różnicowanie się decydują o powstaniu stanu zapalnego [3]. Limfocyty IEL są rozmieszczone między komórkami nabłonka błony śluzowej i w obszarach międzygrudkowych kępek Peyera. Najwięcej IEL występuje w jelicie czczym (20% komórek nabłonka), następnie w jelicie krętym (13% komórek nabłonka). Są to przede wszystkim limfocyty T, zarówno z receptorem TCR $\alpha\beta$, jak i TCR $\gamma\delta$ oraz komórki CD8 $\alpha\alpha$, które są odpowiedzialne za ochronę przewodu pokarmowego przed reakcjami immunopatologicznymi [3,6]. Limfocyty śród nabłonkowe spełniają funkcje regulatorowe, stymulują odnowę komórek nabłonka, a wydzielane przez nie TNF α i INF γ wspomagają zdolność transportu jonów przez nabłonek jelitowy. IEL mają kluczowe znaczenie w zwalczaniu zakażeń, mogą eliminować niektóre drobnoustroje chorobotwórcze, indukują powstawanie i wspomagają działanie IgA, a także odpowiadają za utrzymanie tolerancji na antygeny pokarmowe. Na terenie błon śluzowych jelit znajdują

się także limfocyty B, zlokalizowane głównie w grudkach limfatycznych kępek Peyera. Limfocyty B są zdolne do wytwarzania S-IgA, a także IgM (limfocyty B1) i IgG [5,6]. Subpopulacja B1 bierze udział tylko w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, a jej głównym zadaniem jest wytwarzanie przeciwciał IgM oraz w mniejszym stopniu IgA, ale w sposób niezależny od pomocniczych limfocytów T. IgM wykazują małe powinowactwo do antygenów, ale mogą wiązać kilka typów antygenów bakteryjnych [6]. Komórki M wykazują zdolność transcytozy mikroorganizmów i makrocząsteczek ze światła jelita do wnętrza organizmu oraz spełniają funkcję systemu rozpoznającego antygeny [3,7].

Przewód pokarmowy dorosłego człowieka jest zasiedlony przez około 10^{14} różnego rodzaju bakterii prezentujących około 500–1000 szczepów, należących do 40–50 rodzin. Mikroflora jelitowa dorosłego człowieka jest zdominowana przez cztery główne grupy bakterii należących do rodzajów *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria* – pełni funkcję ochronną, metaboliczną oraz troficzną. Funkcja ochronna to przede wszystkim wzmocnienie bariery jelitowej przez stabilizację TJ, utrzymanie „szczelności” błony śluzowej i bariery jelitowej (zwiększenie produkcji mucyn), ponadto współzawodnictwo mikrobów o składniki pokarmowe oraz produkcja czynników zdolnych do zahamowania wzrostu organizmów pokrewnych, lub nawet do ich zabicia (np. bakteriocyn czy kwasu mlekowego). Bakterie jelitowe stymulują również syntezę IgA oraz rozwój układu immunologicznego. Rola metaboliczna to przede wszystkim udział w syntezie witamin, takich jak witamina K oraz witaminy z grupy B (np. kwas foliowy, B₁₂, biotyna). Mikroflora bierze udział w metabolizmie kancerogenów pokarmowych oraz we wchłanianiu jonów. Funkcja troficzna jest związana z fermentacją niestrawionych węglowodanów, która dostarcza krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych stymulujących proliferację oraz różnicowanie komórek nabłonkowych [3,7,8].

Budowa ściany jelita cienkiego, obecność kosmków oraz mikrokosmków, ponadto występowanie TJ oraz kolonizacja jelit bakteriami kontrolują procesy wchłaniania, trawienia, motoryki, funkcję endokrynną, a także są w istotny sposób odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, co ma znaczenie w utrzymaniu organizmu w stanie homeostazy i zdrowia. Poznane zaburzenia dotyczące wymienionych aspektów są związane z zespołem nieszczelnego jelita, który coraz częściej łączy się z patomechanizmem chorób autoimmunologicznych, takich jak celiakia, cukrzyca, toczeń układowy, choroba Crohna, zapalenie jelita grubego, stwardnienie rozsiane, choroba Hashimoto czy reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Dokładne poznanie mechanizmów działania czynników etiologicznych zespołu nieszczelnego jelita pozwoli stworzyć holistyczne podejście do leczenia chorób autoimmunologicznych – oparte na standardowych terapiach i poszerzone o przestrzeganie higieny i prawidłowej diety. Takie podejście pozwoli na przywrócenie i utrzymanie prawidłowej funkcji jelit oraz zwiększy skuteczność prowadzonych terapii.

Zespół nieszczelnego jelita

Zespół nieszczelnego jelita (ZNJ, inaczej zespół ciekącego jelita; ang. *leaky gut syndrome, increased intestinal permeability*) to stan, który charakteryzuje się zapaleniem oraz zwiększoną przepuszczalnością błony śluzowej jelit, zaburzeniami procesów trawienia i wchłaniania wskutek bezpośredniego uszkodzenia błony śluzowej lub/i zaburzenia jelitowej flory bakteryjnej. Heterogenna etiologia schorzenia obejmuje infekcje, stres, ciężę, nieprawidłową dietę, menopauzę, leki oraz alergie pokarmowe [9].

Patomechanizm nieszczelnego jelita obejmuje między innymi wpływ czynników etiologicznych na strukturę i funkcjonowanie połączeń ścisłych. Badania pokazują, że TJ, uważane dotychczas za stabilne struktury, podlegają stałym zmianom adaptując się do różnych rozwojowych, fizjologicznych oraz patologicznych warunków [10]. Pierwsze doniesienia o zwiększeniu przepuszczalności w obrębie TJ pochodzą z badań nad enterotoksyną *Vibrio cholerae* (ang. *zonula occludens toxin, Zot*), która w sposób odwracalny powoduje otwarcie połączeń. Z uzyskanych obserwacji wysnuto hipotezę, że toksyna naśladuje endogenny, związany z układem immunologicznym, modulator TJ, który zidentyfikowany w 2000 r. został nazwany zonuliną [11,12]. Udział zonuliny jest związany z regulacją transportu płynów, makromolekuł i leukocytów pomiędzy jelitami i krwią. Ponadto przypuszcza się, że zonulina chroni przed kolonizacją bakterii [13,14]. Badania z wykorzystaniem przeciwciał oraz spektroskopii masowej wykazały, że zonulina jest prekursorem haptoglobiny 2 (ang. *pre-haptoglobin 2, pre-HP2*) o masie ok. 47 kDa. Gen zlokalizowany jest na chromosomie 16. Filogenetycznie białko wywodzi się z rodziny proteaz serynowych, ale w drodze ewolucji gen utracił sekwencję centrum katalitycznego, a tym samym białko – funkcję enzymatyczną.

Proponowaną regulację działania TJ błony śluzowej przez zonulinę tłumaczy się połączeniem białka z błonowymi receptorami, takimi jak receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. *epidermal growth factor receptor, EGFR*) i receptor proteaz (ang. *protease activated receptor 2, PAR2*), co prowadzi do aktywacji fosfolipazy C, kinazy białkowej C oraz ostatecznie – polimeryzacji i formowania filamentów aktynowych. Efektem końcowym jest rozproszenie aktyny oraz białek cytoplazmatycznych, prowadzące do rozluźnienia TJ i nieszczelności w ścianie jelit. Zwiększenie ekspresji i aktywności zonuliny, co częściowo tłumaczy patomechanizm zespołu nieszczelnego jelita, zaobserwowano pod wpływem pewnych bakterii oraz gliadyny, składnika glutenu obecnego w zbożach. Badania wskazują, że przy braku infekcji początkowy odcinek jelita cienkiego jest prawie sterylny. Kolonizacja tego odcinka powoduje nieszczelność jelit poprzez aktywację szlaku zonuliny. Badania pokazały również, że zonulina jest syntetyzowana i uwalniana przez komórki nabłonka tylko przy bezpośrednim kontakcie komórek bakteryjnych lub/i ich składników z powierzchnią jelita [13]. Utrzymująca się w jelitach kolonizacja bakteriami grozi uszkodzeniem błony, stanem zapalnym

oraz nieszczelnością jelit. Poznano mechanizm, na drodze którego zwiększona ekspresja zonuliny przyczynia się do zespołu nieszczelnego jelita. Szlak aktywacji angażuje nabłonkowy receptor CXCR3, który wiąże gliadynę i za pośrednictwem białka MyD88 indukuje produkcję i uwalnianie zonuliny. Dodatkowo gliadyna może stymulować inne komórki wykazujące obecność receptora CXCR3, takie jak limfocyty T, komórki NK (ang. *natural killers*), przyczyniając się do aktywacji układu odpornościowego i rozwoju stanu zapalnego [14,15].

Zespół nieszczelnego jelita to również wpływ bakterii patogennych na budowę i funkcję błony śluzowej jelit. Uszkodzenie bariery jelitowej przez bakterie związane jest z łączeniem się patogenów ze strukturami powierzchniowymi enterocytów, tj. glikolipidami i glikoproteidami. Adhezja ta umożliwia przemieszczanie się mikroobów z powierzchni nabłonka, przez cytoplazmę (transcytoza), do obszarów podstawnobocznych. Stamtąd transport bakterii do struktur położnych głębiej odbywa się przez ich bezpośrednie działanie cytotoksyczne, międzykomórkową migrację lub uszkodzenie kompleksu TJ. Inny mechanizm uszkadzający to migracja granulocytów przez nabłonek, która osłabia barierę jelitową. Przykładowo *E. coli* zwiększa syntezę i wydzielanie interleukiny 8, która aktywuje migrację granulocytów [7]. *Salmonella enterica* czy *Shigella spp.* w celu przedostania się do warstwy podnabłonkowej, a następnie do innych tkanek i krążenia wykorzystują komórki M (zdolność transcytozy), prowadząc do ich ostatecznego uśmiercenia. Zdolności migracyjne posiadają komórki dendrytyczne, wyposażone w liczne wypustki. Mogą one przeciskać się między enterocytami, nie uszkadzając połączeń ścisłych, i w ten sposób wychwytywać antygeny bezpośrednio ze światła jelita. *Listeria monocytogenes* przedostaje się poprzez nabłonek w kępkach Peyera, wykorzystując proces przypominający fagocytozę. Alternatywną drogą wnikania jest przejście przez błonę śluzową. Patogeny wykorzystują receptor fragmentu Fc przeciwciał – FcRn. Bakterie związane z FcRn w trakcie transportu nie ulegają rozkładowi w endosomach [3]. *Vibrio cholerae* wydziela toksynę, która modyfikuje transport jonowy. *Shigella* oraz *E. coli* atakują i niszczą nabłonek. *E. coli*, zwiększając ekspresję receptora dla neuropeptydu galaniny 1, nasila wydzielanie jelitowe jonów chloru. Rotawirus, główna przyczyna biegunki u noworodków, indukuje jelitowy układ nerwowy. Kontakt patogenów z błoną śluzową jest również miejscem aktywacji układu odpornościowego. Enterocyty jako komórki immunoeffektorowe mają zdolność wydzielania cytokin, chemokin, mucyn, IgA oraz składowych kompleksu dopełniacza. Ponadto obecne na powierzchni nabłonka glikolipidy oraz glikoproteiny pełnią funkcję receptorów dla mikroorganizmów. Związanie przez powierzchniowy receptor lipopolisacharydu (składnik błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych) lub kwasu lipotejchojowego (składnik błony komórkowej bakterii Gram-dodatnich) powoduje aktywację i rekrutację czynników transkrypcyjnych, jak np. jądrowy czynnik κB (ang. *nuclear factor κB* ; NF- κB). Skutkiem tych procesów jest inicjacja stanu zapalnego z udziałem prozapalnych cytokin [7].

Ryzyko powstania nieszczelnych jelit zwiększa się pod wpływem stresu. Funkcję regulatorową pełni czynnik uwalniający kortykotropinę (ang. *corticotropin-releasing factor*, CRF). CRF powoduje uwolnienie z przedniego płata przysadki adrenokortykotropiny (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), która następnie stymuluje korę nadnerczy do wydzielania kortyzolu oraz rdzeń nadnerczy do wydzielania katecholamin. W odpowiedzi na stresory, CRF, urokortyna 1 (ang. *Urocortin 1*, Ucn1), Ucn2 oraz Ucn3 – uwolnione z podwzgórza, ale także wydzielane przez komórki układu immunologicznego, lokalne neurony, komórki enterochromafinowe oraz enterocyty, działając poprzez swoiste receptory, regulują funkcję błony śluzowej oraz motorykę układu pokarmowego [16]. CRF działa bezpośrednio lub za pośrednictwem komórek tucznych (mastocytów), makrofagów, komórek dendrytycznych. Skutkiem aktywacji wymienionych komórek jest spadek ekspresji białek kompleksu TJ poprzez uwolnienie mediatorów, takich jak czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) czy czynnik wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor*, NGF). Dodatkowo, eozynofile, wydzielając główne białko zasadowe (ang. *main basic protein*, MBP), powodują spadek ekspresji okludyny, tym samym osłabiając połączenia TJ i zwiększając przepuszczalność jelit. Stres ma również wpływ na mikroflorę jelitową: prowadzi do dysbiozy, zaburzona zostaje funkcja immunologiczna przez brak S-IgA oraz osłabiona regeneracja błony śluzowej. Zmiany te sprzyjają rozwojowi patogennych bakterii, które bezpośrednio niszczą ścianę jelit, powodując zwiększenie jej przepuszczalności [16,17].

Wśród składników pokarmowych negatywny wpływ na integralność błon komórkowych oraz przepuszczalność jelit, w badaniach z wykorzystaniem hodowli komórkowych, wykazano dla ekstraktów uzyskanych z papryczek chili, papryki słodkiej oraz szyszek chmielu. Wśród aminokwasów zwiększenie przepuszczalności powoduje alanina (badania na szczurach), w nadmiarze również tryptofan (badania na chomikach), a wśród średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – kwas laurynowy oraz kaprynowy (hodowla komórkowa) [18]. Alergie pokarmowe, przede wszystkim na produkty mleczne, jajka, zboża, kukurydzę, fasolę oraz orzechy, poprzez aktywację układu immunologicznego na powierzchni nabłonka jelit nasilają ich uszkodzenie. Alkohol powoduje uszkodzenie integralności błony, osłabiając połączenie międzykomórkowe przez obniżenie ekspresji białek kompleksu TJ: ZO-1 oraz kładyny-1 [19].

Rozwojowi zespołu nieszczelnego jelita sprzyja zażywanie antybiotyków oraz leków z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a w szczególności aspiryny oraz ibuprofenu. Antybiotyki powodują zniszczenie symbiotycznej flory bakteryjnej, która pomaga w neutralizowaniu fragmentów komórkowych, hormonów (nierozłożone estrogeny są ponownie absorbowane i deponowane w tkankach), żółci (uszkadza jelito grube), a także toksyn wirusowych i bakteryjnych. Brak fizjologicznej flory umożliwia przerost *Candida albicans*, która dodatkowo powoduje zniszczenie błony śluzowej jelita i rozszczelnia

jelito, umożliwiając transport toksycznych związków do krwi i innych narządów. Hipotetyczny uszkodzający mechanizm związany z zażywaniem NLPZ tłumaczy się następująco. Absorpcja tej grupy leków w enterocytach hamuje fosforylację oksydacyjną w mitochondriach, prowadząc do uszkodzenia TJ. Wzrost przepuszczalności błony śluzowej powoduje zwiększoną ekspozycję na czynniki toksyczne oraz patogeny, której efektem są niespecyficzne zapalenie oraz owrzodzenie. Inną hipotezą jest zahamowanie syntezy ochronnych prostaglandyn przez NLPZ [20].

Przeciążenie układu immunologicznego, wynikające z neutralizacji toksyn, ciągłego produkowania przeciwciał (S-IgA) i mobilizacji leukocytów prowadzi do jego osłabienia, co w konsekwencji sprzyja namnożeniu mikroorganizmów i utrzymaniu przewlekłego stanu zapalnego. Rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej w przebiegu ZNJ może być przyczyną przewlekłych chorób autoimmunologicznych, jak cukrzyca typu I, celiakia, choroba Crohna, zapalenie jelita grubego, toczeń układowy, stwardnienie rozsiane, choroba Hashimoto czy RZS.

Choroby autoimmunologiczne

Choroby autoimmunologiczne charakteryzują się uszkodzeniem i utratą funkcji narządów wskutek nadreaktywności układu odpornościowego skierowanego bezpośrednio na własne tkanki (tzw. autoimmunizacja). Patogeneza chorób z autoagresji początkowo wskazywała na udział bakterii i wirusów. Tłumaczono to podobieństwem antygenów bakteryjnych czy wirusowych do antygenów własnych, a aktywacja układu immunologicznego przy ekspozycji na obcy antygen miała jednocześnie kierować atak na komórki własne organizmu. Wyniki badań u ludzi wskazują na udział mikroorganizmów w progresji choroby, a nie w jej inicjacji. Inna teoria sugeruje, że uszkodzenie tkanek podczas aktywnej infekcji prowadzi do rozwoju autoimmunizacji. Etiologia autoagresji nie została jednak do końca poznana. Cechami wspólnymi dla chorób autoimmunologicznych jest predyspozycja genetyczna, faktyczna ekspozycja na antygen oraz prezentacja antygeny układowi odpornościowemu (w błonie śluzowej jelit czy płuc). Stała ekspozycja na antygen oraz uszkodzenie bariery ochronnej jest konieczne dla rozwoju choroby z autoagresji [9]. Wymienione czynniki są wspólne również dla zespołu nieszczelnego jelita, stąd w poznaniu patogenezy tych schorzeń warto uwzględnić te podobieństwa.

Nieszczelność jelit w chorobach autoimmunologicznych

Celiakia

Najlepiej poznanym schorzeniem, którego patogeneza jest związana z zespołem nieszczelnego jelita, jest celiakia (choroba trzewna). W etiologii choroby wia-

domie są: zaburzenie genetyczne dotyczące genów zgodności tkankowej (HLA-DQ2 i/lub DQ8) oraz obecność antygenu środowiskowego, tj. glutenu i związków z nim prolamin, obecnych w ziarnach zbóż. Kontakt białek glutenu z błoną śluzową jelit u osób predysponowanych genetycznie powoduje autoimmunizację prowadzącą do uszkodzenia błony śluzowej jelit, zaburzeń trawienia oraz wchłaniania [9]. Badania bioptatów jelit oraz krwi chorych na celiakię wskazują udział zonuliny w powstaniu nieszczelnych jelit. W badanych tkankach wykazano większe stężenie zonuliny w porównaniu do zdrowej kontroli [11,21]. W celiakii gliadyna obecna w glutenie łączy się z receptorem CXCR3 obecnym na enterocytach, co powoduje aktywację zależnego od białka MyD88 szlaku zonuliny, która rozluźniając TJ, zwiększa przepuszczalność jelit. Dodatkowo, aktywacja układu odpornościowego z udziałem interleukiny-8 podtrzymuje stan zapalny, a zwiększona przepuszczalność jelit pozwala na transport do krążenia antygenów, bakterii oraz toksyn. Zaburzenia trawienia w czasie trwania choroby wzmagają transport do krążenia niestrawionych składników, które mogą nasilać procesy autoimmunizacji. Dodatkowo, nieszczelność jelit u chorych na celiakię może być wynikiem obecności polimorfizmów w genach MYO9B, PARD3 oraz MAGI2 związanych z funkcją TJ [14].

Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną związaną z predyspozycją genetyczną w ponad 20 regionach chromosomalnych, spośród których region HLA (IDDM1 locus) jest główną determinantą ryzyka zachorowalności. Chorobę mogą aktywować wirusy takie jak np. *Coxsackie*, *Mumps rubulavirus*, EBV, CMV czy VZV, chociaż antygen nie został poznany [22,23]. W cukrzycy typu 1 stwierdzono zaburzenia w obrębie układu pokarmowego dotyczące zwiększonej przepuszczalności, stanu zapalnego oraz zaburzeń mikroflory jelitowej. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że zmiany w jelitach poprzedzają rozwój cukrzycy o kilka tygodni, a wykazana nieszczelność jelit jest zależna od zonuliny [9]. Dodatkowo w badaniach histologicznych wykazano brak zniszczenia komórek trzustkowych przy już obecnych zmianach w przepuszczalności jelit [14]. U ludzi wykazano tę samą kolejność zmian. 42% chorych miało nieprawidłowy, podwyższony poziom zonuliny w surowicy, który korelował ze wzrostem przepuszczalności jelit *in vivo* i zmianami w ekspresji kładyny-1, kładyny-2 oraz miozyny IXB, białek, które biorą udział w tworzeniu TJ. Podwyższone stężenie zonuliny w surowicy u osób genetycznie predysponowanych, jeszcze bez objawów, poprzedza rozwój cukrzycy typu 1 średnio o 3,5 roku [23]. U chorych na cukrzycę typu 1 wykazano również polimorfizm genu MYO9B (miozyny IXB), którego produkt bierze udział w regulacji funkcji barierowej nabłonka jelitowego [14].

Nieswoiste zapalenie jelit (inflammatory bowel disease, IBD)

Choroba Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*) określane są wspólnie jako nieswoiste choroby zapalne jelit. Ich etiologia nie jest poznana, ale badania pokazują udział czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych. Schorzenie charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym jelit, ich zwiększona przepuszczalność ma zasadnicze znaczenie [9,24]. W chorobie Crohna badania na modelach zwierzęcych pokazują, że zwiększona przepuszczalność jelit wyprzedza rozwój choroby, ale nie wykluczone, że uszkodzenie bariery jelitowej jest również konsekwencją stanu zapalnego toczącego się w jelitach [25]. Długotrwała obserwacja chorych oraz najbliższych członków ich rodzin wykazała nieszczelność jelit. Za prawdopodobną przyczynę uważa się mutację w genie NOD2, który bierze udział w modulacji odpowiedzi immunologicznej na bakterie jelitowe. Polimorfizmy NOD2 prowadzą do zaburzeń składu flory jelitowej, które sprzyjają powstaniu zmian zapalnych [25,26]. Ponadto różne warianty genu dla miozyny IxB także wskazują na związek z rozwojem choroby – dla wyjaśnienia tych zależności konieczne są dalsze badania [27].

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest schorzeniem układu nerwowego powodującym demielinizację i neurodegenerację. Uszkodzenie osłonek mielinowych oraz oligodendrocytów odbywa się za pośrednictwem limfocytów T. Reaktywnym białkiem wydaje się białko zasadowe mieliny (ang. *myelin basic protein*, MBP). W obszarach, w których następuje demielinizacja, obecne są przeciwciała anty-MBP oraz (u części chorych) anty-MOG (ang. *myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG). Przyczyna i patogeneza choroby nie jest znana. Zwiększone ryzyko jej wystąpienia stwierdza się u osób z haplotypem HLA-DR2, należącymi do klasy II HLA, które uważa się za regulujące reakcje autoimmunologiczne. Badania epidemiologiczne wskazują ponadto na obecność czynnika środowiskowego, ponieważ zachorowalność, pomimo predyspozycji genetycznej, zmienia się w zależności od lokalnego ryzyka zachorowania [9,28]. U chorych na SM stwierdzono zwiększoną przepuszczalność jelit oraz podwyższony poziom zonuliny [9,29]. Grupę badanych stanowili pacjenci z postacią remitująco-nawracającą (*relapsing-remitting*) oraz postacią wtórnie postępującą (*secondary progressive*) SM. Podwyższone stężenie zonuliny wykazano u 1/3 chorych w obu grupach badanych. Chorzy z postacią remitująco-nawracającą SM, w remisji, mieli stężenie zonuliny porównywalne z grupą kontrolną zdrowych osób [9]. Inne badania wykazały obecność polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) w genie dla miozyny IxB [28].

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (łac. *spondylitis ankylopoetica*, SA) jest przewlekłym, zwykle postępującym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz pierścieni włóknistych i więzadeł kręgosłupa. W zaawansowanej postaci powoduje ograniczenie ruchomości oraz niepełnosprawność. Etiologia choroby nie jest znana. Prawdopodobny jest udział czynników genetycznych, immunologicznych (aktywacja odpowiedzi typu Th17) i środowiskowych (zakażenia bakteryjne – *Klebsiella pneumoniae*). U ponad 90% chorych rasy kaukaskiej wykryto antygen HLA-B27, który jest markerem genetycznym tej choroby. U pacjentów z SA oraz członków ich rodzin stwierdzono zwiększoną przepuszczalność jelit. Ponadto nieszczelność jelit poprzedza rozwój SA, może zatem być związana z etiologią choroby [30,31]. Li i wsp. wykazali w surowicy chorych z SA trzykrotnie zwiększoną ekspresję haptoglobiny (prekursorem jest zonulina), która może aktywować szlak zonuliny, a w konsekwencji zniszczenie TJ [32]. U 5–10% chorych z SA stwierdza się występowanie choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pomimo odmienności czynników genetycznych zwiększających ryzyko rozwoju wymienionych chorób, wspólny wydaje się immunopatomechanizm dotyczący zmian w jelitach oraz w stawach [33,34].

Podsumowanie

Zespół nieszczelnego jelita nie jest jednostką chorobową ani zdefiniowanym terminem medycznym. Liczne badania pokazują, że jest to zaburzenie towarzyszące wielu chorobom, w tym autoimmunologicznym – stąd rosnące zainteresowanie tym tematem. W chorobach związanych bezpośrednio z dysfunkcją układu pokarmowego, takich jak celiakia czy idiopatyczne zapalenia jelit, poszukiwanie mechanizmów zaburzenia bariery jelitowej jest logiczne. Niespodziewane jest natomiast stwierdzenie tego typu nieprawidłowości w chorobach, których główne objawy lokalizują się w innych niż jelita narządach. Z przedstawionych informacji można wnioskować, że ZNJ niejednokrotnie poprzedza rozwój choroby podstawowej. Poznanie przyczyn i mechanizmu ZNJ może pozwolić na zidentyfikowanie czynników wyzwalających daną chorobę oraz umożliwić opracowanie postępowania mającego na celu regenerację i odbudowę ściany jelit. Przywrócenie prawidłowej budowy i funkcji bariery jelitowej może zwiększyć skuteczność rutynowo stosowanych terapii.

Bibliografia

1. Sawicki W, Malejczyk J. *Histologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
2. Konturek SJ. *Fizjologia człowieka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wrocław 2007.
3. Górską S, Jarzab A, Gamian A. *Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy*. Postepy Hig Med Dosw (online). 2009; 63, 653–667.
4. Fasano A. *Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall*. Am J Pathol. 2008; 173(5), 1243–1252.
5. Działo J, Niedźwiedzka-Rystwej P, Mękal A, Deptuła W. *Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego*. Alergia Astma Immunologia. 2010; 15(4): 197–202.
6. Gieryńska M, Kalinowska-Gacek E. *Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część II*. Życie Weterynaryjne. 2009; 84(2): 115–122.
7. Canny GO, McCormick BA. *Bacteria in the intestine, helpful residents or enemies from within?* Infect Immun. 2008; 76(8): 3360–3373.
8. O’Hara AM, Shanahan F. *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Rep. 2006; 7(7), 688–693.
9. Fasano A. *Leaky gut and autoimmune diseases*. Clin Rev Allerg Immunol. 2012; 42(1): 71–78.
10. Fasano A. *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. Physiol Rev. 2011, 91(1), 151–175.
11. Fasano A, Not T, Wang W, et al. *Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease*. Lancet. 2000; 358: 1518–1519.
12. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, et al. *Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions*. J Cell Sci. 2000; 113: 4435–4440.
13. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al. *Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure*. Gastroenterology. 2002; 123(5): 1607–1615.
14. Visser J, Rozing J, Sapone A, et al. *Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms*. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1165: 195–205.
15. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. *Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3*. Gastroenterology. 2008; 135(1): 194–204.e3.
16. Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, et al. *Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability*. J Neurogastroenterol Motil. 2015; 21(1): 33–50.
17. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. *Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options*. J Physiol Pharmacol. 2011; 62(6): 591–599.

18. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. *Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components*. J Nutr. 2011; 141(5): 769–776.
19. Wang Y, Tong J, Chang B, et al. *Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins*. Mol Med Rep. 2014; 9(6): 2352–2356.
20. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. *The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in sach and small intestine*. J Clin Biochem Nutr. 2011; 48(2): 107–111.
21. Drago S, El Asmar R, De Pierro M, et al. *Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines*. Scand J Gastroenterol. 2006; 41: 408–419.
22. Precechtelova J, Borsanyiova M, Sarmirova S, et al. *Type I diabetes mellitus: genetic factors and presumptive enteroviral etiology or protection*. J Pathog. 2014; 10.1155/2014/738512.
23. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. *Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type I diabetes and their relatives*. Diabetes. 2006; 55(5): 1443–1449.
24. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. *The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease*. Tissue Barriers. 2013; 1(5): 10.4161/tisb.27321.
25. Teshima CW, Dieleman LA, Meddings JB. *Abnormal intestinal permeability in Crohn's disease pathogenesis*. Ann N Y Acad Sci. 2012; 1258: 159–165.
26. Strober W, Asano N, Fuss I, et al. *Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease*. Immunol Rev. 2014; 260(1): 249–260.
27. Prager M, Durmus T, Büttner J, et al. *Myosin LXB variants and their pivotal role in maintaining the intestinal barrier: a study in Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 2014; 49(10): 1191–1200.
28. Kempainen A, Suvela M, Tienari PJ, et al. *MYO9B polymorphisms in multiple sclerosis*. Eur J Hum Genet. 2009; 17(6): 840–843.
29. Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D, et al. *Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+ B cells and increased intestinal permeability*. Dig Dis Sci. 1996; 41(12): 2493–2498.
30. Cauli A, Dessole G, Fiorillo MT, et al. *Increased level of HLA-B27 expression in ankylosing spondylitis patients compared with healthy HLA-B27-positive subjects: a possible further susceptibility factor for the development of disease*. Rheumatology (Oxford). 2002; 41(12): 1375–1379.
31. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, González-Reyes C, et al. *Ankylosing spondylitis: from cells to genes*. Int J Inflamm. 2013; 10.1155/2013/501653.
32. Li T, Huang Z, Zheng B, et al. *Serum disease-associated proteins of ankylosing spondylitis: results of a preliminary study by comparative proteomics*. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28(2): 201–207.
33. Rudwaleit M, Baeten D. *Ankylosing spondylitis and bowel disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006; 20(3): 451–471.

34. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. *The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption*. Clin Dev Immunol. 2013; 10.1155/2013/872632.

Leaky gut syndrome in autoimmune diseases

Abstract

Leaky gut syndrome (LGS) is associated with increased permeability of the intestinal mucosa due to the destruction of its structure and associated abnormal function. Heterogeneous etiology includes infections, stress, pregnancy, diet, menopause, medication, and food allergies. The end result is damage and destabilization of the intestinal mucosa leading to loss of the ability to properly filter nutrients and other substances. As a result of increased intestinal permeability, incompletely digested nutrients, microbes and toxins that would be removed in normal conditions enter the bloodstream, thereby adversely affecting the whole organism. Chronic exposure to foreign antigens overloads the immune system. Finally, disorders of the digestive system may appear, resulting in chronic fatigue, food intolerances, joint pain and dermopathy. Dysregulation of the immune response in the course of LGS may finally lead to chronic autoimmune diseases including diabetes, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, colitis, multiple sclerosis, Hashimoto's disease, or rheumatoid arthritis (RA).

Key words: leaky gut syndrome (LGS), autoimmune diseases, zonulin, autoimmunity

OPIS PRZYPADKU

Antoni Cienciała¹, Michał Zelek²,
Małgorzata Steczko-Sieczkowska²

1. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Chirurgii
2. Szpital Zakonu Bonifratrów św. Jana Grandego w Krakowie,
Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej

OLBRZYMIA TORBIEL KREZKI JELITA CIENKIEGO. OPIS PRZYPADKU

Autor korespondencyjny:

Antoni Cienciała, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Chirurgii,
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: antoni.cienciala@gazeta.pl

Streszczenie

Naczyniaki limfatyczne są bardzo rzadkimi guzami krezki jelita cienkiego. Zazwyczaj lokalizują się w okolicy głowy oraz szyi i diagnozowane są głównie u pacjentów pediatrycznych. Zmiany te rozpoznawane u dorosłych są wyjątkową rzadkością. Prezentowany przypadek dotyczy 46-letniego pacjenta operowanego w 2012 r. na Oddziale Chirurgii Ogólnej i Małoinwazyjnej Szpitala Zakonu Bonifratrów w Krakowie. Chory zgłaszał trwające od około 3 lat wzdęcia brzucha z okresowymi nudnościami. W badaniu przedmiotowym brzucha stwierdzono w podbrzuszu nieruchomy opór o średnicy ok. 10 cm. Ultrasonografia oraz tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazały obecność płynowej zmiany torbielowatej w podbrzuszu o wymiarach 117 x 58 x 159 mm. W trakcie laparoskopii oraz późniejszej laparotomii stwierdzono torbiel krezki jelita cienkiego wypełniającą podbrzusze środkowe oraz lewe. Zmianę wypreparowano oraz wycięto – materiał wysłano do badania histopatologicznego. Torbiel zawierała ok. 700 ml białego płynu. Po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego powzięto, po ponownym kontakcie

z patomorfologiem, podejrzenie naczyniaka limfatycznego. Pacjent po okresie rekonwalescencji po zabiegu operacyjnym został pouczony o konieczności okresowej kontroli z uwagi na możliwość nawrotów. Powyższy przypadek potwierdza przypadkowość i trudność rozpoznania naczyniaka limfatycznego. Dodatkowo – jak pokazują pojedyncze przypadki opisywane w piśmiennictwie polskim oraz światowym – niezwykła rzadkość tego schorzenia utrudnia właściwe postępowanie diagnostyczne.

Słowa kluczowe: naczyniak limfatyczny, torbiel, krezka jelita cienkiego

Wprowadzenie

Guzy krezki jelita cienkiego należą do rzadkich znalezisk w trakcie zabiegów chirurgicznych na jamie brzusznej. Do najczęściej spotykanych zmian krezki należą naczyniaki krwionośne i limfatyczne, guzy układu chłonnego, tłuszczaki, międzybłoniaki oraz desmoidy. Diagnostyka tych zmian przed zabiegiem operacyjnym jest trudna i ostateczne rozpoznanie potwierdza się po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego materiału pochodzącego z operacji chirurgicznej bądź biopsji wykrytej zmiany.

Opis przypadku

Analiza przypadku dotyczy 46-letniego pacjenta, który zgłosił się do Poradni Chirurgicznej z powodu trwających od około 3 lat epizodów wzdęć z nudnościami. W badaniu przedmiotowym zwracał uwagę badalny opór w podbrzuszu o średnicy ok. 10 cm. Poza tym w badaniu pacjenta nie stwierdzono innych patologii. Wykonano również badania obrazowe: w USG została opisana zmiana płynowa o wymiarach 123 x 38 mm z obecnością przegród, w opisie wyniku zasugerowano, iż wykryta zmiana lokalizuje się w krezce jelita cienkiego. Po przeprowadzonej podstawowej diagnostyce pacjent został skierowany do Oddziału Chirurgii Ogólnej celem leczenia operacyjnego, jednak nie zgłosił się w wyznaczonym terminie. 4 miesiące później pacjent trafił do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z powodu trwających od kilku dni niecharakterystycznych dolegliwości bólowych jamy brzusznej oraz wymiotów. Poza podwyższoną leukocytozą (11 700 komórek/ μ l) w badaniu nie stwierdzono innych odchyleń. Wykonano również kolejne USG jamy brzusznej, w którym ponownie zauważono torbielowatą zmianę – większą niż w badaniach poprzednich (160 x 60 x 70 mm). Chory nie kwalifikował się wówczas do pilnej interwencji chirurgicznej, skierowano go zatem ponownie do Oddziału Chirurgicznego.

Przeprowadzono poszerzoną diagnostykę, obejmującą kolonoskopię oraz gastrokopię, w których nie stwierdzono patologii. Wykonano także tomogra-

fię komputerową, która potwierdziła obecność torbieli obejmującej obszar od wysokości pępka do spojenia łonowego, o wymiarach 117 x 58 x 159 mm, o cieniowaniu 10–12 j.H. Chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Zabieg rozpoczęto od laparoskopii zwiadowczej. Po wprowadzeniu laparoskopu do jamy brzusznej pacjenta stwierdzono torbiel wypełniającą podbrzusze środkowe i lewe, z uwagi na rozmiar oraz niejednoznaczny onkologicznie charakter zmiany zdecydowano o konwersji zabiegu do klasycznej laparotomii. Śródoperacyjnie potwierdzono obecność torbieli krezki jelita cienkiego o średnicy ok. 160 mm. Zmianę wyluszczone w całości z krezki, zachowując prawidłowe ukrwienie najbliższych pętli jelita cienkiego. Guza po usunięciu przecięto, ewakuując ok. 700 ml mlecznego płynu. Wynik badania bakteriologicznego płynu okazał się jałowy. Torbiel wysłano do badania histopatologicznego. Po otrzymaniu wyniku oraz kontakcie z patomorfologiem oceniającym zmianę rozpoznano naczyniaka limfatycznego jamistego.

Rycina 1. Naczyniak limfatyczny krezki jelita cienkiego



Rycina 2. Wypreparowana zmiana krezki



Przebieg okołoperacyjny niepowikłany. Pacjent został wypisany do domu z zaleceniem okresowej kontroli z uwagi na ryzyko nawrotowych guzów o charakterze naczyńiaków limfatycznych (chłonnych).

Podsumowanie

Naczyńiaki limfatyczne są rzadkimi zmianami – stanowią ok. 4% wszystkich guzów naczyniowych. 90% z nich diagnozuje się u noworodków oraz niemowląt do drugiego roku życia. Uważane są za zaburzenia rozwojowe, powstające w następstwie oddzielenia zawiązków naczyń limfatycznych od innych części układu chłonnego bądź na skutek powstałej niedrożności naczyń limfatycznych na określonym odcinku. Najczęściej lokalizują się na skórze lub błonach śluzowych. W narządach wewnętrznych, jak krezka jelita cienkiego bądź przestrzeń zaotrzewnowa, guzy te należą do rzadkości i stanowią ok. 5% wszystkich naczyńiaków chłonnych. Rzadkość oraz – jak pokazuje opis przypadku – brak objawów charakterystycznych naczyńiaka chłonnego jamistego przyczynia się do trudności oraz przypadkowości rozpoznania tej jednostki chorobowej.

Bibliografia

1. Chevreau J, Naepels P, Buisson P, et al. *Giant mesocolic cystic lymphangioma: a treacherous prenatal presentation. Case report.* Arch. Pediatr. 2017; 24(6): 552–556.
2. Hirata Y, Okamoto Y, Nakayama H, et al. *A mesocolonic lymphangioma in an adult with peritonitis: a case report.* J Surg Case Report. 2017; 2, 1–3.
3. Jayasundara J, Perera E, Chandu de Silva MV, et al. *Lymphangioma of the jejunal mesentery and jejunal polyps presenting as an acute abdomen in a teenager.* Ann R Coll Surg Engl. 2017; 10.1308/rcsann.2017.0012.
4. Mehmedovic Z, Mehmedovic M, Custovic MK, et al. *A rare case of giant mesenteric cystic lymphangioma of the small bowel in an adult: A case presentation and literature review.* Acta Gastroenterol Belg. 2016; 79(3): 491–493.
5. Naganuma H, Ishida H, Komatsuda T, et al. *Sonographic findings in two cases of lymphangioma of the mesocolon in adults.* J Clin Ultrasound. 2017; 10.1002/jcu.22488.
6. Stachura J, Domagała W. *Patologia – znaczy słowo o chorobie.* Polska Akademia Umiejętności, Kraków 2009.

Giant small intestine mesenteric cyst: case report

Abstract

Lymphangiomas are very rare, mesenteric tumours in the small intestine. Usually, they are found in the head or neck and are mainly diagnosed in paediatric patients. These tumours appear in adult patients, but are extremely rare. We report on a 46-year-old patient who was operated on in 2012 at the General Surgery Department of St. Jan Grande Hospital in Krakow. The patient presented with chronic abdominal pain and with episodes of nausea for 3 years. Physical examination revealed a 10 cm mass in the lower part of abdomen. Imaging studies, ultrasonography and a CT-scan, showed a large (117 x 58 x 159 mm) cyst in the abdomen. During surgery, a giant small intestine mesenteric cyst was found in the medial and left lower part of the abdomen. The tumour was enucleated and sent for histopathology examination. The cyst contained about 700 ml of a milk-like fluid. After histopathology tests, lymphangioma was diagnosed. The patient was instructed about the necessity of regular check-ups due to the risk of recurrence. This case confirms that diagnosis of lymphangioma is usually accidental. In addition, the rarity of this tumour makes the right diagnostic procedure even more difficult to achieve.

Key words: lymphangioma, cyst, small intestine mesentery

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA ARTYKUŁÓW Z ZAKRESU MEDYCYNY I ZDROWIA PUBLICZNEGO

Zasady ogólne

Nadsyłane prace mogą być publikowane w następujących kategoriach:

- oryginalne prace badawcze
- artykuły pogładowe
- opisy przypadków
- recenzje zawierające komentarze do opublikowanych prac innych autorów
- sprawozdania z wydarzeń naukowych (kongresy, sympozja, konferencje naukowe itp.)

Przygotowanie manuskryptu

Strona tytułowa powinna zawierać: pełny tytuł pracy w języku polskim, imiona i nazwiska wszystkich autorów, nazwę instytucji, z której pochodzi praca, imię i nazwisko, adres, numer telefonu i e-mail autora odpowiedzialnego za korespondencję z redakcją. Wszystkie powyższe dane zostaną umieszczone na pierwszej stronie artykułu.

Streszczenie w języku polskim wraz z wyborem do 4 słów kluczowych, powinno być umieszczone po stronie tytułowej w tekście każdego rodzaju artykułu i zawierać nie więcej niż 1100 znaków ze spacjami (około 150 słów). Tekst streszczenia należy podzielić na części: Wprowadzenie, Materiał i metody, Wyniki oraz Wnioski. Streszczenie wraz z wersją tytułu w języku angielskim i słowami kluczowymi należy umieścić na końcu tekstu, po bibliografii. Streszczenie w języku angielskim musi być w pełni zgodne z wersją w języku polskim.

Tekst prac oryginalnych należy podzielić na części: Wprowadzenie, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski. Należy ograniczyć objętość *Wprowadzenia* do informacji niezbędnych dla uzasadnienia celowości przeprowadzonych badań oraz analizy przedstawionych wyników.

Prace poglądowe powinny zawierać: Wprowadzenie, tytuły rozdziałów wynikające z omawianej problematyki, Podsumowanie.

Opisy przypadków powinny zawierać: Wprowadzenie, Opis przypadku, Podsumowanie.

Recenzje – tytuł stanowi informacja bibliograficzna o recenzowanej pracy, poza tym struktura tekstu jak w pracach poglądowych.

Podsumowanie powinno zawierać wysoce syntetyczne ujęcie poruszanego w pracy tematu i nie przekraczać 500 znaków ze spacjami.

Prace mogą być przygotowane w języku angielskim. Zasady identyczne jak dla artykułów w języku polskim, w miejsce streszczenia w języku angielskim należy umieścić streszczenie w języku polskim (dotyczy autorów polskich). W przypadku gdy korekta językowa okaże się wykraczać poza rutynowy *native speaker proofreading* z powodu niezadowalającego poziomu języka angielskiego, artykuł będzie odesłany do autora celem istotnej poprawy w warstwie językowej.

Krój i rozmiar pisma

Tekst artykułu powinien być złożony pismem Times New Roman o wielkości 12 punktów z interlinią 1,5. Terminy i wyrażenia obcojęzyczne należy pisać kursywą (*italic*). Nie należy stosować wytłuszczeń (**bold**) oraz podkreśleń.

Zalecana objętość prac według liczby znaków ze spacjami (z wyłączeniem streszczeń, uwzględniając tabele i ryciny):

Praca oryginalna: 20 000 – 24 000

Artykuł poglądowy: 20 000 – 24 000

Opis przypadku: 20 000 – 22 000

Recenzja: 1000 – 8000

Sprawozdanie z wydarzeń naukowych: 1000 – 8000

Ryciny i tabele

Ryciny i tabele powinny być dostarczone w pliku zawierającym manuskrypt, w miejscu po streszczeniu w języku angielskim. Każda z rycin i tabel musi być umieszczona na osobnej stronie z podaniem jej numeru oraz tytułu.

Przykłady:

Tabela 1. Częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej w badanej grupie

Rycina 1. Średnie stężenie glukozy w surowicy krwi w zależności od BMI.

Jednostki danych liczbowych należy podawać w nawiasach kwadratowych. Ryciny zawierające wykresy powinny być przedstawione w formie dwuwymiarowej. Preferowana jest forma tabeli bez linii pionowych oddzielających kolumny, zawierająca linie poziome ograniczające od góry i dołu, linię poziomą oddzielającą tytuły kolumn od danych oraz opcjonalnie poziome linie oddzielające wiersze prezentowanych danych lub złożonych tytułów kolumn (przykład poniżej).

	Stężenie jonów w surowicy krwi		p
	Grupa A ($\bar{x} \pm SD$)	Grupa B ($\bar{x} \pm SD$)	
Na ⁺ [mmol/l]	148,3 ± 6,5	137,2 ± 5,8	0.02
K ⁺ [mmol/l]	3,4 ± 0,3	4,5 ± 0,4	0.01
Ca ²⁺ [mmol/l]	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0.08
Mg ²⁺ [mmol/l]	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0.20

Akceptowane są materiały w odcieniach szarości, publikacja materiałów kolorowych wymaga wcześniejszych ustaleń z wydawcą. Ponadto w odpowiednim miejscu w tekście należy wprowadzić odnośnik w nawiasie zwykłym (Tab. 1, Ryc. 1). Ilustracje zaczerpnięte z innych prac i podlegające ochronie prawa autorskiego wymagają pisemnej zgody właściciela praw autorskich i powinny być opatrzone informacją bibliograficzną w postaci odsyłacza do literatury, umieszczonego w podpisie rysunku.

Bibliografia

Odwołania do literatury w tekście należy umieszczać w nawiasie kwadratowym z podaniem numeru cytowanej pozycji piśmiennictwa, zgodnie ze spisem umieszczonym na końcu pracy. W przypadku kilku pozycji należy podać wszystkie numery przedzielone przecinkami bez spacji lub zakres – jeżeli są to pozycje kolejne – na przykład: [5,8,12] lub [6-9,14]. Numerowanie cytowanych materiałów zgodne z kolejnością pojawiania się w tekście. Nazwiska autorów z pierwszą literą imienia podać należy dla trzech pierwszych, dla większej liczby podaje się trzech pierwszych z dopiskiem et al. W przypadku rozdziałów w książkach należy podać na końcu zakres stron cytowanego rozdziału. Nie zamieszcza się przypisów dolnych, pod tekstem głównym. Tytuł pozycji należy wyróżnić czcionką pochyłą (*italic*). Wzory sposobu przedstawienia danych bibliograficznych, w zależności od rodzaju źródła, podano poniżej.

- Czasopismo naukowe:

Buchanan JG, Scott PJ, McLachlan EM et al. *A chromosome translocation in association with periarteritis nodosa and macroglobulinemia*. Am J Med. 1967; 42: 1003–1010.

- Książka:

Davies N. *Europa. Rozprawa historyka z historią*. Znak, Kraków 1998.

- Rozdział w książce:

Grodziski S. *Habsburgowie* [w:] Mączak A (red.). *Dynastie Europy*. Zakład Narodowy im. Ossolińskich, Wrocław 1997; 102–136.

Uwaga

Do pliku zawierającego manuskrypt należy dołączyć oświadczenie podpisane przez autora korespondencyjnego, z podaniem autorów i tytułu pracy, zawierające stwierdzenia:

- praca nie była wcześniej publikowana ani nie jest złożona w innej redakcji,
- manuskrypt został zaaprobowany przez wszystkich współautorów,
- w przypadku zakwalifikowania pracy do druku autorzy zgadzają się na nieodpłatne przeniesienie praw autorskich na Oficynę Wydawniczą AFM,
- w manuskrypcie zawarto informacje co do ewentualnych źródeł finansowania i konfliktów interesów.

Plik manuskryptu oraz plik pdf z wyżej opisanym oświadczeniem, należy przesłać na adres e-mail Redakcji: medycynazp@afm.edu.pl. Oświadczenie można również przesłać na nr fax: 12 25 24 66.

ZASADY RECENZOWANIA PUBLIKACJI W CZASOPISMACH¹

1. Do oceny każdej publikacji powołuje się co najmniej dwóch niezależnych recenzentów spoza jednostki.
2. W przypadku tekstów powstałych w języku obcym, co najmniej jeden z recenzentów jest afiliowany w instytucji zagranicznej innej niż narodowość autora pracy.
3. Rekomendowanym rozwiązaniem jest model, w którym autor(zy) i recenzenci nie znają swoich tożsamości (tzw. *double-blind review proces*).
4. W innych rozwiązaniach recenzent musi podpisać deklarację o niewystępowaniu konfliktu interesów; za konflikt interesów uznaje się zachodzące między recenzentem a autorem:
 - bezpośrednie relacje osobiste (pokrewieństwo, związki prawne, konflikt),
 - relacje podległości zawodowej,
 - bezpośrednia współpraca naukowa w ciągu ostatnich dwóch lat poprzedzających przygotowanie recenzji.
5. Recenzja musi mieć formę pisemną i kończyć się jednoznacznym wnioskiem co do dopuszczenia artykułu do publikacji lub jego odrzucenia.
6. Zasady kwalifikowania lub odrzucenia publikacji i ewentualny formularz recenzentki są podane do publicznej wiadomości na stronie internetowej czasopisma lub w każdym numerze czasopisma.
7. Nazwiska recenzentów poszczególnych publikacji/numerów nie są ujawniane; raz w roku czasopismo podaje do publicznej wiadomości listę recenzentów współpracujących.

¹ Zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego obowiązującymi od roku 2012.

LISTA RECENZENTÓW

W roku 2017 artykuły zgłaszane do „Państwa i Społeczeństwa” opiniowali pod kątem ich naukowej przydatności do rozpowszechniania:

prof. dr hab. n. med Adam Araszkiewicz
prof. dr hab. n. med. Marek Barczyński
dr hab. inż. arch. Kazimierz Butelski, prof. PK
prof. dr hab. Mieczysław Dobija
prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewa
ks. dr hab. Michał Drożdż, prof. UPJPII
dr hab. inż. arch. Hanna Grabowska-Pałecka
dr n. med. Elżbieta Grzešek
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek,
prof. dr hab. n. med. Jolanta Jaworek
prof. nadzw. dr hab. inż. arch. Elżbieta Kaczmarek
dr hab. n. med. Olga Kruszelnicka-Kwiatkowska
prof. dr hab. n. med. Robert Krysiak
prof. dr hab. n. med. Jarosław Kuźdzał
prof. dr hab. n. med. Stanisław Kwiatkowski
dr n. med. Piotr Maciukiewicz
dr hab. Małgorzata Mołęda-Zdziech, prof. SGH
dr hab. n. med. Anita Olczak
dr hab. arch. Anna Palej
dr Tomasz Panz
dr hab. n. med. Grzegorz Przybylski

prof. dr hab. n. med. Piotr Richter
prof. dr hab. Hanna Rokita
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Rytlewski
prof. dr hab. Andrzej Szplit
dr hab. n. med. Mirosław Szura
dr n. med. Małgorzata Wiese