

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część II



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2018

Redakcja naukowa

dr inż. Jędrzej Nyckowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-65677-93-8)

ISBN (wydanie online 978-83-65917-95-9)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-65917-94-2)

Ilość znaków w książce: 650 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 16.2

Data wydania: czerwiec 2018

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów, spis recenzentów zamieszczono na końcu książki. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

1. Udział wybranych cytokin w patogenezie łuszczycy	7
<i>Agata Kaźmierczak, Beniamin Grabarek, Nikola Zmarzły, Martyna Bednarczyk, Dominika Wcisło – Dziadecka</i>	
2. Przegląd wybranych konwencjonalnych metod leczenia łuszczycy.	13
<i>Kaźmierczak Agata, Grabarek Beniamin, Wcisło – Dziadecka Dominika</i>	
3. Wpływ promieniowania UV na procesy kancerogenezy w obrębie skóry	18
<i>Paulina Musiał, Marta Hełka, Mateusz Stojko, Klaudia Mucek, Aleksandra Moździerz</i>	
4. Ocena kliniczna skuteczności terapeutycznej maści propolisowej w terapii trudno gojących się ran	24
<i>Paulina Musiał, Marta Hełka, Mateusz Stojko, Karolina Pala, Aleksandra Moździerz</i>	
5. Miejsce terapii fotodynamicznej w dermatologii onkologicznej	31
<i>Stanisław Kwiatkowski, Beata Joanna Osiecka</i>	
6. Zioła w profilaktyce i leczeniu nowotworów	36
<i>Natoniewski Marcin, Niewęgłowska Katarzyna, Rydzak Leszek, Rodzeń Anna, Pustelniak Katarzyna</i>	
7. Neuropsychologiczna charakterystyka zaburzeń procesów poznawczych w stwardnieniu rozsianym	42
<i>Urszula Skrobas, Żaneta Brudkowska, Robert Gerage, Agnieszka Próchnicka</i>	
8. Zaburzenia funkcji poznawczych jako wczesny marker diagnostyczny w stwardnieniu rozsianym	48
<i>Urszula Skrobas, Żaneta Brudkowska, Robert Gerage, Monika Kitowska, Hanna Karakuła – Juchnowicz</i>	
9. Postępy w leczeniu stwardnienia rozsianego	54
<i>Aleksandra Pietruczuk, Magdalena Waszczuk, Adriana Mikus, Magdalena Ogórek, Ewelina Szwedo, Katarzyna Stelmasiak- Kozłowska</i>	
10. Obraz kliniczny i diagnostyka napadów padaczkowych	60
<i>Aleksandra Pietruczuk, Magdalena Waszczuk, Adriana Mikus, Magdalena Ogórek, Ewelina Szwedo, Katarzyna Stelmasiak- Kozłowska</i>	
11. Nowe możliwości w diagnostyce postaci sporadycznej choroby Alzheimera	68
<i>Paula Chechła, Iga Hołyńska- Iwan</i>	
12. Markery biochemiczne w zawale serca.	73
<i>Paula Chechła</i>	
13. Wykorzystanie metod specjalnych w rehabilitacji kobiet po mastektomii	78
<i>Agnieszka Filarecka, Monika Kuczma, Maciej Biernacki, Marcin Siedlaczek, Magdalena Sowa, Wojciech Zegarski</i>	
14. Rehabilitacja pacjenta po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego - proponowane postępowanie	86
<i>Agnieszka Filarecka, Monika Kuczma, Maciej Biernacki, Magdalena Sowa, Wojciech Zegarski</i>	
15. Nagłe Zatrzymanie Krążenia w praktyce Izby Przyjęć – postępowanie ratunkowe w przypadku współpracy z Zespołem Ratownictwa Medycznego – droga od świadka zdarzenia do leczenia szpitalnego	93
<i>Gałuszka Dominik Maciej, Kędra Natalia, Witkowski Grzegorz, Siemieniec Patrycja</i>	

16. Postępowanie w przypadku podejrzenia Ostrego Zespołu Wieńcowego – diagnostyka, leczenie	100
<i>Gałuszka Dominik Maciej, Kędra Natalia, Witkowski Grzegorz, Siemieniec Patrycja</i>	
17. Rehabilitacja kardiologiczna - wyniki leczenia u pacjentów po Ostrym Zespole Wieńcowym	107
<i>Kędra Natalia, Gałuszka Dominik Maciej, Witkowski Grzegorz, Siemieniec Patrycja</i>	
18. Wybrane urazy i dysfunkcje w obrębie stawu kolanowego - charakterystyka, leczenie, rehabilitacja	114
<i>Kędra Natalia, Gałuszka Dominik Maciej, Witkowski Grzegorz, Siemieniec Patrycja</i>	
19. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce stawu biodrowego	120
<i>Maciej Kochman, Damian Krawczyk, Katarzyna Bojarczuk, Mirosław Jabłoński,</i>	
20. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce stawu kolanowego	126
<i>Maciej Kochman, Mirosław Jabłoński,</i>	
21. Zaburzenia widzenia w pierwotnych bólach głowy	132
<i>Adriana Mikus, Magdalena Ogórek, Aleksandra Pietruczuk, Magdalena Waszczuk, Katarzyna Stelmasiak- Kozłowska, Ewelina Szwedo-Brzozowska</i>	
22. Neuropatie obwodowe – podział, charakterystyka wybranych jednostek chorobowych i leczenie	139
<i>Adriana Mikus, Magdalena Ogórek, Ewelina Szwedo-Brzozowska, Katarzyna Stelmasiak- Kozłowska, Aleksandra Pietruczuk, Magdalena Waszczuk</i>	
23. Fizjoterapia w wysiłkowym nietrzymaniu moczu u aktywnych fizycznie kobiet	147
<i>Anna Pilch</i>	
24. Związki polifenolowe w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych	153
<i>Gabriela Widelska, Aleksandra Dymek, Monika Drózd, Dominik Straszak</i>	
25. Choroby nerwowe u kobiet w ciąży	158
<i>Ludwika Wodyk, Aleksandra Pietruczuk</i>	
26. Choroby naczyń mózgowych u kobiet w ciąży	165
<i>Ludwika Wodyk, Aleksandra Pietruczuk</i>	
27. Rola rodziców w adaptacji dziecka w środowisku żłobkowym	172
<i>Anna Białończyk, Izabela Jabcoń, Joanna Baran-Gnatowska, Krystyna Stencel-Gabriel</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika dwie monografie dotyczące nauk medycznych i nauk o zdrowiu. W prezentowanych monografiach poruszane jest bardzo szeroki przekrój zagadnień z tej dziedziny wiedzy. Każda z nich zawiera 27 rozdziałów, spójnych tematycznie, które dają jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodszy absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

W pierwszej z monografii poruszano m.in. zagadnienie cech tekstury obrazów wątroby, co ma zastosowanie w ciągle intensywnie się rozwijającej diagnostyce. Szereg rozdziałów poświęcono stosowaniu właściwej diety zarówno u osób zdrowych jak i u pacjentów. Zwrócono tu uwagę, że pierwszym krokiem do stosowania właściwej diety jest posiadanie właściwej wiedzy żywieniowej przez pacjentów. Poruszono także temat wpływu niektórych leków na przewod pokarmowy oraz problemom otyłości, a w szczególności wpływu akwagliceroporyn na jej powstawanie. Dwa rozdziały traktują o historii rozwoju człowieka poprzez analizę zmienności wysokości ciała począwszy od neolitu.

Kilka rozdziałów tej monografii porusza zagadnienia związane z adaptacją układu nerwowo-mięśniowego do zmiennego poziomu aktywności ruchowej oraz stosowaniu różnych rodzajów technik w rehabilitacji i utrzymaniu dobrej sprawności narządów ruchu. Analizowano tu w szczególności techniki hold-relax, contract-relax i manualnej mobilizacji dla stawu skokowego oraz wpływu masażu tensegracyjnego dla stawu ramiennieo-łopatkowego.

W drugiej z monografii kilka rozdziałów dotyczy chorób skóry i ich leczenia. Analizowano tu zarówno patogenezę łuszczycy jak i jej konwencjonalne metody leczenia, dalej analizowano wpływ promieniowania UV na procesy kancerogenne oraz jako pewnego rodzaju przeciwiśnienie terapię fotodynamiczną w dermatologii onkologicznej. Z tego ostatniego zakresu analizowano też znaczenie ziół w profilaktyce i leczeniu nowotworów.

Trzy rozdziały dotyczą bardzo ciężkiej choroby jaką jest stwardnienie rozsiane. Zwrócono tu uwagę, że zaburzenie funkcji poznawczych może być wczesnym markerem diagnostycznym tego schorzenia. Jeden z rozdziałów poświęcono analizie postępów w technikach i sposobach leczenia stwardnienia rozsianego.

Kolejne rozdziały monografii traktują o chorobach związanych z układem nerwowym jakie występują u kobiet w ciąży i nie tylko u nich. Analizowano też takie dolegliwości jak zaburzenia widzenia w pierwotnych bólach głowy. Dodatkowo omówiono znaczenie związków polifenolowych w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych do których należy m.in. choroba Alzheimera, która wraz z wydłużaniem się długości życia dotyka coraz większej liczby osób.

W niniejszej przedmowie przedstawiłem tylko wybrane zagadnienia poruszane w dwu wydawanych monografiach z zakresu nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Czytelnikom życzę wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac badawczych. Ja uważam, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa Młodzi Naukowcy, pozwala im udoskonalać swój warsztat pracy.

dr hab. Jacek Leśny
prof UPP

1. Udział wybranych cytokin w patogenezie łuszczycy

Share of some cytokines in the pathogenesis of psoriasis

Agata Kaźmierczak⁽¹⁾, Beniamin Grabarek⁽¹⁾, Nikola Zmarzły⁽¹⁾, Martyna Bednarczyk⁽²⁾, Dominika Weisło – Dziadecka⁽³⁾

⁽¹⁾ Katedra i Zakład Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾ Zakład Badań Strukturalnych Skóry, Katedra Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Agata Kaźmierczak: agata.kazmierczak@onet.com.pl

Słowa kluczowe: dermatoza, cytokiny, proces zapalny, szlaki sygnałowe, terapia anty-cytokinowa

Streszczenie

Łuszczycą jest przykładem prozapalnej choroby o złożonym podłożu immunologicznym i molekularnym. W indukcję oraz rozwój procesu zapalnego, który jest nierozdzielnie związany z omawianą chorobą, zaangażowany jest szeroki panel cytokin. W niniejszej pracy autorzy postanowili szerzej omówić udział trzech cytokin prozapalnych: IL-12, IL-23, IL-17 w rozwoju łuszczycy oraz podkreślić ich rangę w procesie zapalnym poprzez wskazanie, iż wyżej wymienione czynniki prozapalne mogą stanowić molekularne cele terapii personalizowanej. Wspomniane interleukiny poprzez oddziaływanie z receptorami inicjują kaskady sygnałowe, efektem czego są określone efekty biologiczne, w tym zmiany profilu stężeń innych cytokin oraz związków o właściwościach destrukcyjnych. Zjawiskiem niezwykle ważnym dla lepszego zrozumienia procesów prozapalnych jest zdolność redundancji cytokin oraz tworzenia przez nie sieci wzajemnych powiązań, co skutkuje nieprzerwalnym nasilaniem istniejącego już stanu zapalnego. Zrozumienie mechanizmów molekularnych łuszczycy stanowi odpowiedź na strategię terapeutyczne XXI wieku, gdzie pacjenta i jego chorobę pojmuje się nie tylko holistycznie, ale również rekomenduje się formy terapii dostosowane do rzeczywistych potrzeb pacjenta, minimalizując w ten sposób liczbę zjawisk niepożądanych z maksymalizacją efektu terapeutycznego.

1. Wstęp

Łuszczycą to przewlekła, wieloczynnikowa choroba o podłożu prozapalnym; występuje na całym świecie, dotykając 1-3% populacji (Litvinov et al. 2011). W 90% przypadków występującą postacią choroby jest łuszczycą zwykłą. Obraz kliniczny przedstawia się jako zmiany grudkowe, pokryte białą-srebrzystą łuską, zlokalizowane w obrębie owłosionej skóry głowy oraz wyprostnych części kończyn górnych i dolnych (Wang et al. 2008). Czynnikiem przyczyniającym się do indukcji zmian łuszczycowych może być bardzo silny stres psychiczny, ostra infekcja, jak również uraz oraz czynniki genetyczne i środowiskowe (Manczinger et al. 2013). Podłoże genetyczne jest ściśle powiązane z łuszczycą, gdy oboje rodziców choruje. Wówczas ryzyko wystąpienia łuszczycy u potomstwa jest większe niż 40%. Gdy choruje jeden rodzic ryzyko spada do poziomu 14%, a w przypadku rodzeństwa do 6%. Tło dziedziczne sugeruje również występowanie łuszczycy u bliźniąt jednojajowych. HLA-CW6 jest podstawowym allelem ryzyka łuszczycy w populacji kaukaskiej (Xing et al. 2008). Podkreśla się również rolę genów nadających zwiększoną podatność na łuszczycę, np. *PSORS1* będącego głównym locus podatności.

Z molekularnego punktu widzenia w immunopatogenezie łuszczycy uczestniczą: keratynocyty, komórki Th1, monocyty, makrofagi, komórki śródłonka, komórki tuczne oraz fibroblasty (Trowbridge et al. 2014). Co więcej, w złożoną patogenezę wpisuje się również stan zapalny, nacieki leukocytów oraz zmiana profilu sekrecji cytokin (Litvinov et al. 2008). Nieprawidłowości w proliferacji komórek są wynikiem utraty równowagi produkcji specyficznych czynników wzrostowych warunkujących proliferację (Michalak – Stoma i in. 2013).

2. Opis zagadnienia

Ze względu na znaczący udział układu immunologicznego oraz komórek niewyspecjalizowanych w odpowiedzi odpornościowej (fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonna) zasadne jest poznanie molekularnych aspektów tej choroby.

W ujęciu molekularnym, niezmiernie istotną rolę odgrywają cytokiny prozapalne, do których zaliczamy m.in. interleukiny (IL) IL-12, IL-17, IL-23, IL-6, czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β). Do wzmożonej i niepodlegającej regulacji sekrecji wspomnianych cytokin, zdolne są zarówno kompetentne immunologicznie komórki, jak również komórki bezpośrednio niepowiązane z wspomnianym układem (Litvinov et al. 2008).

O istotnej roli tychże czynników w procesie toczącego się procesu zapalnego świadczy fakt wprowadzenia do terapii leków anty-cytokinowych. Ukierunkowanie terapii na cele molekularne niesie ze sobą ogromne nadzieje powiązane ze skuteczniejszym leczeniem pacjentów oraz poprawą jakości życia chorych. Zgłębienie wiedzy z zakresu molekularnych podstaw związanych z łuszczycą pozwoli na planowanie i projektowanie nowych strategii terapeutycznych. Mając na uwadze fakt, iż zmiany molekularne wyprzedzają zmiany fenotypowe, pogłębienie wspomnianej wiedzy umożliwi wcześniejsze wykrycie występowania utraty wrażliwości komórek na lek (Szepietowski i in 2014).

Mając na względzie dużą liczbę cytokin i innych czynników prozapalnych uczestniczących w indukcji i rozwoju łuszczycy, autorzy postanowili szerzej opisać budowę, ścieżki sygnałowe aktywowane przez niektóre cytokiny prozapalne oraz rolę trzech interleukin: interleukiny 12, interleukina 17, interleukiny 23.

3. Przegląd literatury

IL-12 oraz IL-23 odgrywają istotną rolę w łuszczycy wieloczynnikowej, częściowo genetycznie warunkowanej chorobie charakteryzującej się przyspieszonym rogowaceniem naskórka. W tym przypadku istotny udział przypisuje się osi IL-12/Th1/IFN- γ oraz Th17/IL-23.

Interleukina 12 (IL-12) zbudowana jest z dwóch podjednostek: p40, i p35. Komórkami zdolnymi do sekrecji wspomnianej interleukiny są np. komórki APC, keratynocyty, komórki Langerhansa.

Biosynteza IL-12 ma miejsce poprzez dwa mechanizmy: niezależny lub zależny od limfocytów T. Pierwszy z mechanizmów związany jest ze stymulacją sekrecji cytokin przez lipopolisacharyd bakteryjny (LPS), kwas lipoteichojowy, peptydoglikany, bakteryjny DNA za pośrednictwem receptorów Toll-podobnych. Z kolei mechanizm zależny od komórek T oparty jest na wystąpieniu interakcji pomiędzy ligandem CD40L (na powierzchni komórek APC) a receptorem CD40 występującym na powierzchni limfocytów T (Sochocka M i Błach – Olszewska Z 2005).

IL-12 pełni istotną rolę w procesach związanych z odpowiedzią immunologiczną, ze względu na fakt posiadania zdolności modulowania odpowiedzi typu komórkowego oraz humoralnego. Wpływ tej interleukiny na komórkowy typ odpowiedzi immunologicznej wiąże się z nasileniem przez omawianą interleukinę cytotosycznych właściwości komórek NK, makrofagów, komórek dendrytycznych oraz wzmożenie wydzielania interferonu gamma (IFN γ). Nasilenie odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego ma miejsce w momencie braku IL-12. W wyniku tego obserwuje się wzrost proliferacji limfocytów B, a także indukcję programowanej śmierci limfocytów T (Watford et al. 2004).

IL-12 posiada przeciwstawne względem siebie aktywności. Pierwsza polega na pobudzaniu a druga na inhibicji wydzielania innych cząsteczek posiadających właściwości podobne lub odwrotne niż IL-12. Interleukina 18 (IL-18) oraz interferon gamma (IFN γ) powodują wzrost sekrecji wydzielania IL-12, natomiast IL-10, IL-11, IL-13 przyczyniają się do zahamowania jej wydzielania.

Udział IL-12 i IL-23 został opisany w procesach regulacji układu odpornościowego, jak również komórek efektorowych mózgu. IL-23 pełni kluczową rolę w procesie zapalnym mającym miejsce w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Rola IL-12 i IL-23 w patogenezie wielu chorób o charakterze prozapalnym nie budzi wątpliwości, ze względu na zdolność wiązania tych cytokin z receptorami a tym samym aktywację określonych szlaków sygnałowych. Rola ta została

potwierdzona w patogenezie takich chorób jak: łuszczyca, nieswoiste choroby zapalne jelit, stwardnieniu rozsianym, chorobach stawów obwodowych (Teng et al. 2015).

Interleukina 23 (IL-23) zbudowana jest z połączonych mostami disiarczkwymi dwóch podjednostek: p19 i p40. Podjednostka p40 jest wspólna dla IL-12 i IL-23.

Komórkami posiadającymi zdolność sekrecji wspomnianej interleukiny są: komórki dendrytyczne, limfocyty T, makrofagi. Cechą wspólną dla cytokin, w tym interleukin, jest ich konstytutywna, fizjologiczna sekrecja. Jednak nasilone wydzielanie IL-23 obserwuje się jako implikację odpowiedzi immunologicznej organizmu gospodarza na czynniki pochodzenia zarówno endogenne, jak i egzogenne. Mimo analogii w budowie IL-12 i IL-23, ta druga nie bierze udziału w procesie różnicowania limfocytów T do subpopulacji T_h . Wynika to z braku receptora dla IL-23 (IL-23R) na powierzchni populacji naiwnych limfocytów T, a tym samym wpływa to na niemożność uruchomienia ścieżek sygnałowych prowadzących do różnicowania się populacji limfocytów T. IL-23 uczestniczy w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, gdyż charakteryzuje się zdolnością oddziaływania na zróżnicowane limfocyty do populacji limfocytów T_{h17} . Na ich powierzchni stwierdza się występowanie receptora IL-23R, umożliwiając zarówno proliferację oraz stabilizację tej subpopulacji limfocytów. Sama IL-23 nie uczestniczy w różnicowaniu naiwnych limfocytów T do subpopulacji T_{h17} . Jednak współdziałanie z interleukiną 6 (IL-6) i transformującym czynnikiem wzrostu β (TGF β , *ang. trans forming growth factor β*) skutkuje różnicowaniem populacji limfocytów. Powstające limfocyty T_{h17} wykazują zdolność do sekrecji innych cytokin prozapalnych, w tym: IL-17, IL-1, IL-6, TNF- α , chemokin oraz nasilają występujący stan zapalny (Floss et al. 2015).

W szlaku sygnalizacji IL-23 można wskazać występowanie następujących składowych: kinaza Janus 2 (JAK2), kinaza tyrozynowa 2 (Tyk2), białka rodziny STAT - STAT3 i STAT4. Kinazy JAK2 oraz TYK2 ulegają ekspresji w większości komórek, białka STAT występują w obrębie cytoplazmy i w odniesieniu do ich budowy stwierdza się konserwatywność. Wiązanie IL-12, IL-23 z receptorem transmembranowym związane jest z fosforylacją, co koreluje z wynikającą z tego zjawiska aktywacją kinaz JAK. W kolejnym etapie dochodzi do fosforylacji białek STAT przez kinazy JAK, co w konsekwencji prowadzi do przejścia białek STAT na teren jądra komórkowego (Watford et al. 2004, Teng et al. 2015).

IL-12 wchodząc w interakcje z receptorem powoduje aktywację białka JAK2 oraz TYK2, co przekłada się na fosforylację białka STAT4. Efektem kaskady sygnalizacyjnej aktywowanej przez IL-12 jest wzrost wydzielanego interferonu gamma (IFN γ).

IL-23 aktywuje również szlak sygnałowy JAK/STAT, choć w przeważającym stopniu indukuje ekspresję STAT3, gdyż zainicjowanie ścieżki sygnałowej przez tę interleukinę powoduje nasilenie sekrecji interleukiny 17 (IL-17) oraz stabilizację subpopulacji T_{h17} limfocytów T pomocniczych (Watford et al. 2004, Teng et al. 2015).

Interleukiny 12 i 23 ze względu na posiadanie w swojej budowie wspólnej podjednostki będą omawiane wspólnie w kontekście łuszczycy.

Czynnikiem bezpośrednio wskazującym na istotny udział IL-12 i IL-23 w indukcji i rozwoju zmian obserwowanych w przebiegu choroby jest rekomendacja Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego do włączenia do leczenia biologicznego leku anty-IL12/23 (ustekinumab) u pacjentów spełniających określone i ściśle regulowane kryteria. Ustekinumab jest to lek wiążący się do wspólnej dla IL-12 i IL-23 podjednostkę p40, w wyniku czego niemożliwe staje się połączenie interleukin z receptorami i uruchomienie określonych ścieżek sygnałowych, w tym ścieżki JAK/STAT. Lek ten został dopuszczony do leczenia łuszczycy zwykłej u dorosłych w 2009 roku. Terapia w oparciu o ten lek posiada kilka zalet; do najważniejszych można zaliczyć: remisję objawów choroby, brak zmniejszenia skuteczności podczas kolejnych tur leczenia w porównaniu do pierwszego rzutu podawania leku. Skuteczność tego przeciwciała monoklonalnego jest na podobnym poziomie do inhibitorów TNF- α (Szepietowski i in 2014).

O roli wspomnianych interleukin w indukowaniu zmian prozapalnych (występujących też w łuszczycy) świadczy fakt prowadzenia przez różne zespoły badawcze analiz w zakresie roli zmian poziomu stężenia tych cytokin podczas różnych procesów patofizjologicznych, w tym zmian ich ekspresji w odpowiedzi na leczenie lekiem ustekinumab.

Jak wspomniano uprzednio, zainteresowanie analizowanymi interleukinami jest tak duże, że względu na fakt wprowadzenia do terapii leczniczych przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko wspólnej dla obu interleukin podjednostce p40. W badaniach prowadzonych przez Segal i in. pacjenci chorujący na stwardnienie rozsiane (SM) zostali podzieleni na pięć grup. Jedna z nich otrzymywała placebo, a czterem pozostałym aplikowano ustekinumab w różnych dawkach. Potencjał terapeutyczny leku został poddany ocenie po okresie 23 tygodni terapii w oparciu m.in. o techniki rezonansu magnetycznego. Porównując wyniki badań obrazowych osób otrzymujących ustekinumab z placebo nie stwierdzono występowania istotnych różnic w zakresie ognisk demielinizacyjnych, co wskazywałoby na brak terapeutycznego wpływu leku wykazującego zdolność wiązania się ze wspólną podjednostką dla IL-12 i IL-23. Badacze wskazywali, iż takie obserwacje powodowane są długotrwałym występowaniem zmian chorobowych o charakterze prozapalnym, podkreślając jednocześnie istotną funkcję i rolę IL-12 i IL-23 w początkowych etapach choroby demielinizacyjnej. Niewykluczony jest również wniosek dotyczący nikłych właściwości leku w kontekście przenikania bariery krew – mózg (Segal et al. 2008).

Interleukina 17 (IL-17) obejmuje 6 izoform: IL-17A (najlepiej scharakteryzowana), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (znana również jako IL-25) oraz IL-17F. Wspomniane izofomy uczestniczą w patogenezie wielu chorób, w tym: w łuszczycy, reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwardnieniu rozsianym, zeszywniającym zapaleniu stawów. IL-17A występuje w formie homodimeru lub w połączeniu z IL-17F jako heterodimer. Limfocyty T o fenotypie Th17 stanowią podstawowe źródło sekrecji wspomnianej interleukiny. Populacja Th17 limfocytów powstaje poprzez różnicowanie limfocytów naiwnych o fenotypie Th0 w co zaangażowana jest IL-23. Aktywacja ścieżek sygnałowych przez IL-17 możliwa jest dzięki oddziaływaniu wspomnianej cytokiny z właściwymi dla niej receptorami (AbuHilal i in. 2016, Amatya i in. 2017). Niniejsza zależność pomiędzy interleukinami podkreśla wzajemne powiązanie między nimi oraz istotną rolę w chorobach prozapalnych, w tym łuszczycy, gdzie na podstawie wspomnianych czynników zapalnych obserwuje się sieć wzajemnych powiązań i współzależności. Wskazuje to na złożoność aspektów molekularnych obserwowanych w łuszczycy.

Transmembranowy receptor dla IL-17 ulega ekspresji głównie na powierzchni komórek śródbłonna, fibroblastów, makrofagów i neutrofilii.

IL-17 oddziałując na keratynocyty wzmacnia sekrecję interleukiny 8 (IL-8), będącej ważnym czynnikiem chemotaktycznym neutrofilii. Ekspresja IL-17 wiąże się również ze zmianami profilu stężeń innych czynników, w tym: czynnika wzrostu kolonii granulocytów, czynnika wzrostu kolonii makrofagów, interleukiny 6 (IL-6) przez fibroblasty oraz komórki dendrytyczne, co z kolei sprzyja różnicowaniu limfocytów T pomocniczych w kierunku fenotypu Th17. Działanie IL-17 jest również powiązane z wpływem na inne procesy komórkowe, np. angiogenezę (AbuHilal i in. 2016, Amatya i in. 2017). Zważywszy na powyższe można opisać IL-17 jako cytokinę o właściwościach prodestrukcyjnych, ze względu na promowanie i nasilanie stanu zapalnego oraz różnicowanie limfocytów T w kierunku fenotypu Th17. Powyższe stwierdzenie znajduje potwierdzenie w innej właściwości IL-17, mianowicie zdolności do niszczenia macierzy pozakomórkowej.

IL-17 pełni istotną rolę w łuszczycy, co potwierdzają doniesienia z różnych ośrodków badawczych. W skórze łuszczycowo zmienionej zaobserwowano wzrost odsetka limfocytów T, neutrofilii zdolnych do sekrecji IL-17. Ponadto, porównując na poziomie mRNA stężenie IL-17A, IL-17C, IL-17F można było zaobserwować istotnie statystyczną wyższą ich ekspresję u osób chorych na łuszczycę w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednakże dla IL-17B i IL-17D stwierdzono mniejszą aktywność transkrypcyjną u osób z łuszczycą (Kirkham i in. 2013). Limfocyty Th17 odgrywają ponadto niezwykle istotną rolę w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Badania w których modelem badawczym były myszy pokazują, iż IL-17 i IL-21 biorą udział w procesie destrukcji stawów a u zwierząt z deficytem IL-17 nie został zaobserwowany rozwój choroby stawów (Owczarczyk - Saczonek i Placek 2014).

Do wywoływania określonych efektów biologicznych, IL-17 potrzebuje interakcji z receptorem, w wyniku czego dochodzi do aktywacji kaskad sygnalizacyjnych z udziałem jądrowego czynnika κ B (NF κ B) oraz kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK kinazy). Pomimo licznych doniesień na temat budowy, roli, funkcji oraz molekularnych efektów wywoływanych przez IL-17,

interleukiny tej nie ma w wystarczającym stopniu i zakresie wiedzy na temat ścieżek sygnałowych aktywowanych przez IL-17, choć zostało opisanych kilka jej składowych. Pierwszą jest czynnik TRAF6 (*ang. tumor necrosis factor receptor associated factor 6*) który współdziałając z ligazą ubikwityny E3 aktywuje NFκB oraz szlak MAPK kinaz.

Dane z piśmiennictwa podkreślające znaczenie roli IL-17 w łuszczycy spowodowały iż stała się ona kolejnym celem terapii personalizowanej, zorientowanej na cele molekularne.

Lekiem anty-IL17A jest w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne – secukinumab, należący do klasy IgG1/k, wytwarzany jest przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO). Stosowany jest do leczenia umiarkowanych i ciężkich przypadków łuszczycy plackowatej u pacjentów dorosłych. Lek podawany jest podskórnie w dawce 300 mg, początkowo według schematu 0, 1, 2, 3 tygodnie, a następnie zaczynając od 4 tygodnia w formie comiesięcznych dawek przypominających. Okres trwania terapii po którym rekomendowana jest kontrola efektów leczenia i podjęcie decyzji o dalszej kontynuacji lub zaniechaniu terapii wynosi 16 tygodni.

McInnes i in. analizowali 24-tygodniową skuteczność terapii anty – IL-17A (secukinumab) u pacjentów ze zdiagnozowaną stawową postacią łuszczycy. Materiał do badań stanowiła krew pobrana od 42 osób należących do grupy badanej (28 osób przyjmowało lek w dawce 10 mg/kg m.c., a 14 dostawało placebo). Krew do analizy została pobrana trzykrotnie: po 24 godzinach od podania dawki leku, a następnie po 8 i 15 dniach od podania dawki. W 22 dniu od momentu podania pierwszej dawki leku, pacjenci otrzymywali kolejną dawkę leku. Na podstawie prowadzonych obserwacji w oparciu m.in. o wskaźniki zaawansowania procesów zapalnych w obrębie stawów i skóry: DAS28 i PASI, badacze ci uznali za satysfakcjonujące zarówno odpowiedź chorych na leczenie, jak też bezpieczeństwo podawania leku (McInnes 2013).

Badając profil mikromacierzowy ekspresji genów u pacjentów leczonych secukinumabem w skórze zmienionej łuszczycowo obniżenie aktywności transkrypcyjnej następujących genów: *IL-12B*, *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-17*, *IL-21*, *IL-22*, co sugeruje skuteczność stosowanego leczenia (Kirkham i in. 2013). Wyniki tej analizy pokazują również użyteczność techniki mikromacierzy do monitorowania zmian profilu ekspresji genów. Wskazują również po raz kolejny na implikacje i ciąg zależności, sieci powiązań między cytokinami, budując złożone molekularne podłoże łuszczycy.

4. Podsumowanie

Łuszczyca, choroba charakteryzująca się zjawiskiem około ośmiokrotnie przyspieszonego rogowacenia naskórka jest dermatozą o złożonym podłożu molekularnym. Plejotropowość działania czynników prozapalnych wpływa na skomplikowanie choroby na poziomie molekularnym, co zdaje się znajdować odzwierciedlenie w różnych stopniach zaawansowania choroby oraz zmiennej wrażliwości odpowiedzi na leczenie.

Lepsze zrozumienie i poznanie zjawisk molekularnych, w które zaangażowany jest cały panel cytokin i aktywowanych przez nie ścieżek sygnałowych, będzie skutkowało możliwością opracowania nowych, skutecznych strategii terapeutycznych, ukierunkowanych na cele molekularne z uwzględnieniem zmienności osobniczej, w tym personalizacji leczenia.

5. Literatura

- Abuhilal M, Walsh S, Shear N (2016) The role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis and update on IL-17 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis . *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 20(6):509-516.
- Amatya N, Garg A V, Gaffen S L (2017) IL-17 Signaling: the Yin and the Yang. *Trends in immunology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.01.006>
- Floss DM, Schroder J, Franke M et al. (2015) Insights into IL-23 biology: from structure to function. *Cytokine and Growth Factor Reviews*; 26: 569- 578.
- Kirkham B, Kavanaugh A, Reich K (2013) Interleukin IL-17A a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriasis arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology* 141:133-142.

- Litvinov IV, Bizet AA, Binamer Y et al. (2011) CD109 release from the cell surface in human keratinocytes regulates TGF- β receptor expression, TGF- β signalling and STAT3 activation: relevance to psoriasis. *Experimental Dermatology* 20(8): 627-632.
- Manczinger M, Kemény L. (2013) Novel factors in the pathogenesis of psoriasis and potential drug candidates are found with systems biology approach. *PLoS One.* 8(11):e80751
- McInnes I, Sieper J, Braun J i in. (2013) Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin 17A monoclonal antibody in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase two proof-of-concept trial. *Clinical and epidemiological research* 73(2):1-9.
- Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Chodorowska G i wsp. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers.* 2013;35(6):625-31.
- Owczarczyk – Saczonek A, Placek W (2014) Łuszczycza jako choroba autoimmunologiczna. *Przegląd Dermatologiczny* 101:278-287.
- Segal BM, Constantinescu C.S., Raychaudhuri A. i in.(2008) Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebocontrolled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurology.* 7: 796-804.
- Sochocka M, Błach – Olszewska Z (2005) Mechanizmy wrodzonej odpowiedzi. *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej* 59: 250-258.
- Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G i in. (2014) Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Część druga: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegląd Dermatologiczny* 101:455-472.
- Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ et al. (2015) IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nature medicine* 21(7): 719-729.
- Trowbridge RM, Pittelkow MR (2014) Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *Journal of Drugs Dermatol.* ;13(2):111-118.
- Wang H, Peters T, Sindrilaru A et al. (2008) TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *Journal of Clinical Investigation* 118(7):2629-2639.
- Watford WT, Hissong BD, Bream JH et al. (2004), Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunological Reviews* 202: 139-156.
- Xing Fan, Sen Yang, Wei Huang et al (2008) Fine Mapping of the Psoriasis Susceptibility Locus *PSORS1* Supports HLA-C as the Susceptibility Gene in the Han Chinese Population. *PLOS Genetics* 4(3): e1000038. doi: 10.1371/journal.pgen.1000038.

2. Przegląd wybranych konwencjonalnych metod leczenia łuszczycy.

Review of conventional psoriasis treatments.

Kaźmierczak Agata⁽¹⁾, Grabarek Beniamin⁽¹⁾, Wcisło – Dziadecka Dominika⁽²⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Zakład Badań Strukturalnych Skóry, Katedra Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Agata Kaźmierczak: agata.kazmierczak@onet.com.pl

Słowa kluczowe: leczenie miejscowe, leczenie ogólne, łuszczyca, leki biologiczne, fotochemioterapia

Streszczenie

Łuszczyca jest niezakaźną chorobą o podłożu immunologicznym. Dotyczy 1-5% mieszkańców Europy. Przyczyn wystąpienia choroby doszukuje się wśród czynników genetycznych, immunologicznych środowiskowych, jednak dokładne źródło nie jest do końca poznane. W celu usunięcia łusek oraz normalizacji pracy keratynocytów dostępna jest dość duża ilość preparatów stosowanych miejscowo oraz ogólnie. Ponadto, stosowana jest również fotochemioterapia oraz w przypadku ciężkich postaci łuszczycy – leki biologiczne. Wśród preparatów działających miejscowo wyróżnić można: preparaty keratolityczne (kwas salicylowy, mocznik), ditranol, kortykosteroidy oraz pochodne witaminy D. Natomiast na leczenie ogólne składają się: metotreksat, antybiotyki, retinoidy oraz cyklosporyna A.

1. Wstęp

Jedną z najczęściej stwierdzanych chorób w gabinetach dermatologicznych jest łuszczyca. Definiuje się ją jako niezakaźną chorobę, występującą u 1-5% mieszkańców Europy. Choroba ta manifestuje się grudkowo-łuszczającymi zmianami w obrębie skóry. Etiologia choroby nie jest do końca znana, jednak jej przyczyn doszukuje się wśród czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych (Romańska-Gocka 2009).

W przebiegu łuszczycy odnotowuje się 8-krotne skrócenie cyklu komórkowego. Przejście komórek przez wszystkie warstwy naskórka do warstwy rogowej trwa zaledwie 3-4 dni. Ponadto, naskórek w porównaniu do naskórka osoby zdrowej ma objętość 4-6 razy większą (Griffiths i Barker 2007).

Patomechanizm łuszczycy związany jest z nadmierną proliferacją keratynocytów (komórek skóry), ich nieprawidłową proliferacją, jak również ze stanem zapalnym. Dużą rolę odgrywa również układ immunologiczny. Do indukcji proliferacji keratynocytów przyczyniają się limfocyty T, które będąc aktywne, wydzielają cytokiny. Wiele komórek nacieku zapalnego wytwarza czynnik martwicy nowotworów (TNF α), który powoduje pobudzenie limfocytów Th1 oraz różnicowanie limfocytów B (Romańska-Gocka 2009; Jullien 2006).

Klasyfikacja łuszczycy wyróżnia dwa jej rodzaje. Typ I związany jest z dziedziczeniem, a ujawnienie się choroby następuje zazwyczaj przed 40 r.ż. Ten rodzaj ściśle związany jest z antygenami zgodności tkankowej – HLA Cw6 oraz DR7. Natomiast typ II choroby nie koreluje z przypadkami zachorowalności w rodzinie, a wystąpienie zmian obserwuje się po 40 r.ż. Nasilenie zmian jest znacząco mniejsze aniżeli w przypadku typu I, a efekty terapeutyczne są lepiej i szybciej obserwowalne (Jullien i Barker 2006).

Za pierwotny, najbardziej charakterystyczny wykwit uznaje się czerwoną grudkę pokrytą srebrzystą łuską. Zmiany mogą przybierać formę pojedynczych wykwitów, jak również uogólnione zmiany. W zależności od postaci zmian wyróżnia się łuszczycę drobrogrudkową (kropelkową), pieniążkową, geograficzną, erytrodermię łuszczycową, łuszczycę krostkową dłoni i stóp oraz łuszczycę stawową (Maciejewska i in 2008).

Najbardziej charakterystycznymi miejscami wystąpienia zmian łuszczycowych na ciele są kolana oraz łokcie. Kolejnymi miejscami dość często zajmowanymi przez chorobę jest owłosiona

skóra głowy oraz paznokcie (Antosik i in. 2017; Barrea i in. 2016). Ponadto, łuszczyca często kojarzona jest z okolicami często narażonymi na nadmierną potliwość, czyli pachwinami, fałdami pod piersiami, pachami (Bergler-Czop 2017) (Sanchez Regana i in. 2008).

Łuszczyca jest chorobą negatywnie oddziałującą na życie i codzienne funkcjonowanie osób z nią się borykających. Utrudnia wykonywanie bieżących czynności, powoduje wśród pacjentów dyskomfort, zarówno fizyczny jak i psychiczny. Pacjenci czują wstyd, mają wrażenie odrzucenia przez środowisko społeczne. Powoduje to również zahamowania życia seksualnego oraz jego zaburzenia. Ponadto, w przypadku osób chorujących, często odnotowuje się zaburzenia na tle emocjonalnym o różnym nasileniu, co wiąże się dodatkowo z koniecznością leczenia psychiatrycznego oraz psychologicznego.

2. Opis zagadnienia

Zważywszy na czynniki etiopatogenezy zrozumiałe jest, że łuszczyca trwale wyleczyć się nie da. Normą są również częste nawroty choroby, po fazach wcześniejszej remisji. Wśród dostępnych metod leczenia wymienić można wiele schematów postępowania mającego na celu usunięcie łusek, poprawę przemian keratynocytów, normalizację reakcji immunologicznych. Głównymi celami zastosowanego leczenia powinno być doprowadzenie do ustąpienia zmian, zapobiegnięcie nawrotowi choroby oraz działań ubocznych, doprowadzenie do poprawy życia społecznego chorego (Romańska-Gocka 2009).

Wybór strategii postępowania oraz odpowiedniej linii terapeutycznej uzależniony jest od postaci klinicznej choroby; leczenie dobierane jest indywidualnie do pacjenta. Proces terapeutyczny powinien umożliwić kontrolowanie zlecającemu kurację postępów leczenia oraz zminimalizować, w jak największym stopniu, skutki uboczne zastosowanej kuracji (Szpietowski i Reich 2008).

Wyróżnić można dwa poziomy leczenia łuszczycy. Pierwszy opiera się na usunięciu zalegających łusek, w celu zwiększenia skuteczności zastosowanego leczenia zewnętrznego. W tym celu pomocne stają się preparaty keratolityczne. Najczęściej jest to mocznik oraz kwas salicylowy w stężeniach 5-10%. Leczenie miejscowe drugiego etapu polega na zastosowaniu leków wywołujących poprawę proliferacji komórek naskórka oraz niwelujących stan zapalny. W tym celu pomocne są m.in. analogi witaminy D3, tazaroten (Szpietowski i Reich 2008).

Wśród najczęściej stosowanych leków znajdują się kortykosteroidy, retinoidy, kwas salicylowy oraz analogi witaminy D3. Ponadto, pacjenci poddawani są fototerapii oraz kąpielom morskim i słonecznym, stanowiącym leczenie alternatywne (Zandra 2017).

W ostatnich latach coraz bardziej popularna staje się linia terapeutyczna oparta na lekach biologicznych. Jest to grupa leków, których substancje czynne stanowią białka z żywych komórek lub pochodzące z rekombinacji genetycznej DNA. Ten typ leczenia stosowany jest głównie u pacjentów z wysoko zaawansowaną postacią łuszczycy, również z objawami stawowymi (Huryń i in. 2007).

3. Przegląd literatury

Leczenie ogólne łuszczycy wskazane jest wówczas, gdy zmiany chorobowe zajmują ponad 25% powierzchni ciała pacjenta. Ponadto, ten typ terapii dedykowany jest osobom, które z powodu braku reakcji na leczenie miejscowe obciążone są psychicznie, nie mogą wykonywać swoich codziennych czynności, czy spełniać się zawodowo. Wśród metod leczenia ogólnego łuszczycy wymienić można wiele jej typów. Do najczęściej stosowanych należy fotochemioterapia (PUVA). Ten rodzaj terapii polega na naświetlaniu zmienionych chorobowo powierzchni promieniami UVA, po 2 godzinach od aplikacji fototoksycznych pochodnych furokumaryn. Wśród najczęściej stosowanych wymienia się: 5-metoksypsolaren oraz 8-metoksypsolaren. Aby osiągnąć sukces terapeutyczny konieczne jest przed rozpoczęciem leczenia określić podstawowe parametry, które mogłyby mieć wpływ na efekt leczenia. Przede wszystkim początkowa dawka promieniowania UVA uzależniona jest od fototypu skóry pacjenta. Fotochemioterapia dedykowana jest pacjentom z ciężką postacią łuszczycy.

Innym rodzajem terapii przy użyciu UVA są kąpiele PUVA. Ten rodzaj terapii PUVA stosowany jest od 1986 r. Jest to alternatywa dla terapii ogólnoustrojowej, która nie może być stosowana u pacjentów z różnych powodów. Metoda polega na kąpieli pacjenta w roztworze składającym się z psolarenu (15 ml 1% roztwór 8-metoksypsolarenu). Po kąpieli następuje naświetlanie pacjenta promieniami UVA. Zabieg trwa 30 minut, natomiast dla osiągnięcia efektów terapeutycznych, które z reguły pojawiają się po około 5-6 tygodniach, konieczne jest wykonanie serii zabiegów – 20.

Re-PUVA polega na jednoczesnym przyjmowaniu doustnie retinoidów oraz fotochemioterapii. Mechanizm działania tej metody polega na hamowaniu syntezy DNA w naskórku oraz normalizacji zaburzeń proliferacyjnych komórek naskórka. Należy zachować szczególną ostrożność, ze względu na możliwe działanie teratogenne retinoidów. Substancje te przyjmowane są przez 2-3 tygodnie, następnie po redukcji ich dawki przystępuje się do naświetlań (Radzińska i in 2015).

Według badań, najbezpieczniejszą formą naświetlania w terapii łuszczycy jest promieniowanie UVB 311. Mechanizm terapeutycznego działania promieni polega na hamującym oddziaływaniu naświetlań względem syntezy DNA. W wyniku opisanej reakcji dochodzi do zahamowania proliferacji komórek naskórka warstwy podstawnej oraz redukcji ich liczby. Ponadto, mowa jest również o pobudzeniu komórek T do samoistnej śmierci komórkowej (apoptozy). Należy zaznaczyć, że promieniowanie UVB (wąski zakres promieniowania) jest na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów (Boffa MJ 2005)

Kolejna strategia terapeutyczna polega na zastosowaniu cyklosporyny A. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu limfocytów T. Terapia z zastosowaniem cyklosporyny A przybiera dwie formy. Pierwsza z nich to terapia przerywana, tzw. krótka. Wówczas poleca się zastosować dawkę 2,5 mg/kg/d. Schemat terapeutyczny obejmuje 12 tygodni. W przypadku uzyskania oczekiwanego efektu, czyli ustąpienia zmian, lek można odstawić, bądź obniżyć dawkę o połowę. Drugi rodzaj schematu to terapia ciągła, której idea opiera się na nieprzerwanym stosowaniu leku przez okres 2 lat. Wówczas lek dodawany jest w dawce 3,5mg/kg/d (Bevley A i in 2008). Ponadto, dla spotęgowania i utrzymania efektów terapeutycznych, podczas stosowania cyklosporyny A, w obu przypadkach można dodatkowo stosować leczenie miejscowe. Ponadto, nie należy, a nawet wręcz przeciwnie jest, równoczesne stosowanie cyklosporyny A oraz leczenia światłem (fotochemioterapia). Tak jak w przypadku innego rodzaju leczenia, również w przypadku cyklosporyny A, konieczna jest opieka na pacjentem, polegająca na kontrolowaniu jego parametrów życiowych. Znane są toksyczne działania niepożądane leku (głównie nefrotoksyczne), w związku z czym należy mieć na uwadze ogólnie pojęte dobro pacjenta. Do przerywania leczenia zmuszeni będą pacjenci, których poziom kreatyniny jest podwyższony, co wynikać może z ów działania nefrotoksycznego. Należy mieć również na uwadze, że stosowanie leków immunosupresyjnych przez długi czas, powodować może choroby nowotworowe narządów wewnętrznych, również skóry. Pozostałe działania niepożądane w wyniku stosowania cyklosporyny A to m.in. bóle głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przerost dziąseł, rumień twarzy, czy objawy rzekomogrypowe. Wspomnieć należy o czynnikach eliminujących możliwość wdrożenia w schemat terapeutyczny cyklosporyny A: nowotwory, uszkodzenia wątroby, cukrzyca, alkoholizm, infekcji itd. (Bevley A i in 2008).

Metotreksat (MTX) jest to lek cytostatyczny, wykazujący działanie hamujące względem reduktazy dihydrofolianów. Jest dedykowany pacjentom z ciężką postacią łuszczycy. Według danych statystycznych, jest najczęściej stosowanym lekiem ogólnym w Europie. Lek najczęściej podawany jest doustnie w dawce 12,5mg raz na tydzień, jak również podskórnym. Ponadto, stosując metotreksat zaleca się suplementację kwasem foliowym. Wśród działań niepożądanych leku wymienia się aplazję szpiku, uszkodzenie nerek, marskość wątroby. Również w tym przypadku, podczas zastosowanego leczenia kontrola parametrów życiowych pacjentów (enzymy wątrobowe, parametry krwi, czynność nerek) jest konieczna (van de Kerkhof PC 2006).

Retinoidy stosowane w leczeniu łuszczycy to analogi witaminy A pochodzenia syntetycznego. Stosowane są w przypadku łuszczycy zwykłej, krostkowej, stawowej oraz erytrodemii łuszczycowej. Ich celem jest przywrócenie oraz normalizacja procesu rogowacenia naskórka.

Retinoidy są grupą leków cieszącą się dużą skutecznością działania, jednak pomimo tego mogą wystąpić działania niepożądane, wśród których wymienia się nadmierną suchość skóry i błon śluzowych oraz osłabienie włosów, jak również kruchość i łamliwość paznokci. Nie do rzadkości należą również zaburzenia gospodarki lipidowej. Należy pamiętać również o możliwym działaniu teratogennym retinoidów, w związku z czym przed doбором odpowiedniej strategii terapeutycznej lekarz powinien przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentką pod względem ewentualnej ciąży. Ponadto, kwestią niezwykle ważną podczas kuracji retinoidowej jest konieczność stosowania odpowiednio dobranej antykoncepcji. (Wolska H 2005, Brzezińska-Wcisło 2004).

Najnowszą strategią terapeutyczną jest leczenie biologiczne. Po ten typ leczenia sięga się w przypadku, gdy pozostałe terapie nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. Przewagą leków biologicznych nad pozostałymi lekami jest ich wysoka skuteczność. Są to białka pochodzące z żywych komórek, bądź pozyskiwane są na drodze rekombinacji genetycznej; wykazują działanie farmakologiczne. Można je podzielić na trzy grupy: przeciwciała monoklonalne (MCA), białka fuzyjne (FP) oraz rekombinowane białka ludzkie. Przeciwciała monoklonalne oddziałują względem cytokin prozapalnych oraz cząsteczek adhezyjnym. W tej grupie wyróżniamy takie leki jak: infliksimab, efalizumab oraz adalimumab. Białka fuzyjne pochodzą od różnych białek, które stanowią połączenie ludzkiego białka i toksyny, bądź te przypominające przeciwciała monoklonalne humanizowane. Tu najbardziej charakterystycznym lekiem jest etanercept. Natomiast, rekombinowane białka ludzkie stanowią kopie prawidłowych białek ludzkich. Leki biologiczne przyjmuje się dożylnie bądź podskórnym. Przyjęło się, że leki te są bezpieczne, jednak wśród działań niepożądanych najczęściej wymienia się odczyn w miejscu iniekcji, zapalenie nerwu wzrokowego, reakcje nadwrażliwości, objawy neurologiczne, gruźlicę (Purzycka-Bohdan 2016).

Do grupy leków biologicznych, coraz częściej stosowanych, zalicza się również inhibitory interleukin. Jednym z takich leków jest ustekinumab. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne. Ustekinumab wiąże się z podjednostką białkową cytokin (interleukin 12 oraz 23). Mechanizm jego działania polega na hamowaniu aktywności tychże interleukin, poprzez uniemożliwienie ich wiązania z receptorem białkowym obecnym na powierzchni komórek układu odpornościowego. Działanie kliniczne obserwowane w terapii łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów obserwowane jest w wyniku przerywania szlaków cytokin Th1 oraz Th17 (Teng MW i in 2015). Ponadto, ważną rolę w patomechanizmie choroby odrywa również interleukina 17 (IL-17). W ostatnich latach zostały dopuszczone do obrotu trzy leki biologiczne, którego mechanizm działania opiera się na blokowaniu IL-17. Są to: secukinamab, iksekizumab, brodalumab. Secukinamab jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne, podczas gdy iksekizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne. Leki te bezpośrednio wiążą się z IL-17, powstały kompleks uniemożliwia dalsze połączenie z interleukiny z odpowiadającym jej receptorem. Brodalumab, natomiast, to ludzkie przeciwciało monoklonalne które skierowane jest przeciwko receptorowi IL-17. Cały czas trwają badania kliniczne potwierdzające skuteczność oraz bezpieczeństwo tych preparatów (Hohenberger i in. 2017).

Ważny aspekt w terapii łuszczycy stanowi odpowiednia dieta. Według badań istnieje zależność między stanem błony śluzowej żołądka a nasileniem objawów skórnych. Wiadome jest, że nie ma szczególnych zaleceń żywieniowych dla pacjentów z łuszczycą, jednak dowiedziono, że modyfikacja nawyków przynosi poprawę stanu dermatozy. Zaleca się, aby osoby chorujące unikały mięsa czerwonego, stroniły od alkoholu, w tym również wina. Unikać należy również podrobów, tłuszczów o pochodzeniu zwierzęcym, niezalecane są również produkty oraz żywność wysoko przetworzona. Zaleca się natomiast spożywanie dużej ilości warzyw, owoców. Wybierane produkty żywnościowe obfitować powinny w witaminę C, flawonoidy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe. W związku z tym, poleca się: ryby morskie, zwłaszcza łososia, makrelę, śledzia (Antosik i in 2017).

4. Podsumowanie

Łuszczycą stanowi jednostkę chorobową o podłożu autoimmunologicznym. Biorąc pod uwagę jej genetyczne źródło nie istnieje strategia terapeutyczna umożliwiająca całkowite jej wyleczenie. Obecnie wymienia się wiele metod leczenia łuszczycy; wśród których wyróżnia się te miejscowe oraz ogólne. Podstawowym celem zastosowanej terapii jest usunięcie pojawiających się

łusek, czyli uzyskanie działania keratolitycznego. W związku z tym w pierwszym etapie zaleca się stosowanie preparatów na bazie kwasu salicylowego oraz mocznika. Ponadto, analogi witaminy D, dziegcie, kortykosteroidy, czy retinoidy również przynoszą oczekiwane rezultaty terapeutyczne. Dodatkowo, dość często stosowanymi praktykami są naświetlania. W przypadku ciężkich postaci choroby, u pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz z objawami stawowymi dedykowane są nowej generacji leki biologiczne.

Przeprowadzane badania kliniczne nad nowymi trendami w leczeniu łuszczycy (głównie w przypadku leczenia biologicznego) mają na celu dowiedzenie skuteczności oraz bezpieczeństwa tychże substancji. W wyniku stosowania preparatów oczekuje się poprawy stanu klinicznego pacjentów, a co za tym idzie poprawy jakości ich życia.

5. Literatura

- Antosik i in (2017) Rola diety i żywienia w leczeniu łuszczycy. *Hygeia Public Health* 52(2) 131-137.
- Barrea L i in. (2016) Environmental Risk Factors in Psoriasis. The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health* 13(7) 743
- Bergler-Czop (2017) Najnowsze zasady leczenia łuszczycy. *Dermatol. Dyp.* 8(1) 15-23.
- Bevley i in (2008) Konsensus ekspertów: czas na zmianę sposobu w jaki zaleca się pacjentom stosowanie miesięcznych kortykosteroidów. *Dermatologia* 3 10-15.
- Boffa MF (2005) Metotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *JEADV* 19 196-202.
- Brzezińska-Weisło L I in. (2004) *Wiad. Lek.* 57:1/2 63-69.
- Griffiths CE, Barker JN (2007) Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 21 263-271.
- Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR (2017) Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat* 31 1-6.
- Huryń A i in. (2007) Rola leków biologicznych w dermatologii. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 53(2) 8-13.
- Jullien D (2006) *JEADV* 20(2) 10-23.
- Jullien D, Barker JN (2006) Genetics of psoriasis. *JEADV* 20(2) 42-51.
- Maciejewska A i in. Łuszczyca kropelkowata – odrębności kliniczno-patogenetyczne. *Przegląd Dermatologiczny* 3 329-333.
- Purzycka-Bohdan i in (2016) Leczenie łuszczycy u dzieci. *Dermatologia po dyplomie* 7(5) 25-30.
- Radzimińska A i in. Promieniowanie ultrafioletowe w leczeniu łuszczycy – przegląd badań. *Journal of Health Sciences* 553-567.
- Romańska-Gocka K (2009) Farmakoterapia łuszczycy. *Farm Pol* 65(9), 647-654.
- Sanchez Regana M i in (2008) Nail psoriasis: a combined treatment with 8% clobetasol nail lacquer and tacalcitol ointment. *JEADV* 22 963-969.
- Szpietowski J, Reich A (2008) Leczenie chorób skóry I chorób przenoszonych drogą płciową *PZWL* 2008.
- Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ et al. (2015) IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nature medicine* 21(7): 719-729.
- Wolska H (2005) Łuszczyca [w:] *Dermatologia w praktyce*, *PZWL* 123-133.
- van de Kerkhof PC (2006) Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *JEADV* 20 639-650.
- Zandra C Felix Garza i in (2017) Dynamiczny model przewidywania leczenia łuszczycy przy użyciu świata niebieskiego. *Dermatologia Estetyczna* 19(2) 128-134.

3. Wpływ promieniowania UV na procesy kancerogenezy w obrębie skóry

The influence of UV radiation on skin carcinogenic processes

Paulina Musiał⁽¹⁾, Marta Hełka⁽¹⁾, Mateusz Stojko⁽²⁾⁽³⁾, Klaudia Mucek⁽¹⁾, Aleksandra Moździerz⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Toksykologii i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Jerzy Stojko jstojko@sum.edu.pl

Streszczenie

Promieniowanie ultrafioletowe to promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali od 400 do 40 nm, którego głównym źródłem jest słońce. Ze względu na długość fali, właściwości fizyczne oraz biologiczne zostało ono podzielone na 3 rodzaje: UVA, UVB oraz UVC.

Promieniowanie UV wpływa na organizm ludzki w dwojaki sposób. Jest ono niezbędne w syntezie witaminy D3 biorącej udział w metabolizmie wapnia oraz regulującej procesy wzrostu komórek w wielu tkankach i narządach. Nadmierna ekspozycja na to promieniowanie wiąże się jednak bezpośrednio z procesem kancerogenezy. Organem, na który promieniowanie to ma największy wpływ oraz na którym skutki są najlepiej dostrzegalne jest skóra.

UV powoduje uszkodzenie DNA komórek naskórka, produkcję reaktywnych form tlenu oraz uszkodzenie włókien kolagenowych i elastynowych, a także naczyń krwionośnych. Wszystkie te procesy powodują, że skutki oddziaływania promieniowania na skórę widoczne są nie tylko bezpośrednio po dłuższej ekspozycji na ten czynnik, ale również przyczyniają się do uszkodzeń, które widoczne będą po wielu latach. Do odległych efektów oddziaływania zalicza się fotostarzenie (ang. Photoaging).

Promieniowanie UVB zalicza się do głównych czynników powstawania nowotworów skóry. Związane jest to z m.in. z uszkodzeniem DNA które bezpośrednio przyczynia się do zapoczątkowania procesu kancerogenezy. Skutkuje to powstaniem licznych mutacji prowadzących do aktywacji onkogenów i uszkodzenia genów supresorowych. Mutacja w obrębie genu białka p53 wiązana jest bezpośrednio z procesem nowotworzenia. Nadmierna ekspozycja na działanie światła ultrafioletowego powoduje powstanie oporności na apoptozę, co jest głównym elementem procesu fotokancerogenezy. Mniej mutagenne promieniowanie UVA przyczynia się do tego procesu pośrednio, ponieważ poprzez wnikanie w głąb skóry powoduje powstanie reaktywnych form tlenu takich jak tlen atomowy, nadtlenek wodoru czy anion nadtlenkowy. Działają one destrukcyjnie na DNA oraz błony komórkowe co w konsekwencji prowadzi do powstania istotnych w procesie kancerogenezy mutacji.

1. Wstęp

Najważniejszym organem ludzkiego ciała ze względu na mnogość pełnionych funkcji oraz wielkość jest skóra. Ogólną powierzchnię, jako organu osłaniającego i pokrywającego ustrój człowieka, szacuje się na około 1,5 - 2 m². Stanowi ona bezpośrednią barierę oddzielającą organizm od środowiska zewnętrznego, czyli czynników zewnętrznych – mechanicznych, chemicznych, fizycznych czy bakterii, ale także bierze udział w termoregulacji, melanogenezie, regulacji gospodarki wodno - elektrolitowej, a także odbiera bodźce i absorbuje niektóre związki chemiczne. Biorąc pod uwagę jak ważną rolę stanowi ona w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania ludzkiego organizmu, doniesienia epidemiologów zdają się być niepokojące - w ostatnich latach coraz częściej zwracają oni uwagę na zwiększającą się ilość zachorowań na nowotwory skóry. Najbardziej alarmujące są doniesienia o tempie wzrostu zachorowań w populacji o jasnej karnacji. Specjaliści oceniają, że jest to jedno z największych zagrożeń dla życia i zdrowia publicznego na świecie.

Szczególnie narażeni są mieszkańcy Australii, gdzie 81% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów dotyczy właśnie skóry. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za wzrost ilości zachorowań w przeciągu ostatniego dziesięciolecia jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe pochodzące ze słońca. Ma ona silny związek ze zwiększoną aktywnością ludzi na świeżym powietrzu, zmianami w sposobie ubioru, a przede wszystkim jest konsekwencją zwiększającej się dziury ozonowej (Dmochowska-Bowszyc 2010, Queen 2017)

2. Opis zagadnienia

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest promieniowaniem elektromagnetycznym o długości fali w zakresie od 100 nm do 400 nm. Jego źródłami są słońce oraz źródła sztuczne. Ze względu na różne właściwości biologiczne promieniowanie to dzieli się na trzy podstawowe grupy, ze względu na zakres fali - UVA, UVB oraz UVC. Ziemska atmosfera pochłania całkowicie wyłącznie promieniowanie UVC, w znacznym stopniu UVB, natomiast promieniowanie o najdłuższych falach – UVA, praktycznie w całości dociera do Ziemi i nie jest pochłaniane przez cząsteczki ozonu i tlen. Jest ono odpowiedzialne za fotostarzenie oraz przyczynia się do reakcji fotoalergiczynek. Promieniowanie ultrafioletowe A mieszczące się w zakresie od 320 nm do 400 nm dzieli się dodatkowo na dwie grupy UVA-1 oraz UVA-2. Podział ten wynika z różnicy w wywoływanych na skórze efektach. UVA-1 jest promieniowaniem ultrafioletowym o najdłuższym zakresie fal - od 340 nm do 400 nm. Wnika ono najgłębiej w skórę, ale jest ono mniej rakotwórcze niż UVA-1 i działa na skórę w podobny sposób co UVB wykazując bardziej szkodliwe efekty. Jego natężenie w ciągu dnia jest stale i niezależne od pogody.

Promieniowanie ultrafioletowe B jest najbardziej szkodliwym dla naszej skóry promieniowaniem. Powoduje powstanie rumienia i odpowiada za poparzenia słoneczne oraz pigmentację. Ekspozycja na jego działanie jest głównym czynnikiem predysponującym do wystąpienia nowotworów skóry.

Promieniowanie ultrafioletowe C dociera do Ziemi w niewielkim stopniu jednak bardzo szybko powoduje powstawanie rumienia, a także podrażnienie spojówki oraz rogówki. Ze względu na swoje właściwości jest wykorzystywane głównie w sterylizacji.

1. Przegląd literatury

Fotostarzenie

Fotostarzenie jest przewlekłym i długotrwałym procesem, którego skutki nie są zauważalne w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Decydujące znaczenie w przebiegu tego procesu ma promieniowanie UVA, którego natężenie jest niezmiennie przez cały rok. Częsta ekspozycja na UV prowadzi do powstawania widocznych zmian skórnych, których nasilenie jest zależne od fototypu skóry oraz dawki promieniowania. Osoby z fototypem I (blada, biała skóra, często występujące piegi, niebieskie lub zielone, lub piwne oczy, włosy blond lub rude, zawsze ulega oparzeniom i trudno się opala) są w większym stopniu narażone na skutki fotostarzenia niż osoby np. z fototypem IV (brązowa skóra, rzadko ulega oparzeniom, łatwo i mocno się opala) czy fototypem V (ciemnobrązowa lub czarna skóra, nigdy nie ulega oparzeniom, zawsze mocno się opala). W obrębie naskórka dochodzi do pogrubienia warstwy rogowej, pojawienia się licznych teleangiektazji, wybroczyn, zmarszczek oraz głębokich bruzd. Może dojść również do przerostu gruczołów łojowych i powstawania dużych zaskórników. Promienie UV hamują wytwarzanie kolagenu, jednocześnie pobudzając produkcję enzymów odpowiedzialnych za jego rozkład – metaloproteinaz. Prowadzi to do utraty jędrności skóry i ścięnięcia skóry właściwej. Pod wpływem UV na skórze pojawiają się liczne zmiany barwnikowe, takie jak: przebarwienia, piegi, rogowacenie słoneczne (Rys. 1, Rys. 2.), plamy soczewicowate oraz brodawki łojotokowe. Zmiany te najczęściej umiejscawiają się na głowie, twarzy oraz grzbietach rąk i dłoni, ze względu na najczęstsze ekspozycje tych obszarów ciała na

promieniowanie słoneczne (Dmochowska-Bowszyc 2010, Jabłońska i Chorzelski 2002, Wolnicka – Głubisz i Płonka 2007, Fitzpatrick 1998).



Rys. 1. Rogowacenie słoneczne (keratosis actinica). Liczne ogniska rogowacenia na czole (Jabłońska i Chorzelski 2002).



Rys. 2. Ogniska rogowacenia słonecznego. W obrębie IV palca transformacja nowotworowa (Jabłońska i Chorzelski 2002).

Proces kancerogenezy

Promieniowanie ultrafioletowe oddziałuje na wielu płaszczyznach i na wiele różnych sposobów. Mechanizm kancerogenezy opiera się głównie na powielaniu i akumulacji błędów w materiale genetycznym bez wyłapania ich przez mechanizmy kontrolujące wzrost i różnicowanie komórek. Działanie genotoksyczne UVB wynika głównie z pochłaniania energii przez DNA, natomiast UVB uszkadza komórki za pośrednictwem reaktywnych form tlenu. Zakłada się, że największe znaczenie w procesie kancerogenezy mają mutacje w obrębie protoonkogenów oraz genów supresorowych. Nie bez znaczenia są także mutacje dotyczące naprawy uszkodzeń w DNA, a więc genów kontrolujących apoptozę czy też genów związanych z angiogenezą. Innymi, niemniej ważnymi genami, których mutacja zapoczątkować może transformację nowotworową są geny

cytokin, immunoglobulin i układu ludzkich antygenów, leukocytów oraz geny. regulujące adhezję komórkową (Wolnicka – Głubisz i Płonka 2007, Fitzpatrick 1998, Rhein i Fluhr 2013, Adamski i Kaszuba 2010, Wołowiec i Dadej 2003).

Dimeryzacja

Działanie genotoksyczne UVB wynika głównie z pochłaniania energii przez DNA. Maksimum absorpcji w przypadku DNA mieści się w zakresie od 245 nm do 290 nm, a więc najsilniej mutagenne jest światło UVC. Do mutacji dochodzi najczęściej w regionie w którym występuje 5-metylocytozyna i są to tak zwane miejsca gorące. W wyniku działania promieniowania ultrafioletowego dochodzi do powstania cyklobutylowych dimerów pirymidynowych (CPDs – cyclobutane pyrimidine dimers). Aż 10-krotnie więcej CPDs powstaje przy fali o większej długości. Najczęściej połączenie to tworzone jest przez dwie sąsiadujące ze sobą tymidyny, ale występują także inne kombinacje takie jak: 5'-CT-3' > 5'-TC-3' > 5'-CC-3'. Rzadsze natomiast jest powstawanie dimerów między purynami - między sąsiadującymi adeninami, adenozyną lub tymidyną. Ich połączenia nie są tak istotne jak pirymidyn i pomija się ich rolę w procesie mutagenyzy. Fotoprodukty pirymidynowe łączą się za pomocą wiązania kowalencyjnego między atomami węgla C5 i C6. W konsekwencji powstałe nukleotydy są pomijane podczas replikacji zmodyfikowanej nici. Oprócz CPDs powstają także inne fotoprodukty - pirymidyno (6-4) pirymidynowe (6,4-PP – pyrimidine (6-4) pyrimidone photoproducts), które połączone są ze sobą wiązaniem kowalencyjnym między 4 i 6 atomem węgla sąsiadujących ze sobą pirymidyn. Najczęstsze połączenie tworzy tymina i cytozyna. Badania wskazują, że to połączenie oraz połączenie cytozyna - cytozyna są najbardziej mutagenne oraz są najmniej skutecznie naprawiane w porównaniu z 6,4 - PP. CPDs oraz 6,4-PP przypisuje się także związek z wysoce specyficzną tandemową tranzycją zasad CC-TT oraz tranzycji C-T w miejscu występowania dwóch zasad pirymidynowych. Mutacje te nazywane są mianem „odcisk palca pozostawiony przez promieniowanie UV” (UVR fingerprint) (Ferenc, Pacholczyk i in. 2014).

Immunosupresja

Główną przyczyną zapoczątkowania procesów patologicznych w obrębie skóry jest duży spadek liczby oraz aktywności komórek Langerhansa. Te komórki dendrytyczne znajdują się w naskórku i odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego poprzez stymulację limfocytów, fagocytozę wirusów i innych cząsteczek oraz pochłanianie i przetwarzanie antygenów bakteryjnych. UVA powoduje migrację komórek z naskórka do węzłów chłonnych. Prowadzi to do zmniejszenia ich ilości w skórze co skutkuje zahamowaniem reakcji nadwrażliwości kontaktowej. Najważniejszym związkiem chemicznym biorącym udział w immunosupresji indukowanej promieniowaniem ultrafioletowym jest kwas urokainowy, który znajduje się głównie w naskórku. Jego forma trans odpowiedzialna jest za absorpcję promieniowania w obrębie skóry. W wyniku działania promieniowania ultrafioletowego dochodzi do fotoizomeryzacji i przekształcenia w izomer cis, który nie wykazuje podobnych właściwości oraz prawdopodobnie indukuje wydzielanie czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), który bezpośrednio zaburza czynność komórek Langerhansa (Wołowiec i Dadej 2003, Rhein i Fluhr 2013, Wojnicka-Głubisz i Smejda 2010).

Reaktywne formy tlenu

Promieniowanie ultrafioletowe wpływa także pośrednio na proces nowotworzenia poprzez reaktywne formy tlenu (RFT). Coraz częściej wspomina się o większym niż do tej pory sądzono udziale UVA, które jest absorbowane przez endogenne substancje fotouczulające takie jak melaniny, flawiny i porfiryny, co prowadzi do powstawania tlenu atomowego, nadtlenku wodoru czy anionu nadtlenowego. Reaktywne formy tlenu zwiększają ekspresję niektórych protoonkogenów oraz uszkadzają DNA (Wołowiec i Dadej 2003).

Kadheryny

Fotoprotektorem obecnym w skórze jest melanina, która jest naturalnym czynnikiem ochrony przed promieniowaniem UV. Jej obecność w keratynocytach uwarunkowana jest jej transportem z melanocytów. Prawidłowe funkcjonowanie połączenia pomiędzy tymi dwoma komórkami w istotny sposób wpływa na utrzymanie DNA w stanie nienaruszonym. Za połączenie komórek w tym przypadku odpowiada głównie kadheryna E. Promieniowanie UVB powoduje obniżenie ekspresji kadheryny E i zaburzenie komunikacji między keranocytami a melanocytami. Zmniejszenie, brak lub obecność niefunkcjonalnego białka stanowi pierwszy etap transformacji nowotworowej (Olbryt 2013).

Porotoonkogeny

Promieniowanie UVB przyczynia się do powstawania mutacji genów, które regulują różnicowanie i wzrost komórek, to jest protoonkogenów. W wyniku mutacji protoonkogeny ulegają uaktywnieniu i przekształcają się w onkogeny i antyonkogeny, czyli geny supresorowe transformacji nowotworowej, wśród których najważniejszą rolę posiada gen p53. Białko p53 pełni podstawową rolę w mechanizmach zapobiegających transformacji nowotworowej komórek skóry. Poprzez uszkodzenie DNA dochodzi do aktywacji białka p53 oraz zatrzymania cyklu komórkowego. Białko to ulega fosforylacji, a następnie translokacji do jądra komórkowego w celu naprawy uszkodzonego DNA. Jeżeli DNA nie zostanie naprawione, uruchamia się proces apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki, w celu uniknięcia transformacji nowotworowej. Nadmierna ekspozycja na UV uniemożliwia procesy naprawy DNA, prowadząc tym samym do indukcji mutacji genu p53. Komórki naskórka z mutacjami w obrębie tego genu posiadają większą możliwość proliferacji, ponieważ są bardziej odporne na śmierć komórki. Oporność na apoptozę jest zatem głównym elementem procesu fotokancerogenezy. Mutacje w obrębie genu p53 występują w 20% przypadków czerniaka, w prawie 50% przypadków raka podstawnocomórkowego oraz w ponad 90% przypadków raka kolczystokomórkowego, a także obecne są w zmianach przednowotworowych, np. w przypadku rogowacenia dostłonecznego. Zmiany w obrębie genu białka p53 wykazano w stanach przednowotworowych skóry oraz w komórkach skóry które nie ulegają apoptozie po ekspozycji na promieniowanie UV. Jego nagromadzenie w komórce nasila ekspresję genu proopiomelanocortyny (POMC) i genów kodujących cytokiny prozapalne. W wyniku cięcia proteolitycznego POMC powstaje m.in hormon stymulujący melanocyty MSH (melanocyte stimulating hormone – MSH), który pobudza biosyntezę melaniny, różnicowanie melanocytów oraz transport melanosomów do keranocytów za pośrednictwem receptora melanokortyny 1 (MC1R). Powoduje to powstanie opalenizny która stanowi reakcję obronną organizmów i udowadnia że światło ultrafioletowe powoduje uszkodzenia DNA komórek skóry (Wołowicz i Dadej 2003, Rhein i Fluhr 2013, Pacholczyk, Ferenc i in. 2014).

Korzystny wpływ promieniowania ultrafioletowego

Poza negatywnym wpływem promieniowania ultrafioletowego na organizm człowieka, jest ono także niezbędne do jego prawidłowego funkcjonowania, jeśli korzysta się z niego w sposób przemyślany i z zachowaniem środków ostrożności. Przebywanie na słońcu nie tylko poprawia nastrój, ale wpływa również na aktywność i samopoczucie. Do korzystnych efektów działania promieni UVB należy przede wszystkim synteza witaminy D3. Bierze ona udział w metabolizmie wapnia, reguluje procesy wzrostu komórek w wielu tkankach i narządach oraz chroni przed nieprawidłowym podziałem komórek, szczególnie w obrębie sutka i jelita grubego, ograniczając tym samym rozwój nowotworów. Dodatkowo promieniowanie UVB zwiększa odporność skóry na działanie kolejnych dawek promieniowania ultrafioletowego. Ma to związek ze zwiększeniem produkcji melaniny, która jest naturalnym filtrem przeciwsłonecznym występującym w skórze oraz posiada właściwości przeciwutleniające. Korzyści płynące ze stosowania światła UV wykorzystano przy leczeniu takich dermatoz jak: łuszczyca, bielactwo, liszaj płaski lub atopowe zapalenie skóry (Węgrowska i Milecka 2011)

3. Podsumowanie

Promieniowanie ultrafioletowe może mieć zarówno pozytywny jak i negatywny wpływ na organizm człowieka. Nadmierna ekspozycja na UV sprzyja powstawaniu ostrych i przewlekłych stanów chorobowych dotyczących przede wszystkim skóry, natomiast korzystnym efektem działania promieniowania ultrafioletowego jest synteza witaminy D3. Pomimo pozytywnych aspektów działania promieniowania słonecznego należy z niego korzystać w umiarkowany sposób i zabezpieczać się przed jego niekorzystnym działaniem poprzez stosowanie filtrów przeciwsłonecznych, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków działania promieniowania UV. Jednym z głównych czynników indukujących powstawanie nowotworów skóry, poprzez uszkodzanie DNA, jest promieniowanie UVB. Mniej mutagenne promieniowanie UVA przyczynia się do tego procesu pośrednio - poprzez wnikanie w głąb skóry indukuje powstanie reaktywnych form tlenu, które działają destrukcyjnie na DNA oraz błony komórkowe co w konsekwencji prowadzi do powstania istotnych w procesie kancerogenezy mutacji. Promieniowanie UVC jest całkowicie pochłaniane przez warstwę ozonową, przez co praktycznie nie jest szkodliwe dla zdrowia człowieka.

4. Literatura

- Adamski Z, Kaszuba A (2010) Dermatologia dla kosmetologów. [W:] Kaszuba A., Halbina A., Kaszuba Bartkowiak K. Czerniak złośliwy – Melanoma malignum. Wrocław: Elsevier Urban&Partner: 314-320.
- Dmochowska-Bowszyc M (2010) Działanie promieniowania ultrafioletowego na skórę. Ostre i przewlekłe uszkodzenia posłoneczne. *Homines Hominibus* 6: 29-42.
- Ferenc T, Pacholczyk M, Czernicki J (2014) Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UV) na organizm człowieka. Część II: Mutagenne działanie promieniowania UV i naprawa uszkodzeń DNA. *Acta Balneologica TOM LVI*, Nr. 2 (136): 82-87
- Fitzpatrick T.B (1988) The validity and practicality of sun – reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*. 124: 869-871.
- Jabłońska S, Chorzeński T (2002) Choroby skóry dla studentów medycyny i lekarzy. Warszawa: PZWL: 194-200, 376-377, 387-402
- Olbryt M (2013) Rola mikrośrodowiska nowotworowego w powstaniu i progresji czerniaka skóry. *Postępy Hig Med. Dosw (online)* 67: 413-432 <http://www.phmd.pl/api/files/view/29114.pdf> [dostęp z dnia 11.12.2017]
- Pacholczyk M, Ferenc T, Czernicki J (2014) Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego na organizm człowieka Część I: Charakterystyka wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych promieniowania UV. *Acta Balneologica TOM LVI*, Nr. 1 (135): 20-26 <http://actabalneologica.pl/wp-content/uploads/2015/01/ab-2014-1-3.pdf> [Dostęp z dnia 11.12.2017]
- Queen L (2017) Skin cancer: causes, prevention and treatment. <http://digitalcommons.liberty.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1702&context=honors> [dostęp z dnia 11.12.2017]
- Rhein L.D, Fluhr J.W (2013) Starzenie skóry. Aktualne strategie terapeutyczne. [W:] Rhein L.D., PhD, Gripp A., BS. Filtry przeciwsłoneczne: profilaktyka w fotouszkodzeniu i przedwczesnym starzeniu. Wrocław: MedPharm: 115-178.
- Węgłowska J, Milewska A (2011) Pozytywne i negatywne skutki promieniowania słonecznego. *Postępy kosmetologii*: 93-97.
- Wolnicka-Głubisz A, Płonka P.M (2007) Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry. *Współczesna Onkologia* 11(9): 419-429
- Wolnicka-Głubisz A, Smejda M (2010) Mechanizmy związane z immunosupresją indukowaną promieniowaniem UVA. *Alergia Astma Immunologia* 15(1): 26-34.
- Wołowicz J, Dadej I (2003) Rola UVA w patologii skóry. *Postępy dermatologii i alergologii* 20(1): 170-175.

4. Ocena kliniczna skuteczności terapeutycznej maści propolisowej w terapii trudno gojących się ran

The effectiveness of propolis ointment in difficult to heal wounds treatment

Paulina Musiał⁽¹⁾, Marta Hełka⁽¹⁾, Mateusz Stojko⁽²⁾⁽³⁾, Karolina Pala⁽¹⁾, Aleksandra Moździerz⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Toksykologii i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Jerzy Stojko jstojko@sum.edu.pl

Streszczenie

Współczesna medycyna, pomimo dostępności szerokiej gamy leczniczych preparatów syntetycznych, coraz częściej sięga do substancji pochodzenia naturalnego i coraz bardziej świadomie i umiejętnie wykorzystuje ich potencjał. Jedną z grup substancji pochodzenia naturalnego, cieszących się coraz większym zainteresowaniem, są produkty pochodzenia pszczelego - apiterapeutyki. Związki te, poza bardzo szerokim zastosowaniem w codziennej suplementacji, są coraz częściej stosowane w terapii trudno gojących się ran, ze szczególnym uwzględnieniem odleżyn i ran oparzeniowych. Wśród apiterapeutyków stosowanych w tego typu terapiach, najczęściej stosowane są miód, pszczeli pyłek kwiatowy oraz propolis.

Do badań zostały wykorzystane 2 świny rasy Biała Zwisłoucha, o masie ciała około 50 kg i wieku 16 tygodni. Eksperyment trwał 25 dni i polegał na obserwacji procesu gojenia i ocenie makroskopowej ran oparzeniowych, które zostały wykonane zgodnie z założeniami standardowego modelu Hoekstra. W grupie badanej każdego dnia, 2 razy dziennie rany zaopatrywano maściami propolisowymi o stężeniach 3% oraz 5%. Kontrole stanowiły rany zaopatrywane Argosulfanem - złotym standardem w leczeniu oparzeń oraz rany zaopatrywane solą fizjologiczną.

Na skutek przeprowadzonych obserwacji klinicznych wyciągnięto następujące wnioski: zastosowany apiterapeutyk usprawnił procesy naprawcze w obrębie rany oparzeniowej oraz wykazano większą skuteczność reparacyjno - regeneracyjną badanego preparatu w stosunku do rutynowo stosowanego kremu Argosulfan. Nie zaobserwowano żadnych objawów niepożądanych.

1. Wstęp

Oparzeniem nazywane są wszelkiego rodzaju zmiany zapalne jak i martwicze, występujące w obrębie powłok i tkanek organizmu powstające na skutek oddziaływania różnego rodzaju energii, najczęściej cieplnej, rzadziej zdarzają się oparzenia chemiczne, popromienne czy elektryczne. Rany oparzeniowe, które dotyczą tylko naskórka zaliczane są do oparzeń powierzchniowych, natomiast oparzenia głębokie obejmują naskórek i skórę właściwą. Najczęściej stosowany jest podział oparzeń pod względem ich ciężkości, uwzględniający głębokość oparzenia oraz jego rozległość. Wyróżnia się cztery stopnie głębokości oparzenia (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014; Strużyna 2006; Zawadzki 2006):

- I stopnia - oparzenia tego typu obejmują wyłącznie powierzchniową warstwę skóry, może towarzyszyć im zaczerwienienie lub tkliwość w obrębie oparzonego miejsca. Proces gojenia się rany oparzeniowej pierwszego stopnia trwa zwykle od 5 do 10 dni i nie prowadzi do powstawania blizn. Przykładem oparzenia I stopnia może być oparzenie słoneczne (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014; Zawadzki 2006).
- II stopnia (niepełnej grubości) - dotyczą głębszych warstw skóry, struktury znajdujące się w głębszych warstwach takie jak mieszki włosowe czy gruczoły potowe nie ulegają uszkodzeniu. Zwykle powstaje rumień lub zaczerwienienie marmurkowane. Cechą charakterystyczną są pęcherze wypełnione surowiczym przesiękiem oraz odczucie silnego

bólu w miejscu oparzenia. Proces gojenia się rany uzależniony jest od rozległości oparzenia oraz ewentualnego zakażenia i zwykle trwa od 15 do 30 dni (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014; Zawadzki 2006).

- III stopnia (pełnej grubości) - obejmują naskórek, skórę właściwą i tkankę podskórną. Dochodzi do rozwoju martwicy tkankowej, skóra w miejscu poparzenia może stać się twarda, przezroczysta lub zwęglona, a obszary dotknięte oparzeniem są pozbawione czucia. Na skutek uszkodzenia receptorów bólowych nie dochodzi do odczuwania bólu (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014; Zawadzki 2006).
- IV stopnia - ten typ oparzeń obejmuje skórę oraz struktury mięśniowe i kostne. Powstają zazwyczaj na skutek bezpośrednich urazów prądem elektrycznym. Wymaga zastosowania leczenia skojarzonego: hiperbarii tlenowej, zabiegów amputacyjnych, miejscowej terapii podciśnieniem, a także rozległych rekonstrukcji plastycznych (Zawadzki 2006; Glik i in. 2014).

Należy pamiętać o tym, że ocena głębokości rany oparzeniowej może być utrudniona, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku dni od momentu wystąpienia urazu. Z tego powodu taka ocena powinna być powtarzana kilkakrotnie w różnym czasie od oparzenia. Innym istotnym parametrem jest powierzchnia powłok ciała objętych poparzeniem. Przy ocenie rozległości oparzenia najczęściej wykorzystuje się regułę dziewiątek Wallace'a zgodnie, z którą poszczególnym obszarom ciała przypisuje się powierzchnię 9% lub wielokrotność, a całkowita powierzchnia ciała wynosi 100% (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014; Strużyna 2006).

Inną metodą pozwalającą na ocenę rozległości oparzenia może być reguła dłoni, która zakłada, że cała dłoń wraz ze złączonymi palcami osoby poparzonej stanowi 1 % powierzchni jej ciała (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014).

Klasyfikacja ran oparzeniowych pod względem klinicznym, zakłada występowanie oparzeń lekkich, średnich i ciężkich. W oparzeniach lekkich powierzchnia rany oparzeniowej nie przekracza 15% oparzenia pierwszego i drugiego stopnia lub 5% w przypadku oparzenia trzeciego stopnia. Do oparzeń średnich zaliczane są takie oparzenia, w których powierzchnia oparzenia nie przekracza 30% w przypadku oparzeń pierwszego i drugiego stopnia lub 15% w oparzeniach trzeciego stopnia. Oparzenia klasyfikowane jako średnie mogą powodować u poszkodowanego pacjenta uogólnioną reakcję organizmu przebiegającą w postaci wstrząsu. Do oparzeń ciężkich zaliczane są oparzenia takich obszarów ciała jak: drogi oddechowe, ręce, stopy, krocze, oparzenia twarzy oraz uszu, a także rany oparzeniowe, których powierzchnia przekracza 30% w przypadku oparzeń pierwszego i drugiego stopnia, oraz 15% oparzeń trzeciego stopnia. Zarówno oparzenia średnie jak i ciężkie prowadzą do niebezpiecznych dla zdrowia pacjenta następstw i zmian w organizmie, które określane są jako choroba oparzeniowa (Konopka i Szymańska-Pomorska 2014).

W porównaniu z innymi urazami rana oparzeniowa jest szczególnym typem uszkodzenia skóry i charakteryzuje się odmienną biologią i patofizjologią. Proces uzupełniania ubytków skóry, wynikających z oparzenia, może przybierać formę regeneracji w wyniku, której dochodzi do odtworzenia pierwotnej struktury tkanki lub formę gojenia, która polega na powstawaniu w miejscu ubytku niepełnowartościowej tkanki - blizny. Miejscowe leczenie rany oparzeniowej uzależnione jest głównie od jej głębokości i powinno być przeprowadzone tak, aby procesy regeneracji naskórka miały przewagę nad procesem gojenia się przez bliznowacenie (Kaźmierski i in. 2006).

Czynniki oparzeniowe prowadzą do uszkodzenia skóry co wiąże się z możliwością wystąpienia jednego z najważniejszych powikłań rany oparzeniowej jakim jest jej miejscowe zakażenie. Skutkiem uszkodzenia skóry pod wpływem działania czynnika oparzeniowego jest zachwianie równowagi mikrobiologicznej w obrębie rany oparzeniowej, w wyniku aktywności drobnoustrojów endogennych oraz egzogennych. Każda rana oparzeniowa w początkowym okresie jest raną zanieczyszczoną, później dochodzi do jej kolonizacji, przy czym zostaje zachowana równowaga mikrobiologiczna pomiędzy organizmem człowieka, a drobnoustrojami i nie dochodzi do wystąpienia objawów zakażenia. Jeżeli jednak zaistnieją odpowiednie warunki, które będą sprzyjały niekontrolowanemu rozmnażaniu drobnoustrojów, które do tej pory tylko kolonizowały ranę może dojść do rozwoju pełnoobjawowego zakażenia (Kaźmierski i in. 2006).

W dzisiejszych czasach leczenie rany oparzeniowej polega m.in. na chirurgicznym usunięciu tkanek, które zostały objęte obszarem martwicy, podawaniu pacjentowi odpowiednich płynów, a także ochronie rany przed zakażeniem drobnoustrojami. Rozwój zakażenia w obrębie rany oparzeniowej jest zjawiskiem tak powszechnym, że został uznany za główne powikłanie choroby oparzeniowej. Przenikanie dużej liczby, szybko namnażających się drobnoustrojów do głębiej położonych tkanek może spowodować rozwój posocznicy, uważanej za podstawową przyczynę zgonów w oparzeniach. Miejscowa profilaktyka rany oparzeniowej polega na zastosowaniu różnego rodzaju środków antyseptycznych i odpowiednio dobranych antybiotyków. Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w obrębie miejsca oparzenia nie zawsze gwarantuje jego odpowiednią czystość i sterylność. Właśnie dlatego tak istotny jest dobór odpowiedniego i efektywnego sposobu zapobiegania zakażeniom rany oparzeniowej (Sikorski i in. 2003; Kabała-Dzik et al. 2004).

W miejscowej profilaktyce zapobiegania zakażeniom rany oparzeniowej znalazły zastosowanie środki, zawierające w swoim składzie srebro, którego właściwości przeciwdrobnoustrojowe wykorzystuje się w medycynie już od wielu lat. Bardzo często stosowane są środki, które stanowią połączenia srebra z aktywnym sulfonamidem. Przykładem takiego preparatu jest Argosulfan w skład którego wchodzi sól srebrowa sulfatiazolu oraz Dermazyna (substancja czynna - sól srebrowa sulfadiazyny - SSD). Złożoność mechanizmu działania soli srebrowej sulfadiazyny warunkuje jej szeroki zakres działania przeciwdrobnoustrojowego względem różnego rodzaju patogenów. Należy pamiętać o tym, że obok korzystnego działania soli srebrowej sulfadiazyny, wynikającego z szerokiej aktywności przeciwdrobnoustrojowej tego związku, stosowanie preparatów zawierających w swoim składzie SSD niesie ze sobą ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych, które mogą prowadzić do rozwoju srebrycy. Wykazano również, że sól srebrowa sulfadiazyny może utrudniać proces gojenia się rany oparzeniowej na skutek wydłużenia fazy reepitelializacji, a także powoduje zmniejszenie wytrzymałości mechanicznej nowopowstającej tkanki w wyniku cytotoksycznego działania względem fibroblastów skóry (Każmierski i in. 2006; Olczyk i in. 2007; Sikorski i in. 2003).

Propolis jest lepka, roślinną substancją żywiczną powstającą z żywic zebranych z pączków i młodych pędów drzew liściastych oraz szczelin w korze drzew liściastych i iglastych, do których dodawany jest воск i wydzielina gruczołów gardzieliowych i żuwaczkowych pszczoł. Propolis, nazywany inaczej kitem pszczelim, jest produktem zebrany i przetworzony przez pszczoły. Poza żywicami i woskiem stanowiącymi odpowiednio około 50% i 30% składu propolisu, wśród najważniejszych składników propolisu wyróżniane są także: olejki eteryczne (10%), pyłek kwiatowy (5%), składniki organiczne (5%). W Polsce podobnie jak w innych krajach Europy Wschodniej i Środkowej propolis pochodzi głównie z pączków topoli czarnej (*Populus nigra*), oraz z pączków brzozy (*Betula*), olchy (*Alnus*), sosny (*Pinus*) i wierzby (*Salix*), co sprawia, że został on zakwalifikowany do propolisu typu topoli. Związki czynne zawarte w propolisie mogą stanowić nawet 70%, natomiast zawartości związków polifenolowych i flawonoidów osiągają odpowiednio do 58% i 20%. Pomimo różnic składu propolisu pochodzącego z różnych stref geograficznych świata, a co za tym idzie różnic w aktywności biologicznej, zawsze wykazuje on aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, antyoksydacyjną, przeciwgrzybiczą, przeciwmiażdżycową, przeciwzapalną, przeciwproliferacyjną oraz proapoptotyczną. W związku z różnicami w składzie, niektóre odmiany mogą charakteryzować się większą aktywnością przeciwproliferacyjną, proapoptotyczną, przeciwzapalną, jak i również regeneracyjno-reperacyjną, estrogenną, a nawet znieczulającą oraz kardioprotekcyjną i hepatoprotekcyjną. Ze względu na tak szerokie spektrum działania ważne jest badanie poszczególnych próbek propolisu w celu sprawdzenia jego właściwości leczniczych. Rzadko stosowany jest surowy propolis, ponieważ do celów leczniczych, dietetycznych i kosmetycznych stosowany jest zagęszczony etanolowy ekstrakt propolisu (EEP), uzyskiwany na drodze ekstrakcji 70% etanolem (Kurek-Górecka et al. 2014; Olczyk et al. 2007; Kędzia i Hołderna-Kędzia 1991; Khalil 2006; De Castro 2001).

1. Materiał i metody

Badania zostały wykonane w Centrum Medycyny Doświadczalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego po uzyskaniu akceptacji Lokalnej Komisji Bioetycznej. Eksperyment został wykonany

przez pracowników i studentów należących do Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Toksykologii i Bioanalizy Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Do badań eksperymentalnych zostały wykorzystane 2 świnie rasy Biała Zwiśloucha, o masie ciała około 50 kg i wieku 16 tygodni. Zarówno w okresie przystosowawczym i doświadczalnym przebywały w standardowych warunkach zoohigienicznych oraz karmione były pełnowartościową mieszanką paszową.

25-dniowe doświadczenie polegało na obserwacji i pobieraniu wycinków z ran oparzeniowych, które zostały wykonane według założeń standardowego modelu Hoekstra, zgodnego z Holenderskim Prawem Badań na Zwierzętach oraz protokołem doświadczalnym Komitetu Dobroczyńności przy Uniwersytecie w Amsterdamie.

Wszystkie zabiegi inwazyjne wykonywano w znieczuleniu ogólnym.

Do premedykacji zastosowano chlorowoderek ketaminy w dawce 3mg/kg m.c. (preparat Bioketan) i chlorowoderek ksylazyny w dawce 1mg/kg m.c. (preparat Xylapan). W celu całkowitej anestezji używano soli sodowej tiopentalu w dawce 5 mg/kg m.c. (preparat Tiopental). Dla przedłużenia działania przeciwbólowego podawano Novalgin.

U każdego zwierzęcia biorącego udział w doświadczeniu wykonano 18 ran oparzeniowych skóry, wielkości 1,5 cm x 3 cm w równych odstępach po dwóch stronach kręgosłupa. W celu uzyskania rany oparzeniowej na 10 sekund przykładano mosiężny klocek o wymiarach rany i wadze 10 dag, rozgrzany do 170°C.

Łącznie uzyskano 36 ran oparzeniowych, które zostały podzielone na następujące grupy:

- świnia nr 1- grupa kontrolna K:
 - Podgrupa kontrolna K1 - 9 ran oparzeniowych zlokalizowanych po lewej stronie grzbietu, przemywanych dwa razy dziennie 0,9% roztworem NaCl,
 - Podgrupa kontrolna K2 - 9 ran oparzeniowych zlokalizowanych po prawej stronie grzbietu, zaopatrywanych dwa razy dziennie Argosulfanem,
- świnia nr 2- grupa doświadczalna D:
 - Podgrupa doświadczalna D1 - 9 ran oparzeniowych zlokalizowanych po lewej stronie grzbietu, zaopatrywanych dwa razy dziennie 3% maścią propolisową,
 - Podgrupa doświadczalna D2 - 9 ran oparzeniowych zlokalizowanych po prawej stronie grzbietu, zaopatrywanych dwa razy dziennie 5% maścią propolisową.

Kliniczna obserwacja zwierząt, które zostały poddane doświadczeniu rozpoczęła się 72 godziny przed wykonaniem ran oparzeniowych i trwała aż do całkowitego wygojenia. Obserwacje dotyczyły klinicznej oceny procesu gojenia się ran oparzeniowych. Ocena wykonanych ran oparzeniowych obejmowała: wygląd i wielkość rany, wygląd skóry znajdującej się w otoczeniu rany, proces powstawania ziarniny oraz rozwoju strupa, pojawienie się wysięku i jego charakter oraz proces formowania się blizny. Środki przeciwbólowe podawane zwierzętom w trakcie zabiegu jak i w jego kolejnych dobach, pozwoliły na wyeliminowanie odczucia bólu. Przeprowadzony zabieg nie wpłynął w żaden sposób na normalną aktywność psychomotoryczną i apetyt zwierząt. Ponadto, u zwierząt nie zaobserwowano żadnych objawów cierpienia wynikających z zadanych ran. Przeprowadzona analiza porównawcza pozwoliła na kliniczną ocenę skuteczności terapeutycznej preparatów zawierających w swoim składzie propolis w porównaniu do grupy kontrolnej.

Makroskopowej oceny procesów gojenia ran dokonano w 0, 5, 10, 15, 20 oraz 25 dobie trwania eksperymentu.

2. Wyniki i dyskusja

Przedstawione w Tabeli 1. wyniki wskazują na to, że przebieg procesu gojenia się ran oparzeniowych może się znacznie różnić w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu. Rany oparzeniowe, przemywane 0,9% roztworem NaCl, pokryte były wysuszonym, łatwo pękającym strupem, który nie chronił rany przed wnikaniem patogenów. Dopiero w 14 dobie zaobserwowano pojawienie się tkanki ziarninowej, będącej pierwszą oznaką gojenia się rany. Blizna, która powstała w 25 dobie doświadczenia posiadała taki sam rozmiar jak rana oparzeniowa. W przypadku ran leczonych przy pomocy preparatu Argosulfan, zaobserwowano obrzęk i zaczerwienienie okolicy

przyrannej. Rany oparzeniowe były suche i popękane. W tym przypadku również dopiero w 14 dobie można było zaobserwować pojawienie się ziarniny świadczącej o rozpoczęciu procesu gojenia się rany. W przypadku ran oparzeniowych z grupy doświadczalnej różnice w obrazie makroskopowym widoczne były już w 5 dobie eksperymentu. Rany były pokryte elastycznymi i cienkimi strupami, które bardzo dobrze przylegały do powierzchni. Tego typu strupy stanowią bardzo dobrą barierę mechaniczną i zapewniają leżącym poniżej tkankom odpowiednią ochronę przed drobnoustrojami. Skóra znajdująca się w okolicy przyrannej, w porównaniu do grupy kontrolnej, charakteryzowała się znacznie mniejszym obrzękiem i zaczerwienieniem. W 20 dobie rany były już całkowicie wynaskórkowane, a okolica przyranna nie wykazywała już żadnych oznak toczącego się procesu zapalnego. Ponadto, doszło do wyraźnego zmniejszenia się powierzchni ran.

Tab. 1. Porównanie zaobserwowanych zmian makroskopowych.

Doba eksperymentu	Grupa kontrolna		Grupa doświadczalna	
	0,9% roztwór NaCl	Argosulfan	3% maść propolisowa	5% maść propolisowa
0	Obraz kliniczny ran oparzeniowych identyczny we wszystkich podgrupach – zaobserwowano zmiany martwicze, którym towarzyszył stan zapalny z dużą ilością wysięku.			
5	Rany oparzeniowe pokryte cienkimi, pękającymi strupami, tkanka okolicy przyrannej z oznakami stanu zapalnego, zmniejszenie wysięku.		Rany oparzeniowe pokryte elastycznym strupem, pod którym widoczna jest ziarnina, zmniejszenie stanu zapalnego tkanek okolic przyrannej.	
10	Rany oparzeniowe pokryte wysuszonym, popękanym strupem, pod którym widoczna jest ziarnina, tkanka okolicy przyrannej z oznakami stanu zapalnego.		Rany oparzeniowe pokryte miękkim, elastycznym strupem, pod którym widoczna jest różowa ziarnina, zaobserwowano rozpoczęcie procesu naskórkowania.	
15			Rany oparzeniowe są całkowicie wynaskórkowane, ich powierzchnia uległa zmniejszeniu.	
20	Rany pokryte grubym, popękanym strupem, ich powierzchnia nie uległa zmniejszeniu.	Rany pokryte blizną, ich powierzchnia nie uległa zmniejszeniu.	Rany oparzeniowe są całkowicie wygojone, ich powierzchnia uległa zmniejszeniu, brak oznak stanu zapalnego w tkance przyrannej.	
25	Rany pokryte zlokalizowanymi w środkowej części suchymi strupami, widoczny czerwono zabarwiony naskórek, informujący o procesie powstawania i dojrzewania blizny.		Rany oparzeniowe pokryte gładkim i lśniącym nabłonkiem, ich powierzchnia zmniejszyła się do wielkości 1x1 cm.	

Liczne badania kliniczne wykazały, że rany oparzeniowe zaliczane są do urazów skóry stosunkowo często leczonych przy pomocy preparatów opartych na bazie propolisu. Jednym z pierwszych naukowców, który docenił unikalne właściwości maści propolisowej w terapii oparzeń, był rosyjski chirurg - Demecki. W opublikowanej w 1977 roku pracy wykorzystał on maść propolisową w leczeniu ran oparzeniowych II stopnia, których powierzchnia wahała się od 3 do 180 cm. Badania wykazały, że zastosowany preparat szybko oczyścił rany z martwych tkanek i pozwolił na zmniejszenie odczuwanego przez pacjenta bólu. Ponadto, preparat pozwolił na ochronę rany przed zakażeniem patogenami. Zaobserwowano również, że propolis przyspieszył proces ziarninowania i nabłonkowania rany. Cennych informacji dotyczących zastosowania propolisu w terapii oparzeń

dostarczyły badania przeprowadzone przez Atjasowa i wsp. (1987). Z przeprowadzonych badań klinicznych wynikało, że maści o stężeniu 20% i 30% charakteryzowały się działaniem drażniącym, natomiast 5% i 10% okazały się znacznie mniej skuteczne. Okazało się, że maść propolisowa wykazuje działanie miejscowo znieczulające, dzięki czemu zdejmowanie opatrunków było znacznie mniej bolesne dla pacjentów, a podczas ich ściągania nie dochodziło do uszkodzenia tkanki ziarninowej, co jest szczególnie istotne w początkowym okresie po przeszczepieniu płatów skóry. Zastosowanie maści propolisowej, w okresie przygotowującym ranę oparzeniową do przeszczepu, pozwoliło na skrócenie czasu pomiędzy operacjami oraz sprzyjało lepszemu gojeniu się przeszczepionych płatów skóry. Problemem oparzeń i nowoczesnych form terapii tego typu schorzeń skóry zajmował się również Pachamow. Wykazano, że maść propolisowa z dodatkiem 0,1% chlorku cetylopirydynowego wykazuje silne działanie przeciwdrobnoustrojowe, powoduje przyspieszenie procesów ziarninowania i epitelializacji. Po zastosowaniu maści propolisowej rany stawały się różowe, jędrne i nie wykazywały tendencji do krwawienia. Zaobserwowano również, że opatrunki nasączone maścią propolisową łatwo odchodziły od powierzchni ran, dzięki czemu podczas ich odrywania nie dochodziło do uszkodzeń ziarniny. Badania przeprowadzone przez brazylijskich klinicystów dowiodły, że propolis może być z powodzeniem wykorzystywany w terapii oparzeń II stopnia. U wszystkich pacjentów, których rany oparzeniowe były leczone przy pomocy kremu propolisowego liczba drobnoustrojów zmniejszyła się znacznie szybciej w porównaniu do ran oparzeniowych leczonych solą srebrową sulfadiazyny. Podobne efekty zaobserwowano również w przypadku stanu zapalnego, procesu ziarninowania oraz zablizniania ran (Kędzia i Hołderna-Kędzia 2007).

Przedstawione powyżej opracowania pozwalają na stwierdzenie, że stosowanie w miejscowej terapii ran oparzeniowych preparatów zawierających propolis jest bardzo korzystne. Przyspiesza on proces ziarninowania, prowadzi do szybszej epitelializacji oraz bliznowacenia rany, oraz może być stosowany jako leczenie alternatywne w sytuacjach, kiedy dotychczasowa terapia nie przyniosła zadowalających rezultatów.

3. Wnioski

Przeprowadzone doświadczenie pozwoliło na potwierdzenie przydatności terapeutycznej maści propolisowej o stężeniach 3% i 5% w miejscowej terapii ran oparzeniowych. Oba stężenia zastosowanej substancji aktywnej wykazały bardzo podobny, korzystny wpływ na procesy gojenia. Wykorzystany w badaniu klinicznym apiterapeutyk, w porównaniu do preparatów zastosowanych w grupie kontrolnej: Argosulfanu i soli fizjologicznej, spowodował szybsze wygojenie się ran oparzeniowych. Ponadto, propolis znacznie przyspieszył rozpoczęcie procesu powstawania blizny w odniesieniu do grup kontrolnych. Zaobserwowano również, że powstające blizny prezentowały dużo bardziej korzystny efekt kosmetyczny- blizny powstałe w procesie gojenia z zastosowaniem maści propolisowych pozbawione były cech przerostowych i oszpecających.

4. Literatura

- De Castro SL (2001) Propolis: Biological and pharmacological activities. *Ann Rev Biomed Sci* 3: 49-83.
- Glik J, Kawecki M, Nowak M i in. (2014) Postępowanie przedszpitalne w przypadkach oparzeń - wskazówki dla zespołów ratowniczych. *Na ratunek* 2: 34-44.
- Kabała – Dzik A, Szaflarska-Stojko E, Wojtyczka R et al. (2004) Efficiency assessment of antimicrobial activity of honey-balm on experimental burn wounds. *Bull Vet Inst Puławy* 48 (2): 109-112.
- Każmierski M, Mańkowski P, Jankowski A i in. (2006) Zastosowanie opatrunków ze srebrem w leczeniu ran oparzeniowych. *Zakażenia* 6(4): 123-131.
- Kędzia B, Hołderna-Kędzia E (1991) Chemical composition of propolis in nowadays researches. *Herba Pol* 38: 95-107.
- Kędzia B, Hołderna-Kędzia E (2007) Próby stosowania propolisu w leczeniu ran, oparzeń i odleżyn. *Pasieka* 1/2007: 40.

- Kędzia B, Hołderna-Kędzia E (2007) Próby stosowania propolisu w leczeniu ran, oparzeń i odleżyn cz. II. *Pasieka* 2/2007: 46.
- Khalil ML (2006) Biological activity of bee propolis In health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 22-31.
- Konopka K, Szymańska-Pomorska G (2014) Rany oparzeniowe. Cz. 1 Przeszczepy skóry jako metoda leczenia ran oparzeniowych. *Kosmetologia estetyczna* 3(2): 128-130.
- Kurek-Górecka A, Rzepecka-Stojko A, Górecki M, et al. (2014) Structure and Antioxidant Activity of Polyphenols Derived from Propolis. *Molecules* 19 (1): 78-101
- Olczyk P, Komosińska-Vassev K, Olczyk K (2007) Propolis-chemical composition, properties and application. *Farm Pol* 63: 1102-1107.
- Olczyk P, Wojtyczka R, Stojko J i in. (2007) Porównanie przeciwbakteryjnej aktywności soli srebrowej sulfadiazyny i maści propolisowej w gojeniu doświadczalnych ran oparzeniowych. *Farmaceutyczny przegląd naukowy* (6): 36-43.
- Sikorski J, Słowiński K, Kuźlan-Pawlaczyk M (2003) Metody rozpoznawania i leczenia zakażonych ran oparzeniowych. *Zakażenia* (3): 31-36.
- Strużyna J (2006) Wczesne leczenie oparzeń. Warszawa: PZWL (15), 17-18, 50-55.
- Zawadzki A (2006) Medycyna ratunkowa i katastrof. Warszawa: PZWL: 102-103.

5. Miejsce terapii fotodynamicznej w dermatologii onkologicznej

The place of photodynamic therapy in oncological dermatology

Stanisław Kwiatkowski, Beata Joanna Osiecka

Katedra i Zakład Patomorfologii, Pracownia Diagnostyki i Terapii Fotodynamicznej,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Stanisław Kwiatkowski: stkwiatak@gmail.com

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna , fotouczulacze, nowotwory skóry

Streszczenie

Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* - PDT) jest nowoczesną i nieinwazyjną metodą światłoterapii zarówno schorzeń nienowotworowych, jak i onkologicznych. Stosowana jest z powodzeniem w wielu dyscyplinach medycznych, m.in.: dermatologii, onkologii, ginekologii, czy urologii. Mechanizm terapii oparty jest na współdziałaniu trzech składowych: światła o określonej długości fali, fotouczulacza oraz tlenu. Wzbudzenie zakumulowanego w tkance patologicznej fotosensybilizatora doprowadza do jej zniszczenia na drodze apoptozy lub nekrozy. W dermatologii PDT znalazła zastosowanie w leczeniu raków *in situ* (*ca in situ*), jak i nowotworów niemelanocytowych. Szczególnie dobre efekty uzyskuje się w leczeniu powierzchownych raków skóry typu podstawnokomórkowego (BCC). Efektywność leczenia i doskonałe efekty kosmetyczne akceptowane przez pacjentów, stanowią zachętę do dalszych badań nad rozwojem terapii fotodynamicznej.

1. Wstęp

Terapia fotodynamiczna (PDT - *photodynamic therapy*) jest nowoczesną i nieinwazyjną formą leczenia zmian zarówno nienowotworowych, jak też nowotworów różnych typów i w różnej lokalizacji. Dobre wyniki terapeutyczne oraz możliwość równoległego stosowania PDT z innymi standardowymi metodami leczenia sprawiają, że znajduje ona coraz szersze zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny. Metoda ta zyskuje dużą popularność również w dermatologii - m.in. ze względu na łatwość miejscowej aplikacji w warunkach ambulatoryjnych oraz bardzo dobre efekty kosmetyczne po zabiegu. Spektrum zastosowania PDT w gabinecie dermatologicznym jest szerokie i sięga od zwalczania trądziku pospolitego i brodawek zwykłych, po zmiany przednowotworowe i wczesne postaci raków niemelanocytowych - przede wszystkim raka podstawnokomórkowego (BCC - *basal cell carcinoma*) oraz raka kolczystokomórkowego skóry (SCC), w których leczeniu rola terapii fotodynamicznej jest szczególnie podkreślana. (Agostinis i in. 2011) Spośród innych konwencjonalnych form leczenia nowotworów skóry, PDT zdobywa coraz ważniejszą pozycję jako metoda skuteczna i dobrze akceptowana przez pacjentów.

Celem poniższej pracy jest przedstawienie zasady działania terapii fotodynamicznej, najczęściej stosowanych fotouczulaczy i źródeł światła oraz zastosowania PDT w leczeniu onkologicznych zmian dermatologicznych.

2. Historia terapii fotodynamicznej

Korzeni współczesnej terapii fotodynamicznej należy szukać w starożytnych metodach światłolecznictwa. (Daniell i Hill 1991) Nawet cywilizacje starożytnego Egiptu, Indii oraz Chin stosowały światło słoneczne w leczeniu różnych chorób skóry – łuszczycy, świađu, a nawet guzów skórnych. Wykorzystywano światło słoneczne, jako podstawowy czynnik leczniczy lub naświetlano zmiany skórne po uprzedniej, miejscowej aplikacji substancji pochodzenia roślinnego - uczulających skórę na działanie promieni słonecznych. Dostrzeżono, że takie połączenie wzmaga efekt terapeutyczny światła słonecznego w leczeniu chorób skóry. (Ackroyd i in. 2001)

Na przestrzeni dziejów, odkrywano coraz więcej możliwych zastosowań leczniczych światła. Dostosowywano światło słoneczne do leczenia konkretnych schorzeń, a także tworzone nowe

konceptje jego użycia. W roku 1893, duński lekarz Niels Finsen, nazywany „twórcą nowoczesnej fototerapii” skonstruował lampę łukową i pomyślnie zastosował ją w leczeniu gruźlicy skóry, potwierdzając tym samym lecznicze działanie światła. W roku 1903 został wyróżniony Nagrodą Nobla, za leczenie chorób skóry przy użyciu wiązki światła. (Rajesh i in. 2011)

Termin „reakcji fotodynamicznej” wprowadzony został po raz pierwszy w roku 1897, kiedy Herman von Tappeiner i współpracownicy, zaobserwowali, iż niektóre barwniki są toksyczne dla mikroorganizmów w obecności światła. W roku 1903, On też po raz pierwszy zastosował eozynę, jako tzw. fotouczulacz, do leczenia nowotworów skóry, kłykcin kończystych oraz gruźlicy skóry. W swoich badaniach von Tappeiner podkreślił zależność pomiędzy współdziałaniem światła, związku fotouczulającego oraz tlenu – czynników niezbędnych do zainicjowania reakcji fotodynamicznej. (van Straten i in. 2017)

Dalsze badania nad terapią fotodynamiczną prowadzone w XX wieku, opierały się na jej udoskonalaniu, poszukiwaniu nowych fotouczulaczy oraz wykorzystywaniu światła o różnej długości fali. Kamieniem milowym w historii terapii fotodynamicznej była próba kliniczna przeprowadzona w 1978 roku przez T.D. Dougherty i wsp. (Centrum Onkologii Roswell Park) z udziałem 113 chorych z rakami skóry. Uzyskano obiecujące wyniki, z całkowitą lub częściową remisją choroby u 111 pacjentów. (Dougherty 1984)

Przez kolejne lata PDT stosowano sukcesywnie w leczeniu różnych typów nowotworów. Prace nad wykorzystaniem PDT w różnych obszarach medycyny, zarówno *in vitro*, jak *in vivo*, trwają nadal w wielu krajach na świecie, również w Polsce.

3. Mechanizm terapii fotodynamicznej

Terapia fotodynamiczna dla swojego przebiegu wymaga obecności trzech kluczowych elementów: substancji światłowrażliwej (tzw. fotouczulacza), światła o długości fali pokrywającej się z pasmem absorpcji fotouczulacza oraz tlenu rozpuszczonego w komórkach. Proces niszczenia komórek nowotworowych metodą fotodynamiczną jest zależny od stężenia tlenu w środowisku reakcji. Fotouczulaczami są substancje chemiczne, które mają zdolność do selektywnego kumulowania się w komórkach o zwiększonym metabolizmie, co cechuje komórki zmienione chorobowo (zwłaszcza nowotworowe). Po ekspozycji na działanie promieni świetlnych o określonej długości fali, cząsteczki fotouczulacza ulegają wzbudzeniu przechodząc z singletowego stanu podstawowego (S_0) do singletowego stanu wzbudzonego (S_1), a następnie do wzbudzonego stanu trypletowego (T_1). W stanie T_1 cząsteczki fotouczulacza przekazują nadmiar energii dalej, na sąsiednie biomolekuły – cząsteczki tlenu rozpuszczonego w komórce. W wyniku tego procesu powstają wolne rodniki i reaktywne formy tlenu (ROS - *reactive oxygen species*), które doprowadzają do jej destrukcji. (Choromańska i in. 2013)

Komórki nowotworowe, które uniknęły śmierci poprzez bezpośrednie działanie fotocytotoksyczne, mogą zostać zniszczone w wyniku pośredniego wpływu terapii na naczynia krwionośne guza. Wolne rodniki tlenowe uszkadzając komórki śródbłonna naczyniowego doprowadzają do aktywacji procesów krzepnięcia, agregacji płytek krwi oraz zablokowania naczyń poprzez tworzące się skrzepliny. W efekcie okluzji naczyń rozwija się hipoksja prowadząca do śmierci komórek guza. (Nowak-Stępniewska i in. 2013)

Efektywność metody związana jest również z indukowaną przez PDT odpowiedzią immunologiczną organizmu. Bezpośrednie działanie destrukcyjne w obszarze zmian patologicznych oraz niedokrwienie tkanki nowotworowej prowadzą do rozwoju miejscowego procesu zapalnego i infiltracji guza m.in. przez makrofagi, neutrofile i komórki tuczne. Degrnulacja neutrofilii i uwolnienie toksycznych rodników tlenowych, enzymów lizosomalnych i czynników chemotaktycznych dodatkowo przyczynia się do zniszczenia tkanki guza, pogłębiając zainicjowany naświetlaniem proces destrukcji. (Nowis i in. 2005)

Warto podkreślić, że opisane reakcje fotocytotoksyczne oraz procesy będące ich następstwem, występują jedynie w obrębie ognisk patologicznych umożliwiając selektywne ich niszczenie.

4. Fotouczulacze i źródła światła stosowane w PDT

Fotouczulacze stosowane w terapii fotodynamicznej muszą spełniać szereg warunków takich jak:

- muszą być substancjami czystymi chemicznie, o znanym i trwałym składzie,
- powinny cechować się minimalną toksycznością w ciemności i stawać się toksyczne tylko w obecności światła,
- powinny kumulować się selektywnie w tkankach zmienionych chorobowo,
- powinny szybko gromadzić się w tkankach docelowych i szybko ulegać eliminacji.

Na przestrzeni lat przebadano wiele związków o właściwościach fotosensybilizatorów. Najbardziej rozpowszechnioną grupą fotouczulaczy są hematoporfiryny (Hp) oraz mieszaniny ich pochodnych (HpD). Uważane są one za pierwszą generację fotouczulaczy, stosowaną z powodzeniem od lat 70-tych XX wieku. W terapii fotodynamicznej rolę związków światłoczułych mogą pełnić również: błękit metylenowy, hiperycyna, kurkumina czy ftalocyjaniny. (Fornalski 2006)

Dobre efekty lecznicze obserwowane są przy zastosowaniu w PDT kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA - *5-aminolevulinic acid*). Jest on prekursorem endogennej protoporfiryny IX – ligandu hemu. Terapia fotodynamiczna z jego użyciem określana jest mianem ALA-PDT. ALA aplikowany miejscowo w postaci emulsji lub kremu, znajduje szerokie zastosowanie w dermatologii.

Źródła światła stosowane w terapii fotodynamicznej emitują fale mieszczące się w zakresie światła widzialnego – 400 – 700 nm. W celu uzyskania najlepszego efektu terapeutycznego, pasmo emisji źródła światła musi pokrywać się z pasmem absorpcji fotosensybilizatora. Współcześnie najczęściej wykorzystywanymi źródłami światła są lasery, lampy LED (*light-emitting diode*) oraz źródła halogenowe. Światło w zależności od długości fali, wykazuje różny stopień penetracji w głąb skóry. Pasma widma światła niebieskiego o najmniejszej długości fali (420 – 480nm), działa najpłycej, dlatego stosowane jest zwłaszcza w leczeniu schorzeń błon śluzowych oraz położonych najbardziej powierzchownie zmian skóry. Pośrednie, z kolei, światło zielone (495 – 570 nm) penetruje głębiej przechodząc przez naskórek. Może być więc użyte w leczeniu schorzeń toczących się głębiej, dochodzących do skóry właściwej. Światło czerwone (625 – 740 nm) ma możliwość największego wnikania w głąb tkanki (3 – 3,5 mm), dlatego też stosowane jest głównie w leczeniu raków skóry. (Kormeili i in. 2004)

5. Metoda fotodynamiczna w dermatologii onkologicznej

W dermatologii onkologicznej PDT znajduje zastosowanie przede wszystkim w terapii różnych typów niemelanocytowych raków skóry (NMSC – *non-melanoma skin cancers*). Spośród nich, skuteczność PDT wykazano szczególnie w leczeniu raka podstawnokomórkowego (BCC – *basal cell carcinoma*) oraz raka kolczystokomórkowego *in situ* (SCC *in situ* – *squamous cell carcinoma in situ*).

Jednym z najważniejszych czynników etiologicznych warunkujących rozwój NMSC jest przewlekła ekspozycja skóry na promieniowanie ultrafioletowe – w szczególności promieniowanie typu B (UVB). Kolejnymi czynnikami przyczyniającymi się do zachorowania na niemelanocytowe nowotwory skóry są uwarunkowania genetyczne, m.in. jasny fototyp skóry (I-III).

Rak podstawnokomórkowy jest najczęstszą formą nowotworów skóry o stale rosnącym współczynnikiem występowania. Średni wiek pacjenta w chwili postawienia pierwszej diagnozy wynosi średnio 60 lat, jednak wzrasta liczba zachorowań wśród osób młodszych. BCC jest nowotworem miejscowo złośliwym, określanym również jako nabłoniak podstawnokomórkowy. Ryzyko rozwoju przerzutów jest opisywane w kazuistyce (<0,55%). Dużą zdolnością do lokalnej destrukcji i naciekania okolicznych tkanek definiuje go jako wrzód żrący (*ulcus rodens*). Lokalizacja BCC obejmuje zwykle środkowo-górną część skóry twarzy (nos, okolica podoczołowa). W zależności od cech morfologicznych wyróżnia się odmiany: powierzchowną, guzkową, wrzodziejącą (*ulcus rodens*), torbielowatą, barwnikową oraz twardzinopodobną. Liczne badania kliniczne potwierdzają skuteczność terapii fotodynamicznej w leczeniu BCC, szczególnie postaci powierzchownej

i guzkowej - o niewielkich rozmiarach. W pracy Peng i wsp. zastosowanie ALA-PDT skutkowało wyleczeniem 87% zmian w postaci powierzchniowej BCC oraz 53% w przypadku postaci guzkowej. (Peng i in. 1997) Według Thissen i wsp. zastosowanie ALA-PDT spowodowało wyleczenie 92% przypadków BCC – poprzedzone wyłóżczkowaniem zmiany w celu ułatwienia biodostępności fotouczulacza w głąb guza. (Thissen i in. 2000) W innej pracy, udokumentowano skuteczność PDT w 98% przypadków, z doskonałym efektem kosmetycznym po naświetlaniu. (Soler i in. 2001).

Choroba Bowena (BD – *Bowen's disease*), będąca w rzeczywistości rakiem przedinwazyjnym - *SCC in situ* - lokalizuje się najczęściej w skórze tułowia i kończyn dolnych, a więc w rejonach niewystawionych zwykle na przewlekłe działanie UV. Choć etiologia rozwoju choroby jest niejasna, podkreśla się rolę onkogennych wirusów brodawczaka HPV (HPV 16). W części przypadków zmiany przechodzą w inwazyjną postać raka kolczystokomórkowego. Zastosowanie dwóch naświetlań spowodowało efekt kliniczny w postaci 86-93% wyleczeń, co udokumentowane zostało w pracy Mortona i wsp. (Morton i in. 2002)

Terapia fotodynamiczna ma duże znaczenie w leczeniu zmian w o typie rogowacenia słonecznego (AK – *actinic keratosis*). W świetle najnowszych badań molekularnych i genetycznych AK uznawane jest obecnie jako *ca in situ*. Zastosowanie PDT w takich przypadkach odgrywa istotną rolę prewencyjną w zapobieganiu rozwojowi SCC u pacjentów będących w grupie podwyższonego ryzyka, jakimi są osoby w immunosupresji, czy po przeszczepach. (Röwert-Huber i in. 2007)

Rogowacenie słoneczne jest indukowane przewlekłą ekspozycją na promieniowanie UV, przede wszystkim UVB. Umiejscawia się zwykle w miejscach przewlekłe ekspozycyjnych na światło - na skórze twarzy, głowy i małżowin usznych oraz kończyn górnych. Zmiany mają postać ognisk rumieniowych, najczęściej z hiperkeratozą na powierzchni. Szacuje się, że około 20% nieleczonych AK przechodzi w postać inwazyjną raka kolczystokomórkowego. (Marks i in. 1988) Istnieje wiele doniesień potwierdzających skuteczność miejscowej ALA-PDT w leczeniu rogowacenia słonecznego, zwłaszcza w postaciach bez nasilonej hiperkeratozy. W jednym z badań, na grupie 243 pacjentów z licznymi, rozszanymi zmianami, potwierdzono efektywność PDT u 77% leczonych - już po jednym naświetleniu. (Piacquadro i in. 2004) Warto podkreślić, że terapia fotodynamiczna cechuje się znacznie lepszym efektem kosmetycznym (przy równoważnej skuteczności leczenia), niż krioterapia - metod stosowana standardowo w leczeniu AK, która często powoduje bliznowacenie i przebarwienia.

W przeciwieństwie do NMSC, czerniak złośliwy (MM - *melanoma malignum*) uznawany jest za nowotwór niepoddający się działaniu PDT. Ma to związek z silnym wysyceniem komórek barwnikiem – melaniną (pełniącą rolę „filtra” blokującego dostęp światła), jak również aktywnym wyrzutem fotouczulaczy z komórek przy udziale błonowych transporterów ABC (*ATP-Binding Cassette Transporters*). Niemniej jednak podejmowane są próby uwrażliwienia komórek czerniaka na PDT – między innymi poprzez ich depigmentację, zastosowanie metody kombinowanej z hipertermią oraz udział nowych fotouczulaczy w terapii MM. (Huang i in. 2013).

Metoda fotodynamiczna sprawdza się również w diagnostyce (*photodynamic diagnosis* - PDD), wykorzystując zjawisko fluorescencji zaaplikowanego wcześniej fotouczulacza w tkankach patologicznych. Po naświetleniu zmiany światłem niebieskim o długości fali 410 nm, protoporfiryna IX (PpIX) wykazuje charakterystyczną, czerwoną fluorescencję. Ze względu na selektywne gromadzenie się PpIX w komórkach nowotworowych, PDD jest narzędziem umożliwiającym wizualizację ognisk patologicznych niedostępnych makroskopowo gołym okiem. Stanowi więc swego rodzaju „biopsję optyczną”. Takie zastosowanie umożliwi następnie chirurgiczne wycięcie zmiany nowotworowej w całości, bez ryzyka pozostawienia komórek nowotworowych leżących poza główną masą guza. (Zhao i He 2010)

6. Podsumowanie

Metoda fotodynamiczna, obejmująca zarówno detekcję, jak i terapię fotodynamiczną, może być doskonałą formą nie tylko leczenia, ale i zapobiegania rozwojowi inwazyjnych nowotworów skóry u osób predysponowanych – zwłaszcza w stanie immunosupresji i po przeszczepach. Spośród innych standardowych metod leczenia w onkologii dermatologicznej, PDT wyróżnia wybiórczość

oraz doskonały efekt kosmetyczny, przy osiągnięciu równoważnych wyników terapeutycznych. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, terapia fotodynamiczna zyskuje coraz ważniejszą pozycję – nie tylko wśród lekarzy, ale zwłaszcza pacjentów. Pomimo ustalonej pozycji PDT, wciąż trwają badania nad jej rozwojem i rozszerzeniem aplikacji na inne obszary zastosowań klinicznych.

7. Literatura

- Ackroyd R, Kelty C, Brown N, et al. (2001) The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* (74):656-669.
- Agostinis P, Berg K, Cengel K, et al. (2011) Photodynamic Therapy of Cancer: an update. *Cancer J Clin* (61):250-281.
- Choromańska A, Kulbacka J, Saczko J (2013) Terapia Fotodynamiczna - Założenia, Mechanizm, Aplikacje Kliniczne. *Nowa Medycyna* (1):26-30.
- Daniell M, Hill J (1991) A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg* (61):340-348.
- Dougherty T (1984) Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* (2):83-116.
- Fornalski J (2006) Terapia Fotodynamiczna - Jej oddziaływanie i Zastosowanie w Dermatologii. *Nowa Medycyna* (4):71-74.
- Huang Y, Vecchio D, Avci P, et al. (2013) Melanoma Resistance To Photodynamic Therapy: New Insights. *Biol Chem* (394):239-250.
- Kormeili T, Yamauchi P, Lowe N (2004). Topical Photodynamic Therapy in Clinical Dermatology. *Br J Dermatol* (150):1061-1069.
- Marks R, Rennie G, Selwood T (1988) Malignant Transformation Of Solar Keratoses to Squamous Cell Carcinoma. *Lancet* (8589):795-797.
- Morton C, Brown S, Collins S, et al. (2002) Guidelines For Topical Photodynamic Therapy: Report Of A Workshop Of The British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* (146):552-567.
- Nowak-Stepniowska A, Pergoń P, Padzik-Graczyk A (2013) Metoda Fotodynamiczna Diagnostyki i Leczenia Nowotworów - Mechanizmy i Zastosowania. *Postępy Biochemii* (59): 53-63.
- Nowis D, Stokłosa T, Legat, M, et al. (2005) The Influence Of Photodynamic Therapy On The Immune Response. *Photodiagn Photodyn Ther* (2):283-298.
- Peng Q, Warloe T, Berg K, et al. (1997) 5-aminolevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy Clinical Research And Future Challenges. *Cancer* (79):2282-2308.
- Piacquadro D, Chen D, Farber H, et al. (2004) Photodynamic Therapy With Aminolevulinic Acid Topical Solution And Visible Blue Light In The Treatment Of Multiple Actinic Keratoses Of The Face And Scalp: Investigator-Blinded, Phase 3, Multicenter Trials. *Arch Dermatol* (140):41-46.
- Rajesh S, Koshi E, Koshi P (2011) Antimicrobial photodynamic therapy: An overview. *J Indian Soc Periodontol* (15): 323-327.
- Röwert-Huber J, Patel M, Forschner T (2007) Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* (156):8-12.
- Soler A, Warloe T, Berner A, et al. (2001) A Follow-Up Study Of Recurrence And Cosmesis In Completely Responding Superficial And Nodular Basal Cell Carcinomas Treated With Methyl 5-Aminolaevulinate-Based Photodynamic Therapy Alone And With Prior Curettage. *Br J Dermatol* (145):467-471.
- Thissen M, Schroeter C, Neumann H (2000) Photodynamic Therapy With Aminolaevulinic Acid For Nodular Basal Cell Carcinomas Using A Prior Debulking Technique. *Br J Dermatol* (142):338-339.
- van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn H, et al. (2017) Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)* (9):1-54.
- Zhao B, He Y (2010) Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* (10):1797-1809.

6. Zioła w profilaktyce i leczeniu nowotworów

Herbs in the prevention and treatment of cancer

Natoniewski Marcin⁽¹⁾, Niewęglowska Katarzyna⁽²⁾, Rydzak Leszek⁽¹⁾, Rodzeń Anna⁽³⁾, Pustelniak Katarzyna⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Katedra Inżynierii i Maszyn Spożywczych, Wydział Inżynierii Produkcji, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽²⁾ Katedra Warzywnictwa i Roślin Leczniczych, Wydział Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽³⁾ Katedra Energetyki i Środków Transportu, Wydział Inżynierii Produkcji, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽⁴⁾ Katedra Biotechnologii, Mikrobiologii i Żywnienia Człowieka, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Opiekun naukowy: dr hab. inż. Leszek Rydzak

Natoniewski Marcin: marcin.natoniewski@gmail.com

Słowa kluczowe: rośliny, immunostymulacja, ziołolecznictwo, związki cytotoksyczne

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie wybranych gatunków roślin, które mogą mieć zastosowanie w leczeniu lub profilaktyce chorób nowotworowych. Niektóre rośliny posiadają udowodnione działanie przeciwnowotworowe i mogą być stosowane np. w białaczkę czy raku skóry. W przypadku chorób nowotworowych, zarówno w ich profilaktyce, jak i leczeniu istotną rolę odgrywają związki cytotoksyczne oraz immunostymulujące.

W pracy przedstawiono następujące gatunki roślin, które mogą wykazywać takie działanie: zimowit jesienny (*Colchicum autumnale* L.), jemiola pospolita (*Viscum album* L.), jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea* L.), mniszek lekarski (*Taraxacum officinale* Web.), flaszowiec miękkociernisty (*Annona muricata* L.), czarci pazur (*Harpagophytum procumbens* D.C.), witania ospała (*Withania somnifera* Dun.), lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra* L.), babka lancetowata (*Plantago lanceolata* L.) i szalwia lekarska (*Salvia officinalis* L.). Opisano je pod kątem związków posiadających właściwości przeciwnowotworowe.

Wielu autorów wskazuje na możliwość zastosowania różnych gatunków roślin w leczeniu i profilaktyce chorób nowotworowych, oraz na szersze wykorzystanie tych właściwości roślin w medycynie. Zagadnienie to jest ważne ze względu na to, że w przyszłości może pojawi się możliwość szerszego wykorzystania substancji roślinnych do leczenia tego rodzaju schorzeń.

1. Wstęp

Współczesna sztuka lekarska coraz częściej powraca do ziołolecznictwa. Podstawy naukowe fitoterapii stały się w pewnym momencie ważnym czynnikiem jej rozwoju. Rośliny od wieków stanowiły istotne źródło właściwości leczniczych. Fitoterapia stosowana była ponad cztery tysiące lat temu w starożytnych Chinach oraz cywilizacji Sumerów, jednak jej rozkwit zaobserwować można było dopiero w starożytnym Egipcie. Rośliny wykazują bardzo różnorodne działanie lecznicze. Mają zastosowanie w większości jednostek chorobowych (Klasik - Ciszewska i in. 2016).

W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku oceniano, że na świecie występuje około 450 tysięcy roślin wyższych, z czego blisko 20 tysięcy uznano za lecznicze (Skarzyński 1994). Obecnie za rośliny lecznicze uznaje się ok 40 tysięcy gatunków. Oficjalnie na listach roślin leczniczych znajduje się z tego zaledwie około 2 tysiące gatunków (Senderski, 2017). Pomimo, że rośliny nie zawsze mogą zastąpić terapie stosowane w medycynie konwencjonalnej, to mogą ją jednak wspomagać i uzupełniać. Występujące w roślinach zielarskich związki cytotoksyczne oraz immunostymulujące mogą pełnić taką rolę w przypadku chorób nowotworowych, zarówno w ich profilaktyce, jak i leczeniu (Woźniak - HołECKA i in. 2010).

Niektóre surowce zielarskie, a także otrzymane z nich preparaty wykazują określone działanie przeciwnowotworowe i mogą być stosowane np. w białaczce czy raku skóry. Właściwości te potwierdzone zostały badaniami naukowymi (Sigstedt et al. 2008; Dai et al. 2011). Działanie przeciwnowotworowe surowców roślinnych może polegać na przykład na stymulacji komórek immunokompetentnych biorących udział w reakcjach cytotoksycznych co powoduje usuwanie komórek ze zmianami nowotworowymi (Paszkiwicz i in. 2012).

2. Opis zagadnienia

Celem poniższej pracy jest zaprezentowanie wybranych roślin mających zastosowanie w leczeniu lub profilaktyce chorób nowotworowych. Niektóre spośród opisanych gatunków znalazły już swoje zastosowanie w onkologii i preparatach leczniczych stosowanych w nowotworach, inne natomiast wciąż jeszcze wymagają gruntownych badań w celu potwierdzenia ich potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych.

Działanie antynowotworowe roślinnych metabolitów wtórnych jest dość dobrze poznane (Paszkiwicz i in. 2012; Klasik - Ciszewska i in. 2016) i coraz częściej wykorzystywane. Wiąże się ono między innymi z właściwościami antyoksydacyjnymi poszczególnych związków. Działanie przeciwnowotworowe substancji zawartych w roślinach, na przykład kwasu chlorogenowego, może być również związane ze stymulacją komórek immunokompetentnych (NK, DC, makrofagów), biorących udział w reakcjach cytotoksycznych i usuwaniu zmienionych przez choroby nowotworowe komórek (Paszkiwicz i in. 2012).

Działania cytotoksyczne polegać mają na niszczeniu żywych komórek (dla odmiany, cytostatyczne hamują ich rozwój). Przeważnie dotyczą komórek nowotworowych lub bakterii. W roślinach zielarskich taką funkcję wykazują niektóre alkaloidy - np. kolchicina (zimowit jesienny). Ponadto właściwości przeciwnowotworowe wykazują alkaloidy zawarte w barwniku różowym-winkrystyna i winblastyna stosowana w leczeniu białaczki u dzieci (Senderski 2017).

Immunostymulacja ma za zadanie pobudzanie czynności układu immunologicznego organizmu. Substancje o takim działaniu można odnaleźć w aloesie czy też jeżówce purpurowej. Rośliny zawierające związki immunostymulujące stosować można zapobiegawczo w celu zwiększenia odporności organizmu, przy jej osłabieniu oraz w procesie rekonwalescencji (Senderski 2017).

3. Przegląd literatury

Nie jest łatwo jednoznacznie stwierdzić, kiedy po raz pierwszy świadomie zastosowano zioła w leczeniu chorób nowotworowych. Być może była to koniczyna łąkowa (*Trifolium pratense*), opisana przez Dioskurydesa w *De Materia Medica*, która miała zastosowanie przy guzach nowotworowych. Podobne właściwości w tym samym opracowaniu opisano dla ekstraktu z zimowitu jesiennego (*Colchicum autumnale*). Dziś wiemy, że zawarta w tej roślinie kolchicina posiada właściwości przeciwnowotworowe (Wieczorek i in. 2006).

Zimowit jesienny (*Colchicum autumnale* L.) będący jedną z roślin wykorzystywanych przez onkologów (Klasik - Ciszewska i in. 2016) występuje w Europie Zachodniej i Środkowej. W Polsce rośnie na łąkach w niższych partiach gór. Znajduje się pod ścisłą ochroną, ale często uprawiany jest jako roślina ozdobna i lecznicza (surowcem są nasiona oraz cebule) zawierająca kolchicynę - pochodną tropolonu oraz kolchaminę. Kolchicina zatrzymuje podział jąder komórkowych w stanie metafazy i rozwój komórek nowotworowych. Wykazuje jednak dużą toksyczność. Podobne działanie ma kolchamina, jest jednak 7-8 razy mniej toksyczna od kolchicyny. Zimowit jesienny zaliczany jest zatem do roślin leczniczych silnie działających (Ożarowski i Jaroniewski 1987).

Zimowit jesienny był stosowany już w V w n.e. w Bizancjum. Roślinie tej przypisywano właściwości przeciwreumatyczne i przeciwartretyczne. W krajach arabskich z kolei zimowit stosowano w leczeniu dny moczanowej. Występująca w zimowicie jesiennym kolchicina pierwszy raz została wyizolowana w XX wieku. Okazało się wówczas, że związek ten ma istotne właściwości antymiotyczne. Z powodu niskiego indeksu farmakologicznego kolchicynę wprowadzono jako lek na białaczkę jedynie do weterynarii. Zastosowana została również w testach *in vitro* w badaniach na

komórkach nowotworowych. Obecnie stosowana jest wciąż jako preparat leczniczy w dnie moczanowej (Wieczorek i in. 2006).

W wielu opracowaniach do ziół wykazujących działanie przeciwnowotworowe zalicza się jemiolę pospolitą (*Viscum album* L.). To często występująca na terenie Polski roślina półpasożytnicza na różnych gatunkach drzew. W celach leczniczych wykorzystuje się ziele jemioli (owoce, ze względu na ich szkodliwość, nie są stosowane wewnętrznie). Najsilniejsze działanie lecznicze wykazuje, kiedy zrywa się ją z dębu, topoli lub brzozy. Zawarte w niej glikoproteidy po bezpośrednim wstrzyknięciu do guza nowotworowego mają silne działanie cytotoksyczne oraz immunostymulujące. Surowiec z tej rośliny wchodzi w skład niektórych gotowych preparatów przeciwnowotworowych (Ożarowski i Jaroniewski 1987). Obecna fitofarmakologia ma do dyspozycji wiele preparatów zawierających ekstrakty z jemioli, które wykazują pozytywne działanie w wielu przypadłościach związanych z chorobami nowotworowymi, jak chociażby brak apetytu czy problemy ze snem, a nawet ból związany z chorobą (Bock et al. 2004).

Terapie z wykorzystaniem preparatów z jemioli są opracowane w celu wspomagania pacjentów leczonych metodami konwencjonalnymi. U pacjentek chorych na raka piersi leczonych według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) zastosowano dodatkowo preparat Helixor. Uznano, że liczba aktywowanych komórek NK (CD56/CD69/CD45) pozostała stała do 6 cyklu chemioterapii. W grupie kontrolnej liczba tych komórek była znacząco statystycznie obniżona. W przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w grupie traktowanej preparatem Helixor nie odnotowano przypadków leukopenii (Wrotek i in. 2014).

Przeprowadzono liczne badania kliniczne dotyczące stosowania preparatów z jemioli w leczeniu onkologicznym. Interesujące jest to, że preparaty te lepiej wypadają w badaniach retrospektywnych niż w prospektywnych. Przyczyna leży w reżimie jaki narzucają prospektywne badania kliniczne. Można wnioskować, że wystandaryzowanie tego typu terapii nie jest korzystne dla pojedynczego pacjenta. Istnieje wiele preparatów jemioli, dostępnych w różnych dawkach (0,001-20 mg) i w różnych odmianach - jest to uzależnione od miejsca pozyskania surowca. Lekarz prowadzący pacjenta ma więc różnorodne możliwości takiego modyfikowania leczenia, aby osiągnąć jak najlepszy wynik. Terapie te są na bieżąco dopasowywane do aktualnego stanu pacjenta, a schemat leczenia odbiega od typowego. Wymaga to od pacjenta prowadzenia własnych obserwacji i szybkiego zgłaszania lekarzowi wszystkich objawów związanych z leczeniem. Lekarze stosujący preparaty z jemioli zwracają uwagę na to, że przy dobrej współpracy między lekarzem, a pacjentem leki te są bezpieczne (Wrotek i in. 2014).

Znaną rośliną o działaniu przeciwnowotworowym, jak również immunostymulującym, jest także jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea* L.). Ojczyzną tej rośliny jest Ameryka Północna, jednak najwięcej prac naukowo-badawczych (blisko 400) na jej temat powstało w Niemczech. Potwierdzają one, że roślina ta może być stosowana jako lek wielostronnie poprawiający funkcjonowanie układu odpornościowego. (Maciejewska i in. 2008). Surowiec leczniczy jeżówki stanowią ziele i korzenie. Działanie substancji w niej zawartych polega na uaktywnianiu granulocytów, makrofagów i limfocytów pożerających lub zabijających drobnoustroje: bakterie, wirusy oraz ciała obce i niektóre komórki. Zwiększają też aktywność trzech podstawowych elementów układu odpornościowego: limfocytów T, interferonu i cytotoksycznych limfocytów K (Senderski 2017). Ponadto przetwory z jeżówki wspierają nieswoiste mechanizmy obronne organizmu. Wyciągi z ziela i korzeni tej rośliny są składnikiem wielu preparatów zalecanych profilaktycznie i leczniczo w chorobach nowotworowych (Ożarowski i Jaroniewski 1987; Ferlas - Chłodny 2000). Ponadto, jeżówka wykorzystywana jest również do wspomagania gojenia ran (Paszkiewicz i in. 2012).

Do roślin mających potencjalne właściwości przeciwnowotworowe należy także mniszek lekarski (*Taraxacum officinale* Web.), który w Polsce jest rośliną często spotykaną, ale uważaną powszechnie za chwast. Jest to bylina należąca do rodziny *Asteraceae*. Mniszek zawiera wiele cennych związków chemicznych decydujących o jego właściwościach leczniczych. Substancje aktywne tej rośliny należą między innymi do terpenów (laktony seskwiterpenowe i triterpeny) i związków fenolowych. Obecność tych substancji sprawia, że mniszek lekarski znalazł zastosowanie

w medycynie ludowej, jako środek leczniczy w wielu dolegliwościach (Lis, Grabek-Lejko 2016; Martinez et al. 2015).

Wśród licznych badań pojawiły się między innymi te, prowadzone przez Sigstedt et al. (2008). Zbadali oni wodne ekstrakty z liści, kwiatów i korzeni mniszka i ich wpływ na wzrost nowotworu i jego inwazję. Eksperyment został przeprowadzony *in vitro* na ludzkich komórkach raka piersi (linia MCF-7/AZ) oraz prostaty (linia LNCaP). Ekstrakt z liści mniszka lekarskiego przyczyniał się do wyraźnego zahamowania wzrostu komórek raka piersi o 40% po upływie 96 h. Ekstrakty z korzenia i kwiatów nie hamowały wzrostu komórek nowotworowych, ale hamowały inwazję komórek raka piersi. Ponadto wystawienie komórek raka piersi na działanie wodnego ekstraktu z liści spowodowało spadek aktywności kinaz ERK (ang. extra cellular signal-regulated kinases), biorących udział w różnicowaniu i wzroście komórek. Na działanie kinaz nie miały wpływu ekstrakty z kwiatów i korzeni mniszka lekarskiego (Sigstedt et al. 2008).

Coraz częściej mówiąc o roślinach przeciwnowotworowych wspomina się również o flaszowcu miękkościernistym (*Annona muricata* L.) znanym również jako graviola. Jest to drzewo występujące w amazońskiej dżungli (Brazylia), jak również w innych rejonach Ameryki- jest na przykład bardzo popularna na Kubie, na wyspach Bahama czy w Puerto Rico. Badania prowadzone nad flaszowcem rozpoczęto już w latach czterdziestych ubiegłego wieku. Potwierdziły one, że związki chemiczne tej rośliny, nawet przy zastosowaniu małych dawek, niszczą komórki nowotworowe, przy czym nie wpływają negatywnie na zdrowe komórki. Wykazano, że preparaty z gravioli unieszkodliwiają komórki aż 12 typów nowotworów, w tym mięsaka płuc i trzustki, raka wątroby i piersi, chłoniaka, gruczolakoraka prostaty, jelit i płuc (Cieślik i in. 2016).

Dai et al. (2011) badali wpływ flaszowca na komórki raka piersi MDA-MB-468. Wykazali oni, że ekstrakt z owoców tej rośliny znacząco niwelował ich wzrost zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*. Możliwość niszczenia komórek nowotworowych rośliną ta zawdzięcza acetogeninom, które są związkami chemicznym występującym w roślinach z rodzaju *Annonaceae*. Badania wykazały również, że substancje te mogą mieć około 10 tysięcy razy silniejsze działanie przeciwnowotworowe niż jeden z powszechniejszych leków stosowanych w chemioterapii – adriamycyna. Lecznicze właściwości flaszowca miękkościernistego polegają na zdolności unieszkodliwiania komórek nowotworowych, a także hamowania ich wzrostu. Dzieje się to dzięki wybiórczemu zatrzymywaniu procesów enzymatycznych zachodzących w błonach komórkowych. Ponadto, acetogeniny wykazują skuteczność w eliminowaniu guzów opornych na działanie innych leków. Badania wskazują również, że aż 14 związków wliczanych do grupy acetogenin posiada takie właściwości. Jak się okazało, związki te, nawet przy zastosowanym niskim stężeniu, wykazują dużą aktywność przeciwnowotworową. Dodatkowo graviola uznawana jest za środek nadzwyczaj bezpieczny w porównaniu do chemioterapeutyków, ponieważ niszczy komórki nowotworowe, jednocześnie nie uszkadzając zdrowych komórek. Stwierdzono także, że może łagodzić dolegliwości i skutki uboczne chemioterapii, co ma korzystny wpływ nie tylko na organizm, lecz również na samopoczucie pacjenta (Dai et al. 2011).

Czarci pazur (*Harpagophytum procumbens* D.C.) to roślina zwana również harpagofytum, diabelskim pazurem lub hakoroślą rozesełaną. Rośnie w południowej Afryce, głównie w Kotlinie Kalahari i Namibii. W lecznictwie wykorzystuje się bulwiaste korzenie zawierające gorzkie irydoidy, a także cukry, sterole, kwasy fenolowe, tłuszcze i woski. Może być wykorzystywana w leczeniu schorzeń układu odpornościowego: reumatoidalnego zapalenia stawów, alergii, wrzodów żołądka, nowotworów i AIDS. Czarci pazur zwiększa odporność ludzi chorych na raka poprzez pomnażanie komórek krwionośnych zwalczających chorobę. W lecznictwie ludowym w Afryce korzenie tej rośliny od wieków stosuje się w chorobach krwi, a także jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy (Senderski 2017; Klasik - Ciszewska i in. 2016).

Kolejną interesującą rośliną jest witania ospała (*Withania somnifera* Dun.). Rośnie dziko na terenie Wschodniej Afryki, Etiopii, Iranu, Afganistanu, Iraku, Izraelu i Indii. W Indiach uprawiana jest pod nazwą "ashwagandha". Zaliczana jest do immunostymulatorów. Stosowana jest często w medycynie ajurwedyjskiej. Powszechnie znana nazwa tej rośliny to "indyjski żeń-szeń". Stwierdzono, że korzenie tej rośliny zawierają laktony steroidowe zwane witanolidami (w tym witaferynę A). Witanolidy i inne substancje czynne witanii wykazują działanie cytotoksyczne,

przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz pełnią rolę naturalnego antybiotyku. Mają również działanie cytostaticzne - hamują podział komórek nowotworowych. Wiele ośrodków naukowych prowadzi badania nad zastosowaniem wymienionych związków w leczeniu chorób nowotworowych, zwłaszcza białaczki limfatycznej (Lewkowicz - Mosiej 2003).

Od wieków wykorzystywano właściwości bakteriostatyczne i fungistatyczne, przeciwzapalne, przeciwbólowe witanii ospalej. Ma ona również działanie ogólnie wzmacniające. Często stosowano tę roślinę do leczenia wrzodów i nowotworów skóry. Dzisiejsze, wciąż rosnące zainteresowanie naukowców, rośliną ta zawdzięcza przede wszystkim właściwościom przeciwnowotworowym i adaptogennym (Obidoska i in. 1998).

Do grupy roślin, które mogą być wykorzystywane w leczeniu chorób nowotworowych, zaliczyć można również lukrecję gładką (*Glycyrrhiza glabra* L.) rosnącą dziko na wybrzeżach Morza Śródziemnego, a także w południowej i zachodniej Azji. W Polsce uprawia się ją bardzo rzadko. W lecznictwie stosuje się jej korzenie i rozłogi korzeniowe. Badania laboratoryjne wskazują, że jedna z jej substancji czynnych zwiększa produkcję interferonu, inna natomiast redukuje żywotność wirusów. Dość istotne w przypadku tej rośliny było odkrycie dotyczące niektórych triterpenów, między innymi glicyryzyny, która ma własności cytostaticzne oraz, prawdopodobnie, przeciwnowotworowe (szczególnie w obrębie żołądka). Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych również wykazały pozytywny wpływ lukrecji na leczenie chorób nowotworowych. Istotne jest również działanie immunologiczne tej rośliny (Ożarowski i Jaroniewski 1987; Lewkowicz - Mosiej 2003).

W profilaktyce nowotworów stosować można babkę wąskolistną, zwaną również babką lancetową (*Plantago lanceolata* L.), występującą w strefie klimatu umiarkowanego na całej półkuli północnej (Wojciechowska i in. 2016). W Polsce jest powszechnie spotykana na nizinach, jak również w niższych partiach gór. Rośnie na łąkach, polanach czy też pastwiskach. Jest rośliną od bardzo dawna wykorzystywaną w medycynie ludowej. W tym wypadku surowcem leczniczym są liście zbierane w okresie kwitnienia rośliny - od maja do września. Stwierdzono, że wodne wyciągi z liści babki lancetowej pobudzają wytwarzanie interferonu i antygenów wirusowych, które chronią organizm przed wnikaniem wirusów, więc pośrednio zabezpieczają przed niektórymi typami chorób nowotworowych wywoływanych przez wirusy onkogenne przedostające się do komórek (Ożarowski i Jaroniewski 1987; Górnicka 1987; Senderski 2017).

Również szalwia lekarska (*Salvia officinalis* L.), będąca obecnie jedną z najbardziej znanych i najpopularniejszych roślin leczniczych, może mieć zastosowanie przeciwnowotworowe, a także oczyszczające krew. Roślina ta pochodzi z wybrzeży Morza Śródziemnego, a uprawia się ją w licznych krajach środkowej Europy, także w Polsce. W lecznictwie stosuje się liście szalwii, a czasem również górne części łodyg (nad pierwszym rozgałęzieniem). Wyciągi działają między innymi przeciwzapalnie i przeciwbakteryjnie. Obecnie w leczeniu nowotworów bada się również przydatność szalwii czerwonokorzeniowej (*Salvia miltiorrhizae* Bunge.) uprawianej w Chinach, ponieważ stwierdzono, że ma działanie przeciwmutagenne (Skarzyński 1994; Górnicka 1987; Lewkowicz - Mosiej 2003).

4. Podsumowanie

Wiele ziół, może być stosowanych w profilaktyce i leczeniu nowotworów. Wiele również wymaga jeszcze badań pod kątem ich działania cytostaticznego czy cytotoksycznego, jak chociażby konopie siewne (*Cannabis sativa* L.). Coraz częściej pojawiają się doniesienia o medycznej marihuanie i jej skuteczności w leczeniu niektórych typów nowotworów, a także łagodzeniu dolegliwości związanych z chemioterapią.

Być może, z czasem, rośliny będą pełniły coraz bardziej istotną rolę w leczeniu chorób nowotworowych, zwłaszcza, że preparaty na bazie substancji roślinnych często wykazują się mniejszą szkodliwością dla organizmu niż te, które zostały wyprodukowane syntetycznie. Dlatego też warto zwrócić uwagę na niesamowity potencjał drzemiący w roślinach i produkowanych przez nie związkach o działaniu leczniczym. Poznanie leczniczych właściwości roślin wymaga żmudnych i czasochłonnych badań co stawia wiele wyzwań wobec nauki i jej rozwoju. Z pewnością warto jednak podejmować się badań, które pozwolą ocenić wpływ roślin na ludzki organizm.

5. Literatura

- Bock PR, Friedel WE, Hanisch J et al. (2004) Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. *Arzneimittelforschung* 54: 456-466.
- Cieślík E, Cieślík I, Bartyzel K (2016) Właściwości lecznicze gravioli (*Annona muricata* L.). *Postępy Fitoterapii* 4: 293-297.
- Dai HS, Schmelz EM, Ju YH et al. (2011) Selective growth inhibition of human breast cancer cells by graviola fruit extract in vitro and in vivo involving downregulation of EGFR expression. *Nutr Cancer* 63(5): 795-801.
- Ferlas - Chłodny E, Łoniewski I, Białecka M i in. (2000) Porównawcze badanie kliniczne, metodą podwójnie ślepej próby, leku pochodzenia roślinnego REUMAHERB. *Postępy Fitoterapii* 1: 17-22
- Górnicka J (1987) *Apteka natury*. Agencja Wydawnicza Jerzy Mostowski. Janki: 184-185, 211-212, 263.
- Klasik - Ciszewska S, Kaczmarczyk - Sedlak I, Wojnar W (2016) Zioła w leczeniu nowotworów. Część 1. *Medycyna rodzinna* 4: 228-230
- Lewkowicz - Mosiej T (2003) *Leksykon roślin leczniczych*. Świat książki. Warszawa: 27, 70, 106-108, 149-150, 270.
- Lis B, Grabek-Lejko D (2016) Mniszek lekarski (*Taraxacum officinale*) – potencjalne właściwości prozdrowotne. *Nauka Przyroda Technologie* 10(3): 37.
- Martinez M, Poirrier P, Chamy R et al. (2015) *Taraxacum officinale* and related species - An ethnopharmacological review and its potential as a commercial medicinal plant. *J. Ethnopharmacol* 169: 244–262.
- Maciejewska M, Bogacz A, Mrozikiewicz PM (2008) Zmiany aktywności wybranych enzymów z rodziny cytochromu P-450 w interakcji leku roślinnego z lekiem syntetycznym. *Herba Polonica* 1: 54
- Obidoska G, Sadowska A, Rumowska M (1998) Generative propagation of *Withania somnifera* L. *Herba Polonica* 44(4): 258-264.
- Ożarowski A, Jaroniewski W (1987) *Rośliny lecznicze i ich praktyczne zastosowanie*. Instytut Wydawniczy Związków Zawodowych. Warszawa: 88-90, 182-184, 234-236, 410.
- Paszkiewicz M, Budzyńska A, Różalska B (2012) Immunomodulacyjna rola polifenoli roślinnych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 66: 637-646.
- Senderski ME (2017) *Ziołowe receptury na zdrowie*. Wyd. Mateusz E. Senderski. Warszawa: 45, 48, 51, 510-512.
- Sigstedt SC, Hoosten C J, Callewaert MC et al. (2008) Evaluation of aqueous extracts of *Taraxacum officinale* on growth and invasion of breast and prostate cancer cells. *Int. J. Oncol* 32(5): 1085–1090.
- Skarżyński A (1994) *Zioła czynią cuda*. Comes. Warszawa: 27, 161-163.
- Wieczorek M, Sobiak S, Meissner R (2006) Rozwój badań nad wykorzystaniem substancji pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów. *Nowiny Lekarskie*: 75, 4, 40.
- Wojciechowska I, Wojciechowska A, Wieszczycka K (2016) *Fitofarmakologia w leczeniu chorób żołądka*. Kosmos. *Problemy Nauk Biologicznych* 3: 383-387
- Woźniak - Hołecka J, Zborowska K, Hołecki T (2010) *Medycyna alternatywna jako uzupełniająca forma leczenia chorób nowotworowych w opinii pacjentów onkologicznych*. *Psychoonkologia* 1: 21-28
- Wrotek S, Skawiński R, Kozak W (2014) Immunostymulujące właściwości preparatów pozyskiwanych z jemioly i ich zastosowanie w onkologii. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 68: 1216-1224.

7. Neuropsychologiczna charakterystyka zaburzeń procesów poznawczych w stwardnieniu rozsianym

Neuropsychological characterization of cognitive impairment in multiple sclerosis.

Urszula Skrobas⁽¹⁾, Żaneta Brudkowska^(2,3), Robert Gerage⁽¹⁾, Agnieszka Próchnicka⁽⁴⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁽⁴⁾Instytut Pedagogiki Uniwersytetu Marii Curie – Skłodowskiej w Lublinie

Opiekun naukowy: Dr hab. n. med. Hanna Karakuła - Juchnowicz

Urszula Skrobas: urszula.skrobas@umlub.pl

Słowa kluczowe: funkcje kognitywne, demielinizacja, funkcje wykonawcze, pamięć, uwaga.

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane to autoimmunologiczna, demielinizacyjna przewlekła choroba centralnego układu nerwowego. W przebiegu choroby rozwija się nie tylko niesprawność motoryczna - fizyczna, ale również następuje stopniowe pogorszenie funkcjonowania poznawczego chorych. Szacuje się, iż zaburzenia poznawcze w stwardnieniu dotyczą ok. 45-60 % chorych. Z uwagi na to, iż początkowo przybierają formę łagodną, mogą być łatwo pominięte. Niemniej jednak, w rzeczywistości mają niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów. Celem pracy jest przedstawienie na podstawie przeglądu dostępnej literatury aktualnego stanu wiedzy na temat zaburzeń wybranych funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym, dokonanie klasyfikacji i syntetycznego neuropsychologicznego opisu najczęściej dotkniętych deficytem w tej chorobie obszarów poznawczych.

1. Wstęp

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex - SM) to demielinizacyjna, przewlekła choroba autoimmunologiczna centralnego układu nerwowego. W przebiegu choroby rozwija się nie tylko niesprawność motoryczna, fizyczna ale również następuje stopniowe pogorszenie funkcjonowania poznawczego chorych. Zaburzenia funkcji poznawczych (ang. cognitive impairment - CI) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przez długi czas były niedoszacowane (lub nawet lekceważone) przez lekarzy jak i samych pacjentów (subiektywna ocena sprawności poznawczej dokonywana pacjentów). Aktualnie również zaburzenia poznawcze w SM są dość często pomijane w ocenie funkcjonowania pacjenta. Wiadomo, iż osłabienie procesów poznawczych występuje już na wczesnym etapie SM. Jednak łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (ang. mild cognitive impairment) mogą być niedostrzegalne w kontraście z bardziej widocznymi deficytami (np.: motorycznymi, sensorycznymi czy korowymi) a także maskowane doświadczanymi i zgłaszanymi przez pacjentów dolegliwościami emocjonalnymi, objawami depresji, odczuwanym zmęczeniem (ang. fatigue) oraz bólem. W związku z tym pacjenci często nie zauważają lub nie uświadamiają sobie obecności zaburzeń poznawczych. Niemniej jednak szacuje się, iż zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego są powszechne, dotyczą 45 - 60 % chorych na SM (Jongen i in. 2012). Deficyty poznawcze w SM mogą pojawić się niezależnie od fazy i postaci choroby. Dyskretne zaburzenia kognitywne obserwuje się już na wczesnych etapach rzutowo – remisyjnej – najczęstszej postaci stwardnienia rozsianego, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci, młodzieży (Amato et al. 2006)

Obecność zaburzeń funkcji poznawczych niewątpliwie ma duży wpływ na codzienną aktywność pacjentów, ich motywację do podejmowania działań, życie zawodowe, społeczne i rodzinne – ogólnie ujmując na jakość życia pacjentów z SM. Ocena sprawności poznawczej pacjentów na wczesnym etapie choroby może być użyteczna jako marker prognostyczny jej dalszego przebiegu oraz przyczynić się do określenia nasilenia aktywności procesów neuropatologicznych.

Wykrywanie deficytów kognitywnych w przebiegu SM mogą być również znaczące w kontekście wyboru adekwatnej, efektywnej strategii terapeutycznej. Monitorowanie sprawności poznawczej pacjentów staje się istotną kwestią również z powodu aktualnie toczących się badań mających na celu znalezienie skutecznej farmakoterapii obserwowanych zaburzeń poznawczych.

2. Opis zagadnienia: neuropsychologiczna charakterystyka zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozsianym

Diagnostyczne i rzetelne określenie sprawności poznawczej pacjentów we wczesnym etapie choroby możliwe jest wyłącznie za pomocą specjalistycznego badania neuropsychologicznego z wykorzystaniem standaryzowanych testów.

Ostatnia fala badań nad zagadnieniem zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z SM potwierdza, że niektóre obszary poznawcze są częściej dotykane deficytem, z kolei inne są stosunkowo dobrze zachowane np.: poziom ogólnej sprawności intelektualnej oraz niektóre komponenty pamięci i zdolności językowe. Do najczęściej zaburzonych komponentów poznawczych w SM należą: uwaga, szybkość przetwarzania informacji, pamięć, funkcje wykonawcze, percepcja wizualna – zostaną one omówione szczegółowo poniżej.

3. Przegląd literatury

Zaburzenia uwagi i szybkości przetwarzania informacji w SM

Proces uwagi jest jedną z najczęściej zaburzonych funkcji w przebiegu SM. Charakter problemów związanych z uwagą w przebiegu SM nie został jednak dokładnie poznany. Proces uwagi to heterogeny system łączący wiele funkcji pozwalających na kierowanie i koncentrowanie aktywności umysłowej na ustalonych celach, wykonywanie funkcji kontrolnych i integrujących wiele innych zdolności poznawczych. Badania dotyczące pacjentów z SM skupiają się głównie na procesie uwagi dowolnej. Powszechnie akceptowany model kliniczny dzieli proces uwagi na kilka podkomponentów/funkcji uwagi, są to: selektywność uwagi i zdolność do zogniskowania uwagi na wybranym jednym aspekcie otoczenia (ang. focused / selective attention) w tym również zdolność do izolowania bodźców dystraktorów; przedłużona koncentracja uwagi na wybranym bodźcu (sustained attention); przerzutność uwagi (ang. alternating attention) - dotyczy zdolności przełączania uwagi pomiędzy dwa aspekty otoczenia z jednego na drugi, kierując kanał uwagowy (czy też ogniskując uwagę) raz na jednym, raz na drugim; podzielność uwagi (ang. divided attention) dotyczy możliwości nakierowania uwagi na dwa aspekty otoczenia równocześnie, selekcyjonowania informacji dwoma kanałami przetwarzania informacji w tej samej chwili (Nocentini et al. 2012).

Dotychczasowe badania wykazują, iż pacjenci z rzutowo - remisyjną postacią SM najczęściej ujawniają zaburzenia uwagi w jej komponentach takich jak: zdolność do przedłużonej koncentracji, selektywności, przerzutności oraz podzielności uwagi (Lovera i Kovner 2012). Wyniki prowadzonych badań wskazują również na to, iż deficyty w zakresie uwagi pojawiają się już u pacjentów z SM na wczesnym etapie choroby (Dujardin et al. 1998). Interpretując wyniki badań dotyczących sprawności funkcji uwagi niezwykle istotne jest, aby nie mylić "powolnego" działania z "niską jakością" wykonywanego zadania. Zaburzenia uwagi w SM wydają się nie tyle dotyczyć dokładności, która pozostaje taka sama jak w grupie kontrolnej osób zdrowych, lecz są raczej bezpośrednią konsekwencją spowolnienia poznawczego zidentyfikowanego u tych pacjentów (Tyburski i in. 2014). Wczesne badania Rao i wsp. sugerowały obecność spowolnienia procesu przetwarzania informacji u pacjentów z SM (Rao et al. 1989). W późniejszym czasie wielu badaczy wskazywało na ogólne spowolnienie przetwarzania informacji jako główny deficyt poznawczy związany ze stwardnieniem rozsianym (Chiavaralotti i DeLuca 2008). Kolejne badania sugerują, iż deficyty w szybkości przetwarzania informacji wydają się mieć wartość predykcyjną w stosunku do postępu upośledzenia całości funkcji poznawczych w SM (Van Schependom 2015) Należy nadmienić, iż obniżenie sprawności przetwarzania informacji często występuje wraz z deficytami różnych aspektów pamięci. Dość trudno jest jednak określić kierunek wpływu jednej funkcji na drugą: jednak wykazano wyższą częstotliwość deficytów w szybkości przetwarzania informacji w porównaniu z deficytami pamięci roboczej u pacjentów z SM (DeLuca et al. 2004).

Zaburzenia pamięci w SM

Generalnie wyróżnia się dwa podsystemy pamięci deklaratywnej są to: pamięć krótkotrwała (ang. short-term memory - STM) oraz pamięć długotrwała (ang. long-term memory -LTM). Ta pierwsza ma ograniczoną pojemność (tak zwany zakres pamięci krótkoterminowej) i pozwala zarejestrować informację przez ograniczony czas. Przyjmuje się, iż czas przechowywania wynosi kilkanaście sekund do kilku lub kilkunastu minut. Z kolei pamięć krótkotrwałą należy odróżnić od pamięci roboczej (ang. working memory) (Nocentini et al. 2012). Pamięć robocza jest podstawowym składnikiem pamięci krótkotrwałej; analizuje informacje, które należy przyswoić, wykorzystując zintegrowany i zsynchronizowany proces, sortuje je w logiczne sekwencje, ułatwiając w ten sposób proces nauki. Z kolei pamięć długotrwała (LTM) może przechowywać nieograniczoną ilość informacji przez cały okres życia jednostki, dotyczy informacji zapamiętanych trwale, skonsolidowanych. W przypadku tego systemu mówi się także o tzw. fazach, procesach, lub czynnościach pamięciowych, a więc przede wszystkim o: zapisywaniu informacji w pamięci (ang. encoding): zapamiętywaniu, kodowaniu; przechowywaniu informacji w pamięci (ang. storage) oraz wydobywaniu, przywoływaniu informacji z pamięci (ang. retrieval) co można ująć jako „odtworzenie” lub „odpamiętywanie”, ale nigdy jako „przypominanie”, choć wydawało by się to bardziej intuicyjne. Termin „przypominanie” jest bowiem zarezerwowany dla pewnej klasy przywoływania informacji (Nęcka i in.2006).

Pamięć jest jedną z najbardziej uszkodzonych zdolności poznawczych u pacjentów z SM, a także z tego powodu była i jest przedmiotem licznych badań eksperymentalnych i klinicznych. Nie wszystkie składniki pamięci są jednak bezpośrednio zaangażowane w tę chorobę. Obserwowane u osób z SM zaburzenia pamięci roboczej są zwykle traktowane jako bezpośrednia konsekwencja uogólnionego spowolnienia poznawczego, czyli wiąże się je z zaburzeniem szybkości przetwarzania informacji. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na powszechne wśród pacjentów z SM zaburzenie werbalnej pamięci epizodycznej. Pamięć epizodyczna jest częścią systemu pamięci długotrwałej dotyczy zdarzeń mających określone umiejscowienie w czasie i przestrzeni, osadzonych w kontekście autobiograficznym. Wyjaśnienie natury zaburzeń pamięci epizodycznej w SM nadal pozostaje kwestią sporną. Niektóre badania wskazują, iż jest to efekt nieprawidłowości w procesie przyswajania informacji, z kolei inne podkreślają znaczenie upośledzenia funkcji wydobywania zapamiętanych treści (Rao et al. 1989). Deficyty w wydobywaniu informacji z pamięci były szczególnie widoczne u pacjentów z SM w badaniu wymagającym tworzenia nowych skojarzeń podczas uczenia się materiału (Thornton et al. 2002). Autorzy sugerują, iż obserwowane deficyty pamięci w SM mogą być związane z trudnością w tworzeniu powiązań między treściami podczas fazy zapamiętywania/uczenia się. Wyniki wielu badań potwierdzają obserwację, iż u pacjentów z SM dominuje zaburzenie sprawności kodowania informacji w stosunku do deficytu związanego przywoływaniem (odzyskiwaniem) (De Luca et al. 2004). Tezę tę popiera również niedawne badanie Lafosse i wsp. gdzie dowiedziono, iż u pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią SM trudności w nabywaniu informacji są główną przyczyną zaburzeń procesu pamięci. Przypuszcza się, iż trudności w kodowaniu informacji mogą wynikać z demielinizacji odpowiednich włókien istoty białej, co zmniejsza efektywność kodowania w wyniku pogorszenia szybkości przetwarzania informacji (Lafosse et al. 2013). Dane z kolejnego badania potwierdzają, że pacjenci z SM wymagają więcej prób zapamiętywania listy słów niż grupa kontrolna w zmodyfikowanym teście Visual Memory Test; to sugeruje, że upośledzenie pamięci spowodowane jest zaburzeniem w procesie kodowania informacji (Demaree et al. 1999).

Z kolei wyniki badania Brissart i wsp. przeprowadzonym na licznej grupie klinicznej wskazują, iż zaburzenia werbalnej pamięci epizodycznej są wynikiem trudności zarówno w procesie kodowania, jak i odtwarzania informacji. Autorzy podają, iż na początku choroby dominuje zaburzenie procesu kodowania, z czasem jej trwania wyraźniej zaznaczają się trudności w odtwarzaniu pozyskanych treści (Brissart et al. 2012).

Pamięć epizodyczna – autobiograficzna w SM rzadko stawała się przedmiotem naukowych dociekań. Pomimo to istnieją badania wskazujące na to, że pacjenci z zaawansowanym stadium choroby (SPMS, ang. secondary progressive multiple sclerosis) podobnie jak pacjenci z chorobą Alzeimera wykazywali schemat upośledzenia pamięci autobiograficznej, które nastąpiło zgodnie

z prawem Ribot'a - starsze wspomnienia były lepiej zachowane niż nowsze wspomnienia. Nie odnotowano natomiast istotnych zaburzeń w zakresie pamięci autobiograficznej u pacjentów z rzutowo remisyjną postacią SM (Müller 2013).

Uważa się, iż zaburzenia pamięci w SM wiążą się z neuroanatomicznymi i neurofunkcjonalnymi uszkodzeniami struktur mózgowia, szczególnie hipokampa. Na tym aktualnie polu toczą się intensywne badania.

Zaburzenia funkcji wykonawczych w SM

Termin "funkcje wykonawcze" (ang. executive functions) wprowadził A.D. Baddeley używając go w opisie autorytatywnego modelu pamięci roboczej. Dlatego też w literaturze, szczególnie neuropsychologicznej, często łączy się koncepcyjnie funkcje wykonawcze z procesem pamięci roboczej oraz uwagi. Funkcje wykonawcze w szerokim rozumieniu to złożony system procesów poznawczych: zarządzanie zasobami kognitywnymi, zdolność hamowania aktywności, planowanie, analiza i rozwiązywanie problemów, myślenie abstrakcyjne i koncepcyjne. Zatem są one odpowiedzialne za wybór celu działania, planowanie jego realizacji, kontrolę poprawności działania oraz modyfikację aktywności, gdy jest ona nieefektywna. Można stwierdzić, iż funkcje wykonawcze są wewnętrznym systemem sterowania zachowaniem (Jodzio 2008). Ponadto uważa się, iż efektywność funkcji wykonawczych wymaga sprawności procesu pamięci i uwagi.

W praktyce ocena funkcji wykonawczych może powodować trudności wynikające z wyżej wspomnianej zależności tych funkcji od sprawności innych procesów poznawczych (np.: uwagi, pamięci roboczej czy szybkości przetwarzania informacji). Niemniej jednak sprawność funkcji wykonawczych w SM stawała się wielokrotnie przedmiotem badań. Pomimo, iż nie jest możliwe proste porównanie ich wyników z uwagi na dużą zmienność metodologiczną, ogólnie przyjmuje się, iż zaburzenia funkcji poznawczych są dość powszechne w SM. Już w 1957 roku, Pearson i wsp. wykazał, iż pacjenci z SM statystycznie znacząco gorzej radzili sobie w porównaniu do grupy kontrolnej (osób zdrowych) z zadaniami testowymi wymagającymi identyfikacji reguły rozwiązującej określony w teście problem. Późniejsze badania również wydają się sugerować, że wyraźną trudnością pacjentów z SM jest identyfikacja efektywnej koncepcji rozwiązania problemu np.: badani pacjenci wykazywali tendencję do persewencji pomysłów lub rozwiązań, które nie były odpowiednio do zmieniających się okoliczności w zadaniu testowym (Nocentini et al. 2012).

Istnieje również ogólna tendencja do rozważania zaburzeń funkcji poznawczych jako objawu wskazującego na uszkodzenie struktur płata czołowego lub połączeń pomiędzy głębokimi strukturami mózgu (np.: jądra podstawne) a płatem czołowym (Nocentini et al. 2012). Jednak upośledzenie różnych aspektów funkcji wykonawczych nie jest jednolite u pacjentów z SM, a schemat tych deficytów nie odpowiada temu, który możemy obserwować u pacjentów z uszkodzeniem płata czołowego z powodu innej etiologii.

Dane płynące z dotychczasowych badań nad zaburzeniami funkcji wykonawczych w SM wskazują, iż pacjenci z SM ujawniają deficyty w zakresie: rozumowania behawioralnego, kategoryzacji, pamięci roboczej, elastyczności umysłowej oraz zdolności do planowania (Rao 1995). Późniejsze prace odnotowywały zaburzenia w takich domenach funkcji wykonawczych jak: trudności w regulowaniu zachowania, samoświadomość i podejmowanie decyzji (Smith i Arnett 2010). Z kolei ostatnie prace skupiły się na poszukiwaniu schematu zaburzeń funkcji wykonawczych w SM. Wyniki badań Cerezo Garcia i wsp. przeprowadzone na reprezentatywnej grupie pacjentów z SM wykazały, iż 85% badanych ujawniało zaburzenia funkcji wykonawczych w co najmniej 3 domenach tego złożonego systemu. Pacjenci z wtórnie postępującą postacią SM charakteryzowali się statystycznie istotnie wyższym deficytem funkcji wykonawczych (jak również niską świadomością własnego deficytu), niż pacjenci z rzutowo – remisyjną postacią SM. Najwyższe deficyty ujawniono w zakresie 3 komponentów funkcji wykonawczych: elastyczności poznawczej, zdolności hamowania aktywności oraz myślenia abstrakcyjnego (Cerezo Garcia M et al. 2015).

Biorąc pod uwagę powyższe dane oczywiste staje się, iż istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań w celu dokładniejszego zdefiniowania cech deficytów wykonawczych u pacjentów z SM oraz zrozumienia głównych przyczyn tych zaburzeń.

W praktyce klinicznej wydaje się konieczne identyfikowanie pacjentów ujawniających trudności w zakresie funkcji wykonawczych, szczególnie w tych przypadkach, w których istnieje ryzyko, iż zaburzenia te mogą wpływać na ich codzienne życie oraz na podejmowane decyzje dotyczące leczenia.

Zaburzenia wzrokowo – przestrzenne w SM

Funkcje wzrokowo - przestrzenne obejmują nie tylko rozpoznawanie bodźców wzrokowych, ale także umiejętność dokładnego określania ich cech. Uznaje się, że deficyt w zakresie funkcji wzrokowo – przestrzennych jest typowy dla pacjentów z SM. Istnieje niestety niewielka liczba badań bezpośrednio skupiających się na pomiarze nasilenia tych zaburzeń. Koresponduje to z trudnościami (napotykanymi również w praktyce klinicznej) w ocenie zaburzeń związanych z analizatorem wzrokowym, które przecież występują dość często u pacjentów z SM, a niekiedy o dość dużym nasileniu. Pomimo ograniczonej liczby badań nad występowaniem tych zaburzeń w SM, przyjmuje się, że około jedna czwarta pacjentów ma zaburzenia wzrokowo-przestrzenne. Zaburzenia tych funkcji wykryto nie tylko u pacjentów z SM, u których zdiagnozowano ogólne osłabienie funkcji poznawczych, ale także u tych, u których ogólny potencjał kognitywny nie był obniżony.

Vleugels i wsp. wykazali statystycznie znaczące obniżenie funkcji wizualno – przestrzennych u pacjentów z SM w 4 z 31 zastosowanych w tym badaniu metodach neuropsychologicznych: teście rozróżniania kolorów, spostrzegania iluzji wizualnych, percepcji wzrokowej obiektów oraz metodzie mierzącej zdolności dokonywania wizualnej asocjacji spostrzeganych obiektów. Ponadto wyniki tych szczegółowych badań potwierdzają hipotezę o zasadniczej niezależności deficytów spostrzegania wzrokowego od innych deficytów poznawczych (Vleugels et al. 2001).

Kolejne wyniki badań wskazują, iż nieprawidłowości w aferentnej drodze wzrokowej (zapalenie nerwu wzrokowego) i pierwotnej korze wzrokowej w płacie potylicznym mogą dodatkowo pogłębić deficyty funkcji wzrokowo przestrzennych (Hickman et al. 2014).

Należy również dodać, iż dotychczasowe wyniki badań uzyskiwane przez pacjentów z SM w testach mierzących sprawność spostrzegania wzrokowego w tym funkcje wzrokowo – przestrzenne słabo korelowały z ogólnym deficytem poznawczym, stopniem niesprawności ruchowej (mierzoną w skali EDSS). Nie stwierdzono istotnej korelacji z innymi objawami neurologicznymi, czasem trwania i typem choroby czy historią zapalenia nerwu wzrokowego (Nocentini 2012).

4. Podsumowanie i wnioski

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania zaburzeniami poznawczymi występującymi w przebiegu stwardnienia rozsianego. Upośledzenie funkcji poznawczych może pojawić się na dowolnym etapie choroby pacjentów z SM i znacząco wpływa na codzienne, zawodowe i społeczne funkcjonowanie. Przyjmuje się, iż obraz zaburzeń poznawczych w SM koresponduje z ołepieniem typu podkorowego, powstałym w wyniku swego rodzaju „rozłączenia” (ang. disconnection) struktur korowych i podkorowych w efekcie uszkodzenia (demielinizacji) istoty białej. Pomimo, iż zainteresowanie badaczy problematyką związku SM z zaburzeniami funkcji poznawczych w ostatnim dziesięcioleciu niewątpliwie wzrosło, nie udało się jeszcze ustalić dokładnej patofizjologii powstawania tego rodzaju zaburzeń ani określić ich klarownego neuropsychologicznego wzorca. Niemniej jednak dotychczasowe dociekania badaczy pozwalają na określenie najczęściej dotkniętych zaburzeniem w SM domen poznawczych. Niewątpliwie są to deficyty ujawniające się w zakresie pamięci (szczególnie epizodycznej), uwagi, procesów przetwarzania informacji, funkcji wykonawczych oraz zdolności wzrokowo – przestrzennych. Dowody płynące z badań potwierdzają pogląd, że deficyty dotyczące procesu pamięci, uwagi oraz funkcji wykonawczych są silnie związane z zaburzeniem szybkości przetwarzania informacji w SM.

Mimo iż klinicznie wyraźny zespół demencyjny jest u pacjentów z SM rzadki, deficyt kognitywny może występować już na początku choroby, zazwyczaj bardzo powoli postępując. Z tego

powodu konieczne są dalsze badania nad zaburzeniami poznawczymi w SM, aby tworzyć efektywne programy terapeutyczne, odpowiednie do trudności poznawczych i potrzeb pacjentów.

5. Literatura

- Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. (2006) Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 253:1054–1059.
- Brissart H, Morele E, Baumann C et al. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both?. *Neurological sciences* 33(5), 1117-1123.
- Cerezo García M, Martín Plasencia P et al. (2015) Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 131(5), 313-320.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 7:1139-1151.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS et al. (2004) Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 26:550–562
- Demaree HA, De Luca J, Gaudino EA, Diamond BJ (1999) Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:661–663
- Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P (1998) Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5:61–66.
- Hickman SJ, Raoof N, McLean RJ et al. (2014) Vision and multiple sclerosis. *Mult Scler Rel Dis* 3:3-16.
- Jodzio K. (2008) *Neuropsychologia intencjonalnego działania - koncepcje funkcji wykonawczych*. Warszawa: Wyd. Naukowe Scholar, s. 34.
- Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM (2012) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med* 103:73-96.
- Lafosse JM, Mitchell SM, Corboy JR et al. (2013) The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *Journal of the international Neuropsychological Society* 19(9), 995-1008.
- Lovera J, Kovner B (2012). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 12(5), 618–627.
- Necka E, Orzechowski J, Szymura B (2006) *Psychologia poznawcza*. Warszawa: PWN.
- Müller S, Saur R, Greve B et al. (2013) Similar autobiographical memory impairment in long-term secondary progressive multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *Multiple Sclerosis Journal* 19(2), 225-232.
- Nocentini U, Caltagirone C, Tedeschi G (2012). *Neuropsychiatric dysfunction in multiple sclerosis*. Springer Science & Business Media.
- Rao SM, Aubin-Faubert P St, Leo GJ (1989) Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 11:471–477.
- Rao SM. (1995) Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 8:216–20.
- Smith MM, Arnett PA (2010) Awareness of executive functioning deficits in multiple sclerosis: self versus informant ratings of impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 32:780–7.
- Thornton AE, Raz N, Tucker KA (2002) Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc*; 8:395–409.
- Tyburski E, Potemkowski A, Chęć M. i in. (2014). Specyfika procesów uwagi i hamowania poznawczego u osób ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-remisyjnym z uwzględnieniem poziomu nastroju. *Psychiatr. Pol* 48(2), 307-318.
- Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleyhens K et al. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal* 21(1), 83-91.
- Vleugels L, Lafosse C., Van Nunen A et al.(2001) Visuo-perceptual impairment in MS patients: nature and possible neural origins. *Multiple Sclerosis Journal* 7(6), 389-401.

8. Zaburzenia funkcji poznawczych jako wczesny marker diagnostyczny w stwardnieniu rozsianym

Cognitive impairment as an early diagnostic marker in multiple sclerosis

Urszula Skrobas⁽¹⁾, Żaneta Brudkowska^(2,3), Robert Gerage⁽¹⁾, Monika Kitowska⁽¹⁾, Hanna Karakuła – Juchnowicz^(2,4)

⁽¹⁾Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁽⁴⁾I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Urszula Skrobas: urszula.skrobas@umlub.pl

Słowa kluczowe: demielinizacja, testy neuropsychologiczne, funkcje kognitywne

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, dotyczącą najczęściej młodych dorosłych z przewagą występowania wśród kobiet. Schorzenie to rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Objawy stwardnienia rozsianego są różnorodne i początkowo mogą być bardzo subtelne, dlatego postawienie właściwej diagnozy może trwać latami.

Od dawna prowadzone są badania nad znalezieniem biomarkera, dzięki któremu postawienie diagnozy byłoby prostsze i przyspieszyłoby wdrożenie odpowiedniego leczenia i rehabilitacji. Coraz większą uwagę przykładana jest do oceny sprawności funkcji poznawczych. Szacuje się, iż u chorych na SM osłabienie sprawności poznawczej dotyczy ok. 43-70% osób i występuje we wszystkich postaciach choroby. Deficyty w zakresie zdolności kognitywnych niewątpliwie obniżają jakość życia pacjentów.

Od wielu lat podejmowano liczne próby stworzenia efektywnych baterii testów psychologicznych, które pozwoliłyby na wczesne wykrywanie łagodnych zaburzeń poznawczych, a także które miałyby wartość prognostyczną ewolucji zmian w stwardnieniu rozsianym.

Badania pokazują, że perspektywa lekarza skoncentrowana na zachowaniu sprawności ruchomej różni się od podejścia pacjenta, któremu zależy na zachowaniu sprawności psychicznej i dobrego stanu zdrowia. W związku z powyższym obecnie zalecana jest również ocena neuropsychologiczna w celu wyboru terapii mieszanej, uwzględniającej obok terapii farmakologicznej- terapię nefarmakologiczną, czyli rehabilitację fizyczną jak i regularnie ćwiczenia usprawniające funkcje poznawcze.

1. Wstęp

Stwardnienie rozsiane (z łac. sclerosis multiplex- SM) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego dotykająca głównie młodych dorosłych z przewagą występowania wśród kobiet. SM stanowi jedną z najczęstszych chorób neurazowych u młodych dorosłych. Cechą charakterystyczną stwardnienia rozsianego są rozlane ogniska demielinizacji, uszkodzenia oligodendrocytów oraz blizny astrogleju. Schorzenie to rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20 a 45 rokiem życia (Goldenberg 2012). Według danych statystycznych z 2014 roku na SM choruje ponad 2,3 miliona osób na całym świecie (Browne i in. 2014), w tym ok. 700 tys. w Europie. Liczba chorych na stwardnienie w Polsce nie jest dokładnie znana, ponieważ trwa uzupełnianie rejestru krajowego - w przybliżeniu podaje się liczbę ok. 45 tys. osób cierpiących na to schorzenie. Na zachorowanie mają wpływ heterogenne czynniki m.in: podatność genetyczna, wpływ środowiska zewnętrznego, szerokość geograficzna - warunkująca poziom witaminy D, czy przebyte w przeszłości infekcje wirusowe.

Objawy stwardnienia rozsianego są różnorodne i początkowo mogą być bardzo subtelne i nietypowe (od bólu głowy, zaburzeń czucia, po zapalenie nerwu wzrokowego, niedowład czy zaburzenia mózdkowe), dlatego postawienie właściwej diagnozy może się przedłużać i trwać latami. Przebieg choroby może mieć również różne tempo od łagodnego po bardzo agresywny.

Zgodnie z obowiązującym na świecie trendem coraz większą uwagę przykładana się do oceny sprawności funkcji poznawczych, które do tej pory były pomijane i zaniechane.

Dotychczas zaburzenia funkcji poznawczych były kojarzone głównie z chorobami demencyjnymi. Aktualnie badanie funkcji poznawczych nabiera na znaczeniu w innych jednostkach chorobowych- również w stwardnieniu rozsianym.

Zgodnie z aktualną wiedzą można przyjąć, iż osłabienie sprawności poznawczej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym występuje dość często. Szacuje się, iż u chorych na SM problem ten dotyczy ok. 43-70% osób i występuje we wszystkich postaciach choroby, już od najwcześniejszych jej stadiów takich jak izolowana klinicznie postać (Clinically Isolated Syndrome- CIS), radiologicznie izolowana postać (Radiologically Isolated Syndrome- RIS) oraz wczesnych fazach postaci rzutowo-remisyjnej (Langdon i in. 2012). Tak duża rozbieżność procentowa bierze się z braku ujednoliconych i wystandaryzowanych testów, które byłyby łatwo dostępne w różnych językach i kulturach.

Aktualne kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego McDonald'a w modyfikacji Polmana z 2010 roku (wielokrotnie modyfikowane i uaktualniane w latach: 2001, 2005) biorą pod uwagę manifestację kliniczną (liczbę tzw. rzutów czyli pogorszeń stanu neurologicznego) oraz obraz radiologiczny (czyli ilość oraz lokalizację plak demielinizacyjnych, wzmacniających się i nie wzmacniających się po kontraście) (Polman i in. 2011). Ważna jest dokładna ocena zmian rozprzestrzenionych w czasie i w przestrzeni, dlatego wraz z rozwojem technologii oraz większym doświadczeniem kryteria są weryfikowane przez grono specjalistów z europejskiej grupy badawczej MAGNIMS (Filippi i in. 2016).

Narzędziami diagnostycznymi pomocniczymi w rozpoznaniu SM są: punkcja łądźwiowa z badaniem prążków oligoklonalnych oraz potencjały wywołane wzrokowe i słuchowe. Holistyczne podejście do pacjenta powinno uwzględniać również badanie neuropsychologiczne mechanizmów/procesów poznawczych.

2. Opis zagadnienia

Funkcje poznawcze- definicja

Wraz z wiekiem możliwości poznawcze ulegają dynamicznym zmianom, które związane są z naturalnym procesem starzenia się organizmu. Oprócz zmian biochemicznych, zachodzą zmiany psychologiczne. W przypadku otępień najczęściej mamy do czynienia z zaburzeniami o charakterze zaburzeń amnestycznych, zwłaszcza pamięci świeżej.

W przypadku pacjentów z SM zaburzenia funkcji poznawczych mogą być bardziej złożone i obejmować w różnym stopniu kilka następujących domen: uwagi, percepcji, pamięci, koncentracji czy funkcji wykonawczych (Lovera i Kovner 2012). Domeną często osłabioną u osób z SM jest szybkość przetwarzania informacji, pamięć robocza, pamięć słowna i wzrokowa, płynność słowna i funkcje wykonawcze są powszechnie upośledzone (Rao 1991). Funkcje językowe u pacjentów z SM są najczęściej zachowane, dlatego przy braku odpowiedniej wiedzy, umiejętności czy doświadczenia badacza, zaburzenia poznawcze mogą być łatwo nierozpoznane i przeoczone podczas rutynowej wizyty u lekarza (Langdon 2010).

Czynniki wpływające na zaburzenia funkcji poznawczych w SM

Obszar upośledzenia funkcji poznawczych zależy od wielu czynników: stopnia uszkodzenia mózgu poprzez szerzący się proces demielinizacyjny, lokalizacji zmian, przebiegu klinicznego choroby, czasu trwania choroby, stosowanych leków, rezerwy poznawczej, objawów zmęczenia oraz współistniejących zaburzeń afektu np.: depresji. (Amato i in. 2008; Amato i in. 2010). Badanie funkcji poznawczych było przez wiele lat zaniechane, dlatego nie znany jest dokładny długofalowy wpływ starych jak i nowych leków modyfikujących przebieg choroby. Obecnie prowadzone są liczne badania, metaanalizy mające na celu porównanie ochronnego działania leków przed postępującą

atrofią mózgowia. W największym jednak stopniu zaburzenia poznawcze korelują ze zmianami w MR zwłaszcza z zanikiem mózgowia (Fillipi i in. 2010).

Wpływ zaburzeń poznawczych na życie pacjentów z SM

Zgodnie z aktualną wiedzą można przyjąć, iż osłabienie sprawności poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym występuje dość często i dotyczy ok. 43-70% osób. Obniżenie sprawności poznawczych występuje we wszystkich postaciach choroby, już od najwcześniejszych jej stadiów takich jak CIS czy RIS i w korelacji z obrazem rezonansowym może służyć do zdiagnozowania łagodnej postaci.

Deficyty w zakresie zdolności kognitywnych niewątpliwie obniżają jakość życia pacjentów-ich samodzielność w czynnościach dnia codziennego, wpływają również na efektywność funkcjonowania społecznego m.in. utrudniają znalezienie lub utrzymanie zatrudnienia. Pogarszanie się sprawności funkcji poznawczych koreluje pozytywnie z narastaniem niesprawności fizycznej. Problem zaburzeń poznawczych przekłada się również na stopień adherencji do zaleceń lekarskich, zmniejszając efektywność leczenia, a tym samym potencjalnie generując koszty kolejnych hospitalizacji. W przypadku łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (Mild Cognitive Impairment - MCI) - najczęściej występujących w SM - pomimo zachowanej sprawności fizycznej, pojawiają się trudności z wykonywaniem przydzielonych obowiązków. Upośledzenie funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym zmniejsza satysfakcję pacjenta i jakość życia. Prawdopodobnie jest to najważniejszy czynnik decydujący o stanie zatrudnienia i związanych z nimi kosztach społecznych, a także niekorzystnie wpływa na bezpieczeństwo jazdy, ukończenie zadań domowych, aktywność społeczną, niezależność fizyczną, postęp w rehabilitacji, radzenie sobie z nimi, przestrzeganie leczenia i zdrowie psychiczne. Wpływa na satysfakcję z życia oraz jakość życia (Langdon 2011).

3. Przegląd literatury: historia badań nad deficytami poznawczymi w SM

Od wielu lat trwają badania nad znalezieniem biomarkera, dzięki któremu postawienie diagnozy byłoby prostsze i przyspieszyłoby zastosowanie leczenia i rehabilitacji. Od ubiegłego wieku naukowcy i eksperci w dziedzinie neurologii i neuropsychologii zwracali już uwagę na zaburzenie funkcji poznawczych w SM. Z biegiem czasu powstało wiele testów i tzw. Baterii- czyli zestawów testów służących ocenie sprawności poznawczej pacjentów. W związku z dużą różnorodnością metod powstała inicjatywa, aby porównać ich skuteczność i wybrać najbardziej efektywne testy.

Celem było stworzenie prostego zestawu testów o globalnym zastosowaniu, który mogłaby wykonać jedna osoba, bez specjalnych kwalifikacji, czy intensywnego szkolenia neuropsychologicznego.

Od wielu lat podejmowano też liczne próby stworzenia efektywnych baterii testów psychologicznych, które pozwalałyby na wczesne wykrywanie łagodnych zaburzeń poznawczych, a także które umożliwiłyby ewaluację progresji zaburzeń w stwardnieniu rozsianym. W założeniu badanie neuropsychologiczne i stosowane narzędzia pomiaru sprawności poznawczej powinny w sposób adekwatny odzwierciedlać stopień zaburzeń pacjenta, nie w oderwaniu, a w korelacji z obrazem klinicznym, jako uzupełnienie diagnostyki.

Rodzaje wybranych baterii psychologicznych

Znana przesiewowa skala Mini Mental State Examination powszechnie stosowana w przypadkach otępień okazała się być nieczuła na zmiany zachodzące w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi, z tego powodu nie jest zalecana w badaniu neuropsychologicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Aupperle i in. 2002).

Dwa popularne zestawy testów: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) (Rao 1991) oraz Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (Benedict i in. 2002) są porównywalne pod względem czułości ocen zaburzeń poznawczych w SM.

Pierwszy zestaw testów BRN-N jest wrażliwy na deficyty obecne w SM, obejmuje: następujące testy: Selective Reminding Test (SRT), czyli test dla pamięci werbalnej, który zapewnia pomiar uczenia się i sprawdza pamięć odroczoną. W jego skład wchodzi m.in. test Selective Reminding Test-Delayed (SRT-D), który ocenia opóźnione przywołanie słów poprzednio nabytych.

Spatial Recall Test (SPART), to test uczenia się i opóźnionego wywoływania pozycji wzrokowo-przestrzennych. Test modalności symboli (SMDT), jestem testem uwagi i szybkości przetwarzania informacji. Test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT), który ocenia szybkość przetwarzania informacji, pamięć roboczą i ciągłą uwagę. Obejmuje on dwa oddzielne testy podrzędne (PASAT-2 i PASAT-3), w których zmienia się przerwa między dwiema kolejnymi pozycjami (odpowiednio 2 lub 3 sekundy). Wreszcie, generowanie listy słów (WLG) czyli badanie fluencji słownej (Borghi i in. 2013).

Do baterii testów neuropsychologicznych MACFIMS oprócz testów: rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT) czy SDMT, weszły także California Verbal Learning Test (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R), Delis-Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS), Judgment of Line Orientation Test (JLOT), oraz Controlled Oral Word Association Test (COWAT), które oceniają najczęściej zaburzone domeny w SM w tym: szybkość przetwarzania/pamięć operacyjną, uczenie się i zapamiętywanie, funkcje wykonawcze, przetwarzanie wzrokowo-przestrzenne i funkcje słowne.

W związku z tym, że wyżej wymienione skale są czasochłonne, wymagają wykwalifikowanych specjalistów oraz właściwej interpretacji, pojawiła się potrzeba stworzenia prostego, szybkiego narzędzia do zastosowania w codziennej praktyce, walidowanego oraz powszechnie akceptowanego. Miało to na celu stworzenie narzędzia przesiewowego a nie pełnej oceny psychologicznej.

Takie narzędzie mogłoby stanowić doskonały instrument monitorowania funkcji poznawczych i podejmowania właściwych decyzji o przekierowaniu do konsultacji psychologicznej celem weryfikacji przy użyciu bardziej złożonych i zaawansowanych testów. W założeniu czas na badanie powinien trwać 15 min i nie powinien wymagać dodatkowych akcesoriów.

Z tego powodu test SDMT (Symbol Digit Modalities Test) zdobył znaczącą przewagę nad rozpowszechnionym PASATEM w zakresie badań nad sprawnościami takimi jak: szybkość przetwarzania informacji, pamięć świeża, pamięci wizualna. Zastosowanie SDMT trwa około 2 minuty, a efekt powtarzalności jest mały. Badania wskazują, iż test ten identyfikuje 72% pacjentów z zaburzeniami poznawczymi w przebiegu SM z czułością 0,82 i swoistością 0,60 (Parmenter i in. 2007). Podobnie przewagę nad pozostałymi testami w ocenie zdolności uczenia się i pamięci uzyskały CVLT-II oraz BVMT-R.

Test SDMT, CVLT-II oraz BVMT-R weszły w skład krótkiej i efektywnej baterii BICAMS - Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. Bateria ta została opracowana przez grono ekspertów i aktualnie stanowi rekomendowaną formę badania funkcji poznawczych u pacjentów z SM. Zestaw zebranych testów psychologicznych został oceniony na podstawie rzetelności, trafności oraz czułości wyników. Aktualnie prowadzone są badania walidacyjne nad polską wersją BICAMS. Poniżej w Tab.1 znajduje się porównanie baterii testów BRB-N, MACFIMS oraz BICAMS.

Tab. 1. Porównanie narzędzi do wykrywania zaburzeń poznawczych u pacjentów z SM.

Nazwa baterii	BRB-N	MACFIMS	BICAMS
Testy wchodzące w skład baterii	PASAT, SDMT, SRTD, SPART, WLG	PASAT, SDMT, CVLT-II, BVMT-R, D-KEFS, JLOT, COWAT	SDMT, CVLT-II, BVMT-R
Czas trwania w minutach	45 min	90 min	15 min

Metody usprawniania funkcji poznawczych

Aktualnie wymienia się dwie ścieżki oddziaływania ukierunkowane na zwiększenie sprawności funkcji poznawczych w przypadku SM: są to metody oparte na farmakoterapii (szczególnie zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby - disease modifying drugs, DMD) oraz interwencje nefarmakologiczne skupiające się na rehabilitacji psychologicznej i fizycznej.

Badania wskazują na pozytywną korelację pomiędzy sprawnością poznawczą w SM a aktywnością fizyczną (systematyczne wykonywanie ćwiczeń fizycznych) (Miller i in. 2017). Ponadto ogólnie rozumiany zdrowy styl życia: regularne uprawianie sportu, ograniczanie stosowania używek (nadużywanie alkoholu czy nikotynizm), dbałość o prawidłową dietę w tym poziom witaminy D oraz leczenie chorób współistniejących mają niewątpliwie znaczenie dla funkcjonowania poznawczego pacjenta.

Ostatnie doniesienia wskazują również na rozwiązania oparte na treningu funkcji poznawczych jako jednej z form rehabilitacji neuropsychologicznej. Aktualnie dostępne są programy komputerowe mające na celu usprawnianie funkcji poznawczych m.in. w stwardnieniu rozsianym (z uwzględnieniem specyfiki zaburzeń). Propozycją może być zastosowanie programu komputerowego CogniFit- jest to system dostępny on-line, służy do przeprowadzenia treningu w warunkach domowych. Zalecana częstotliwość to 2-3 sesji po ok. 15 min każda na tydzień. Ćwiczenie ma charakter indywidualny (Shatil i in. 2010).

Kluczową rolę w osiągnięciu sukcesu odrywa edukacja pacjenta, podkreślenie jak istotna jest systematyczność i wytrwałość w podejmowaniu starań w celu dbałości o zdrowie zarówno fizyczne jak i psychiczne.

Nadal brakuje rutynowej oceny psychologicznej u pacjentów z SM a jest to bardzo ważny aspekt, ponieważ brak prawidłowych rozpoznań trudności kognitywnych pacjentów przyczynia się do braku wdrożenia dopasowanego do indywidualnych potrzeb treningu poznawczego, a co się z tym wiąże przeciwdziałaniu progresji zaburzeń.

4. Podsumowanie i wnioski.

Badania pokazują, że perspektywa lekarza skoncentrowana na zachowaniu sprawności ruchowej, różni się od podejścia pacjenta, któremu zależy na zachowaniu sprawności psychicznej i dobrej jakości życia (Cheng i in. 2010). W związku z powyższym aktualnie zalecana jest również ocena neuropsychologiczna w celu wyboru terapii mieszanej, uwzględniającej obok terapii farmakologicznej-terapię nefarmakologiczną czyli rehabilitację fizyczną jak i regularnie ćwiczenia usprawniające funkcje poznawcze.

Konieczne jest dalsze prowadzenie badań w celu poszukiwania efektywnych rozwiązań szczególnie w zakresie doboru optymalnej terapii w stwardnieniu rozsianym z uwzględnieniem aspektu sprawności ruchowej i poznawczej. Ponadto przyszłe dociekania naukowe powinny się również skupiać na celu lepszego rozumienia znaczenia terapeutycznego neuroplastyczności w procesie rehabilitacji poznawczej oraz możliwościach wykorzystania tej niezwyklej zdolności mózgu.

5. Literatura

- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. (2010) Relevance of cognitive deterioration in early relapsing–remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler* 16: 1474–1482.
- Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, et al. (2008) Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology* 71: 632–638.
- Aupperle RL, Beatty WW, Shelton Fde N and Gontkovsky ST. (2002) Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 8: 382–389.
- Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. (2002) Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist* 16: 381–397.
- Borghi M, Cavallo M, Carletto S, et al. (2013) Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis. Linker RA, ed. *PLoS ONE*. :8(7)
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. (2014) Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 83(11):1022-1024.
- Cheng EM, Crandall CJ, Bever CT, et al. (2010) Quality indicators for multiple sclerosis. *Mult Scler* 16: 970–980.

- Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. (2010) The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 75: 2121–2128
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O et al. (2016) MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* Mar;15(3):292-303.
- Goldenberg MM. (2012) Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics.*;37(3):175-184.
- Langdon D. (2010) Cognitive impairment in multiple sclerosis – recent advances and future prospects. *Eur Neurol Rev*; 5: 69–72
- Langdon DW. (2011) Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 24: 244–249.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J et al. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–898.
- Lovera J, Kovner B. (2012) Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports.*;12(5):618-627.
- Miller E; et al.(2017) Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Neuropharmacology*; Nov. 9.
- Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, et al. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis Journal* 13(1):52–7.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al.(2010) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*.
- Rao SM. (1990) The Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41(5):685–691.
- Shatil E et al. (2010) Home-based personalized cognitive training in MS patients: A study of adherence and cognitive performance. *Neurorehabilitation.* 26 (2010) 143–153

9. Postępy w leczeniu stwardnienia rozsianego

Advances in the treatment of multiple sclerosis

Aleksandra Pietruczuk⁽¹⁾, Magdalena Waszczuk⁽²⁾, Adriana Mikus⁽¹⁾, Magdalena Ogórek⁽¹⁾, Ewelina Szwedo⁽¹⁾, Katarzyna Stelmasiak-Kozłowska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Diagnostyki Obrazowej, Samodzielny Publiczny Szpital Specjalistyczny w Puławach

Opiekun naukowy: dr n. med. Sebastian Szklener

Aleksandra Pietruczuk: pietruczukaeksandra@wp.pl

Słowa klucze: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab, przeciwciała przeciw LINGO-1.

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM; ang. multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą i postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego o prawdopodobnym podłożu immunologicznym, prowadzącą do zapalnej demielinizacji i uszkodzenia neuronów oraz ich aksonów. Choroba ta obserwowana jest dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Ponadto jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności ruchowej wśród osób młodych. SM należy do nielicznych schorzeń neurologicznych, w przebiegu których możemy zastosować skuteczne metody leczenia wpływające w sposób korzystny na przebieg i następstwa choroby. Ogromne nadzieje wiązane są z zastosowaniem nowoczesnych metod leczenia stwardnienia rozsianego obejmujących wprowadzenie do terapii przeciwciał monoklonalnych (natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab, daklizumab) czy leków odpowiadających za hamowanie migracji limfocytów z węzłów chłonnych do OUN (fingolimod). Również badania nad preparatami wpływającymi na proces naprawy uszkodzeń neuronalnych wydają się być bardzo obiecujące (przeciwciała przeciw LINGO-1, przeciwciała przeciw komórkom oligodendrogleju), jednakże w chwili obecnej pozostają one na etapie początkowych analiz klinicznych.

1. Wstęp

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM; ang. multiple sclerosis, MS) jest jedną z częściej występujących chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym. Schorzenie to dotyczy ponad 2,1 miliona osób na świecie, jednakże najczęściej spotykane jest wśród przedstawicieli rasy białej, w tym dwukrotnie częściej u kobiet. Szacuje się, iż częstość występowania SM w Europie i w Stanach Zjednoczonych wynosi 40–150 przypadków na 100 000 mieszkańców, natomiast częstość zachorowania waha się od 3 do 5 przypadków na 100 000. Interesujące wydaje się zróżnicowanie występowania SM w zależności od szerokości geograficznej. Otóż częstość występowania choroby wzrasta w północnych szerokościach geograficznych, stąd w Skandynawii odnotowuje się większą liczbę pacjentów niż w przypadku krajów śródziemnomorskich. Stwardnienie rozsiane może wystąpić w każdym wieku, jednakże szczyt zachorowań obserwuje się pomiędzy 20 a 40 r.ż. Schorzenie to skraca naturalny czas przeżycia średnio o 6–7 lat, natomiast średni czas przeżycia od momentu zachorowania wynosi ok. 25–35 lat. Dodatkowo liczne dane epidemiologiczne wskazują, iż pomimo znacznego postępu wiedzy na temat choroby oraz wdrożenia zaawansowanych metod leczenia SM, schorzenie to pozostaje nadal jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności wśród ludzi młodych. Podłoże patofizjologiczne choroby związane jest z przewlekłym procesem autoimmunizacyjnym prowadzącym początkowo do demielinizacji osłonek nerwowych, a następnie do uszkodzenia aksonów neuronalnych w obrębie OUN. Istotą choroby jest występowanie objawów neurologicznych (zaburzeń czucia, zaburzeń funkcji układu autonomicznego, zespołu zmęczenia oraz zaburzeń poznawczych) związanych ze zmianami patologicznymi rozszanymi w czasie (tzn. pojawiającymi się w różnych okresach czasowych) oraz w przestrzeni (tzn. występującymi w obrębie różnych struktur OUN, a w szczególności z uwzględnieniem dróg piramidowych i mózdzku. (Olkiewicz 2013; Selmaj 2005)

SM należy do nielicznych chorób neurologicznych, w przebiegu których możliwe jest zastosowanie skutecznych i bezpiecznych metod terapii modyfikujących w sposób korzystny przebieg i następstwa choroby. Wśród leków zarejestrowanych do stosowania w postaci rzutowo-remisyjnej SM wyróżnia się zarówno starsze preparaty podawane wyłącznie drogą pozajelitową (interferony β , octan glatirameru, mitoksantron) jak i leki nowszej generacji stosowane w postaci doustnej (fingolimod, teriflunomid czy dimetylofumaran). Spośród przeciwciał monoklonalnych jak dotąd jedynie natalizumab oraz alemtuzumab zostały zarejestrowane w leczeniu SM, jednakże pozostałe badane obecnie przeciwciała monoklonalne jak okrelizumab czy daklizumab zapowiadają się również bardzo obiecująco. W fazie badań klinicznych pozostają również dwa przeciwciała – przeciw LINGO1 oraz przeciw komórkom gleju skąpodrzewiastego klasy IgM, które jak się okazuje mogą mieć korzystny wpływ na naprawę osłonek mielinowych komórek nerwowych. Wśród innych metod nowoczesnego leczenia SM wymienia się także terapię z zastosowaniem mezenchymalnych komórek macierzystych.

Najważniejszą zasadą leczenia immunomodulacyjnego w SM jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez zmniejszenie częstości nawrotów choroby, a w konsekwencji zapobieganie postępującej niepełnosprawności zarówno w aspekcie fizycznym jak i psychicznym. (Kułakowska i in. 2010; Selmaj 2005; Selmaj 2006; Selamaj, 2011)

2. Przegląd literatury

Doustne leki modyfikujące przebieg choroby
Fingolimod (Gilenya)

Fingolimod jako antagonist sfilozyno-1-fosforanu (S1P) zaliczany jest do leków o nowym mechanizmie działania. Uważa się, iż lek ten zatrzymuje autoreaktywne limfocyty T w węzłach chłonnych co zapobiega ich migracji do OUN, gdzie poprzez indukując reakcji zapalnej wywołują uszkodzenie tkanki mózgowej. Co ciekawe podczas terapii fingolimodem funkcje obronne układu immunologicznego w przypadku infekcji pozostają zachowane. (Maciejek 2012) W warunkach fizjologicznych limfocyty T i B emigrują z węzłów chłonnych wzdłuż gradientu stężenia S1P, który następnie kieruje je z powrotem do krwi. Fingolimod poprzez internalizację receptorów S1P na niepobudzonych i pobudzonych limfocytach sprawia, że stają się one niewrażliwe na sygnał S1P. (Brinkmann 2009) Ponadto liczne badania na zwierzętach wykazały bezpośrednie działanie neuroprotektoryjne leku na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Fingolimod poprzez wiązanie się z receptorami S1P komórek glejowych, astrocytów czy oligodendrocytów nasila wytwarzanie czynnika neutropowego pochodzącego z mózgu (BDNF), wykazując efekt neuroregeneracyjny. (Miron i in. 2009).

Podstawowe znaczenie dla rejestracji fingolimodu miały trzy badania kliniczne: FREEDOMS I, FREEDOMS II oraz TRANSFORMS, w których to oceniono efekt działania fingolimodu podczas terapii postaci rzutowo – remisyjnej SM. Badaniem FREEDOMS I objęto grupę ponad 1200 chorych, w średnim wieku 36-37 lat, leczonych fingolimodem w dwóch dawkach 0,5mg/dobę oraz 1,25mg/dobę przez okres 2 lat w porównaniu z placebo. Wśród pacjentów przyjmujących niższą dawkę leku zaobserwowano zmniejszenie tempa narastania niepełnosprawności ruchowej w skali EDSS o 30 % oraz redukcję zaniku mózgu również o 30%. Natomiast w przypadku chorych poddanych terapii wyższą dawką fingolimodu nie odnotowano wyższej skuteczności leku, a wręcz przeciwnie zaobserwowano nasilenie działań niepożądanych. W badaniu FREEDOMS II podczas 24 miesięcznej obserwacji grupy pacjentów w średnim wieku 40-41 lat porównywano efekt działania fingolimodu podawanego w małej dawce 0,5mg/dobę z placebo. Wyniki badań były dosyć obiecujące, gdyż w wyniku zastosowanego leczenia częstość rzutów SM uległa redukcji o 48% w porównaniu z placebo (Kappos i in. 2010). Z kolei do badania TRANSFORMS zakwalifikowanych zostało ponad 1000 pacjentów w średniej grupie wiekowej ok. 35 lat również z rozpoznaną postacią rzutową SM o łagodnym przebiegu. W czasie 12 miesięcznej obserwacji dwie trzecie pacjentów otrzymywało fingolimod w dawce 0,5mg/dobę lub 1,25mg/dobę, natomiast pozostała jedna trzecia była leczona interferonem- β 1a w iniekcjach domięśniowych podawanych co tydzień. W grupie chorych leczonych fingolimodem uzyskano zmniejszenie częstości rzutów o 50% w porównaniu z INF- β 1a. Jednocześnie w badaniu tym nie zaobserwowano wpływu

fingolimodu na ograniczenie stopnia niepełnosprawności ruchowej w porównaniu z INF- β 1a. W czasie terapii uwidoczniło się również korzystny wpływ działania fingolimodu na objętość mózgu. W porównaniu z grupą przyjmującą INF- β 1a podczas rocznej obserwacji doszło do ponad 40% redukcji zaniku tkanki mózgowej u pacjentów przyjmujących fingolimod. Ponadto w czasie próby klinicznej z fingolimodem podawanym w dawce 1,25mg/dobę odnotowano dwa przypadki zgonów z powodu zakażeń wirusowych. Pierwszy zgon nastąpił w wyniku uogólnionego zakażenia wirusem opryszczki powikłanego opryszczkowym zapaleniem mózgu, natomiast w drugim przypadku przyczyną zgonu było zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Ze względu na zaistniałe powikłania obecnie jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia fingolimodem jest oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, a w przypadku niewykrycia swoistych przeciwciał w surowicy pacjenta zalecane jest szczepienie ochronne. (Khatri in. 2010) Wśród pozostałych działań niepożądanych leku wymienia się: infekcje dróg oddechowych, moczowych, łagodne postaci infekcji wirusem opryszczki, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie tętnicze, obrzęk płamki żółtej, zaburzenia funkcji wątroby oraz limfopenię wynikającą z mechanizmu działania fingolimodu. Z kolei podczas stosowania wyższej dawki leku obserwowano cięższe działania niepożądane, a wśród nich zwiększoną zachorowalność na nowotwory złośliwe skóry, piersi oraz węzłów chłonnych. Nie zaleca się stosowania leku w przypadku niedawno przebytego zawału mięśnia sercowego, niestabilnej duszniczy bolesnej, udaru mózgu lub TIA (przemijającego napadu niedokrwienia mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy). Ponadto istotne przeciwwskazanie do terapii fingolimodem stanowią: blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu Mobitz 2 lub III stopnia, zespół chorego węzła zatokowego oraz terapia lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia lub III. Przed i po podaniu pierwszej dawki leku wskazane jest wykonanie badania EKG, jak również monitorowanie częstości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3-4 miesiącach terapii zalecana jest konsultacja okulisty z powodu na możliwość pojawienia się obrzęku płamki żółtej. Z kolei u pacjentów z zaburzeniami funkcji układu oddechowego w wywiadzie istotne jest przeprowadzenie badania spirometrycznego. Okres ciąży i karmienia piersią stanowią bezwzględne przeciwwskazanie do terapii fingolimodem. (Maciejek 2013; Palasik 2013; Selmaj 2005).

Przeciwciała monoklonalne Natalizumab (TYSABRI)

Natalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko molekuule adhezyjnej VLA-4 znajdującej się na śródbłonku naczyń mózgowych. Mechanizm działania leku opiera się na blokowaniu cząsteczki VLA-4 i jednoczesnym zahamowaniu migracji limfocytów przez barierę krew - mózg. Efektem powyższych interakcji jest ograniczenie reakcji zapalnej w tkance mózgowej u pacjentów chorujących na SM, a także zahamowanie migracji komórek układu odpornościowego w kierunku ogniska stanu zapalnego, co przyczynia się do ograniczenia powstawania nowych ognisk chorobowych lub powiększania się zmian już istniejących (Rudick 2004). Natalizumab jako pierwszy z leków modyfikujących przebieg choroby został zakwalifikowany do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM. Działanie preparatu zostało ocenione w dwóch badaniach, podczas których porównywano efekty działania Tysabri z placebo (badanie Affirm) oraz Avonexem (INF- β 1a, badanie Sentinel). W badaniu Affirm wzięło udział 942 pacjentów w średnim wieku 36 lat z rzutowymi postaciami SM o łagodnym przebiegu (średni wynik w skali EDSS wynosił 2,3 punktu). Natalizumab pod postacią preparatu Tysabri był podawany we wlewie dożylnym co miesiąc, w dawce 300 mg, przez okres 2 lat. W wyniku zastosowanej terapii zarejestrowano obniżenie rocznego wskaźnika rzutów o ok. 66%, zmniejszenie ryzyka pogorszenia sprawności ruchowej mierzonego w skali EDSS o 41% oraz 90% redukcję liczby nowych ognisk demielinizacyjnych wykazujących wzmocnienie kontrastowe w MRI (Polman 2006).

Z kolei w badaniu Sentinel leczenie natalizumabem (Tysabri 300mg) w skojarzeniu z interferonem- β 1a (Avonex 30ug) porównywano ze stosowaniem samego interferonu -1a β . Obserwacją objęto grupę 1196 pacjentów w średnim wieku 39 lat, również z łagodną postacią rzutową SM (średnia wartość EDSS wynosiła 2,4 punktu). Po 120 tygodniach terapii zauważono zmniejszenie częstości rzutów SM o 54% w przeliczeniu na rok, obniżenie ryzyka nawrotu choroby o 38-43%,

ograniczenie tempa postępowania niepełnosprawności ruchowej w skali EDSS o 24% oraz zmniejszenie liczby nowych ognisk uszkodzenia wykazujących wzmocnienie po podaniu gadolinu w MRI o 89%. Poza tym udowodniono, iż leczenie skojarzone wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, przy czym najczęściej obserwowano: stany zapalne gardła, zatok, obrzęki obwodowe oraz niepokój. Z kolei u dwóch pacjentów stwierdzono wystąpienie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), co jak się okazało miało związek z uaktywnieniem latentnego zakażenia wirusem JC (Kawalec 2014). Według danych pochodzących z programu monitorowania działań niepożądanych częstość występowania PML u chorych leczonych natalizumabem waha się w przedziale od 2 do 3 przypadków na 1000, natomiast ryzyko wystąpienia tego powikłania jest uzależnione od obecności przeciwciał w surowicy przeciw wirusowi JC, stosowania leczenia immunosupresyjnego w przeszłości oraz czasu trwania leczenia natalizumabem. Szacuje się, iż częstość występowania przeciwciał przeciw JCV w ogólnej populacji wynosi około 50-55%. Z kolei ryzyko wystąpienia PML u pacjentów seropozytywnych po 2 latach leczenia natalizumabem mieści się w przedziale od 2 do 11 przypadków na 1000 leczonych. Jednocześnie ryzyko to jest o wiele niższe wśród chorych niemających przeciwciał przeciw JCV w surowicy i wynosi około 1 na 10 000 przypadków. Najnowsze wytyczne zalecają kontrolę poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC co 6 miesięcy u pacjentów seronegatywnych ze względu na możliwość serokonwersji nawet u 3% leczonych w ciągu 1 roku. W przypadku pojawienia się nowych objawów neurologicznych zawsze należy wykluczyć postępującą ogniskową leukoencefalopatię, natomiast w razie potwierdzenia lub silnego podejrzenia PML zaleca się natychmiastowe przerwanie terapii oraz wykonanie zabiegu plazmaferezy celem doszczętnego usunięcia leku z organizmu. Terapia natalizumabem może również wywołać łagodne objawy towarzyszące infuzji takie jak: bóle głowy czy gorączka, natomiast u 1 na 10 pacjentów pojawia się reakcja uczuleniowa objawiająca się: pokrzywką, zapaleniem skóry, obrzękiem twarzy, warg lub języka, skurczem oskrzeli, bólem lub uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej oraz podwyższeniem lub obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Wystąpienie tych objawów stanowi wskazanie do zakończenia terapii natalizumabem ze względu na wysokie ryzyko reakcji nadwrażliwości przy kolejnych infuzjach. W czasie leczenia może również dojść do poważnego uszkodzenia funkcji wątroby, jednak powikłanie to jest bardzo rzadko obserwowane. U 1 na 1000 pacjentów natalizumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nietypowych zakażeń (tzw. chorób oportunistycznych). (Bloomgren i in. 2012; Gorelik i in. 2010; Palasik 2013; Selmaj 2005).

Okrelizumab

Okrelizumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw cząsteczce CD20, występującej wyłącznie na powierzchni limfocytów B. Mechanizm działania leku opiera się na zmniejszeniu liczby limfocytów B poprzez ich niszczenie za pomocą cytolizy niezależnej od dopełniacza. Efekty działania okrelizumabu zostały przeanalizowane w badaniu klinicznym II fazy, obejmującym pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, gdzie okrelizumab w dawkach 600 i 2000 mg porównywano z placebo i INF- β 1a i.m. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, a zasadniczym punktem końcowym była całkowita liczba zmian neuroobrazowych MR wzmacniających się po podaniu kontrastu. Po 24 tygodniach stosowania okrelizumabu w dwóch dawkach zaobserwowano niemal całkowite ustąpienie zmian ze wzmocnieniem kontrastowym. Liczba tych zmian zmniejszyła się odpowiednio o 89% i 96% w grupach otrzymujących lek w dawkach 600mg i 2000mg w porównaniu z otrzymującymi placebo lub interferon β . Obecnie dobiegają końca badania III fazy oceniające wpływ okrelizumabu na skuteczność w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, które pomogą ustalić czy lek ten spełnia wymogi rejestracyjne. (Kappos 2011).

Alemtuzumab

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym typu IgG1 oraz moderatorem cząsteczki CD52 występującej na powierzchni limfocytów T, B NK, monocytów oraz komórek dendrytycznych. Jego funkcja polega na uszkodzaniu komórek wytwarzających molekułę CD52 w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał. Przed wprowadzeniem

alemtuzumabu do leczenia SM przeprowadzono wiele badań klinicznych dotyczących skuteczności leczenia oraz profilu bezpieczeństwa leku. Wśród nich największe znaczenie miały dwie próby kliniczne: badanie CARE-MS I oraz CARE-MS II. W badaniu CARE-MS I rocznej terapii poddano chorych cierpiących na łagodną nawracająco-postępującą postać SM, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia modyfikującego przebieg choroby. Alemtuzumab był porównywany z interferonem- β 1a podawanym w dawce 44 μ g, podskórnie trzy razy w tygodniu. W grupie pacjentów leczonych alemtuzumabem zaobserwowano redukcję częstości rzutów SM o 54% w porównaniu z INF- β 1a, natomiast tempo postępowania niepełnosprawności ruchowej uległo zmniejszeniu o 28% w porównaniu z grupą placebo. Z kolei w badaniu CARE-MS II alemtuzumab został również poddany próbie klinicznej w porównaniu z INF- β 1a stosowanym trzy razy w tygodniu w tej samej dawce i postaci jak w badaniu CARE-MS I, jednakże osoby uczestniczące w badaniu były uprzednio leczone INF- β lub octanem glatiameru bez oczekiwanych efektów terapeutycznych. Badanie CARE-MS II wykazało zmniejszenie częstości rzutów SM o 49% oraz ograniczenie tempa niepełnosprawności ruchowej o 42% w trakcie przyjmowania alemtuzumabu. Wśród działań niepożądanych leku obserwowano łagodne lub umiarkowane zakażenia, wtórne choroby autoimmunologiczne (t.j.choroba Gravesa- Basedova), limfopenię oraz trombocytopenię autoimmunologiczną. Ze względu na tak poważne powikłanie jakim jest trombocytopenia, zaleca się systematyczną kontrolę liczby płytek krwi u chorych przyjmujących alemtuzumab. Ponadto bardzo często po zakończeniu terapii alemtuzumabem dochodzi do długotrwałego utrzymywania się zmian w zakresie liczby leukocytów, a w szczególności limfocytów T CD4+ pod postacią limfopenii. Obserwacja pierwszych 37 chorych przyjmujących alemtuzumab w latach 1991-1997 wykazała normalizację liczby limfocytów T CD8+ jedynie u 30% chorych po ponad 10 latach od zakończenia terapii, natomiast w przypadku limfocytów T CD4+ zaledwie u 21% pacjentów. (HuY i in. 2009; Maciejek 2012).

Przeciwciała przeciw LINGO-1

Ostatnie badania dowiodły, iż białko LINGO-1 odpowiedzialne jest za inhibicję procesu mielinizacji oraz różnicowania komórek gleju skąpodrzewiastego, jak również wpływa na ograniczenie przeżywalności komórek nerwowych i proces regeneracji aksonów. Liczne obserwacje na modelach zwierzęcych potwierdziły przypuszczenia, iż zablokowanie funkcji LINGO-1 poprzez zastosowanie odpowiednich przeciwciał nasila proces remielinizacji. Jak dotąd zostało przeprowadzone jedno badanie kliniczne I fazy, w którym oceniano skuteczność działania przeciwciał anti-LINGO-1 podawanych dożylnie. Odkrycie to być może stworzy nowe perspektywy terapeutyczne nie tylko w leczeniu SM, ale również innych chorób OUN. (Mi S i in. 2013)

3. Podsumowanie

Stwardnienie rozsiane pozostaje nadal jedną z najczęstszych przewlekłych a zarazem postępujących chorób neurodegeneracyjnych, której przebiegu nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. Jednakże ważne jest aby uzmysłowić sobie fakt, iż pomimo obecności tego samego typu choroby każdy pacjent choruje inaczej, a różnice te wynikają głównie z lokalizacji ognisk degeneracyjnych w obrębie OUN. Schorzenie to dwukrotnie częściej obserwowane jest w populacji kobiet w wieku 20-40 lat i jednocześnie jest jedną z najważniejszych przyczyn niepełnosprawności w populacji ludzi młodych. Dlatego też ogromne nadzieje wiązane są z zastosowaniem terapii II rzutu SM modyfikującej przebieg choroby, która jak się okazało została uznana za skuteczną i dobrze tolerowaną metodę leczenia spowalniającą postęp stwardnienia rozsianego u osób dorosłych. Ponadto, obiecujące wydają się być również badania dotyczące leków mających wpływ na naprawę uszkodzeń neuronalnych powstałych w przebiegu SM. Badania te, jak na razie, pozostają na etapie początkowej analizy klinicznej.

4. Literatura

Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. „Risk of natalizumab - associated progressive multifocal leukoencephalopathy” N. Engl. J. Med. 2012;366:1870-1880720

- Brinkmann V., FTY (Fingo-limod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br. J. Pharmacol.* 2009;158:1173-1182
- Gorelik L., Lerner M., Bixler S. et al.: Anti- JC virus antibodies: implications for PML Risk Stratification. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 295-303
- Hu Y., Turner M.J., Shields J. et al.: Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128:260-270
- Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387–401.
- Kappos, L., Li D., Calabresi P.A. et al.: Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–1787.)
- Kawalec Paweł, Paweł Moćko „Nowoczesne metody leczenia stwardnienia rozsianego w Europie – przegląd systematyczny” *Medycyna Rodzinna* 3/2014
- Khatri B., Barkhof F., Comi G. et al. „24- month efficacy and safety from the TRANSFORMS extension study of oral fingolimod (FTY 720) in patients with relapsing-remitting”. *Mult. Scler. Neurology* 2010; 74 (supl. 2): A239 [P03. 125].
- Kuślakowska A., Bartosik-Psujek H., Hożejowski R., Mitosek-Szewczyk K., Drozdowski W., Stelmasiak Z., Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce – wielośrodkowe badania pilotażowe. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2010;44(5) Str.443-452. ISSN 1734–5251
- Maciejek Zdzisław „Fingolimod (FTY 720) w leczeniu stwardnienia rozsianego” *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012, tom 8, 1, 47–52 ISSN 1734–5251
- Mi S., Blake Pepinsky R., Cadavid D.: Blocking LINGO-1 as a therapy to promote CNS repair: from concept to the clinic. *CNS Drugs* 2013; 27: 493-503
- Miron V. E., Darlington P.J., Ludwin S.K., Jour A.A., Kennedy T.E., Antel J.P. „The immunomodulator fingolimod (FTY 720) increases myelin production following demyelination of organotypic cerebellar slices” *Neurology* 2009; 72 (supl. 3): A421.
- Olkiewicz Joanna „Leki drugiego rzutu w leczeniu stwardnienia rozsianego – perspektywa pielęgniarki” *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013, Tom 2, Numer 4, Strony 179-182 ISSN 2084-8021
- Palasik Witold „Leki biologiczne w leczeniu stwardnienia rozsianego. Przegląd aktualnych osiągnięć” *Postępy Nauk Medycznych* 10/2013, Str.715-719
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. „A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis” *N.Engl.J.Med.* 2006; 354:899-910
- Rudick R.A., Sandrock A., „Natalizumab: alpha 4- integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS, *Expert Rev. Neurother.* 2004;4:571-580
- Selmaj Krzysztof „Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego” *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 3, Str.118–123 ISSN 1734–5251
- Selmaj Krzysztof „Stwardnienie rozsiane — kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby” *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 3, Str. 99–105 ISSN 1734–5251
- Selmaj Krzysztof. „Stwardnienie rozsiane”. Termedia, Poznań 2006.
- Selmaj Krzysztof. *Choroby demielinizacyjne*. W: Podemski R. (Red.), *Kompendium neurologii*. Via Medica, Gdańsk 2011;299-321

10. Obraz kliniczny i diagnostyka napadów padaczkowych

Clinical picture and diagnostics of epileptic seizures

Aleksandra Pietruczuk⁽¹⁾, Magdalena Waszczuk⁽²⁾, Adriana Mikus⁽¹⁾, Magdalena Ogórek⁽¹⁾,
Ewelina Szwedo⁽¹⁾, Katarzyna Stelmasiak- Kozłowska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Diagnostyki Obrazowej, Samodzielny Publiczny Szpital Specjalistyczny w Puławach

Opiekun naukowy: dr n. med. Sebastian Szklener

Aleksandra Pietruczuk: pietruczukaeksandra@wp.pl

Słowa klucze: padaczka, objawy kliniczne, badania elektrofizjologiczne, badania obrazowe

Streszczenie

Padaczka stanowi zespół objawów klinicznych wynikających z przewlekłych zaburzeń czynności mózgu, cechujących się trwałą skłonnością do napadów padaczkowych wraz z poznawczymi, psychologicznymi, społecznymi i neurobiologicznymi następstwami tego stanu. Padaczka jest niewątpliwie jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych, którego wskaźnik rozpowszechnienia wynosi około 1%. W rozpoznawaniu padaczki i klasyfikacji typu napadu kluczowe znaczenie ma dokładny wywiad chorobowy, z uwzględnieniem okresu rozwojowego pacjenta, ewentualnych uwarunkowań genetycznych uzyskany od chorego i świadków napadu. Dodatkowo w celu precyzyjnego rozpoznania oraz określenia typów napadów padaczkowych zalecane jest wykonanie badania elektroencefalograficznego (EEG), badań neuroobrazowych bądź psychologicznych, gdy istnieje podejrzenie napadów psychogennych.

1. Wstęp

Padaczka (ang. epilepsy) jest niewątpliwie jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych zaraz po bólach głowy, którego wskaźnik rozpowszechnienia wynosi około 1% i jednocześnie obserwowane jest dziesięciokrotnie częściej niż stwardnienie rozsiane i 100 razy częściej niż choroby neuronu ruchowego. Liczbę chorych na padaczkę w Polsce szacuje się na 300-400 tys., z kolei na świecie około 50 milionów osób choruje na padaczkę. Analizując krzywą zapadalności na padaczkę można wyróżnić dwa szczyty zachorowania. Pierwszy stanowi populacja dziecięca, głównie do 5. roku życia, drugi natomiast przypada po 65. roku życia. (Jędrzejczak 2006).

Padaczka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów klinicznych wynikających z przewlekłych zaburzeń czynności mózgu, cechujących się trwałą skłonnością do napadów padaczkowych wraz z poznawczymi, psychologicznymi, społecznymi i neurobiologicznymi następstwami tego stanu. Z kolei napad padaczkowy stanowi stereotypowe, przejściowe zaburzenie czynności mózgu, pojawiające się w wyniku nadmiernych wyładowań neuronalnych. (Fisher et al. 2005)

Według najnowszych wytycznych padaczkę możemy rozpoznać w trzech następujących sytuacjach:

- po wystąpieniu co najmniej dwóch nieprovokowanych (lub odruchowych) napadów padaczkowych w odstępie ≥ 24 godzin,
- po wystąpieniu jednego nieprovokowanego (lub odruchowego) napadu padaczkowego u pacjenta z dużym ryzykiem (co najmniej 60%) wystąpienia kolejnych napadów (chorzy ze strukturalnym uszkodzeniem mózgowia np. po przebyciu incydentów udarowych, po urazie głowy,),
- rozpoznanie zespołu padaczkowego (Fisher et al. 2014)

2. Przegląd literatury

Epileptogeneza

Epileptogeneza stanowi szereg procesów i zmian zachodzących w neuronach oraz sieciach neuronalnych, które rozpoczynają się w momencie zadziałania czynnika uszkodzającego, a następnie

prowadzą poprzez okres latentny, do zmian w funkcji neuronów oraz wystąpienia objawów klinicznych napadów padaczkowych i rozwoju padaczki. Epileptogeneza jest procesem dynamicznym, w trakcie którego dochodzi do przebudowy prawidłowych sieci neuronalnych w układy o zwiększonej pobudliwości, tworzących ognisko padaczkowe. Okres latentny między uszkodzeniem mózgu a pierwszym napadem padaczkowym trwa często miesiące, a nawet lata. Zmiany epileptogenne zachodzące w neuronach nie kończą się z chwilą pierwszego napadu i rozwoju padaczki, lecz postępują dalej, przyczyniając się do pogłębiania i utrwalania zmian w funkcjonowaniu neuronów, sieci neuronalnych i całego mózgu. Wśród czynników inicjujących proces epileptogenezy wymienia się urazy okołoporodowe, infekcje ośrodkowego układu nerwowego, urazy czaszkowo-mózgowe, czynniki genetyczne (np. w stwardnieniu guzowatym), a także choroby naczyniowe mózgu, takie jak udar. (Pitkänen 2011).

Etiologia padaczki

Padaczka może mieć różną etiologię. Tradycyjnie schorzenie to, pod względem przyczyny występowania dzielono na padaczki skrytopochodne (65%), objawowe (27%) oraz idiopatyczne (8%). Jednak tak ogólny podział w dobie postępu nauki, szczególnie w zakresie badań genetycznych stał się dość anachroniczny. Aktualnie, według zaleceń Komisji ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej obowiązuje nowy podział etiologiczny padaczki, tj. genetyczna, strukturalna/metaboliczna, nieznana. Padaczka uwarunkowana genetycznie odnosi się do zespołów padaczkowych, w których istnieje defekt genetyczny wywołujący chorobę. Wśród najczęstszych zespołów padaczkowych wymienia się:

- łagodną padaczkę częściową z iglicami w okolicy centralnoskroniowej (padaczka Rolanda),
- łagodne rodzinne drgawki niemowlęce,
- dziecięcą padaczkę z napadami nieświadomości,
- stwardnienie guzowate,
- Zespół Dravet,
- Zespół MELAS,
- Zespoły genetyczne: Angelmana, Downa.

Drugą zasadniczą grupę stanowią zespoły padaczkowe o etiologii strukturalnej/metabolicznej. Jest to bardzo obszerna grupa schorzeń, obejmująca napady padaczkowe wtórne do uszkodzenia mózgu, w tym:

- guzy mózgowia,
- toksyczne uszkodzenia mózgowia – choroby spichrzeniowe, hiperbilirubinemia, płodowy zespół alkoholowy (FAS),
- zaburzenia metaboliczne – fenyloketonuria, choroba syropu klonowego,
- choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego,
- wady ośrodkowego układu nerwowego – dysplazje korowe, agenezja i hipoplazja ciała modzelowatego, bezzakrętowość Kolejną kategorią etiologiczną są nieznane zespoły padaczkowe, w których pomimo zastosowania dostępnych metod diagnostycznych nie udaje się ustalić bezpośredniej przyczyny występowania zaburzeń. (Fisher et al. 2005)

Klasyfikacja napadów padaczkowych

Ostatnia klasyfikacja napadów padaczkowych, z 2010 roku wyodrębniła trzy podstawowe grupy ze względu na ich początek: (Berg et al. 2010)

- napady uogólnione
- napady toniczno-kloniczne
- napady nieświadomości
 1. typowe
 2. nietypowe
 3. ze szczególnymi cechami
 - miokloniczne napady nieświadomości

- mioklonie powiek
- napady toniczne
- napady kloniczne
- napady atoniczne
- napady miokloniczne
 1. miokloniczne
 2. miokloniczne atoniczne
 3. miokloniczne toniczne
- napady ogniskowe
 1. napady ogniskowe bez zaburzenia przytomności lub świadomości
 2. napady ogniskowe z zaburzeniem przytomności lub świadomości
 3. napady ogniskowe przechodzące w obustronny napad drgawkowy
- napady o nieznanym początku
 1. napady zgięciowe

W 2017 roku Międzynarodowa Liga przeciwpadaczkowa (ILAE) zaproponowała kolejną wersję klasyfikacji napadów padaczkowych, pozostając przy podziale ze względu na początek napadów padaczkowych na napady ogniskowe, uogólnione i o nieznanym początku, wyróżniła także napady z objawami ruchowymi i stopniem świadomości. (Fisher et al. 2017)

Napady ogniskowe (focal seizures)

- z objawami ruchowymi (motor)
- toniczne (tonic)
- atoniczne (atonic)
- miokloniczne (myoclonic)
- z kloniczne (clonic)
- napady zgięciowe (epileptic spasms)
- hypermotor

-bez objawów ruchowych (non-motor)

- z objawami sensorycznymi
- z objawami poznawczymi
- emocjonalnymi
- autonomicznymi

Napady ogniskowe mogą być:

- z zachowaną świadomością (aware)
- z zaburzeniami świadomości (impaired awareness)
- z brakiem świadomości (unknown awareness)

Napady ogniskowe mogą przejść w obustronny napad drgawkowy

Napady uogólnione (generalized seizures)

-z objawami ruchowymi

- toniczno-kloniczne
- toniczne
- atoniczne
- miokloniczne
- miokloniczno-atoniczne
- kloniczne
- kloniczno-toniczno-kloniczne
- napady zgięciowe

-napady nieświadomości

- typowe
- nietypowe
- miokloniczne
- mioklonie powiek (eyelid myoclonia)

Napady o nieznanym początku (unknown onset)

-z objawami motorycznymi

- toniczne
- atoniczne
- toniczno-kloniczne
- napady zgięciowe

-bez objawów motorycznych

Napady o nieznanym początku mogą być:

- z zachowaną świadomością (aware)
- z zaburzeniami świadomości (impaired awareness)
- z brakiem świadomości (unknown awareness)

Obraz kliniczny napadów padaczkowych

Spośród napadów uogólnionych najbardziej znanymi (i często najbardziej kojarzonymi z napadami padaczkowymi) są napady toniczno-kloniczne (inaczej napady grand mal). Charakteryzują się one występowaniem fazy tonicznej oraz fazy klonicznej. Faza toniczna, trwająca średnio około 10 sekund rozpoczyna się krzykiem, zwanym płaczem padaczkowym. W trakcie tej fazy chory ma otwarte oczy, źrenice są rozszerzone, występuje szczękocisk oraz bezdech i wynikająca z tego sinica. Kończyny górne pozostają zgięte w stawie ramiennym, łokciowym, w nadgarstku oraz w stawach palców, natomiast kończyny dolne znajdują się w pozycji wyprostnej – t.j. wyprostowane w stawie biodrowym, kolanowym i skokowym. Pod koniec fazy tonicznej może dojść do utraty kontroli nad zwieraczami pęcherza moczowego i odbytu, a następnie mimowolnego oddania moczu lub kału. Faza kloniczna trwa średnio około 1-2 minuty, pojawiają się drgawki uogólnione, naprzemienne pionowe ruchy gałek ocznych, tachykardia, źrenice są rozszerzone i niereagujące na światło, dochodzi także do przygryzienia języka. Po napadzie pacjent jest senny, splatany, nie pamięta całego zdarzenia (niepamięć wsteczna), skarży się na ból głowy i mięśni, często ma urazy, szczególnie głowy, które są spowodowane drgawkami uogólnionymi. Niezwykle ważnymi objawami, bezpośrednio wskazującymi na przebyty napad padaczkowy są mimowolne oddanie moczu, przygryzienie języka oraz charakterystyczna senność ponapadowa. (Lindsay et al. 2010)

Napady toniczne polegają na nagłym i utrzymującym się skurczu mięśni przebiegającym z utratą świadomości.

Napady kloniczne charakteryzują się drgawkami uogólnionymi

Napad nieświadomości (inaczej petit mal, absence) to krótkotrwała, trwająca kilka – kilkadziesiąt sekund, utrata świadomości bez utraty przytomności. Napad zaczyna się nagle i równie szybko się kończy, pacjent „zapatruje się” w bliżej nieokreślony punkt i nie reaguje na uwagi osób z otoczenia. W trakcie napadu mogą wystąpić automatyzmy, czyli powtarzające się ruchy, np. cmokanie, oblizywanie ust, mruganie.

Napady absence występują głównie u dzieci, m.in. w dziecięcej padaczce nieświadomości, w której mogą pojawiać się nawet do 200 razy na dobę.

Napady atoniczne są przeciwieństwem napadów tonicznych, tzn. dochodzi tu do krótkotrwałego, całkowitego zaniku napięcia mięśniowego – może być ono uogólnione i prowadzić do upadku lub częściowe (np. opadnięcie głowy).

Napady miokloniczne mają charakter nagłych, krótkotrwałych skurczów mięśniowych. Najczęściej występują w łagodnej młodzieńczej padaczce mioklonicznej.

Napady ogniskowe (dawniej napady częściowe) są bardzo zróżnicowaną grupą, a ich charakter jest zależny od tego, w którym płacie mózgu znajduje się ognisko padaczkorodne. Napady te mogą przebiegać bez zaburzeń świadomości i przytomności (dawniej napady częściowe proste) lub z takimi zaburzeniami (dawniej napady częściowe złożone). Każdy z obu tych typów napadu może rozprzestrzenić się z półkuli, w której się rozpoczął, na drugą półkulę – mówimy wtedy o wtórnym uogólnieniu napadu ogniskowego.

Napady z płata czołowego są to napady ruchowe, np. padaczka Jacksonowska, w przebiegu której obserwuje się marsz ruchów drgawkowych wzdłuż objętej napadem części ciała, automatyzmy ruchowe kończyn dolnych (np. ruchy pedałowania). Warty podkreślenia jest fakt, że po napadzie z płata czołowego może wystąpić porażenie Todda – jest to przemijające porażenie części ciała, w której wystąpił napad i ustępuje po 2-48 godzinach, natomiast z racji podobieństwa w obrazie klinicznym wymaga różnicowania z przemijającym atak niedokrwiennym mózgu (Transient Ischemic Attack - TIA).

Napady z płata ciemieniowego mają charakter czuciowy, np. napadowe parestezje (mrowienie drętwienie) lub odczuwanie bólu.

Napady z płata skroniowego są bardzo zróżnicowane. Pacjenci mogą odczuwać dyskomfort w nadbrzuszu, mogą prezentować automatyzmy oralne (cmokanie, żucie, oblizywanie ust), omamy węchowe lub słuchowe, a nawet mogą mieć zaburzenia pamięci, takie jak *deja vu* („to się już zdarzyło”), *jamais vu* („poczucie obcości”, „nigdy niewidziane”) czy zaburzenia psychiczne, np. napady gniewu lub rozkoszy.

Napady z płata potylicznego objawiają się w postaci różnego rodzaju zaburzeń widzenia, od omamów wzrokowych prostych (np. widzenie światła), złożonych (np. widzenie ludzi), zaburzenie widzenia rozmiarów (mikro-/makropsje) lub barw (achromatopsja) po napadową ślepotę. (Turaj 2010)

W rozpoznawaniu padaczki i klasyfikacji typu napadu kluczowe znaczenie ma dokładny wywiad chorobowy, z uwzględnieniem okresu rozwojowego pacjenta, ewentualnych uwarunkowań genetycznych uzyskany od chorego i świadków napadu. Bardzo pomocne jest również nagranie jego przebiegu przez rodzinę pacjenta. Ponadto wystąpienie napadu padaczkowego może być spowodowane odwracalnymi zaburzeniami metabolicznymi, elektrolitowymi czy infekcją. W związku z tym konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych obejmujących: morfologię krwi obwodowej, parametry stanu zapalnego, czynności nerek i wątroby, stężenie glukozy we krwi, poziom elektrolitów: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, toksykologię krwi i moczu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego przy podejrzeniu infekcji OUN. Dodatkowo w celu precyzyjnego rozpoznania oraz określenia typów napadów padaczkowych zalecane jest wykonanie badania elektroencefalograficznego (EEG), badań neuroobrazowych bądź psychologicznych, gdy istnieje podejrzenie napadów psychogennych. (Jędrzejczak 2006)

Badanie elektroencefalograficzne (EEG)

Elektroencefalografia odgrywa istotną rolę w diagnostyce i różnicowaniu napadów padaczkowych. Metoda ta polega na pomiarze i rejestracji potencjałów elektrycznych generowanych przez komórki nerwowe kory mózgowej. Aktywność elektryczna neuronów wyrażana jest w mikrowoltach (uV) więc musi być wzmocniona około 1 000 000 razy, by móc ją uwidocznić na ekranie komputera. Wielką zaletą EEG używanego w praktyce klinicznej jest nieinwazyjność metody. Pacjent podłączony do aparatu EEG nie jest w żaden sposób pobudzany elektrycznie, nie jest narażony na dodatkowe promieniowanie elektromagnetyczne. W odróżnieniu od RTG, CT, MRI, USG czy innych technik, EEG nie wywiera żadnego wpływu na badany organizm poza bodźcem psychicznym samej świadomości podlegania badaniu. Należy jednak znać zakres i ograniczenia powyższej techniki. Znaczącym ograniczeniem EEG jest fakt, iż pomiar aktywności komórek nerwowych możliwy jest jedynie na powierzchni kilku centymetrów kwadratowych poniżej elektrod. Oczywiście jakość zapisu EEG można udoskonalić umieszczając elektrody bezpośrednio na powierzchni mózgu. Jednak ze względu na wysoce inwazyjny charakter jest rzadko stosowaną metodą. Kolejnym ograniczeniem tej techniki są niespecyficzne zmiany w zapisie EEG, często obserwowane wśród osób w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi czy

migreną. Co więcej prawidłowy wyniki EEG nie wyklucza rozpoznania padaczki. Czułość tej metody w trakcie pojedynczego, rutynowego zapisu wynosi około 30%. Powtarzając kolejne badania można dostrzec charakterystyczne zmiany padaczkopodobne u 69-77% pacjentów z padaczką. W celu poprawy czułość metody zalecane jest stosowanie dodatkowych metod aktywacji tj.: reakcja zatrzymania, fotostymulacja, hiperwentylacja, sen fizjologiczny, deprywacja snu. Jednak, gdy w trakcie rutynowego zapisu EEG nie udaje się zarejestrować napadu padaczkowego zalecane jest zastosowanie technik wideometrycznych. Celem wideo-EEG jest zapis napadu padaczkowego oraz zaobserwowanie towarzyszących objawów klinicznych, istotna jest korelacja czasowo-przestrzenna obu obrazów. Umożliwia to w miarę precyzyjne określenie typu napadu padaczkowego oraz topografii ogniska padaczkowego. Warto podkreślić, iż długi okres monitorowania, co najmniej 24 godzinny zwiększa możliwości rejestracji incydentu padaczkowego. (Rejdak 2010)

Badania neuroobrazowe

Badania obrazowe umożliwiają wykrycie zmian ogniskowych u 21–37% pacjentów z napadami padaczkowymi, co ma duże znaczenie przy doborze właściwego sposobu leczenia.

Tomografia komputerowa

Metoda jeszcze do niedawna będąca badaniem z wyboru w diagnostyce padaczki, aktualnie wyparta przez techniki rezonansu magnetycznego. Jednak ze względu na jej szeroką dostępność wykorzystywana jest w sytuacjach pilnych, szczególnie w razie zagrożenia życia związanego z napadami padaczkowymi. Ponadto TK jest nadal niezastąpione u chorych z istotnymi przeciwwskazaniami do badania metodą rezonansu, tj. wszczepiony implant ucha środkowego, stymulator mięśnia sercowego, obecność metalowych elementów w ciele czy klaustrofobia. TK jest również przydatna w wykrywaniu zwapnień w obrębie mózgowia, bądź zmian związanych ze strukturami kostnymi. W stosunku do padaczki czułość powyższej metody we wczesnej fazie choroby u pacjentów badanych po raz pierwszy w życiu wynosi 40–50%. Maleje ona wraz z czasem trwania choroby i u badanych w późnej fazie wynosi 20%. Istotną wadą są częste artefakty kostne oraz mała rozdzielczość kontrastowa w odniesieniu do struktur mózgowia. Ponadto technika ta naraża pacjentów na dużą dawkę promieniowania jonizującego, co nie dotyczy metody MR (Smithetal.2003).

Rezonans magnetyczny

Jednym z preferowanych badań obrazowych wykorzystywanym w diagnostyce padaczki wg Komisji Neuroobrazowania Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej jest rezonans magnetyczny, w tym również coraz częściej wykonywana ¹HMR. Badania te poprzez możliwość wykrywania zmian strukturalnych i metabolicznych w obrębie tkanki mózgowej znalazły zastosowanie w ustalaniu lokalizacji ogniska padaczkorodnego.

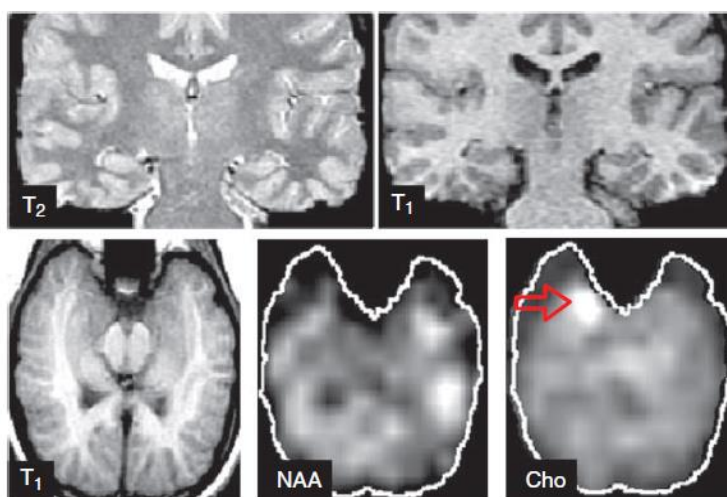
Rezonans magnetyczny jest nie tylko bardziej czułą, ale również bardziej specyficzną metodą w porównaniu do tomografii komputerowej. Technika ta pozwala na wykrycie zmian epileptogennych w mózgowiu u około 50-90% przypadków. Rutynowe badanie MR padaczki obejmuje obrazy T1-zależne, T2-zależne i PD-zależne w sekwencji SE/FSE/SSFSE. Podanie środka kontrastowego nie zwiększa czułości wykrywania zmian, ale pozwala na lepsze zróżnicowanie możliwej patologii. Cenny źródłem informacji ułatwiającym diagnostykę padaczki jest również technika FLAIR (ang. fluid attenuated inversion recovery), umożliwiająca tłumienie sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego czy DWI (ang. diffusion-weighted imaging) wykorzystująca zjawisko wielokierunkowej dyfuzji protonów cząstek wody w obrębie tkanek.

Niezwykle przydatną techniką stosowaną do detekcji zmian niedostrzegalnych dla oka badacza opisującego konwencjonalne badanie MR jest metoda wolumetrii. Technika ta pozwala na ocenę objętości badanej struktury. Jest ona szczególnie przydatna w diagnostyce częściowych napadów o początku w zmienionych morfologicznie płatach mózgu, głównie w obrębie przyśrodkowej części płata skroniowego, tj. hipokamp i jądro migdałowe. Ubytek tkanki nerwowej, przejawiający się zmniejszeniem objętości badanej struktury, czego wtórnym następstwem jest stwardnienie (zwiększenie konsystencji) płata stanowi dość często spotykane odchylenie anatomopatologiczne towarzyszące padaczkom. Ocenia się, że u około 60% pacjentów z napadami

skroniowymi występuje stwardnienie jednego hipokampa, z kolei u około 30% zmiany obecne są w obustronnie. Dodatkowo u 50-75% chorych stwardnieniu hipokampa towarzyszy tożstronne stwardnienie jądra migdałowatego. Typowym objawem stwardnienia hipokampa i/lub jądra migdałowatego jest wzrost intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych świadczący o rozroście gleju, obniżenie intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych oraz dezorganizacja wewnętrznej budowy anatomicznej. (Siemianowski i wsp. 2005)

Istotnym udoskonaleniem techniki MR ułatwiającym wykrywanie zmian eplieptogennych jest protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego. Badanie to umożliwia analizę składu chemicznego wybranej objętości tkanki mózgowej, dostarczając informacji o sprawności metabolicznej czy integralności danego obszaru. Metoda ta poprzez możliwość nieinwazyjnej oceny metabolizmu tkanki mózgowej pozwala na różnicowanie, monitorowanie leczenia, a także wczesne wykrywanie patologicznych procesów wewnątrzczaszkowych jeszcze przed ujawnieniem się zmian strukturalnych w klasycznych badaniach obrazowych. (Barker et al. 2009)

Widmo ¹H MRS w obszarze ogniska padczkorodnego wykazuje znaczne obniżenie stężenia NAA oraz względnego stosunku stężeń NAA/Cr i NAA/Cho (Simister et al. 2002). Ponadto w okresie przednapadowym lub napadowym obserwuje się wzrost poziomu mleczanów (Hetherington et al. 2007). Oprócz wyżej wymienionych nieprawidłowości u niektórych pacjentów zauważalny jest również wzrost poziomu Cho (Ryc. 1) (Barker et al. 2009). Dodatkowo w badaniach przeprowadzonych przez Hajka i wsp. wykazano redukcję stężenia glutaminianu w obrębie hipokampa wśród pacjentów z padaczką skroniową ze stwardnieniem hipokampa (Hajek et al. 2008).



Ryc. 1. Badanie MRSI mózgowia pacjenta z podejrzeniem padaczki, przy braku zmian w konwencjonalnym obrazowaniu MR. Mapa zawierająca rozkład poszczególnych metabolitów ukazuje wzrost stężenia Cho oraz niewielkie obniżenie poziomu NAA w obszarze prawego płata skroniowego (strzałka), co w połączeniu z zapisem EEG wskazuje na ognisko padczkorodne.

3. Podsumowanie

Pomimo faktu, iż padaczka należy do grupy najczęstszych schorzeń neurologicznych, złożony obraz kliniczny napadów padczkowych i trudności w interpretacji zapisu EEG często prowadzą do pomyłek diagnostycznych. Dlatego też należy zwracać szczególną uwagę na zebranie rzetelnego wywiadu chorobowego zarówno od pacjenta jak i jego rodziny, popartego wynikami badań laboratoryjnych, elektrofizjologicznych, obrazowych, bądź psychologicznych.

4. Literatura

Barker PB, Bizzi A, De Stefano N et al. (2009) Clinical MR Spectroscopy. Techniques and Applications. Wydaw. Cambridge University Press. New York.

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*; 51 (4): 676-685.
- Fisher RS, van Emie Boas W, Blume W, et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by International League against epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsy* ;46(4):470-472.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. (2014) A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4):475– 482.
- Fisher RS, Cross JH, French JA et al. (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* doi: 10.1111/epi.13670.
- Hajek M, Dezortova M, Krsek P (2008) (1)H MR spectroscopy in epilepsy. *Eur. J. Radiol.* 67: 258-267.
- Hetherington HP, Kuzniecky RI, Vives K et al. (2007) A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* 69: 2256–65.
- Jędrzejczak J (2006) *Padaczka*. Wyd. Czelej.
- Lindsay K.W, Bone I, Fuller G (2010) *Neurologia i neurochirurgia*, tłum. Buraczyńska K., Jaworski J., red. Kozubski W., Elsevier s. 92-105.
- Pitkänen A, Lukasiuk K (2011) Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.*10(2):173-86.
- Rejda K (2010) Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w noworozpoznanej padaczce u dorosłych. *Pol. Przegl. Neurol.* 6: 1-6.
- Siemianowski C, Królicki L (2005) Znaczenie metod neuroobrazowania w diagnostyce padaczek. *Pol. Przegl. Neurol.* 2: 76-80.
- Smith PEM, Wallace SJ (2003) Kiedy i jakie badania przeprowadzić. *Padaczka - kliniczny przewodnik*. a-media press. 104-126.
- Turaj W (2010) Omówienie zmian dotyczących terminologii i podstaw teoretycznych klasyfikacji napadów padaczkowych i padaczek. *International League Against Epilepsy, Medycyna Praktyczna Neurologia* 6(6): 8-12.

11. Nowe możliwości w diagnostyce postaci sporadycznej choroby Alzheimera

New possibilities in the diagnosis of sporadic Alzheimer's disease

Paula Chechła⁽¹⁾, Iga Hołyńska- Iwan⁽²⁾

⁽¹⁾Koło Naukowe przy Katedrze Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

⁽²⁾Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

Opiekun naukowy: dr Iga Hołyńska- Iwan

Paula Chechła: qaula16822@gmail.com

Słowa kluczowe: białko tau, beta- amyloid, beta- sekretaza, biomarker

Streszczenie

Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease - AD) to jedna z chorób cywilizacyjnych, z którymi przyszło się mierzyć ludziom w XXI wieku. AD charakteryzuje się zaburzeniami funkcji poznawczych, zachowania oraz nieradzeniem sobie z czynnościami dnia codziennego. Odkrycie markera pozwalającego na oszacowanie ryzyka zachorowania oraz wczesne zdiagnozowanie choroby skutkowałoby możliwością szybkiego rozpoczęcia leczenia. To niewątpliwie wpłynęłoby na spowolnienie postępu choroby, poprawę komfortu i długości życia. Obecnie w celach diagnostycznych wykonuje się szereg badań, na które składają się badania psychologiczne, fizykalne, laboratoryjne i obrazowe. Pewne potwierdzenie choroby daje badanie neuropatologiczne, gdzie obserwujemy gromadzenie się blaszek amyloidowych, blaszek neurotycznych, zwyrodnienia włóknikowego Alzheimera (NFTs), angiopatię amyloidową. Znanymi obecnie markerami są białko beta- amyloidu, białko tau, sfosforylowane białko tau, beta- sekretaza i inne. Głównym problemem jest znalezienie takiego markera, który mógłby być oznaczany w materiale pobieranym w jak najmniej inwazyjny sposób (w krwi, moczu). Do tej pory oznaczanie wykonuje się w płynie mózgowo- rdzeniowym oraz w rzadkich przypadkach z materiału biopsyjnego. Idealny marker powinien również charakteryzować się dużą czułością i specyficznnością w oznaczeniu. Najlepiej, gdyby pojawiał się przed lub krótko po wystąpieniu pierwszych objawów choroby.

Niniejsza praca ma na celu wskazanie i opisanie najskuteczniejszych i najciekawszych markerów używanych w diagnostyce choroby Alzheimera.

1. Wstęp

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia u osób w wieku podeszłym. Na każdym etapie choroby obserwujemy coraz wyraźniejsze pogorszenie stanu zdrowia, zarówno od strony fizycznej, jak i psychicznej. Występujące objawy można zaklasyfikować do trzech grup:

- I. Zaburzenia funkcji poznawczych: utrata pamięci, dezorientacja, problemy z mową, trudności w podejmowaniu decyzji.
- II. Nieodpowiednie wzorce zachowania: depresja, agresja, zaburzenia snu.
- III. Niemożność radzenia sobie z obowiązkami dnia codziennego (zachowanie higieny, obowiązki społeczne) (Grossberg i in. 2011).

W chorobie Alzheimera mamy do czynienia z gromadzeniem się blaszek amyloidowych w mózgu, występują blaszki neurotyczne oraz splątane włókna wewnątrz neuronów (ang. neurofibrillary tangles - NFTs). Następuje zaburzenie przewodzenia nerwowego na skutek spadku ilości synaps i neuronów. W porównaniu do osoby zdrowej można zaobserwować zmniejszenie objętości mózgu (Grossberg i in. 2011- Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego 2012).

Z racji tego, że długość życia ulega wydłużeniu choroba Alzheimera jest schorzeniem coraz częściej występującym. Jest to problem nie tylko ludzi chorujących i ich rodzin, ale też całego społeczeństwa. Szacuje się, że koszty leczenia osoby z chorobą Alzheimera, bądź innym otępieniem, wynoszą 8 182\$, kiedy koszty leczenia chorego seniora bez choroby otępiennej to 349\$. Na podstawie

obecnych statystyk przewidywany jest wzrost zachorowań na chorobę Alzheimera w 2050 roku do 13,8 miliona osób w Ameryce. Skala występowania tej choroby skłania coraz większą liczbę badaczy do podjęcia tematu diagnostyki tej choroby. Zdiagnozowanie choroby na jak najwcześniejszym etapie umożliwia szybkie podjęcie leczenia (Alzheimer's Association 2012).

W 2001 roku National Institute of Health wprowadził definicję biomarkera: „cecha, która daje się obiektywnie zmierzyć i może być zastosowana w ocenie fizjologicznych procesów biologicznych, procesów patologicznych lub odpowiedzi organizmu na działania terapeutyczne” (Vasan 2006). Biomarkerem może być np. substancja, która występuje w danej jednostce chorobowej, a w stanie zdrowia jej poziom jest niski, bądź nieoznaczalny. Idealny marker powinien być oznaczany w materiale, którego pobranie jest jak najmniej inwazyjne, koszty jego oznaczania powinny być niskie, a samo oznaczenie stosunkowo łatwe i szybkie.

2. Markery

2.1 β -amyloid

Beta amyloid to podstawowe białko blaszki amyloidowej. Powstaje on na drodze proteolizy białka prekursora amyloidu (ang. amyloid precursor protein - APP) (Blennow 2004). Występuje w postaci dwóch izoform: A β 40 oraz A β 42. Różnią się one od siebie zawartością aminokwasów. Poziom całkowitego A β u chorych z chorobą Alzheimera w płynie mózgowym nie różni się od tego u osób zdrowych. Nastomiast zaobserwowano, że izoforma A β 42 jest formą amyloidu beta występującą w większej ilości niż A β 40 w chorobie Alzheimera. Wykazuje ona również większą toksyczność. Z tego względu wnioskuje się, że amyloid beta 42 jest dobrym markerem służącym rozpoznaniu zmian w chorobie Alzheimera (Frisoni 2017). Poziom A β 42 początkowo wzrasta. Następnie zaczyna się obniżać wraz z postępowaniem choroby, im niższe jego stężenie, tym wyższy stopień otępienia towarzyszy chorobie. Poziom A β 42 jest oznaczany różnymi metodami, np. ELISA, Western blot, z użyciem spektroskopii (Blennow 2015). Patomechanizm obniżania się stężenia beta amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym opiera się na postępującym odkładaniu amyloidu w blaszkach starczych (Blennow 2004).

Testem ELISA (ang. enzyme-linked immunosorbent assay) wykrywać można amyloid w osoczu pacjenta. Stosuje się wskaźnik stosunku amyloidu beta 42 do beta 40. Niestety nie w każdym przypadku oznaczenie takie jest możliwe. Lepsze wyniki osiąga się u osób z rodzinną chorobą Alzheimera, natomiast u pacjentów z postacią sporadyczną nie zawsze oznaczenie jest wystarczająco czułe. Jednakże jego oznaczanie w obu postaciach pozwala na szacowanie ryzyka zachorowania (Blennow 2015).

2.2 Białko tau

Choroba Alzheimera jest klasyfikowana jako grupa chorób neurodegeneracyjnych zwanych tauopatiami ze względu na jej związek z patologią białka tau. Białko tau jest białkiem związanym z mikrotubulami, wykazującym ekspresję głównie w neuronach, które stabilizuje mikrotubule w warunkach fizjologicznych i jako takie reguluje stabilność aksonów i morfologię komórek. W warunkach patologicznych, takich jak AD, tau jest nieprawidłowo hiperfosforylowany, co prowadzi do zmniejszenia jego powinowactwa do mikrotubul. Rozpuszczalne, hiperfosforylowane tau następnie agreguje do patologicznych rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych agregatów znanych jako splotki neurofibrylarne (NFT). Jest to cecha charakterystyczna AD. Oprócz NFT, blaszki amyloidu beta (A β) są identyfikowane w mózgu chorych na chorobę Alzheimera, jednak spadek zdolności poznawczych koreluje w większym stopniu z patologią tau. (Barron i Gartlon 2017). Białko tau występuje w postaci sześciu izoform. Obrazuje ono degenerację aksonów w obrębie kory (Mattsson 2011- Andreasen i Blennow 2005). Niszczenie aksonów powoduje uwalnianie białka tau do płynu mózgowo-rdzeniowego. W przeciwieństwie do beta-amyloidu poziom białka tau rośnie wraz z postępowaniem choroby. Błędnie sfosforylowane białko tau może być również markerem dla choroby Alzheimera, ze względu na udział w degeneracji neuronów. Nadmierna fosforylacja białka tau zmniejsza jego powinowactwo do mikrotubul i zapoczątkowuje proces jego polimeryzacji we włókna. Zaburzeniu ulega cytoszkielet neuronów i wewnętrzny transport komórkowy. Nadmiernie sfosforylowane białko tau jest głównym składnikiem parzystych, spiralnie skęconych włókienek,

które w wyniku dalszej agregacji tworzą sploty włóknkowe. Występowanie splotów włóknkowych w neuronach jest przyczyną zmian neurodegeneracyjnych w chorobie Alzheimera (Barron i Gartlon 2017). Oznaczanie białka tau przy pomocy przeciwciał monoklonalnych wykazało, że u osób z chorobą Alzheimera poziom białka tau jest wyższy o około 200 - 300% w porównaniu do osób zdrowych. Specyficzność oznaczania ufosforylowanego białka tau wykazuje większą swoistość od całkowitego tau. Ostatnie odkrycia donoszą, że również rozmieszczenie białka tau obrazowane za pomocą znacznika F-AV-1451 (ang. pozitron emission tomography - PET) może być badaniem wykrywającym nieprawidłowości w fazie przedklinicznej (Sander i Lashley 2016).

2.3 8-hydrokso-2-deoksyguanozyna (8-OhdG)

Chociaż charakter patogenezy AD jest złożony, wiadomo, że stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę od wczesnych stadiów AD. W warunkach fizjologicznych istnieje równowaga pomiędzy rodzajami utleniaczy i przeciwutleniaczy. Przesuwa się ona w kierunku generowania cząsteczek utleniających w warunkach stresu oksydacyjnego, który prowadzi do uszkodzenia oksydacyjnego komórek oraz tkanek (kwasów nukleinowych, białek, lipidów). W szczególności, reaktywne formy tlenu (ROS) i reaktywne formy azotu (RNS) mogą indukować peroksydację lipidów błony komórkowej, modyfikując biologiczne właściwości błony, takie jak jej płynność i dezaktywowanie receptorów lub enzymów związanych z błoną, upośledzając normalne funkcjonowanie komórki, zwiększając uszkodzenia komórek, generując nowe produkty utleniania, które mogą być chemicznie reaktywne i modyfikować inne makrocząsteczki. Te nowe produkty można zmierzyć w płynach obwodowych jako wskaźnik stresu oksydacyjnego. Ponadto, ROS mogą uszkadzać białka zmieniając fizyczne struktury białkowe, a zatem większość funkcjonalnych procesów w komórkach, takich jak hamowanie aktywności enzymatycznych i wiążących oraz zmieniona immunogenność. Również produkty powstałe w wyniku uszkodzenia białek mogą przyczyniać się do wtórnego uszkodzenia innych biomolekuł, takich jak DNA. W rzeczywistości, bazy DNA są podatne na uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym, w tym hydroksylację, karbonylowanie białka i nitrowanie. Utlenianie DNA i RNA charakteryzuje się zwiększonym poziomem 8-hydrokso-2-deoksyguanozyny (8OHdG) i 8-hydroksoguanozyny (8OHD) (García-Blanco i wsp. 2017). U osób z chorobą Alzheimera stosunek 8-OhdG w moczu do oznaczeń w mózgu w trakcie autopsji był 108 razy wyższy, niż u osób zdrowych (Ahmed i Thornalley 2005). Zaletą tego markera jest możliwość oznaczenia go w moczu, przez co oznaczanie go cechuje się małą inwazyjnością oraz jest stosunkowo łatwe.

2.4 Beta-sekretaza (ang. beta-site amyloid precursor protein – cleaving enzyme 1- BACE1) EC 3.4.23.46

Jest enzymem, który bierze udział w proteolizie białka A β PP. Podwyższony poziom oraz aktywność BACE1 może być związany z wydajnością procesu amyloidogenezy oraz co za tym idzie degeneracją aksonów. Wykazano, że myszy pozbawione genu BACE nie wykazywały aktywności beta-sekretazy i nie produkowały amyloidu beta. Tak więc istnieje zależność pomiędzy aktywnością beta-sekretazy, a ilością powstałego beta amyloidu (Siegel 2017). Beta-sekretaza jest enzymem, którego wykorzystanie jako biomarkera wydaje się racjonalne. Ciekawym aspektem jest próba wykorzystania inhibitorów beta-sekretazy w celu leczenia choroby Alzheimera. Do tej pory nadal poszukuje się takiego, który mógłby przekraczać barierę krew-mózg obniżając aktywność beta-sekretazy (Saoussen 2016).

2.5 α 1-antychymotrypsyna EC 3.4.21.1.

Głównym składnikiem płytek mózgowych w chorobie Alzheimera jest białko beta-amyloidu, ale obecne są również inhibitory proteazy serynowej, takie jak alfa 1-antychymotrypsyna (ACT- ang. alpha 1-antichymotrypsin). Ich rola w patogenezie powstawania amyloidu jest nieokreślona. Oprócz ich funkcji jako inhibitorów proteinaz, inhibitory proteazy serynowej mogą oddziaływać z różnymi związkami hydrofobowymi, przy czym reakcja towarzyszy przejściu od konformacji zestrojonej do odprężonej. α 1-antychymotrypsyna hamuje tworzenie włóknienek beta-amyloidu. Ponadto ACT sprzyja szybkiej dezagregacji włóknienek beta-amyloidu, gdy dodaje się je w tym samym stosunku molowym do wcześniej uformowanych włóknienek beta-amyloidu. Procesom

tym towarzyszy zwiększona termostabilność ACT i utrata jego biologicznej aktywności, zgodna z konformacyjnym przejściem ACT od stanu stresowego do zrelaksowanego. Wpływ ACT na tworzenie włókienek beta-amyloidu może być przykładem oddziaływania hydrofobowego pomiędzy peptydem beta-amyloidu i domeną hydrofobową C-końcową względem reaktywnego centrum ACT (Eriksson i Janciauskiene 1995). U osób z otępieniem typu Alzheimerowskiego wykonano pomiary stężenia alfa-1-antychymotrypsyny w osoczu oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian, natomiast u osób z chorobą Alzheimera poziom alfa-1-antychymotrypsyny był znacząco wyższy. Stężenie alfa-1-antychymotrypsyny w surowicy było podwyższone we wczesnych stadiach choroby Alzheimera, ale nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy wzrostem stężenia w surowicy, a zaawansowaniem otępienia. Natomiast stężenie alfa-1-antychymotrypsyny oznaczane w płynie mózgowo-rdzeniowym, miało skłonność do wzrostu wraz z nasileniem otępienia. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy nie wykazały korelacji. Zarówno pomiar w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym może służyć do przesiewowej diagnostyki choroby Alzheimera. Stężenie alfa-1-antychymotrypsyny w płynie mózgowo-rdzeniowym może dodatkowo być stosowany jako wskaźnik postępowania otępienia (Licastro i Parnetti 1995).

2.6 Białko melanotransferyna (p97)

Melanotransferyna (p97) należy do rodziny transferyn. Ulega ona ekspresji w śródbłonku naczyń włosowatych i w mikrogleju związanym z płytkami amyloidowymi w chorobie Alzheimera (Doh Kwan i Min Young 2001). Stężenie melanotransferyny (p97) w surowicy osób z chorobą Alzheimera było podwyższone 3-4 krotnie, w porównaniu z osobami z otępieniem bez choroby Alzheimera. Oznaczanie stężenia p97 może mieć zastosowanie w diagnostyce różnicowej otępienia w przebiegu choroby Alzheimera i innych otępień (naczyniowe, w chorobie Parkinsona) (Kennard i Feldman 1996- Doh Kwan i Min Young 2001). Stężenie melanotransferyny w surowicy może być użytecznym markerem AD, nawet we wczesnym stadium, kiedy diagnoza kliniczna jest najbardziej niepewna. Jednocześnie brak dalszego podwyższania stężenia p97 w surowicy w późniejszej fazie choroby Alzheimera oraz brak istotnych korelacji z czasem trwania objawów lub nasileniem otępienia w AD sugerują, że stężenie p97 w surowicy nie byłoby przydatnym markerem do monitorowania postępu AD (Doh Kwan i Min Young 2001).

2.7 Ubikwityna

Ubikwityna to małe (8,7 kDa) białko zaangażowane w zależną od ATP degradację białek, w których jest kowalencyjnie sprzężone z resztami lizyny białek docelowych, dla którego służy jako sygnał do degradacji białka przez proteazy. Skoniugowane z ubikwityną białka mogą również być stabilne i istnieć w komórce. W mózgu AD, sparowane spiralne filamenty (PHF- ang. paired helical filaments) w splątkach są ubikwitynowane. Poziom ubikwityny

w korze mózgowej chorych na chorobę Alzheimera wzrasta kilkakrotnie i koreluje z ilością zmian neurofibrylarnych. Wzrasta poziom zarówno wolnej ubikwityny, jak i białek skoniugowanych z ubikwityną w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na chorobę Alzheimera (Blennow 2004). Dalsze badania wskazują na potencjał diagnostyczny ubikwityny w płynie mózgowo-rdzeniowym jako biomarkera białkowego dla chorych na AD. W stanach patologicznych, w tym AD, gromadzą się immunoreaktywne ciała inkluzyjne ubikwityny, zmniejsza się aktywność proteasomów i enzymów deubikwitynujących. Poziom ubikwityny w homogenatach mózgu u osób z chorobą Alzheimera jest wyższy, niż w grupie kontrolnej. Istnieje zależność pomiędzy stężeniem ubikwityny w płynie mózgowo-rdzeniowym, a homogenatem istoty białej mózgu. U osób chorych na chorobę Alzheimera podwyższone stężenie ubikwityny w płynie mózgowo-rdzeniowym odzwierciedla zwiększoną ilość białka w mózgu, zatem może służyć jako biomarker w tej chorobie (McMillan i Brown 2011).

3. Podsumowanie

Poszukiwanie idealnego biomarkera w diagnostyce AD jest tematem bardzo aktualnym zwłaszcza, gdy brana jest pod uwagę rosnąca skala zachorowań i wydłużający się czas życia. Markery AD są przedmiotem badań wielu naukowców. Do tej pory diagnoza stawiana jest na podstawie

szeregu badań, które mają na celu głównie wykluczenie innej choroby otępiennej, bądź choroby dającej podobne objawy. Z uwagi na to znalezienie biomarkera typowego dla AD i łatwego w oznaczaniu wydaje się być sprawą niezwykle ważną dla społeczeństwa. Z dotychczas odkrytych markerów do najczęściej stosowanych należą: całkowite białko tau, ufosforylowane białko tau, A β 42. Wykazują one dużą wartość diagnostyczną. Oznaczanie wykonuje się w płynie mózgowo-rdzeniowym, co może być uciążliwe dla pacjenta. Z tego względu poszukiwany jest nadal taki marker, który umożliwiłby nieinwazyjne wykrycie choroby w fazie przedklinicznej.

4. Literatura

- Ahmed N., Ahmed U., Thornalley PJ (2005) Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment, *Journal of Neurochemistry* 10: 1471-4159.
- Alzheimer's Association, FACTSHEET. [online], [dostęp 7 czerwca 2017]. Dostępny w Internecie: http://act.alz.org/site/DocServer/2012_Costs_Fact_Sheet_version_2.pdf?docID=7161.
- Andreassen N, Blennow K (2005) CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 107: 165-173.
- Barron M, Gartlon J (2017) A state of delirium: Deciphering the effect of inflammation on tau pathology in Alzheimer's disease, *Experimental Gerontology* 94: 103-107.
- Blennow K (2015) Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease, *Trends in Pharmacological Sciences* 36: 297-309.
- Blennow K (2004) Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease, *The Journal of the Society for Experiment NeuroTherapeutics* 1(4): 213-225.
- Doh Kwan K, Min Young S (2001) Serum Melanotransferrin, p97 as a Biochemical Marker of Alzheimer's Disease, *Neuropsychopharmacology* 25: 84-90.
- Eriksson S, Janciauskiene S, Lannfelt L (1995) Alpha 1-antichymotrypsin regulates Alzheimer beta-amyloid peptide fibril formation, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92(6): 2313-2317.
- Frisoni G (2017) Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice: an Italian intersocietal roadmap, *Neurobiology of Aging* 52: 119-131.
- García-Blanco A, Baquero M, Vento M (2017) Potential oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease, *Journal of the Neurological Sciences* 373: 295-302.
- Grossberg G, Kamat S (2011) Choroba Alzheimerera Najnowsze strategie diagnostyczne i terapeutyczne, przeł. Marcin Wojtera, Medisfera.
- Kennard ML, Feldman H (1996) Serum levels of the iron binding protein p97 are elevated in Alzheimer's disease, *Nature Medicine* 2: 1230-1235.
- Licastro F, Parnetti L (1995) Acute phase reactant alpha 1-antichymotrypsin is increased in cerebrospinal fluid and serum of patients with probable Alzheimer disease., *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 9(2): 112-118.
- Mattsson N (2011) CSF biomarkers in neurodegenerative diseases, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49: 345-352.
- McMillan LE, Brown JT (2011) Profiles of SUMO and ubiquitin conjugation in an Alzheimer's disease model, *Neuroscience Letters* 502: 201-208.
- Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego (2012) Diagnostyka i leczenie otępień, Medisfera: 60-61.
- Sander K, Lashley T (2016), Characterization of tau positron emission tomography tracer [18F]AV-1451 binding to postmortem tissue in Alzheimer's disease, primary tauopathies, and other dementias, *Alzheimer's & Dementia* 12: 1116-1124.
- Saoussen BH (2016) Specific Inhibition of β -Secretase Processing of the Alzheimer Disease Amyloid Precursor Protein, *Cell Reports* 14: 2127-2141.
- Siegel G (2017) The Alzheimer's Disease γ -Secretase Generates Higher 42:40 Ratios for β -Amyloid Than for p3 Peptides, *Cell Reports* 19: 1967-1976.
- Vasan RS (2006) Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations, *Circulation* 113: 2335-2362.

12. Markery biochemiczne w zawale serca

Biochemical markers in myocardial infarction

Paula Chechła

Koło Naukowe przy Katedrze Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

Opiekun naukowy: dr Iga Hołyńska- Iwan

Paula Chechła: qaula16822@gmail.com

Słowa kluczowe: troponiny, H-FABP, miRNA, kinaza kreatyninowa, fosforylaza glikogenowa

Streszczenie

Zwał mięśnia sercowego to martwica kardiomiocytów określonego obszaru serca. Główną przyczyną jest niedokrwienie w wyniku zamknięcia światła naczynia wieńcowego, spowodowane najczęściej pęknięciem blaszki miażdżycowej. Zawał objawia się bardzo silnym, długotrwałym bólem zamostkowym, nieustępującym po podaniu nitrogliceryny. W diagnostyce zawału serca ważną rolę pełni oznaczenie stężenia lub aktywności markerów biochemicznych zawału mięśnia sercowego. Najczęściej obecnie stosowane są troponiny oraz izoenzym sercowy kinazy kreatynowej. Troponiny cechują się dużą specyficznością względem tkanki mięśnia sercowego oraz dużą czułością. Stosowaną alternatywą dla oznaczania cTn jest pomiar CK-MB mass. Nadal poszukuje się jeszcze lepszego markera, który będzie cechował się dużą swoistością i czułością, jego oznaczanie będzie łatwe i tanie, a jego poziom we krwi będzie wzrastał w krótkim czasie od pojawiania się objawów.

1. Wstęp

Ostry zawał serca jest ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego przy towarzyszącej, przy dowodach na obecność martwicy mięśnia sercowego. W takiej sytuacji gdy podwyższone lub / i zmniejszone jest stężenie biomarkera sercowego to musi wystąpić co najmniej jedno z poniższych kryteriów dodatkowo, aby można było stwierdzić zawał serca:

- objawy niedokrwienia;
- nowe lub przypuszczalnie nowe, znamienne zmiany odcinka ST–załamka T (ST–T) lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB);
- powstanie patologicznych załamków Q w EKG;
- nowy ubytek żywego mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości uwidocznione w badaniach obrazowych;
- obecność zakrzepu w tętnicy wieńcowej uwidocznionego badaniem angiograficznym lub w autopsji (Thygesen i in. 2012).

Wczesna diagnoza ma kluczowe znaczenie dla skutecznego wyboru leczenia pacjentów z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego (AMI). Obecnie stosowanym w praktyce klinicznej markerem zawału mięśnia sercowego pozostaje troponina, która wykazuje dużą czułość i swoistość we wczesnej diagnozie martwicy miokardium. Nie jest ona jednak markerem doskonałym. Diagnostyczny wzrost jej stężenia pojawia się dopiero po około 6 godzinach od wystąpienia epizodu niedokrwienia, poza tym jej podwyższone wartości mogą występować w innych schorzeniach, np. niewydolności nerek. Dlatego wciąż istnieje potrzeba znalezienia nowego biomarkera, który pozwoliłby na jeszcze wcześniejsze rozpoznanie i wykazywałby większą swoistość oraz pozwoliłby na dokładniejszą identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka w chwili przyjęcia do szpitala (Fic i Kowalczyk 2014). Również dorzut zawału serca wymaga odpowiedniej diagnostyki. Dorzut to kolejny zawał występujący w odstępie krótszym niż 28 dni od poprzedniego. Rozpoznanie na podstawie EKG może być niemożliwe ze względu na zmiany wywołane wcześniejszym incydentem. U takich pacjentów wykonywany jest dwukrotny pomiar troponin, gdzie drugi należy wykonać po 3-6h od poprzedniego (Thygesen i in. 2012).

2. Markery

2.1 Troponina

Troponiny są złotym standardem w diagnostyce martwicy mięśnia sercowego ze względu na ich wysoką czułość i specyficzność. Wyróżniamy dwa typy troponin: troponinę I (cTnI) oraz troponinę T (cTnT). Obie formy używane są w diagnostyce AMI i stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego (Morrow i Cannon 2001; McCann i Glover 2008). Oznaczanie troponin w osoczu jest opatentowane przez jednego producenta, w związku z czym jest globalnie standaryzowane. Wyniki są porównywalne przy użyciu tego samego testu. Wysokie wymagania dotyczące dokładności biochemicznej testów doprowadziły do zmniejszenia ich czułości. Uwalnianie cTn z martwiczych kardiomiocytów jest stopniowe. W przypadku rozległej martwicy mięśnia sercowego stężenie cTn może być podwyższone nawet około 14 dni. Ilość uwolnionego cTn odpowiada rozległości martwicy. Rozpoznanie AMI opiera się na wykryciu przynajmniej jednej wartości cTn wyższej niż górna granica zakresu, po której następuje spadek. Tak więc diagnoza AMI wymaga co najmniej dwóch pomiarów. W przypadku braku spadku należy podejrzewać zapalenie mięśnia sercowego lub inną długotrwałą przyczynę. Bez objawów klinicznych niedokrwienia mięśnia sercowego, nie ma potrzeby wykonywania wielokrotnych pomiarów cTn, aby wykluczyć AMI. Poza standardowymi metodami oznaczania cTn, dostępne są również bardzo czułe testy cTn, które są określane jako hs-cTnT oraz hs-cTnI. Wzrost wartości hs-cTn wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Zaletą hs-cTn jest wcześniejsze wykrycie zwiększonego stężenia cTn w osoczu. Diagnostycznie użyteczny pomiar hs-cTn może być wykonany już od pierwszej godziny od wystąpienia martwicy. W stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego hs-cTn jest bardziej czuły niż standardowy pomiar cTn. Jednak rutynowe badania dla ustalenia stratyfikacji ryzyka bez podejrzenia uszkodzenia mięśnia sercowego nie są zalecane. Dostyc często podwyższone stężenie cTn i hs-cTn może być wykrywane wskutek nadmiernej aktywności fizycznej. Również w umiarkowanej nieydolności nerek poziom cTnT jest często nieznacznie podwyższony, z mniejszym wzrostem niż w przypadku cTnI (Jasnota 2014).

2.2 Mioglobina

Mioglobina (17,8 kD) jest wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia serca. Jest ona białkiem magazynującym tlen w mięśniach, dlatego w dużych ilościach występuje w mięśniach szkieletowych. Jest białkiem cytoplazmatycznym, stanowi około 5-10% wszystkich białek cytoplazmy (de Winter i Koster 1995). Wartości referencyjne dla mężczyzn są wyższe niż dla kobiet i wynoszą 19-90 ng/ml u mężczyzn i 12-76 ng/ml u kobiet. Odcięcie dla AMI wynosi 90 ng/ml i może się różnić w zależności od metody pomiaru (Stępień i Maciejewska 2002). Pojawia się szybciej w surowicy od troponin, bo po 1-3 godzinach od wystąpienia bólu. Stężenie mioglobiny wraca do normy po 8-12 godzinach. Ze względu na małą swoistość do kardiomiocytów wynik może być fałszywie dodatni. Powyższenie stężenia mioglobiny może wynikać z uszkodzenia mięśni szkieletowych lub zwiększonego wysiłku fizycznego (Grzešek i Trajder 2005). Mioglobina jako białko cytoplazmatyczne może być dobrym wskaźnikiem reperfuzji naczyń wieńcowych u pacjentów po leczeniu trombolitycznym i przezskórnej angioplastyce wieńcowej. Po udrożnieniu następuje wzrost stężenia mioglobiny w surowicy w ciągu 15 minut. Jej zastosowanie jest ograniczone jednak w tym przypadku ze względu na wyniki fałszywie pozytywne u pacjentów z uszkodzeniem mięśni szkieletowych i niewydolnością nerek. Natomiast wyniki fałszywie negatywne uzyskiwane są w przypadku gdy doszło do spontanicznej reperfuzji naczyń jeszcze przed wdrożeniem leczenia trombolitycznego. Nie jest to optymalny marker zawału serca ze względu na niezadawalającą czułość i specyficzność (Stępień i Maciejewska 2002; Eggers i Oldgren 2004).

2.3 CK-MB

Kinaza fosfokreatynowa, inaczej N-fosfotransferaza kreatyny (EC 2.7.3.2), jest enzymem cytoplazmatycznym. Katalizuje reakcję fosforylacji kreatyny przez transfer wysokoenergetyczny wiązania między ATP a kreatyną. Cząsteczka kinazy kreatyninowej ma masę 86 kDa. Występuje w dwóch izoformach CK-M i CK-B. Kinaza kreatynowa występuje również w postaci trzech izoenzymów, z czego w diagnostyce zawału serca największe znaczenie ma CK-MB. W diagnostyce

stosuje się oznaczanie aktywności CK-MB oraz pomiaru stężenia całkowitego kreatyny (CK-MB mass). Pomiar aktywności opiera się na teście hamowania aktywności CK-M. Całkowite stężenie oznacza się metodami immunochemiluminescencji (Stępień i Maciejewska 2002). Izoenzym MB kinazy kreatynowej nie jest sercowo-specyficznym markerem. Występuje również w małych ilościach w mięśniach szkieletowych. Jego użycie w diagnostyce AMI jest uzasadnione tylko w przypadkach kiedy oznaczenie cTn nie jest dostępne. Podobnie do cTn, wzrost CK-MB mass ma w większości przypadków znaczenie diagnostyczne po upływie 4-6 godzin od wystąpienia objawów. Poziom CK-MB mass normalizuje się około 48-72 h. Ten marker może być użyteczny jako dodatkowy marker do diagnozy reperfuzji, kiedy stężenie troponin nadal jest wysokie (Jasnota 2014; Rosalki i Roberts 2004).

2.4 H-FABP

Białko wiążące kwasy tłuszczowe typu sercowego (H-FABP) jest wczesnym i wrażliwym biomarkerem niedokrwienia mięśnia sercowego. H-FABP bierze udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych poprzez transportowanie kwasów tłuszczowych z błony komórkowej do mitochondriów do utleniania (Ishii i Wang 1997). To białko wykazuje obfitą ekspresję w prawie wszystkich tkankach i jest kodowane przez dziewięć różnych genów. Różne białka wiążące kwasy tłuszczowe zostały nazwane zgodnie z tkanką, w której je odkryto lub w których wykazują wyraźną ekspresję. W latach 90. wykazano, że stężenie H-FABP wzrosło znacząco i wcześniej po AMI. Główną wadą oznaczania H-FABP, jako samodzielnego testu jest fakt, że wydajność diagnostyczna tego biomarkera nie jest lepsza niż w przypadku oznaczania troponiny metodami immunologicznymi. H-FABP ma niską masę cząsteczkową (15 kDa) i jest zlokalizowane głównie w cytoplazmie, dzięki czemu jego stężenie szybko wzrasta po AMI. Zwiększenie stężenia można wykryć już po 30 minutach od wystąpienia epizodu niedokrwiennego, a do wartości początkowych wraca po 24-30 godzinach. H-FABP wydaje się być obiecującym markerem do oznaczania razem z troponinami (Lippi i Mattiuzzi 2013). Stężenie H-FABP wzrasta również u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przy braku uszkodzenia kardiomiocytów, w związku z czym w tej grupie chorych marker ten będzie niewiarygodny. Stężenie H-FABP w surowicy wykazuje korelację z umieralnością pacjentów z zatorowością płucną, co ma związek z zaburzeniami prawej komory serca. U osób z występującym zespołem metabolicznym i towarzyszącą cukrzycą stężenie H-FABP jest większe niż u osób bez tego zespołu. H-FABP umożliwia wczesne wykrycie uszkodzenia serca u pacjentów z zespołem metabolicznym (Choromańska i in. 2011; Ali i Shabaz Naqvi 2016).

2.5 Fosforylaza glikogenowa

Fosforylaza glikogenowa (1 \rightarrow 4)- α -D-glukano:fosforano α -D-glukozylotransferaza, EC 2.4.1.1.) (GP) jest enzymem zaangażowanym w metabolizm glikogenu, który katalizuje początkową reakcję degradacji glikogenu w wyniku której glikogen przekształca się w glukozo-1-fosforan, wykorzystując fosforan nieorganiczny. Rolą izoenzymu fosforylazy glikogenowej, który występuje w sercu, jest dostarczanie paliwa, potrzebnego do skurczu serca. W warunkach niedokrwienia, kiedy cząsteczki glikogenu są mobilizowane i ostatecznie wyczerpane, fosforylaza glikogenowa odrywa się od retikulum sarkoplazmatycznego, wchodzi do przedziału cytoplazmatycznego komórki, skąd może dyfundować z komórki w przypadku zwiększonej przepuszczalności błony komórkowej. Dlatego nie jest konieczne aby komórka uległa nieodwracalnemu uszkodzeniu, aby ten enzym pojawił się w płynie zewnątrzkomórkowym i osoczu. Fosforylaza glikogenowa występuje w postaci trzech izoenzymów. GPBB jest obecny w wątrobie, GPMM w mięśniach szkieletowych, natomiast GPBB w mózgu. Postacią dominującą w kardiomiocytach jest GPBB. Przeprowadzone badania nad skutecznością GPBB w diagnostyce zawału serca nie są jednoznaczne. Część badań wskazuje, że GPBB pojawia się szybko, zwykle pomiędzy 1-4h od wystąpienia objawów. W porównaniu do innych markerów niedokrwienia mięśnia sercowego (mioglobina, CKMB mass, CK i cTnT) miał wykazywać większą czułość wykrywania zawału serca w ciągu pierwszych 4 godzin. Jego powrót do wartości referencyjnych następował w ciągu 1-2 dni od wystąpienia zawału. Inne badania wykazały, że skuteczność oznaczania samej troponiny jest większa niż oznaczenie równocześnie troponiny i GPBB. Obecnie oznaczanie GPBB nie jest zalecane ani jako samodzielny test, ani w połączeniu z oznaczeniem troponiny w rozpoznawaniu ostrego zawału serca (Dobric i Ostojic 2015).

2.6 Kopeptyna

Kopeptyna jest 39-aminokwasowym glikozylovanym neuropeptydem o nieznannej funkcji patofizjologicznej. Jest wydzielana stechiometrycznie przez hormon antydiuretyczny. Kopeptyna jest nieswoistym wskaźnikiem stresu endogennego. Ostatnio zyskała popularność i jest stosowana w połączeniu z troponiną w ramach strategii podwójnego markera w celu wykluczenia zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology Guidelines) zalecają stosowanie kopeptyny w połączeniu z troponiną, gdy nie jest dostępny test wysokiej czułości na troponinę sercową (hs-cTn, ang. high-sensitivity cardiac troponin). Jako ostra reakcja wywołania stresem, uwalnianie kopeptyny następuje szybko po wystąpieniu objawów AMI. Liczne badania wykazały, że wartości kopeptyny są zwiększone w momencie przyjęcia do szpitala. Jej stężenie wraca do wartości prawidłowych po upływie około 10-12 h. Większość badań klinicznych wskazuje na wzrost NPV w przypadku stosowania kopeptyny w połączeniu z cTn dla wczesnego wykluczenia pacjentów, w których podejrzewano AMI. W przeciwieństwie do cTn, stężenie kopeptyny w surowicy zaczyna się od wysokich wartości i stopniowo maleje wraz z upływem czasu, dlatego jest przydatna we wczesnym etapie, zwłaszcza u osób z początkiem bólu w klatce piersiowej (Vargas i Kassem 2016).

2.7 miRNA

MikroRNA zawierają klasę 19- 25 nukleotydowych długich niekodujących RNA, które regulują ekspresję genów przez degradację lub translacyjną inhibicję ich celu mRNA i odgrywają ważną rolę w szerokim zakresie fizjologicznych i patologicznych procesów (Menathung i Saengkaeotrakul 2017). Ostatnie badania wykazały, że miRNA, a zwłaszcza specyficzne dla mięśni miR-1, miR- 133 i miR-499 oraz specyficzne dla serca miR- 208, są kluczowymi modulatorami rozwoju układu sercowo-naczyniowego i angiogenezy. Z przeprowadzonych badań wynika, że poziom krążącego miR-133 i miR-328 w osoczu oraz krwi pełnej u osób z AMI był znacznie podwyższony (Wang i Lee 2011). Wyniki badań przeprowadzonych przez Wang'a i wsp. wykazały, że wśród czterech zbadanych miRNA miRNA-208a wykazywał najwyższą czułość i swoistość dla diagnozy AMI. W ciągu 4h od wystąpienia objawów miR-208a można było wykryć u wszystkich pacjentów, natomiast oznaczaną równolegle cTnI u 85% pacjentów, co sugeruje, że miRNA-208a ma wyższą czułość we wczesnym ustalaniu AMI. miR-1, miR-133a i miR- 499 mogą być także uwalniane z uszkodzonych mięśni szkieletowych w wyniku zabiegu chirurgicznego. Nie są one wyłącznie kardiospecyficzne. Natomiast miR-208a wykazuje ekspresję w sposób kardiospecyficzny, jest nieobecny w osoczu ludzi zdrowych i pacjentów bez AMI. Po sprawdzeniu poziomu miR-208a u pacjentów z ostrym urazem nerki, przewlekłą niewydolnością nerek, udarem lub urazem, nie wykazano jego obecności w osoczu. Spośród czterech przebadanych miRNA miR-208a jest najbardziej wiarygodnym markerem do diagnostyki AMI (Wang i Zhu 2010). Poznanie zasad wpływu miRNA na procesy patofizjologiczne może pomóc w lepszym zrozumieniu mechanizmów prowadzących do śmierci kardiomiocytów podczas niedokrwienia. Badania nad miRNA, których ekspresja istotnie zmienia się we wczesnej fazie zawału mięśnia sercowego, mogą znacznie zwiększyć możliwości nie tylko wczesnego diagnozowania chorób serca, ale też prognozowania i wprowadzania terapii (Fic i Kowalczyk 2014).

3. Podsumowanie

Choroby sercowo-naczyniowe są problemem na całym świecie. Ma to związek z nieodpowiednim stylem życia na który składa się: nieodpowiednia dieta, stres, siedzący tryb życia. Ważne jest jak najszybsze postawienie diagnozy, albo można było jak najszybciej włączyć leczenie. Obecnie złotym standardem diagnostycznym w zawale serca pozostaje oznaczanie troponin. cTnI i cTnT są równoważnymi markerami w większości przypadków. Stosowanie testó troponinowych o wysokiej czułości powoduje około 30% wzrost liczby rozpoznania zawału. (Sitkiewicz i Stępińska 2012) Nadal poszukuje się alternatyw dla samodzielnego oznaczania troponin, oznaczając jednocześnie inne markery co ma na celu zwiększenie czułości diagnostycznej. W poszukiwaniach dodatkowego markera bierze się pod uwagę jego szybkość pojawiania się po incydencie, aby można było zawał zdiagnozować jak najszybciej od wystąpienia objawów.

4. Literatura

- Ali F, Shabaz Naqvi SA, Bismillah M, et al. (2016) Comparative analysis of biochemical parameters in diabetic and non- diabetic acute myocardial infraction patients, *Indian Heart Journal*. 68: 325-331.
- Choromańska B, Myśliwiec P, Dadan J, i wsp. (2011) Znaczenie kliniczne białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABPs), *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*. 65: 759-763.
- de Winter RJ, Koster RW, Struk A, et al. (1995) Value of myoglobin, troponin T and CK-Mbmass in ruling out an acute myocardial infraction in the emergency room, *Circulation*. 92(12): 3401-3407.
- Dobric M, Ostojic M, Giga V, et al. (2015) Glycogen phosphorylase BB in myocardial infraction, *Clinica Chimica Acta*. 438: 107-111.
- Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, et al. (2004) Diagnostic value od serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: Limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infreaction, *American Heart Journal*. 148 (4): 574- 581.
- Fic P, Kowalczyk K, Grabarska A, i wsp. (2014) Mikro-RNA- nowe szanse diagnostyczne w chorobie niedokrwiennej i zawale serca, *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*. 68:410-418.
- Grzešek G, Trajder A, Bogdan M. i wsp. (2005) Problemy współczesnej diagnostyki biochemicznej zawału serca, *Forum Kardiologów*. 10(2): 59-64.
- Ishii J, Wang JH, Naruse H, et al. (1997) Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction, *Clinical Chemistry*. 44(8): 1372-1378.
- Jasnota T (2014) Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infraction, *Cor et Vasa*. 304-310.
- Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, et al. (2013) Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acids binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infraction, *Clinical Biochemistry*. 46: 26-30.
- McCann CJ, Glover BM, Menown IBA, et al. (2008) Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infraction compared with cardiac troponin T, *European Heart Journal*. 29: 2843-2850.
- Menathung P, Saengkaetrakul P, Rasmeepaisarn K, et al. (2017) Circulatory microrna in acute myocardial infraction: A candidate biomarker for forensic investigation, *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*. 6: 294-295.
- Morrow DA, Cannon ChP, Rifai N, et al. (2001) Ability of Minor Elevations of Troponins I and T to Predict Benefit From an Early Invasive Strategy in Patients With Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infraction, *American Association*. 286(19): 2405- 2412.
- Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, et al. (2004) Cardiac Biomarkers for Detection of Myocardial Infraction: Prospectives from Past to Present, *Clinical Chemistry*. 50(11): 2205-2213.
- Sitkiewicz D, Stępińska J, Solnica B, i wsp. (2012) Markery biochemiczne w świetle uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, *Diagnostyka Laboratoryjna*. 48(3): 353-358.
- Stępień E, Śnieżek-Maciejewska M, Szajna- Zych M, i wsp. (2002) Biochemiczne markery niedokrwienia mięśnia sercowego w diagnostyce okołooperacyjnego uszkodzenia serca, *Forum Kardiologów*. 7(4): 135-142.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. (2012) Trzecia uniwersalna definicja zawału serca, *Kardiologia Polska*. 70(5): 235-254.
- Vargas KG, Kassem M, Mueller Ch, et al. (2016) Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infraction, *International Journal of Cardiology*. 223: 797-804.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang J-T, (2010) Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infraction in humans, *European Heart Journal*. 31: 659-666.
- Wang R, Li N, Zhang Y, et al. (2011) Circulating MicroRNAs are Promising Novel Biomarkers of Acute Myocardial Infraction, *Internal Medicine*. 50: 1789-1795.

13. Wykorzystanie metod specjalnych w rehabilitacji kobiet po mastektomii

The use of special methods for the rehabilitation of women after mastectomy

Agnieszka Filarecka⁽¹⁾, Monika Kuczma⁽²⁾, Maciej Biernacki⁽³⁾, Marcin Siedlaczek⁽⁴⁾,
Magdalena Sowa^(1,5), Wojciech Zegarski⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń

⁽²⁾Zakład Rehabilitacji, Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Akademia Wychowania Fizycznego,

⁽³⁾Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń

⁽⁴⁾Katedra fizjoterapii, zakład fizjoterapii klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń

⁽⁵⁾Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja, Toruń

Opiekun naukowy: prof dr hab. Wojciech Zegarski

Agnieszka Filarecka: aga.filarecka@gmail.com

Słowa kluczowe: fizjoterapia, rak piersi, nowotwory

Streszczenie

Proces usprawniania leczniczego czyli rehabilitacja w przebiegu choroby nowotworowej piersi jest nieodzownym elementem leczenia. Wdrożenie kinezyterapii powinno odbywać się również w okresie przed zabiegowym, tak aby zniwelować możliwości powikłań związanych z unieruchomieniem pacjentki po zabiegu mastektomii. Większość opracowań dotyczących rehabilitacji po mastektomii główny nacisk kładzie się na profilaktykę przeciwozrękową i terapię obrzęku limfatycznego.

Praca ma na celu przedstawienie propozycji terapii wykorzystującą koncepcję PNF jako metodę specjalną w usprawnianiu pacjentek po mastektomii. Metoda ta znana od lat 90 tych często rezerwowana jest dla pacjentów z uszkodzeniami neurologicznymi, jednak z powodzeniem może być również stosowana w innych grupach pacjentów wykorzystując jej zasady główne oraz filozofię celów terapii. W pracy przedstawiono przykładowe aktywności, które mogą być stosowane w terapii w różnych jej fazach.

W pracy przedstawiono sposób wykorzystania metody związanej z dysfunkcją kończyny górnej po zabiegu mastektomii, który może być dowolnie modyfikowany do celów nadrzędnych terapii. Do pracy wykorzystano przegląd dostępnej literatury oraz doświadczenia własne.

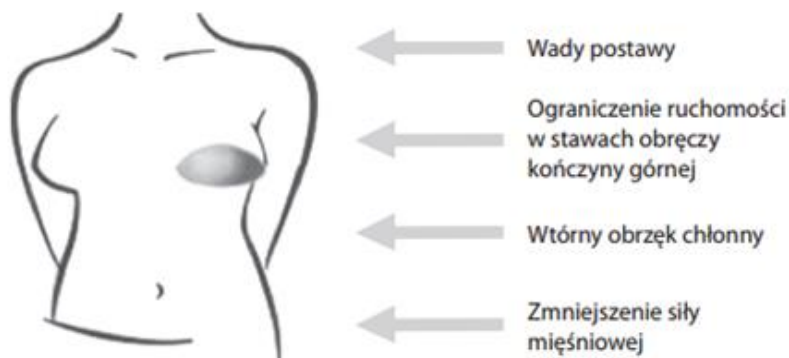
1. Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W ostatnich latach liczba zachorowań przekroczyła 16 500 rocznie i wzrosła w ostatnich dwóch dekadach o około 10 000. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko — w ostatnich latach rejestrowano około 120 przypadków nowych zachorowań rocznie (Krzakowski i in. 2013).

W Polsce rak piersi jest od kilku lat drugą przyczyną zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet (Krzakowski i in. 2013, Hawro i Matkowski 2010).

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2) (Krzakowski i in. 2013, Hawro i Matkowski 2010).

Leczenie raka piersi jest leczeniem skojarzonym. Oprócz chirurgii, która zajmuje pierwsze miejsce w leczeniu chorych z tym rozpoznaniem, stosuje się radioterapię, chemioterapię, hormonoterapię i inne metody leczenia systemowego (Krzakowski i in. 2013, Hawro i Matkowski 2010).



Rys. 1. Uboczne skutki leczenia raka piersi (Tchórzewska 2011)

2. Opis zagadnienia

Na każdym etapie leczenia należy zadbać o najlepszą jakość życia kobiet. Proces usprawniania kobiet po leczeniu raka piersi zapoczątkowywano w latach 70. XX wieku. Deformacja ciała, po zabiegu, nie pozostaje bez wpływu na pozostałe struktury w ciele. Zmniejszone poczucie wartości, ograniczenia ruchomości związane z zabiegiem chirurgicznym wpływają negatywnie na proces zdrowienia. Każda forma rehabilitacji czy to społecznej czy ruchowej jest nieodzowna na wszystkich etapach (Hawro i Matkowski 2010, Tchórzewska 2011)

Ze względu na zabieg operacyjny jako skutki niepożądane możemy wyróżnić (Rys.1):

- Zmianę postawy,
- Ograniczenie ruchomości w stawach obręczy kończyny górnej,
- Wtórny obrzęk chłonny,
- Zmniejszenie siły mięśniowej strony operowanej.

Zabiegi fizjoterapeutyczne powinny być tak dostosowane, aby działały kompleksowo na wszystkie skutki niepożądane.

W programach ćwiczeń dostępnych dla pacjentek główny nacisk kładzie się na problem wtórnych obrzęków chłonnych (Hawro i Matkowski 2010, Tchórzewska 2011). Zapomina się o ograniczeniu ruchomości w stawach kończyny górnej, zmniejszeniu siły mięśniowej oraz zmiennie postawy ciała.

Z racji świeżej blizny operacyjnej ćwiczenia bezpośrednio angażujące struktury obręczy barkowej strony operowanej są niewskazane. Wykorzystując metodę PNF (ang. proprioceptive neuromuscular facilitation) możemy w sposób pośredni zadziałać na struktury położone w okolicy operowanej.

Dostępne metody i systemy rehabilitacji osób po leczeniu raka piersi skupiają się w pierwszych etapach na profilaktyce przeciwobrzękowej. Opracowane przez doktor Krystynę Mikę i wprowadzone najpierw w Centrum Onkologii w Warszawie, a stopniowo w całym kraju, we wszystkich placówkach wykonujących radykalne operacje nowotworów piersi, zasady postępowania rehabilitacyjnego dotyczą 3 okresów (Hawro i Matkowski 2010, Mika 2005).

Jednym z najczęściej występujących odległych powikłań pooperacyjnych, a dotyczących prawie 30–50% operowanych kobiet, jest obrzęk limfatyczny kończyny strony operowanej. Podczas zabiegu może dojść do uszkodzenia nerwu piersiowego długiego, które manifestować się będzie pojawieniem odstającej łopatki (Krzakowski i in. 2013, Hawro i Matkowski 2010, Tchórzewska 2011, Mika 2005).

Zaburzenia ślizgu łopatki po tylnej ścianie klatki piersiowej może być przyczyną dolegliwości bólowych w obrębie barku podczas ruchu ramieniem (Horst 1010)

3. Przegląd literatury

Dostępna literatura nie prezentuje wykorzystania metody w terapii usprawniania po mastektomii jako terapii kompleksowej. Wzmianki wykorzystania metody odnotowuje się w przypadku uszkodzenia spłotu ramiennego lub nerwu piersiowego długiego. W pracy przedstawiono propozycję wykorzystania metody u pacjentek bez uszkodzenia nerwów obwodowych, w różnych etapach terapii po zabiegu chirurgicznym.

3.1 Metoda PNF

Metoda terapii PNF powstała w latach 1946-1951 w instytucie Kabat-Kaiser w USA. dzięki współpracy neurofizjologa – dr. Hermana Kabata i fizjoterapeutki – Maggie Knott. Twórcy metody dostrzegli, że ruchy wykonywane w czasie codziennym nie odbywają się w jednej płaszczyźnie anatomicznej (Adler 2009, Kabat i Knott 1953).

Koncepcja PNF wykorzystuje złożone wzorce ruchowe, które są automatycznie wykonywane przez człowieka w czasie całego życia. Połączone wzorce tworzą złożone ruchy. W zależności od ruchów wykonywanych możemy wyróżnić wzorce symetryczne i asymetryczne (Adler 2009, Kabat i Knott 1953, Górna 2014, Górna 2016).

Nadrzędnymi celami metody jest:

- funkcjonalność wykonywanych ruchów,
- brak elementów bólu w terapii.

Podczas wykonywania terapii nie powinien pojawiać się bodziec bólowy, wpływający negatywnie - hamująco na pacjenta. Funkcjonalność terapii polega na dostosowaniu ćwiczeń do potrzeb pacjenta, które sam zgłasza. Potrzeby funkcjonalne pacjenta powinny być odtwarzane w terapii na naturalnych ruchach zdrowego człowieka. Praca nad poprawą danej funkcji to przede wszystkim dążenie do uzyskania w terapii sytuacji zadaniowej, która wyzwala w pacjencie naturalnie zakodowane wzorce np. napięcie się z kubka, ubranie plecaka itp (Horst 2010)

Realizacja celów wyznaczonych w terapii opiera się przede wszystkim na potencjale niezaburzonych, czy też najsprawniejszych umiejętności ruchowych, które w danej chwili są najsilniejsze, pozwalają na bezbolesne wykonanie ruchu, jak również mają największy zakres ruchowy (Heerkens i in. 2006)

Dopiero połączenie wzorców w czynności powoduje funkcjonalność metody i wykorzystywanie całego ciała chorego do wykonania zadania.

W zależności od potrzeb pacjenta, wykorzystuje się techniki uczące ruchu i koordynacji, stabilizujące, rozluźniające, mobilizujące, przeciwbólowe i inne. Prowadzenie ruchu odbywa się w diagonalnych, które stwarzają możliwość zaangażowania największej ilości mięśni, należących do tego samego łańcucha mięśniowego, czyli grupy mięśni pobudzanych kolejno w czasie wykonywania ruchu (Kabat i Knott 1953).

Podczas ćwiczeń zostaje wykorzystany mechanizm przeniesienia siły mocniejszych grup mięśniowych na słabsze tzw. irradiacji. Dzięki temu silne i zdrowe regiony ciała pobudzają i uruchamiają aktywność motoryczną w słabszych lub uszkodzonych obszarach narządu ruchu.

3.2 Wykorzystanie metody u kobiet po mastektomii

Ze względu na leczenie chirurgiczne i traumatyzację tkanek terapię, poprzez zastosowanie zasad głównych - doboru odpowiedniej techniki i irradiacji, oraz filozofię - bezbolesność ćwiczeń można stosować w pierwszych dobach od zabiegu, jeśli nie ma przeciwwskazań do wykonywania kinezyterapii.

Metodę PNF przyjmując się w Polsce jako metodę leczenia u pacjentów neurologicznych, Jednak jej skuteczność odnotowuje się także w przypadku pozostałych grup pacjentów.

W trakcie terapii należy w pierwszej kolejności ustalić jej cel. W tym celu możemy posłużyć się klasyfikacją ICF (Horst 2010)

Dla kobiet po mastektomii klasyfikacji ICF może wyglądać w następujący sposób:

- Na poziomie struktury:

Bak ślizgu między mięśniem piersiowym większym a blizną powstałą po nacięciu chirurgicznym

- Na poziomie aktywności:

Ograniczenie zgięcia kończyny górnej, odwodzenia i rotacji zewnętrznej

- Na poziomie partycypacji:

Brak możliwości sięgnięcia szklanki z szafki

Przykładowa terapia

W pierwszym etapie po zabiegu zaleca się stosowanie technik w których nie występuje ruch tylko napięcie mięśniowe izometryczne.

W trakcie terapii możemy pracować w następujący sposób (Horst 2010):

- Rozpoczynając od silniejszego wzorca,
- Zamieniając synergię dla elementów dystalnych,
- Dystalna i proksymalna facylitacja powinna dotyczyć tej samej synergii,
- Wykorzystujemy oporowanie
- Zmiany ruchów powinny poprzedzać komendy słowne.

Cel: Ekscentryczna praca mięśnia piersiowego i mobilizacja splotu barkowego

Ćwiczenie: Przetaczanie pacjenta z leżenia na boku do leżenia na plecach, rotacja dolnego tułowia w leżeniu na plecach.

Poleca się wykonać powolny obrót do leżenia na plecach, lub rotację dolnego tułowia.

W pozycji na plecach można również aktywizować dwie kończyny w synergii zgięciowej z równoczesną stabilizacją mobilizowanej kończyny górnej (Rys.2).



Rys. 2. Wykorzystanie synergii zgięciowej kończyn dolnych przy ustabilizowanym barku do mobilizacji mięśnia piersiowego większego po stronie prawej

W celu uzyskania mobilności możemy zastosować łańcuchy zamknięte, które dodatkowo będą wpływały na ustabilizowanie pozycji wyjściowej. Rekomendowaną techniką wpływającą na mobilność są techniki rozluźniające.

Cel: Uzyskanie mobilności (Adler 2009, Kabat i Knott 1953, Górna 2014, Górna 2016, Horst 2010)

Pozycja wyjściowa: Siad z podpartymi przedramionami, siad z podpartymi dłońmi, klęk z podprem na przedramionach, głęboki klęk podparty (Rys.3).

Ćwiczenie: "Rocking", siad na piętach



Rys. 3. Praca nad mobilnością mięśnia piersiowego oraz najszerzego grzbietu w skurczu ekscentrycznym, prawa ręka terapeuty facylituje rotację zewnętrzną.

Pacjentowi poleca się wykonywanie przodopochylenia i tyłopochylenia miednicy (Rys 4). Poprzez pracę na miednicy uzyskujemy rozciągnięcie mięśni wykonujących wzorce kończyn górnych.



Rys. 4. "Rocking" w siadzie w łańcuchu zamkniętym. Facylitacja pracy ekscentrycznej i koncentrycznej mięśnia piersiowego i najszerzego grzbietu poprzez pracę na miednicy.

Jeśli pacjent nie ma odpowiedniej stabilności łopatki można ją poprawić pracując w łańcuchach zamkniętych (Rys. 5). Proponuję się terapię od łańcuchów zamkniętych do otwartych.



Rys. 5. Podpór na przedramieniu ręki lewej w łańcuchu zamkniętym.

Cel: Wykorzystanie mobilności ramienia, usprawnianie dynamicznej stabilności (Adler 2009, Kabat i Knott 1953, Górna 2014, Górna 2016, Horst 2010).

Pozycja wyjściowa: stanie przed drabiną

Ćwiczenie: Wejście na drabinę.

Pacjentce poleca się wejście na drabinę (Rys. 6).



Rys. 6. Pozycja amfibii w wchodzeniu na drabinki.

Cel: Aktywność hamowania rotatorów zewnętrznych w trakcie ruchów, które wymagają spowolnienia (Adler 2009, Kabat i Knott 1953, Górna 2014, Górna 2016, Horst 2010).

Ćwiczenie: łokciowy wzorzec spychania

Dysfunkcyjnym ramieniem sięga w górę, a ipsilateralną kończyną dolną jest podporową, kontraletalną jest nogą wykroczną. Przy podciąganiu w górę następuje kaudalizacja głowy kości ramiennej (Rys.6).

Cel: Zwiększenie kontroli posturalnej przez aktywności podporowe ramienia (Adler 2009, Kabat i Knott 1953, Górna 2014, Górna 2016, Horst 2010).

Pozycja wyjściowa: klęk podparty, stanie z podpartymi dłońmi

Ćwiczenie: wyciąganie drugiej ręki do przodu [5-8,10]

Pacjentce poleca się sięganie do przodu drugą ręką może być to wycieranie podłogi lub dotykanie do ściany, ta aby ciężar ciała został przeniesiony na bark po przeciwnej stronie.



Rys .7. Aktywizacja podporu w łańcuchu zamkniętym.

4. Podsumowanie

U kobiet po mastektomii, zarówno w przypadku, kiedy doszło do uszkodzenia splotu ramiennego jak i bez jego uszkodzenia, metodę specjalną PNF można wykorzystać do rehabilitacji. Przykładowa terapia może być prowadzona zarówno w okresie przed jak i pooperacyjnym. W okresie pooperacyjnym najważniejszym jest uzyskanie mobilności i stabilnością. Techniki użyte podczas terapii nad stabilnością należy dobrać odpowiednio do celu. Pracując tylko na fragmencie wzorca akcentujemy i wzmacniamy ruch. W terapii pacjent powinien określić cel rehabilitacji. Cel rehabilitacji powinien poprzedzony być testami diagnostycznymi.

5. Literatura:

Adler SS, Beckers D, Buck M (2009) PNF w Praktyce. Ilustrowany przewodnik.

Górna E (2014) Proprioceptive neuromuscular facilitation, Skrypt kursu podstawowego PNF

Górna E (2016) Proprioceptive neuromuscular facilitation, Skrypt kursu rozwijającego PNF

Hawro R, Matkowski R (2010) Rehabilitacja po leczeniu raka piersi. Rehabilitacja w onkologii.

Elsevier: 181–197

Heerkens Y, Hendriks E, Oostendorp R (2006) Assessment instruments and the ICF in rehabilitation and physiotherapy: 11–20

Horst R. (2010) Trening strategii motorycznych i PNF

- Jassem J, Krzakowski M (2013) Rak piersi, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013; 213, 230-236
- Kabat H, Knott M (1953) Proprioceptive facilitation techniques for treatment of paralysis: 2, 33, 53-64
- Mika K (2005) Po odjęciu piersi.
- Tchórzewska H (2011), Rehabilitacja w leczeniu raka piersi, Rak piersi — nowe nadzieje i możliwości leczenia: 99-120
- Terlikowski R, Balewska M (2007) Aktywność fizyczna i dieta w terapii raka piersi, Problemy terapeutyczno-pielęgnacyjne od poczęcia do starości: 423–426.
- Tchórzewska H (2009) Fizjoterapia w leczeniu chorych na raka Fizjoterapia w ginekologii i położnictwie: 160-172

14. Rehabilitacja pacjenta po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego - proponowane postępowanie

Rehabilitation of a patient after surgical treatment of colon cancer - proposed procedure

Agnieszka Filarecka⁽¹⁾, Monika Kuczma⁽²⁾, Maciej Biernacki⁽³⁾, Magdalena Sowa^(1,4), Wojciech Zegarski⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra Chirurg Onkologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń

⁽²⁾Zakład Rehabilitacji, Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Akademia Wychowania Fizycznego,

⁽³⁾Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Laseroterapii i Fizjoterapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja, Toruń
Opiekun naukowy: prof. dr hab. Wojciech Zegarski

Agnieszka Filarecka: aga.filarecka@gmail.com

Słowa kluczowe: fizjoterapia, rak jelita grubego, nowotwory, rehabilitacja onkologiczna

Streszczenie

Podczas usunięcia raka jelita grubego, czy metodą laparoskopową, czy klasyczną otwartą dochodzi do traumatyzacji tkanek w obrębie jamy brzusznej. Uszkodzenie w postaci przecięcia włókien mięśniowych wiąże się z zaburzeniem napięcia mięśni posturalnych. Sama blizna w obrębie jamy brzusznej stwarzać może ograniczenia ruchowe, w postaci ograniczeń ruchomości kręgosłupa. Wdrożenie rehabilitacji przed zabiegiem i po zabiegu chirurgicznym powinno być nieodzownym elementem leczenia raka jelita grubego.

Praca ma na celu przedstawienie propozycji terapii wykorzystującą nowoczesne metody specjalne rehabilitacji w usprawnieniu pacjentów po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego. W pracy przedstawiono przykładowe aktywności, które mogą być stosowane w terapii w różnych jej fazach. Do pracy wykorzystano przegląd dostępnej literatury oraz doświadczenia własne.

Spośród analizowanej literatury można wnioskować, że rehabilitacja pacjentów onkologicznych jest mało rozpowszechniona i często pomijana w procesie leczenia. Pacjenci często po zabiegach usunięcia raka jelita grubego nie są poddawani rehabilitacji, przed zabiegiem rehabilitacja przygotowawcza odbywa się również sporadycznie wg piśmiennictwa.

Rehabilitacja pacjentów po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego powinna odbywać się w okresie przed i pooperacyjnym. W rehabilitacji należy uwzględnić osłabienie siły mniowej w obrębie tułowia oraz ograniczenia ruchomości spowodowane blizną pooperacyjną. Rehabilitacja powinna być ukierunkowana na przywrócenie funkcjonalności.

1. Wstęp

Problem rehabilitacji pacjentów onkologicznych to wciąż pomijana kwestia, na oddziałach onkologicznych brakuje personelu edukującego pacjentów.

Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600000 zgonów (8%). Umieralność jest niższa u kobiet niż u mężczyzn (Tuchowska i in. 2013).

Po 50 roku życia bardzo szybko, z każdą kolejną dekadą, zwiększa się zapadalność na nowotwory przewodu pokarmowego.

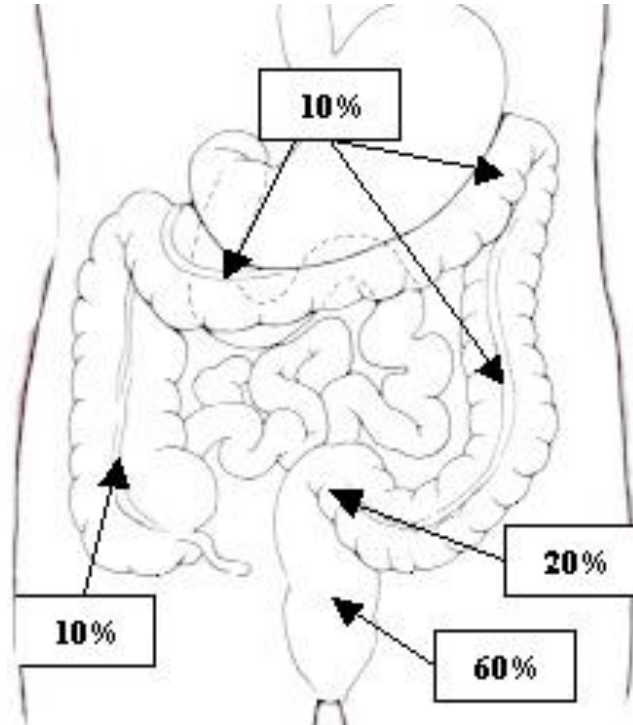
Równocześnie w tych najbardziej zagrożonych grupach wiekowych poważne obciążenie stanowią choroby układu krążenia i oddechowego oraz innych ważnych dla życia narządów, co wydatnie ogranicza wydolność ustroju. (Tuchowska i in. 2013).

Jak się szacuje, aż 80% osób po 65. roku życia jest dotkniętych co najmniej jedną chorobą układu krążenia lub oddechowego. Świadczy to dobitnie o skali zagrożeń, na jakie są narażeni chorzy

na nowotwory złośliwe.

Nie jest to jedyny problem w tej grupie chorych.

Z wiekiem zmniejsza się sprawność fizyczna i umysłowa, dlatego leczenie choroby zasadniczej, może być ograniczone przez występowanie chorób współistniejących, lub też choroby współistniejące będą powodowały niepowodzenie leczenia choroby zasadniczej.



Rys. 1. Występowanie zmian nowotworowych w jelicie grubym (Tuchowska i in. 2013).

2. Opis zagadnienia

Metoda leczenia raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie ustalenia rozpoznania.

Zawsze podstawową metodą leczenia nowotworów jelita grubego jest zabieg chirurgiczny i w każdym przypadku należy rozważyć jego wykonanie.

Trzeba jednocześnie podkreślić, że operacja nie zawsze jest możliwa, a czasem jej przeprowadzenie należy odłożyć na później – po zakończeniu stosowania innych, wstępnych (tzw. neoadjuwantowych) metod leczenia.

Ze względu na leczenie chirurgiczne i traumatyzację tkanek terapię, ćwiczeń można stosować w pierwszych dobach od zabiegu, jeśli nie ma przeciwwskazań do wykonywania kinezyterapii.

Dobór ćwiczeń zależy od metody operacyjnej oraz stanu pacjenta.

W większości przypadków raka jelita grubego konieczne jest jednak wycięcie guza wraz z fragmentem jelita grubego. Zabieg taki wykonuje się w znieczuleniu ogólnym. Zazwyczaj wykonywany jest poprzez cięcie na skórze brzucha o długości 15–30 cm (Ceccarelli i in.2010)

W ostatnich latach podejmuje się próby wycinania fragmentów jelita grubego z nowotworem za pomocą laparoskopu, Decyzja o możliwości przeprowadzeniu takiego zabiegu zależy od rozmiaru i umiejscowienia guza, chorób współistniejących oraz preferencji chorego (Fukunaga i in. 2010).

Za bardzo istotne można uznać publikacje oceniające możliwość wykonania laparoskopii w przypadkach, które do niedawna uchodziły za zarezerwowane dla chirurgii otwartej z uwagi na ciężki stan ogólny chorego. Wykazano, że liczba powikłań, śmiertelność, konieczność powtórnych hospitalizacji były podobne, za to pobyt w szpitalu po laparoskopii trwał wyraźnie krócej (Geisler i in. 2010)

Badacze wysnuli wniosek, że nie można traktować wieku jako przeciwwskazania do laparoskopowej operacji jelita grubego, a nawet należy uznać go za wskazanie do zastosowania tej właśnie techniki (Fukunaga i in. 2010)

Na każdym etapie leczenia należy zadbać o najlepszą jakość życia pacjentów. Proces usprawniania powinien przebiegać równoległe do procesu leczenia, gdyż jest on jego składową.

Ze względu na zabieg operacyjny jako skutki niepożądane możemy wyróżnić:

- Zmianę postawy- spowodowana blizną w obrębie powłok brzusznych wpływającą na ruchomość kręgosłupa,
- Ograniczenie ruchomości w stawach obręczy kończyny górnej,
- Zmniejszenie siły mięśniowej w mięśniach posturalnych

Zabiegi fizjoterapeutyczne powinny być tak dostosowane, aby działały kompleksowo na wszystkie skutki niepożądane.

Z racji świeżej blizny operacyjnej ćwiczenia bezpośrednio angażujące struktury tułowia są niewskazane. Wykorzystując metodę PNF (ang. proprioceptive neuromuscular facilitation) możemy w sposób pośredni zadziałać na struktury położone w okolicy operowanej.

Dostępna literatura skupia się na profilaktyce przeciwobrzękowej w pierwszej fazie po operacji.

3. Przegląd literatury

Istniejące opracowania nie prezentują wykorzystania metody PNF w rehabilitacji osób po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego. Literatura opisuje metodę PNF głównie w opracowaniach neurologicznych dysfunkcji.

3.1 Metoda PNF

W Instytucie Kabat-Kaiser w USA w latach 1946-1951 powstała metoda terapii PNF. Fizjoterapeuta i neurofizjolog zauważyli, że ruchy wykonywane w życiu codziennym nie odbywają się w jednej płaszczyźnie anatomicznej (Adler 2009; Kabat i Knott 1953).

Koncepcja PNF wykorzystuje złożone wzorce ruchowe, które są automatycznie wykonywane przez człowieka w czasie całego życia. Połączone wzorce tworzą złożone ruchy. W zależności od ruchów wykonywanych możemy wyróżnić wzorce symetryczne i asymetryczne (Adler 2009; Kabat i Knott 1953; Górna 2014; Górna 2016).

Nadrzędnymi celami metody jest:

- funkcjonalność wykonywanych ruchów,
- brak elementów bólu w terapii.

Bodziec bólowy działa w trakcie terapii hamująco. Blokując on wykonywanie ćwiczenia powodując obawę przed wykonaniem ruchu. Funkcjonalność terapii to dostosowanie ćwiczeń do potrzeb a przede wszystkim możliwości pacjenta. Praca nad poprawą danej funkcji to przede wszystkim dążenie do uzyskania w terapii sytuacji zadaniowej, która wyzwala w pacjencie naturalnie zakodowane wzorce np. napięcie się z kubka, ubranie plecaka itp (Horst 2010)

Do terapii wykorzystuje się potencjał niezaburzonych lub też najsprawniejszych umiejętności ruchowych. (Horst 2010)

W metodzie zastosować możemy techniki wpływające na naukę ruchu, koordynację, stabilizację lub mobilizację.

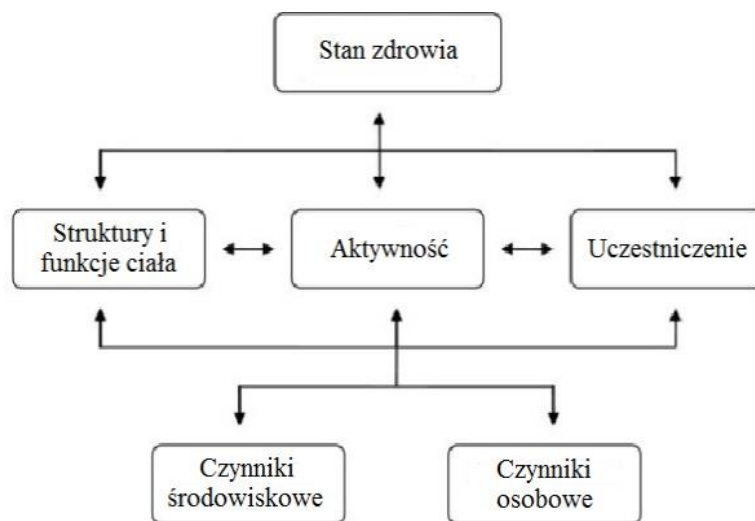
Prowadzenie ruchu odbywa się w diagonalnych, które stwarzają możliwość zaangażowania największej ilości mięśni, należących do tego samego łańcucha mięśniowego, czyli grupy mięśni pobudzanych kolejno w czasie wykonywania ruchu (Kabat i Knott 1953).

W trakcie wykonywania ćwiczeń wstępuje tzw. irradycja, czyli przeniesienie siły mocniejszych grup mięśniowych na słabsze.

3.2 Wykorzystanie metody po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego.

Ze względu na leczenie chirurgiczne i traumatyzację tkanek terapię, poprzez zastosowanie zasad głównych - doboru odpowiedniej techniki i irradycji, oraz filozofię - bezbolesność ćwiczeń można stosować w pierwszych dobach od zabiegu, jeśli nie ma przeciwwskazań do wykonywania kinezyterapii.

W trakcie terapii należy w pierwszej kolejności ustalić jej cel. W tym celu możemy posłużyć się klasyfikacją ICF (Horst 2010)



Rys. 2. Schemat postępowania i klasyfikacji ICF

Przykładowa terapia

Sposób rehabilitacji pacjenta podzielić można na 4 fazy:

- Przedoperacyjną,
- Ostłą (do momentu pionizacji),
- Podostrą,
- Przewlekłą.

W fazie przedoperacyjnej, w przypadku zabiegów onkologicznych zazwyczaj są to zabiegi planowane, istnieje możliwość przygotowania pacjenta fizycznie do zabiegu. W tym celu stosuje się ćwiczenia ogólnousprawniające, wpływające głównie na poprawę elastyczności mięśni brzucha oraz zwiększenie ich siły, ale także na ćwiczenia oddechowe.

W fazie ostrej czyli bezgroźniejszej po zabiegu operacyjnym postępowanie rehabilitacyjne ma na celu w zapobieganie zastojom żylnym, poprawę jakości oddychania.

W pierwszym etapie po zabiegu zaleca się stosowanie technik w których nie występuje ruch tylko napięcie mięśniowe izometryczne.

Z obserwacji własnych wynika również, że stosowanie pozycji ułożeniowych wpływa korzystnie na powrót sprawności. Poprzez poprawne pozycjonowanie pacjenta można wpłynąć na elastyczność blizny, która jest kluczowym elementem do dalszej rehabilitacji.



Rys. 3. Przesuwanie dolnego tułowia

Zmiana pozycji, czyli transfer w pierwszych dobach po operacji jest dla pacjenta czynnikiem wywołującym ból i powodującym dyskomfort. Samodzielna próba zmiany pozycji powoduje u pacjenta ból, występujący poprzez napięcie mięśni brzucha. Terapeuta poprzez facylitację, jest w stanie odciążyć pacjenta i wykonać ruch bez występowania odczuć bólowych. W tym celu pacjent poprzez uniesienie głowy stymuluje mięśnie brzucha do napięcia, a terapeuta poprzez odciążenie ruchu przez facylitację przez barki wyznacza kierunek ruchu (Rys.3.)



Rys. 4. Przesuwanie dolnego tułowia

Przy przesuwaniu dolnego tułowia następuje napięcia dna miednicy, prostowniki stawu biodrowego, dolne partie mięśni brzucha. Żeby wspomóc ruch terapeuta odciąża i kierkuje ruch poprzez chwyt na krętarzach większych kości biodrowych. Pacjent za każdym razem przy zmianie pozycji zapoczątkowuje ruch (Rys.4.).

W fazie podostrej W fazie tej, kiedy pacjent poddawany jest pionizacji najważniejsze są reakcje ortostatyczne. Po unieruchomieniu po zabiegu operacyjnym, częstym powikłaniem są zaburzenia ortostatyczne szczególnie u osób starszych, Nacisk należy kłaść na ćwiczenia przeciwwzkrzepowe, oraz na stymulację czucia głębokiego.

W tej fazie równie ważna jest mobilizacja blizny, szczególnie kiedy doszło już do zagojenia cięcia chirurgicznego. W tym celu wykonuje się opracowanie blizny z wykorzystaniem technik mobilizacji powięziowej w celu jak najszybszego uelastycznienia powłok brzusznych i przywrócenie ślizgu pomiędzy tkankami. W celu zwiększania napięcia mięśni brzucha wykorzystać można wzorce

głowy. Poprzez podniesienie głowy skierowanie brody do mostka i rotację pacjent przez wzorec zgięciowy głowy wpływa na powstanie napięcia w mięśniach brzucha. Rotacja angażuje mięśnie skośnie po stronie w którą jest wykonana. (Rys. 5.)



Rys. 5. Facylitacja mięśni brzucha, poprzez wzorec zgięciowy głowy.

Aby zaangażować dolne aktony mięśni brzucha i wpłynąć dodatkowo na mobilizację blizny można wykorzystać asymetryczne wzorce kończyn dolnych (Rys. 6). Wyżej ułożona kończyna dolna



Rys. 6. Facylitacja mięśni brzucha, poprzez wzorec kończyn dolnych.

porusza się w pracy ekscentrycznej od zgięcia/przywiedzenia/rotacji zewnętrznej w kierunku wyprostu/odwiedzenia/rotacji wewnętrznej. W pozycji na plecach można również aktywizować dwie kończyny w synergii zgięciowej z równoczesną stabilizacją mobilizowanej kończyny górnej.

W fazie przewlekłej dążymy do przywrócenia aktywności fizycznej sprzed zabiegu operacyjnego. Do rehabilitacji wykorzystujemy sport, hobby, zainteresowani.

4. Podsumowanie

1. Rehabilitacja po zabiegach operacyjnych jest konieczna w celu zmniejszenia powikłań pozabiegowych.
2. Rehabilitację należy rozpocząć już w fazie przed operacyjnej.
3. Metoda PNF może być wykorzystana w każdej fazie rehabilitacji pacjentów po chirurgicznym leczeniu raka jelita grubego.
4. Podczas terapii należy ustalić cel rehabilitacji i określić możliwości pacjenta.
5. Cel rehabilitacji powinien poprzedzony być testami diagnostycznymi.
6. Do zabiegów rehabilitacyjnych nie powinniśmy włączać zabiegów fizykoterapeutycznych.

5. Literatura:

- Adler S, Beckers D, Buck M (2009) PNF w Praktyce. Ilustrowany przewodnik.
- Ceccarelli G, Biancafarina A., Patriti A. et al (2010) Laparoscopic resection with intracorporeal anastomosis for colon carcinoma located in the splenic flexure. *Surg. Endosc.* 24: 1784–1788
- Geisler DP, Condon E.T., Remzi F.H (2010) Single incision laparoscopic total proctocolectomy with ileopouch anal anastomosis. *Colorectal Dis.*: 12: 941–943
- Górna E (2014) Proprioceptive neuromuscular facilitation, Skrypt kursu podstawowego PNF
- Górna E (2016) Proprioceptive neuromuscular facilitation, Skrypt kursu rozwijającego PNF
- Fukunaga Y, Higashino M, Tanimura S et al. (2010) Laparoscopic rectal surgery for middle and lower rectal cancer. *Surg. Endosc.* 24: 145–151
- Horst R (2010) Trening strategii motorycznych i PNF
- Kabat H, Knott M. (1953) Proprioceptive facilitation techniques for treatment of paralysis: 2, 33, 53-64
- Tuchowska P , Worach-Kardas H, Marcinkowski T (2013) Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych, *Problemy Higieny i Epidemiologii* 94, 166-171

15. Nagłe Zatrzymanie Krążenia w praktyce Izby Przyjęć – postępowanie ratunkowe w przypadku współpracy z Zespołem Ratownictwa Medycznego – droga od świadka zdarzenia do leczenia szpitalnego

Sudden Cardiac Arrest in the practice of the Admission Room - emergency procedure in the case of cooperation with the Emergency Medical Team - the road from the witness to the hospital treatment

Gałuszka Dominik Maciej⁽¹⁾, Kędra Natalia⁽²⁾, Witkowski Grzegorz⁽³⁾, Siemieniec Patrycja⁽⁴⁾

⁽¹⁾Doktorant w Katedrze Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁽⁴⁾Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie
Opiekun naukowy: lek. med. Justyna Irla – Czyżycka Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Gałuszka Dominik Maciej: dmfgaluszka@gmail.com

Słowa kluczowe: resuscytacja, defibrylacja, kwasica, niedotlenienie

Streszczenie

Nagłe Zatrzymanie Krążenia i skoordynowane postępowanie w przypadku interwencji ratowniczej stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny ratunkowej. Brak hemodynamicznego efektu pracy serca następuje u osób dorosłych najczęściej w mechanizmie migotania komór (VF). Czas dotarcia do pacjenta z racji znaczącej odległości z miejsca stacjonowania ZRM do miejsca zdarzenia może być wydłużony. Dlatego niezwykle istotną umiejętnością wśród społeczeństwa jest wiedza na temat pierwszej pomocy, a w ramach działalności personelu medycznego sprawna współpraca w ramach interwenującego na miejscu zdarzenia ZRM. Kolejnym istotnym etapem ratowania człowieka w stanie nagłym jest umiejętne przekazanie właściwie zaopatrzonego chorego do Izby Przyjęć bądź Szpitalnego Oddziału Ratunkowego bez straty czasu. Kluczem właściwego postępowania jest sprawa komunikacja na wszystkich etapach udzielania pomocy poszkodowanym.

1. Wstęp

Nagłe Zatrzymanie Krążenia (NZK) – stan kiedy w organizmie człowieka nie rejestrujemy parametrów świadczących o życiu. Jest najpoważniejsze rozpoznanie we współczesnej medycynie ratunkowej a tym samym stan w którym leczenie może mieć tylko dwa rozwiązania. Może to być spontaniczny powrót krążenia z którym wiąże się dalsza diagnostyka, której odpowiedzią ma być odnalezienie bądź nie przyczyny NZK. Mniej pomyślnym rozwiązaniem a jednocześnie częstszym wynikiem i postępowaniem w NZK jest odstąpienie od dalszych czynności resuscytacyjnych wskutek niepowodzenia tych zabiegów. Powodem niepowodzeń w terapii NZK jest wiele. Wymienić można wśród nich: zbyt późne rozpoczęcie zabiegów resuscytacyjnych przez świadków zdarzenia, przerwanie ciągłości dużych naczyń w organizmie człowieka które powodują krwotok i utratę krwi do wewnątrz organizmu – jest to na etapie przedszpitalnym praktycznie nie możliwe do zaopatrzenia, śmierć pnia mózgu co również uniemożliwia spontaniczny powrót krążenia, czy rozległy Ostry Zespół Wieńcowy (OZW) prowadzący do zawału serca a więc martwicy komórek mięśnia sercowego. Najczęstsze przyczyny spośród wymienionych powyżej to przede wszystkim zbyt późne rozpoczęcie zabiegów resuscytacyjnych przez świadków prowadzące do niedokrwienia i martwicy pnia mózgu oraz rozległe Ostre Zespoły Wieńcowe które dokonują bezpowrotnej martwicy mięśnia sercowego i uniemożliwiają kolejne podjęcie pracy serca polegającej przede wszystkim na pompowaniu krwi do naczyń i zaopatrywaniu organizmu w tlen i substancje odżywcze a tym samym

odbiorze dwutlenku węgla i metabolitów z komórek organizmu. Ratowanie ludzi w stanach nagłych powinno odbywać się na trzech poziomach organizacji ratownictwa. Te trzy poziomy określone przez wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji to: pierwsza pomoc, kwalifikowana pierwsza pomoc i medyczne czynności ratunkowe. Podstawowe badane parametry na wszystkich etapach ratowania poszkodowanych obejmują przytomność i oddech, a na etapie kwalifikowanej pierwszej pomocy i medycznych czynności ratunkowych także badanie tętna. Na przełomie lat odstąpiono od badania tętna na etapie pierwszej pomocy i częściowo na etapie kwalifikowanej pierwszej pomocy. Trzeba zaznaczyć że zarejestrowanie tych podstawowych parametrów nie wymaga użycia żadnego sprzętu ratowniczego. Etapy postępowania dla ułatwienia ich zapamiętania są zgodne z trzema pierwszymi literami alfabetu.

A – airways, a więc drogi oddechowe i ich drożność mają być ocenione właśnie na tym etapie. W praktyce pierwszej pomocy polega to na bezprzyrządowym udrożnieniu dróg oddechowych poprzez rękoczyn czoło – żuchwa. To prosty manewr polegający na umieszczeniu jednej ręki na czole, drugiej na żuchwie pacjenta i odchyleniu głowy do tyłu. Wtedy uzyskujemy udrożnienie dróg oddechowych, które mogłyby wskutek przygiętej do klatki piersiowej być niedrożne na poziomie tylnej ściany gardła, poprzez język który na nią opada. W ten sposób blokuje możliwość swobodnego przepływu powietrza. Również w taki sposób może dojść do całkowitego zatrzymania oddychania u osoby która oddycha na tyle słabo iż nie potrafi udźwignąć samodzielnie głowy w celu udrożnienia dróg oddechowych. Sytuacje stanowiące problemy z drożnością dróg oddechowych i następnie z oddychaniem zdarzają się zarówno u osób doświadczonych poprzez ciężki stan kliniczny jak i osób pod znacznym wpływem alkoholu. Nadmierne spożycie alkoholu może stanowić przyczynę wiotkości mięśni i obniżonego progu reakcji na duszenie. W ten sposób człowiek oddychający słabo, który upadł w wyniku przedawkowania alkoholu i znalazł się w niekomfortowej do oddychania pozycji (blokując sobie drogi oddechowe) przestaje oddychać i jeżeli nie zostanie to zauważone doznaje NZK właśnie wskutek uduszenia. Często w tego typu sytuacjach pojawiają się również wymioty które dostając się do dróg oddechowych są przyczyną ich niedrożności. To właśnie wskutek nieodpowiedniej pozycji, wymiotujący człowiek zalewa swoje drogi oddechowe wymiocinami, kiedy wskutek braku kontroli nad własnym ciałem nie usuwa ich skutecznie poza organizm.

B – breathing, czyli oddychanie. Kiedy wykona się rękoczyn udrażniający drogi oddechowe, należy przytrzymując odchyłoną głowę ku tyłowi przyłożyć swój policzek do ust osoby poszkodowanej. Wtedy trzema zmysłami: wzroku, słuchu, czucia staramy się zobaczyć unoszącą się klatkę piersiową, usłyszeć świst powietrza wydobywającego się z ust osoby poszkodowanej, oraz poczuć na policzku oddech. Ocenę oddechu należy prowadzić przez 10 sekund, starając się liczyć oddechy. Na etapie pierwszej pomocy za prawidłowo oddychającą uznamy osobę u której w ciągu 10 sekund zanotujemy co najmniej dwa oddechy. Osoba która oddycha 1 lub 0 razy na sekund uznajemy za osobę nie oddychającą. Taki wynik badania oddechu oznacza dla osoby udzielającej pierwszej pomocy potrzebę wezwania Zespołu Ratownictwa Medycznego pod numerem 999 lub 112 oraz potrzebę rozpoczęcia resuscytacji krążeniowo – oddechowej. Kiedy świadek zdarzenia zadzwoni na numer alarmowy w celu wezwania pomocy po przyjęciu zgłoszenia i potwierdzeniu wysłania jednostki Państwowego Systemu Ratownictwa Medycznego, dyspozytor zapyta czy osoba potrafi udzielać pierwszej pomocy. Zadaje to pytanie ponieważ w przypadku przesłanek na podstawie wywiadu przemawiających za NZK, dyspozytor ma wtedy obowiązek pomóc osobie udzielającej pomocy do czasu dojazdu zadysponowanego zespołu. Poleca wtedy przełączyć się osobie dzwoniącej na tryb głośnomówiący i wtedy instruuje jak udzielać pierwszej pomocy w postaci resuscytacji krążeniowo – oddechowej (RKO). Również w przypadku Ratowników – zgodnie z ustawą o Państwowym Ratownictwie Medycznym (PRM), a więc osób udzielających Kwalifikowanej Pierwszej Pomocy (KPP), brak przytomności i brak oddechu jest wskazaniem do rozpoczęcia niezwłocznie RKO. Pomimo tego iż w kompetencjach Ratowników jest pomiar tętna, w przypadku braku oddechu są oni zobowiązaniu odstąpić od jego pomiaru i rozpocząć RKO. Jednakże Ratownicy do udrożnienia dróg oddechowych mogą użyć manewru odrębnego dla osób nie urazowych niż dla osób urazowych. Chodzi tutaj przede wszystkim o fakt odgięcia głowy. Jeżeli są przesłanki ku temu iż osoba mogła przeżyć uraz w obrębie kręgosłupa szyjnego nie należy odginać głowy do tyłu. Taki manewr może spowodować eskalację urazu i doprowadzić do komplikacji w obrębie kręgosłupa

szyjnego. W przypadku poszkodowanych urazowych należy zastosować rękoczyn Esmarcha który polega na umieszczeniu kciuków Ratownika w okolicy kości policzkowych nieopodal oczodołów, z kolei palcami wskazującymi i serdecznymi należy uchwycić za kąty żuchwy i wysunąć żuchwę ku górze. To spowoduje również udrożnienie dróg oddechowych. Wtedy również przytrzymując rękoczyn Esmarcha można sprawdzać oddech w ten sam sposób jak w przypadku udzielania pierwszej pomocy. Jeżeli pacjent nie prezentuje cech urazu sprawdzanie oddechu w przypadku kwalifikowanej pierwszej pomocy jest takie samo jak w przypadku pierwszej pomocy. Należy pamiętać o częstym, bo występującym w blisko 40% NZK objawie jakim jest oddech agonalny. Jest to oddech głęboki, głośny, słaby, często charczący, powodujący spory wysiłek u chorego. To właśnie wtedy gdy u poszkodowanego wyczujemy 1 oddech w ciągu 10 sekund należy traktować go jako oddech agonalny, co z kolei zgodnie z Wytocznymi Europejskiej Rady Resuscytacji koreluje ze stanem NZK i jest bezpośrednim wskazaniem do rozpoczęcia RKO.

C – circulation, czyli krążenie. Ta część kontroli podstawowych parametrów życiowych jest zarezerwowana dla osób wykształconych, bądź chociaż przeszkolonych medycznie. Mianowicie ratownik w ramach udzielania KPP sprawdza tętno jeżeli wyczuje oddech. Kontrola tętna pozwala mu odnieść się do aktualnego stanu pacjenta. Najlepiej aby oceniać je równocześnie na dwóch tętnicach, palcami wskazującym, środkowym i serdecznym. Sprawdzać należy je na tętnicy promieniowej i szyjnej. Da nam to odpowiedź u pacjenta w stanie ciężkim o: częstości tętna, jego napięciu, wypełnieniu. Dodatkowo w przypadku wycucia tętna na tętnicy szyjnej, z równoczesnym brakiem tętna na tętnicy promieniowej zwanej potocznie przez medyków obwodem pozwoli nam to domniemać o stanie wstrząsu. Wstrząs jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia, polegający na ostrym niedotlenieniu tkanek spowodowanym dysproporcją pomiędzy pojemnością łożyska naczyniowego a objętością krwi krążącej. Może on mieć różne etiologie. Wśród najczęstszych wymienia się wstrząs: anafilaktyczny, hipowolemiczny, kardiogeny, neurogeny oraz septyczny. We wszystkich jego rodzajach istota jest tożsama, mianowicie najważniejszym jest fakt niedotlenienia komórek organizmu wskutek zaburzenia krążenia i dystrybucji utlenowanej krwi. Odnosząc się do treści związanej z pomiarem tętna, zazwyczaj w stanie wstrząsu wyczuwamy je jako szybkie i nitkowane. Dlatego też bada je ratownik w ramach udzielanej KPP ponieważ ma on możliwość wstępnego postępowania przeciwwstrząsowego w postaci tlenoterapii biernej i czynnej, właściwego dla wstrząsu ułożenia poszkodowanego oraz zapewnienia komfortu termicznego. Zupełnie inaczej niż osoba udzielająca pierwszej pomocy – jej zadaniem nie jest walka ze wstrząsem ponieważ nie posiada ku temu odpowiedniego wykszolenia i wiedzy paramedycznej. Dodatkowo zewnętrznym objawem wstrząsu jest błądliwość powłok, szybki oddech określany fachowo jako tachypnoe, oraz specyficzny zimny lepki pot na ciele poszkodowanego. Wskutek niedotlenienia można spodziewać się także objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci zaburzeń świadomości, aż do utraty przytomności włącznie. Z kolei ocena tętna przez ratownika medycznego, który wykonuje swoje zadania w ramach Medycznych Czynności Ratunkowych (MCR) ma jeszcze szersze znaczenie kliniczne. Poza oceną opisanych powyżej parametrów i podejrzeń o stany chorobowe ocena tętna jest istotna ze względu na kontrolę czynności układu sercowo – naczyniowego. Ratownik medyczny ocenia podczas badania tętna jego symetrię na obu kończynach, a więc równe bicie bo obu stronach. Poszerzając zakres badań wraz z przyłożonym do serca stetoskopem ratownik medyczny może ocenić równoczesne słyszalne uderzenia serca wraz z ich efektem w postaci obecnego tętna na tętnicy obwodowej. Kolejną informacją ważną w samym badaniu tętna na tętnicy obwodowej jest zależność pomiędzy prawdopodobnym niskim ciśnieniem krwi a obecnością tętna. Mianowicie jeżeli wyczuwalne jest na obwodzie tętno to skurczowe ciśnienie tętnicze krwi powinno być większe bądź równe 90 mm Hg.

2. Opis zagadnienia

Korelacja parametrów – właśnie po przeanalizowaniu wszystkich tych parametrów, oraz ich znaczenia można zrozumieć dlaczego na poszczególnych poziomach ratowania zagrożonego zdrowia i życia człowieka panuje zróżnicowanie w ich badaniu, analizie i podejmowaniu decyzji. Trzeba mieć świadomość iż najłatwiej sprawdzić u człowieka stan przytomności. Robi to każdy z nas w codziennym życiu kilkadziesiąt razy dziennie zadając pytanie osobom z naszego otoczenia. Każdy

zadając jakiegokolwiek pytanie jest w stanie określić fakt przytomności i logicznej odpowiedzi na zadane pytanie. To samo wykonuje się w czynnościach KPP i MCR. Prosty pytaniem o dzień tygodnia, miesiąc, rok można ustalić logikę kontaktu z pacjentem. W dokumentacji medycznej to bardzo ważny parametr ujmowany słowami: „Pacjent w zachowanym, logicznym kontakcie słownym”. Fakt przytomności badamy na wszystkich trzech poziomach ratownictwa a więc: pierwszej pomocy, KPP i MCR. Kolejny krok, a więc opisane powyżej wyczerpująco badanie oddechu również ocenia się na wszystkich etapach. Jednakże krok trzeci a więc tętno tak naprawdę w ramach KPP tylko w sytuacjach poza NZK rozpoznanym na podstawie braku przytomności i oddechu, a w trakcie MCR tętno ocenia się we wszystkich sytuacjach. Jeżeli szukalibyśmy wytłumaczenia co do oceny tętna to świadek zdarzenia udzielający pierwszej pomocy nie ocenia tętna, ratownik robi to sporadycznie a ratownik medyczny zawsze. Odpowiedź na to pytanie dotyczy kwestii doświadczenia w ocenie tętna. Trzeba być osobą doświadczoną aby można było być pewnym swoich pomiarów. Z racji bezpieczeństwa pacjentów i możliwości błędnej oceny tętna, przez osoby nie doświadczone nie wykonując one tej czynności by nie wyciągać na jej podstawie błędnych wniosków i zaniechać wykonywania RKO wskutek rzekomo obecnego tętna w sytuacji kiedy jest ono nieobecne (Anders 2016)

3. Zespół Ratownictwa Medycznego

Kiedy na miejscu wezwania Zespół Ratownictwa Medycznego (ZRM) rozpozna i potwierdzi NZK rozpoczyna on zaawansowane czynności resuscytacyjne z ang. Advanced Life Support (ALS). Ich celem ma być dążenie do powrotu spontanicznego krążenia. W tym celu wykonuje się opisane powyżej kroki i kiedy potwierdzone zostanie NZK w pierwszej kolejności członkowie ZRM podejmują uciskanie klatki piersiowej. Należy zaznaczyć że do właściwego udzielania ALS najlepiej sprawdza się trzyosobowy ZRM. W naszym kraju obecne są dwa rodzaje ZRM działających w systemie (PRM). Są to zespoły podstawowe i specjalistyczne. W skład zespołu podstawowego zgodnie z ustawą o PRM wchodzi co najmniej dwie osoby uprawnione do udzielania MCR. W zespole specjalistycznym są to z kolei dwie osoby uprawnione do udzielania MCR oraz lekarz systemu PRM. W Polsce panuje zróżnicowanie co do obsady zespołów podstawowych. W różnych regionach kraju zespoły podstawowe pracują właśnie w dwie osoby co jest kłopotliwe, ponieważ jedna z tych osób musi prowadzić jeszcze ambulans. W więc w przypadku sytuacji nagłej wymagającej interwencji w trakcie transportu pacjenta do szpitala, kiedy potrzeba do wykonania czynności więcej niż jednego ratownika medycznego, kierowcy pozostaje zatrzymać pojazd i udać się do przedziału medycznego w celu pomocy drugiemu członkowi zespołu który równocześnie jest jego kierownikiem. Inaczej sytuacja ma się w podstawowym ale trzyosobowym ZRM. W takim przypadku całkiem realne jest udzielanie MCR podczas transportu pacjenta do szpitala we dwie osoby. Z kolei obsada specjalistycznego ZRM jest ściśle określona na trzyosobowy skład. Kompetencje obu typów ZRM, a na dobrą sprawę możliwości działania w ramach wdrożenia MCR przed dotarciem do szpitala niewiele się różnią. Chodzi o wyposażenie obu typów ambulansów. Jest ono takie samo bo zarówno podstawowe jak i specjalistyczne ZRM posiadają kardiomonitor / defibrylator, pompy infuzyjne, respirator oraz zestaw ratowniczy w postaci plecaka. Jedyna różnica jaka może być zauważalna to zestaw leków. Ambulans specjalistyczny może posiadać na swoim wyposażeniu szerszy wachlarz farmakologiczny. Źródłem tego zróżnicowania są wyższe kompetencje lekarza co do ilości podawanych leków, a właściwie brak jakiegokolwiek bariery w ich używaniu przez lekarza (Gucwa i in. 2017). Z kolei ratownik medyczny czy pielęgniarka systemu mają zgodnie z ustawą o PRM i aktami wykonawczymi tej ustawy określony zasób leków które mogą wykorzystać podczas udzielania MCR. Lista tych leków i ich postaci jest zaprezentowana w poniżej:

1. Acidum acetylsalicylicum tabletki,
2. Adenosinum roztwór do wstrzykiwań,
3. Amiodaroni hydrochloridum roztwór do wstrzykiwań,
4. Atropini sulfas roztwór do wstrzykiwań,
5. Isosorbidi mononitras tabletki,
6. Budesonidum zawiesina do nebulizacji,
7. Captoprilum tabletki,

8. Clemastinum roztwór do wstrzykiwań,
9. Clonazepamum roztwór do wstrzykiwań,
10. Clopidogrelum (po teletransmisji EKG i konsultacji z lekarzem oceniającym zapis EKG) tabletki,
11. Dexamethasoni phosphas roztwór do wstrzykiwań,
12. Diazepamum tabletki, roztwór do wstrzykiwań, wlewka doodbytnicza,
13. Drotaverini hydrochloridum roztwór do wstrzykiwań,
14. Epinephrinum roztwór do wstrzykiwań,
15. Fentanylum roztwór do wstrzykiwań,
16. Flumazenilum roztwór do wstrzykiwań,
17. Furosemidum roztwór do wstrzykiwań,
18. Glyceroli trinitras tabletki, aerozol do stosowania podjęzykowego,
19. Glucagoni hydrochloridum roztwór do wstrzykiwań,
20. Glucosum 5% roztwór do wlewu dożylnego,
21. Glucosum 20% roztwór do wstrzykiwań,
22. Heparinum natricum roztwór do wstrzykiwań,
23. Hydrocortisonum roztwór do wstrzykiwań,
24. Hydroxyzinum tabletki, roztwór do wstrzykiwań,
25. Ibuprofenum tabletki,
26. Ketoprofenum tabletki, roztwór do wstrzykiwań,
27. Lidocaini hydrochloridum roztwór do wstrzykiwań, żel
28. Magnesii sulfas roztwór do wstrzykiwań,
29. Mannitolum – 15% roztwór do wlewu dożylnego,
30. Metamizolum natricum roztwór do wstrzykiwań,
31. Metoclopramidum roztwór do wstrzykiwań,
32. Metoprololi tartras roztwór do wstrzykiwań,
33. Midazolamum roztwór do wstrzykiwań,
34. Morphini sulfas roztwór do wstrzykiwań,
35. Naloxoni hydrochloridum roztwór do wstrzykiwań,
36. Natrii chloridum 0,9% roztwór do wlewu dożylnego,
37. Natrii hydrogenocarbonas 8,4% roztwór do wstrzykiwań,
38. Papaverini hydrochloridum roztwór do wstrzykiwań,
39. Paracetamolum czopki, tabletki, roztwór do wstrzykiwań,
40. Płyn fizjologiczny wieloelektrolitowy izotoniczny roztwór do wlewu dożylnego,
41. Płyny koloidowe niewymagające pobierania przed iniekcją krwi na grupę oraz próby krzyżowej (skrobia hydroksyetylowana, żelatyna modyfikowana) roztwór do wlewu dożylnego,
42. Salbutamolum roztwór do wstrzykiwań, roztwór do nebulizacji,
43. Solutio Ringeri/zbilansowany roztwór elektrolitowy roztwór do wlewu dożylnego,
44. Thiethylperazinum czopki, roztwór do wstrzykiwań,
45. Ticagrelor (po teletransmisji EKG i konsultacji z lekarzem oceniającym zapis EKG) tabletki,
46. Tlen medyczny gaz,
47. Urapidilum roztwór do wstrzykiwań.

Jeżeli skutek podjętych czynności ALS uda się przywrócić spontaniczne krążenie pacjenta transportuje się do najbliższego szpitala w celu dalszej obserwacji, wyrównania zaburzeń elektrolitowych, oceny pacjenta, a przede wszystkim znalezienia prawdopodobnej przyczyny NZK. Jeżeli jednak nie uda się szybko przywrócić spontanicznego krążenia należy rozważyć możliwość transportu pacjenta w czasie trwającej resuscytacji. W obecnym stanie systemu PRM są ku temu możliwości dzięki urządzeniom do kompresji klatki piersiowej które wyręczają ratownika medycznego w jej uciskaniu w niekorzystnej pozycji czy trudnych warunkach dostępu do pacjenta. Zawsze należy rozważyć wszystkie za i przeciw ku podjęciu właśnie takich czynności w transporcie

do szpitala. Mogą ku temu przemawiać odwracalne przyczyny zatrzymania krążenia określane jako 4H i 4T. To tych grup zaliczamy szczególnie 4H: hipotermia, hipo/ hiperkaliemia/ hipokalcemia/ hipoglikemia i inne zaburzenia elektrolitowe, hipowolemia, hipoksja. Natomiast 4T: tamponada osierdza, odma płuca, toksyny, zator tętnicy płucnej. Wymienione powyżej stany mogą być jedynie podejrzewane w ramach MCR. Jeżeli jednak istnieją czynniki sprzyjające i cokolwiek może wskazywać na istnienie tych wymienionych, odwracalnych przyczyn NZK należy podjąć postępowanie umożliwiające podjęcie potwierdzenia bądź wykluczenia tych przyczyn. Należy właśnie w tym celu chorego w stanie NZK po zabezpieczeniu: 2 dużych wkłuc dożylnych, dróg oddechowych za pomocą intubacji bądź nadgłośniowych przyrządów do udrażniania dróg oddechowych, umieszczeniu i załączeniu urządzenia do kompresji klatki piersiowej oraz sprawdzeniu funkcji respiratora, transportować do najbliższego szpitala który profilem swojego działania może zapewnić odpowiednią opiekę choremu wraz z wykluczeniem wymienionych powyżej odwracalnych przyczyn NZK. W przypadku podjęcia takiej decyzji ZRM informuje drogą radiową bądź telefoniczną dyspozytora wysyłającego, aby ten powiadomił szpital do którego będzie zmierzał ZRM. Ta informacja jest ważna, aby Izba Przyjęć i jej personel przygotowali odpowiednio stanowisko resuscytacyjne, umieścili w zasięgu ręki dostęp do niezbędnego sprzętu. Chodzi o to by zaraz po przekazaniu pacjenta do Izby Przyjęć kontynuować bezzwłocznie podjętą przez ZRM akcję reanimacyjną w ramach ALS (Gucwa i in. 2017).

4. Przygotowanie Izby Przyjęć na podjęcie pacjenta

Powiadomiony personel Izby Przyjęć przygotowuje w obszarze resuscytacji łożko z odpowiednią ilością miejsca wokół niego (aby dojść do pacjenta z każdej strony). Następnie należy umieścić obok górnej części łożka wózek resuscytacyjny. W zasięgu ręki powinien znaleźć się, być włączony i gotowy do użycia kardiomonitor/defibrylator. W czasie przygotowania nic nie stoi na przeszkodzie aby sprawdzić poprawność jego działania poprzez wykonanie autotestu. Wtedy otrzymamy wydruk potwierdzający sprawność defibrylatora z datą i godziną wykonania testu. W erze roszczeniowości pacjentów i ogromnej ilości spraw karnych w których istotą jest personel medyczny, jest to jak najbardziej mądre postępowanie dla zapewnienia sobie ewentualnej ochrony prawnej co do poprawności działania sprzętu. Mimo tego iż sprzęt sprawdza się na początku każdej doby, nie zaszkodzi ostrożność i rozważa w podejściu do wartości najwyższej, a więc ratowaniu zdrowia i życia pacjentów. Po zapewnieniu wymienionego sprzętu można już tylko oczekiwać na przybycie ZRM i pomoc w przekazaniu poprzez otwarcie coraz to popularniejszych drzwi rozsuwanych które reagują na odpowiednią kartę magnetyczną. Dodajmy że ZRM który przekazuje pacjenta w tak ciężkim stanie pomija na tym etapie rejestrację i triage. Kroki te wypełnia dopiero po przekazaniu pacjenta personelowi szpitala, który podejmuje dalsze postępowanie również w ramach MCR jednakże dołącza do niego badania laboratoryjne, badania obrazowe, ocenę parametrów krytycznych, konsultacje specjalistyczne. Drzwi szpitala są miejscem w którym zasadniczo zmienia się tor pomocy osoby poszkodowanej. Z ratowanej, staje się leczoną, ponieważ to szpital jest miejscem leczenia. Dokładnie przeciwnie jest w naszym kraju ponieważ osoby wzywające ZRM z błahych powodów liczą że będą leczeni, otrzymają receptę. Jednakże to podejście bardzo nie właściwe. Niestety minie jeszcze sporo czasu zanim społeczeństwo zrozumie różnice pomiędzy ratowaniem a leczeniem.

5. Potrzebny sprzęt oraz jego przeznaczenie

Wózek resuscytacyjny – zestaw zawierający w poszczególnych szufladach: sprzęt do przyrządowego udrożnienia dróg oddechowych w przypadku gdyby ZRM nie był w stanie na miejscu zaintubować pacjenta lub do NZK doszło w drodze do szpitala i w karetce również wynikły problemy z intubacją.

Zestaw wkłuc, sprzętu jednorazowego – w kolejnej szufladzie znajduje się komplet różnych rozmiarów wkłuc dożylnych oraz wkłucia centralnego. Do tego są również w odpowiedniej ilości dołączone strzykawki różnych pojemności, igły, małe ampułki fizjologicznego roztworu soli traktowanego jako rozpuszczalnik.

Komplet leków – następnie znajduje się szuflada z kompletem leków reanimacyjnych do prowadzenia ALS.

W zestawie znajdziemy również samoprzylepne elektrody do EKG, żel do USG oraz inny sprzęt służący do wdrażania MCR według zwyczaju miejscowej Izby Przyjęć. Należy zdecydowanie zachować rozsądek w umieszczaniu sprzętu w wózku reanimacyjnym i kontrolować ściśle daty jego ważności.

6. Lekarze specjaliści – konsultacje

Z dostępnych i przydatnych konsultacji w opisanym powyżej stanie przydatne będą dla nas przede wszystkim:

konsultacja anestezjologiczna – ocena sensu dalszego prowadzenia RKO na podstawie analizy parametrów krytycznych, stanu chorobowego i dotychczas prowadzonej RKO, w przypadku kontynuacji prowadzenie zespołu Izby Przyjęć w wykonywaniu procedur ALS.

konsultacja kardiologiczna – ocena stanu chorobowego pacjenta pod względem kardiologicznym i na podstawie historii i aktualnego EKG decyzja o podjęciu bądź odstąpieniu od wykonania zabiegu koronarografii tętnic wieńcowych w celu poszukiwania zwężenia któregoś z naczyń co może być powodem Ostrego Zespołu Wieńcowego który wskutek dynamiki doprowadził do NZK. Istota podjęcia zabiegu polega na możliwości usunięcia materiału zakrzepowego i przywrócenia krążenia w sercu co może spowodować możliwość powrotu spontanicznego krążenia.

7. Podsumowanie

Jeżeli w ramach zabiegów opisanych powyżej uda się przywrócić spontaniczne krążenie chorego należy skierować do oddziału który będzie miał największą możliwość pomocy i diagnostyki. Główną potrzebą jest przede wszystkim zapobieżenie kolejnemu NZK jako powikłaniu niestabilności krążeniowo – oddechowej po już przebytych NZK. Jednym z kroków który w tym pomoże jest znalezienie przyczyny pierwotnego NZK. Najczęstszymi w praktyce szpitalnej powodami są przede wszystkim Ostre Zespoły Wieńcowe i NZK w ich przebiegu. Stąd tak ścisła współpraca ZRM z dyżurną pracownią hemodynamiki w zakresie teletransmisji EKG i konsultacji kardiologa inwazyjnego jeszcze przed przybyciem do Szpitala. Lekarz konsultujący pomaga właściwie skierować pacjenta i wdrożyć odpowiednie postępowanie, łącznie ze zleceniem podania leków które na jego prośbę może zastosować ZRM (Anders 2016).

8. Literatura

Anders J (2016) Wytyczne resuscytacji 2015, Kraków, wyd. 4

Gucwa J, Madej T, Ostrowski M (2017) Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne i wybrane stany nagłe, Kraków

16. Postępowanie w przypadku podejrzenia Ostrego Zespołu Wieńcowego – diagnostyka, leczenie

Proceedings in case of suspicion of Acute Coronary Syndrome - diagnosis, treatment

Gałuszka Dominik Maciej⁽¹⁾, Kędra Natalia⁽²⁾, Witkowski Grzegorz⁽³⁾, Siemieniec Patrycja⁽⁴⁾

⁽¹⁾Doktorant w Katedrze Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁽⁴⁾Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie
Opiekun naukowy: lek. med. Justyna Irla – Czyżycka Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Gałuszka Dominik Maciej: dmfgaluszka@gmail.com

Słowa kluczowe: hemodynamika, koronarografia, elektrokardiografia

Streszczenie

Choroby układu sercowo – naczyniowego co roku zabierają zdrowie milionom dorosłych Polaków. Wpływ na stan zdrowia ludności ma niezdrowy tryb życia, używki, brak aktywności fizycznej oraz zaniedbywanie okresowych kontroli stanu zdrowia. Z powodu tych czynników u wielu przyszłych pacjentów oddziału kardiologii postępują zmiany w obrębie istotnych dla pracy i odżywienia serca naczyń – tętnic wieńcowych. Najpoważniejszym efektem długoletniej, często bezobjawowej w pierwszych stadiach choroby wieńcowej jest Ostry Zespół Wieńcowy (OZW). Jest to w medycynie ratunkowej stan nagły wymagający bezzwłocznej interwencji Zespołu Ratownictwa Medycznego, a następnie pracowni hemodynamiki w ramach działalności oddziału kardiologii inwazyjnej. Polega na znacznym zaburzeniu, bądź całkowitym zaniechaniu dostarczania tlenu i substancji odżywczych do części serca zaopatrywanym przez konkretne naczynie wieńcowe. To w jakim stopniu naczynia ulegną zamknięciu, rokuje na przeżywalność pacjenta, możliwość pomocy w ramach pracowni hemodynamiki. Efekty tej interwencji i możliwość powrotu do aktywności zawodowej chorego zależą od rozległości OZW.

1. Wstęp

Ostry Zespół Wieńcowy (OZW) – choroba której istotą jest nagłe niedokrwienie mięśnia sercowego. Obecnie w triadzie śmierci czyli zbiorze trzech grup schorzeń które powodują największą ilość zgonów, choroby układu sercowo – naczyniowego do których należy zajmują pierwsze miejsce. Na drugim miejscu plasują się nowotwory, na trzecim wypadki, urazy oraz zatrucia. OZW dzielimy na trzy podstawowe grupy: OZW z uniesieniem odcinka ST - STEMI, OZW bez uniesienia ST – NSTEMI oraz niestabilną dławicę piersiową (UAP). Cechy te różnicuje się na podstawie cech prezentowanych w EKG. Mianowicie największą wagę w wykonanym 12 odprowadzeniowym EKG dla pracowników ochrony zdrowia zajmujących się medycyną ratunkową ma analiza odcinka ST. Na podstawie jego położenia względem linii izoelektrycznej stwierdzamy fakt uniesienia, bądź obniżenia odcinka ST oraz mierzymy wielkość tej patologii.

2. Opis zagadnienia

Zgłaszane objawy

Pacjenci wzywający Zespół Ratownictwa Medycznego (ZRM) są zaniepokojeni złym samopoczuciem i piorunującym bólem w klatce piersiowej. Występuje on nagle, jest bardzo silny i nie ustępuje po zmianie pozycji, nie jest zależny od szybkości i głębokości oddychania. Najczęściej jest tak iż ból który zgłaszają pacjenci jest najsilniejszym doznaniem bólowym jakie do tej pory napotkali w życiu. Dodatkowo bólowi towarzyszy strach przed śmiercią, poprzez przenikliwość,

nieuściepliwosć i specyficzny charakter. Jeżeli OZW następuje wskutek postępującej choroby wieńcowej sygnałem jej zaostrzenia jest najczęściej ból w klatce piersiowej podczas wysiłku fizycznego. Ustępuje on po zaprzestaniu tego wysiłku. Nie wszyscy chorzy doznający OZW odczuwają tak silne objawy. Należy zachować ostrożność podczas diagnostyki osób chorych przewlekłe na cukrzycę. Osoby takie odczuwają ból w mniejszym stopniu i objawy mogą maskować toczący się właśnie OZW.

Najczęstsze wezwania zespołów systemu Państwowego Ratownictwa Medycznego, podczas których ujawniane są przypadki zaburzeń ze strony układu sercowo – naczyniowego dotyczą szerokiego spektrum przypadków. Objawy, które zgłaszają pacjenci w związku z podejrzeniem choroby serca dotyczą:

- subiektywnego uczucia duszności,
- izolowanego bólu w klatce piersiowej,
- uczucia drętwienia różnych części ciała z towarzyszącym bólem w klatce piersiowej,
- uczucia pieczenia w klatce piersiowej,
- bólu kończyn górnych lub pleców, bez towarzyszącego bólu w klatce piersiowej,
- nierównej i niemiarowej pracy serca,
- zaburzenia przytomności (Chmielewski i in. 2008).

Zespoły Ratownictwa Medycznego, po wstępnym badaniu pacjenta, podejmują decyzję co do dalszego postępowania. W skład badań wykonywanych przez ZRM wchodzi takie procedury jak: ocena charakteru bólu, czas jego trwania, ewentualne promieniowania do kończyn, podobne incydenty w przeszłości. Kolejny krok to pomiar systemowego ciśnienia tętniczego krwi, wykonanie pulsoksymetrii, czyli pomiaru procentowej zawartości tlenu w czerwonych krwinkach naczyń włosowatych oraz częstości pracy serca. Dzięki dostępności w karetkach elektrokardiografu można wykonać 12-odprowadzeniowe EKG, które obrazuje czynności elektryczne mięśnia sercowego i ujawnia ewentualne nieprawidłowości (Chmielewski i in. 2008). W skład pozostałych procedur wchodzi: pomiar glikemii, przegląd dotychczasowych szpitalnych kart informacyjnych, ocena poprzednich zmian w zapisie EKG w porównaniu do obecnego EKG, ocena dokumentacji indywidualnego leczenia specjalistycznego, uzyskanie informacji o wszelkich chorobach współistniejących, które mogą mieć związek z obecnym stanem pacjenta, uzyskanie informacji o stosowanych lekach zapisanych przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej lub lekarza specjalistę.

Europejska Rada Resuscytacji w Wytycznych Resuscytacji z 2010 roku określa wstępne postępowanie w OZW. Wytyczne dotyczą personelu medycznego, który jako pierwszy udziela pomocy pacjentowi z bólem w klatce piersiowej. Wytyczne określają możliwe przyczyny tego stanu. W jasny i zrozumiały sposób, krok po kroku objaśniają postępowanie w przypadku podejrzenia OZW. Wytyczne ERC wyznaczają standardy opieki nad pacjentem między innymi z OZW. Zalecają zebranie wywiadu chorobowego, przeprowadzenie badania fizykalnego, wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG oraz pobrania krwi do badań biochemicznych w celu określenia poziomu markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (Dec i in. 2015). W wytycznych kładzie się również duży nacisk na stworzenie w szpitalach specjalnych miejsc obserwacji chorych, które są przeznaczone dla osób zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej (Maciąg i Cichońska 2014). Niezwykle ważne jest przeprowadzenie koronarografii w jak najkrótszym czasie. Algorytm postępowania zawarty w wytycznych zawiera instrukcję, aby podczas zawału STEMI nie oczekiwać na wyniki badań biochemicznych, tylko od razu, bez utraty czasu przewieźć pacjenta do pracowni kardiologii inwazyjnej i wykonać diagnostyczną koronarografię, która w przypadku znalezienia przeszkody w przepływie wieńcowym może stać się zabiegiem ratującym życie (Matysiak i in. 2014). Szybkie udrożnienie tętnicy wieńcowej w czasie poniżej 6 godzin od momentu pojawienia się objawów, może zmniejszyć skutki rozległego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Elektrokardiografia jest zabiegiem diagnostycznym stosowanym w medycynie jako pomocnicza metoda w diagnostyce schorzeń mięśnia sercowego i czynności układu krążenia. Polega na zapisie na papierze milimetrowym, bądź obserwacji na ekranie monitora czynności elektrycznej serca. Badanie polega na przypięciu do kończyn górnych i dolnych pacjenta, czterech przewodów

elektrycznych nazywanych elektrodami kończynowymi oraz 6 przewodów elektrycznych nazywanych elektrodami przedsercowymi, które z kolei mocuje się za pomocą przyssawek lub elektrod samoprzylepnych do klatki piersiowej pacjenta. Następnie, za pomocą urządzenia rejestrującego na papier milimetrowy przenoszony jest zapis zmiany potencjałów elektrycznych w 12 odprowadzeniach elektrokardiogramu oznaczanych jako: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5 i V6. Każde z odprowadzeń rejestruje różnicę potencjału elektrycznego serca, czyli napięcie pomiędzy dwoma elektrodami. Niestety, nie jest to zabieg dający pewność co do uzyskanych wyników, ponieważ istnieje możliwość uzyskania prawidłowego elektrokardiogramu, pomimo nieprawidłowej pracy mięśnia sercowego lub zaistnienia OZW. Istnieje także możliwość zapisu elektrokardiogramu, który ukazuje ewidentne zmiany, świadczące o OZW, podczas gdy mięsień sercowy pracuje prawidłowo i nie stwierdza się w późniejszych badaniach specjalistycznych stanu świadczącego o nagłym epizodzie chorobowym lub niedokrwieniu mięśnia sercowego. Dlatego też wykonanie zapisu EKG należy traktować jedynie jako metodę pomocniczą w diagnostyce schorzeń mięśnia sercowego (Kleinrok i in. 2014).

Zespół Ratownictwa Medycznego - diagnostyka

Na etapie przedszpitalnym, całkowite i pewne sklasyfikowanie choroby mięśnia sercowego jest niemożliwe. Dzieje się tak dlatego, iż istnieje wiele składowych, które zebrane razem mogą świadczyć między innymi o świeżym niedokrwieniu mięśnia sercowego. Do objawów zgłaszanych przez pacjenta zaliczymy: nagły, silny, ostry, nie do wytrzymania ból w klatce piersiowej, ból o charakterze ucisku oraz promieniujący do poszczególnych części ciała. W ramach ZRM należy wykonać badania dodatkowe takie jak: 12-odprowadzeniowe EKG, pomiar ciśnienia, saturacji, glikemii, częstość akcji serca. Ocena markerów uszkodzenia mięśnia sercowego odbywa się już na etapie szpitalnym (Maciejewski i Budaj 2015).

Uniesienie odcinka ST w punkcie J

Uniesienie odcinka ST w punkcie J, polega na uniesieniu w dwóch sąsiednich odprowadzeniach o więcej, bądź równo 0,15 mV u kobiet i więcej, bądź równo 0,2 mV u mężczyzn. Te parametry stosuje się podczas poszukiwania uniesień w odprowadzeniach V2 – V3. W pozostałych odprowadzeniach poszukujemy uniesienia odcinka ST o więcej bądź równo 0,1 mV. Pod terminem „sąsiednie odprowadzenia” rozumiemy dwa sąsiadujące ze sobą odprowadzenia w grupach V1-V6; II, III, aVF oraz I i aVL (Wojtaszek i in. 2015).

Obniżenie odcinka ST wraz ze zmianą załamka T

Jeżeli w zapisie EKG, zaobserwowane zostanie nieobecne dotychczas, skierowane ku dołowi lub skośne obniżenie odcinka ST o więcej, bądź równo 0,05 mV lub odwrócenie załamka T o więcej, bądź równo 0,1mV można podejrzewać, że martwica mięśnia sercowego wystąpiła wcześniej, a obecne dolegliwości bólowe są następstwem zaostrenia choroby wieńcowej. Ostry Zespół Wieńcowy przebiegający z uniesieniem odcinka ST w EKG określamy zawałem serca STEMI, z kolei OZW, który nastąpił i nie dał objawów uniesienia odcinka ST nazywamy NSTEMI. Warto ująć, że przekształcenie uniesień odcinka ST do obniżzeń, bądź odwróceń załamka T jest naturalną ewolucją zawału mięśnia sercowego i należy rozumieć te objawy jako postępujące w czasie (Dudek i in. 2010).

Wysokie ciśnienie tętnicze

Częstym powodem wzywania ZRM przez pacjentów z bólem w klatce piersiowej jest wysokie ciśnienie tętnicze krwi. W badaniu EKG należy spodziewać się cech przeciążenia mięśnia sercowego. Mięsień sercowy fizjologicznie jest przystosowany do wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w granicach 120 – 140 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o wartości około 80 – 100 mm Hg. Wszelkie ciśnienia powyżej tej granicy są szkodliwe dla układu sercowo – naczyniowego. Wskutek nieprzystosowania naczyń tętniczych do wyższych niż podane powyżej zakresy, dochodzi do ich ciągłego uszkodzenia. Naczynia tętnicze mają zdolność do skurczu i rozkurczu obecnej w ich ścianach mięśniówki, która właśnie w taki sposób reguluje ich przekrój, a tym samym reguluje ciśnienie tętnicze krwi. Jednak jeżeli zbyt wysokie ciśnienie obecne jest u źródła, czyli bezpośrednio w dużych naczyniach tętniczych, możliwość ich pracy jest w znacznym

stopniu ograniczona. Dodatkowo poprzez długotrwały nacisk krwi pod dużym ciśnieniem na ściany naczyń tętniczych, zostaje upośledzona ich naturalna możliwość do reakcji mięśniówki na nieodpowiednie ciśnienie, a poprzez to wyłączony zostaje jeden z mechanizmów naturalnej, wewnątrzustrojowej regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Jednym ze sposobów leczenia jest farmakologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W podawaniu leków należy uwzględnić ich wybiórcze działanie i sposób w jaki obniżają ciśnienie tętnicze krwi. Poprzez indywidualne podejście do stanu chorobowego pacjenta należy zdecydować, czy chcemy rozszerzyć jego naczynia poprzez szybkie działanie leków, czy też usunąć z organizmu obecną w nim w nadmiarze wodę. Nadmierne gromadzenie wody w organizmie może prowadzić do obrzęków obwodowych, a w skrajnych przypadkach do obrzęku płuc. (Siudak i in. 2005)

Lokalizacja zawału na podstawie zapisu EKG

Lokalizacja niedokrwienia mięśnia sercowego w zapisie EKG jest możliwa na podstawie oceny występowania charakterystycznych zmian, nazywanych uniesieniami odcinka ST. Jeżeli wymienione powyżej zmiany zaobserwuje się w odprowadzeniach V1 – V4, możemy podejrzewać zmiany niedokrwienne dotyczące przedniej ściany lewej komory, przegrody międzykomorowej, bądź koniuszka serca. Z kolei zmiany w odprowadzeniach I, aVL, V5-V6 sugerują źródło ewentualnego niedokrwienia w bocznej ścianie lewej komory lub koniuszku serca. Odprowadzenia II, III, aVF dotyczą dolnej ściany lewej komory serca. Kolejna lokalizacja to ściana tylna lewej komory. W wypadku zaobserwowania zmian w zapisie EKG w odprowadzeniach V1-V3 można poszerzyć zapis EKG, a dodatkowe odprowadzenia umieszczone jeszcze dalej w stronę tylnej części klatki piersiowej pacjenta. Nazywane są dodatkowymi odprowadzeniami do badania różnicy potencjału elektrycznego i są to odprowadzenia: V7, V8, V9. Jeżeli żadne z powyższych lokalizacji nie ujawniło znaczących zmian, mimo ewidentnych objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, należy poszukać uniesień o więcej lub równo 0,05 mV w odprowadzeniach przedsercowych przypiętych analogicznie, jednakże z prawej strony klatki piersiowej. Odpowiadają one wtedy prawej komorze serca. Odprowadzenia te nazywa się VR4, VR5 (Grochulska i Lesińska-Sawicka 2015).

Teletransmisja

Rozwój technologii przesyłu danych znacznie ułatwił pracę także Zespołom Ratownictwa Medycznego. Na początku XXI wieku, powzięto idee wykorzystania transmisji danych do przesyłania zapisu EKG wprost z pokładu karetki. W taki sposób kardiolog będący w szpitalu może w łatwy sposób za pomocą systemu komputerowego otrzymywać 12-odprowadzeniowe EKG i pomoc ZRM w analizie badań. Poprzez kontakt telefoniczny może zasugerować gdzie udać się z pacjentem, aby czas oczekiwania na wdrożenie zabiegów leczniczych, w przypadku podejrzenia zawału serca był jak najkrótszy. Do stosowania teletransmisji w ratownictwie medycznym potrzebujemy kardiomonitora z funkcją 12-odprowadzeniowego EKG, wyposażonego bezpośrednio w modem służący do bezprzewodowego przesyłania danych przez sieć telefonii komórkowej do pracowni hemodynamiki (Korbut 2010).

Leki stosowane przez ZRM

Leki które stosują ZRM, należy podzielić na te, które mogą stosować specjalistyczne Zespoły Ratownictwa Medycznego, w skład których wchodzi lekarz systemu oraz te, które mogą być stosowane przez podstawowe Zespoły Ratownictwa Medycznego w skład których wchodzi co najmniej dwóch ratowników medycznych lub pielęgniarek systemu Państwowego Ratownictwa Medycznego. Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym z 8 września 2006 rok i sporządzone do niej rozporządzenia Ministra Zdrowia, oraz inne akty wykonawcze określają leki, których może używać samodzielnie ratownik medyczny. Dodatkowo Kłopidogrel oraz Heparyna co prawda dostępne do stosowania w specjalistycznym ZRM są dostępne do użycia również przez podstawowy ZRM na polecenie lekarza dyżurnego pracowni hemodynamiki konsultującego teletransmitowane EKG.

Tlen – droga podania wziewna poprzez maskę tlenową, bądź cewnik donosowy, w zależności od stanu pacjenta i zbadanej saturacji. W ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego

należy walczyć ze zbyt niską saturacją i cały czas dbać, aby zapewniona była obecność tlenu w czerwonych krwinkach krwi, która zapewni zaopatrzenie wszystkich tkanek i komórek w odpowiednią ilość tlenu.

Morfina – opioidowy lek przeciwbólowy. Pacjent, u którego wystąpiło ostre niedokrwienie mięśnia sercowego odczuwa ból, który może budzić w nim niepokój i lęk przed śmiercią. Ból ten ma charakter pieczenia, gnienienia. Dodatkowo może prowadzić do zaburzeń w oddychaniu oraz uczucia ciężkości poruszania klatką piersiową. Ból w klatce piersiowej może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, co może pogłębić niedokrwienie mięśnia sercowego.

Nitrogliceryna - Triazotan glicerolu to lek stosowany w przypadkach bólu wieńcowego w klatce piersiowej. Co prawda nie jest lekiem przeciwbólowym, jednak leczy źródło bólu jakim jest zaburzenie przepływu poprzez naczynia wieńcowe, poprzez działanie rozszerzające na te naczynia oraz wpływa także rozszerzająco na wszystkie naczynia w naszym organizmie. To poszerzenie naczyń krwionośnych przynosi skuteczny efekt hemodynamiczny. Z racji działania rozkurczowego na naczynia krwionośne, należy zawsze zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi. Jeżeli ciśnienie tętnicze krwi jest niższe niż 90 mm Hg, nie podajemy tego preparatu, ponieważ dalsze obniżenie ciśnienia mogłoby doprowadzić do niewydolności krążeniowo – oddechowej. W przypadku podania preparatu nitrogliceryny u pacjenta ze skurczowym ciśnieniem tętniczym niższym niż 90 mm Hg, możemy spodziewać się zaburzeń przytomności z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Kwas Acetylosalicylowy - jego działanie polega na wyłączeniu działania krzepliwego płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy to inhibitor cyklooksygenazy. Działanie kwasu acetylosalicylowego polega na nieodwracalnej acetylacji centrum katalitycznego cyklooksygenazy. W naszym organizmie ten enzym jest odpowiedzialny za reakcję katalizacji prostaglandyn, które są odpowiedzialne za przebieg reakcji zapalnej w organizmie będąc jej mediatorami. Co do szerszego działania kwasu acetylosalicylowego charakteryzuje się ono katalizacją syntezy prostaglandyn oraz hamowaniem powstawania prostacyklin. W ten sposób objawia się działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne kwasu acetylosalicylowego. Nam, w przypadku używania go w incydencie zawału serca, zależy z kolei na hamowaniu enzymu cyklooksygenazy w płytkach krwi, które to odpowiadają za produkcję tromboksanu. Właśnie w taki sposób wyłączamy działanie krzepliwe płytek krwi i ich zdolność do agregacji, czyli tworzenia i powiększania niekorzystnych skrzeplin. Lek ten blokuje działanie płytek krwi w sposób nieodwracalny, czyli aby znowu przywrócić jego działanie przeciwrzepliwe, musimy poczekać na naturalne odtworzenie się płytek krwi w procesach fizjologicznych i zastąpienie tych nieaktywnych poprzez nowo wyprodukowane w procesie ich tworzenia. Cały ten proces trwa około 7 – 10 dni. Właśnie w takim czasie po zażyciu kwasu acetylosalicylowego, możemy spodziewać się powrotu skuteczności hamowania krwawień w naszym organizmie poprzez płytki krwi. W przypadku zawału mięśnia sercowego na pękniętej blaszce miażdżycowej mogą osadzać się płytki krwi, które aktywowane powiększają skrzeplinę i w jeszcze w większym stopniu blokują dopływ krwi do mięśnia sercowego. Istnieją przeciwwskazania do użycia kwasu acetylosalicylowego. Jednym z nich jest czynne krwawienie z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Kolejne bezpośrednie przeciwwskazanie to alergia na kwas acetylosalicylowy w postaci astmy aspirynowej. Stan ten cechuje się gwałtownym pojawieniem objawów anafilaksji takich jak: obrzęki, problemy z oddychaniem, duszność, a w najgorszych przypadkach niedrożność dróg oddechowych uniemożliwiająca oddychanie. Po zebraniu wywiadu chorobowego można zastosować kwas acetylosalicylowy w postaci tabletki 300 mg, którą należy podać choremu do pogryzienia i pozwolić przełknąć za pomocą niewielkiej ilości wody. Drugi sposób to rozpuszczenie jej w małej ilości wody i podanie choremu drogą doustną. Należy pamiętać tutaj o zwróceniu uwagi choremu na energiczne wypicie zawiesiny i zamieszanie pozostałej ilości na dnie, aby całość leku mogła trafić do jego organizmu. Jednakże z racji na wdrożenie leczenia przeciwrzepliwego ważne jest, aby spożyć całość dawki leku.

Klopidogrel to kolejny lek o działaniu przeciwrzepliwym, który może być stosowany przez specjalistyczny ZRM bądź podstawowy ZRM na zlecenie lekarza pracowni hemodynamiki. Jest to pochodna tienopirydyny, a działanie to inhibicja agregacji płytek krwi, która jest indukowana przez Adenozyno-5'-difosforan, poprzez stworzenie mostka disiarczkowego pomiędzy elementem tiolowym grupy czynnego metabolitu klopidogrelu, a strukturą reszty cysteinowej receptora ADP.

Właśnie dzięki temu działaniu od pierwszych chwil użycia kłopidogrelu hamowane jest działanie agregacyjne płytek i wspomaga działanie przeciwkrzepliwe także innych leków. Optimum działania leku następuje między 3 a 7 dniem użycia, kiedy czynność płytek jest zahamowana w 40-60%.

Heparyna jest to lek pochodzenia organicznego – związek chemiczny z grupy polisacharydów, którego budowa opiera się na około 80 resztach monosacharydów. Związek ten to naturalny czynnik, który zapobiega krzepnięciu krwi. Jego działanie opiera się na hamowaniu wszystkich etapów krzepnięcia krwi, w największym zaś stopniu działa w fazie przejścia protrombiny w trombinę oraz ujawnia jej działanie na fibrynogen. Również heparyna uaktywnia antytrombinę, która jest czynnikiem osoczkowym, hamującym działanie trombiny. Zastosowanie znajduje nie tylko w zawałach serca, ale także we wszystkich sytuacjach, które wymagają wymuszonej pozycji u pacjenta, związanej z usztywnieniem ortopedycznym bądź zabiegami chirurgicznymi. Efektem niepożądanym, który był obserwowany po użyciu heparyny jest reakcja immunologiczna organizmu, w której są produkowane przeciwciała przeciw trombocytom. Wtedy ilość trombocytów spada, co paradoksalnie wywołuje powstawanie skrzeplin. Tak samo jako Kłopidogrel lek może stosować samodzielnie specjalistyczny ZRM bądź podstawowy ZRM na zlecenie lekarza dyżurnego pracowni hemodynamiki (Mitrega i Krzemiński 2017)

Markery uszkodzenia mięśnia sercowego – badania biochemiczne krwi

Troponina – jest to białko, które reguluje pracę mięśnia sercowego. Wyróżniamy troponinę TnC, troponinę TnI i troponinę TnT. Jeżeli wartość troponiny obecnej w pobranej do badań próbce krwi przekroczy wartość 99 percentyla, w korelacji z objawami OZW, można rozpoznać zawał mięśnia sercowego. Poziom troponin narasta od 3 do 6 godzin od wystąpienia objawów OZW [31,32].

Kinaza kreatynowa – podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK) świadczy o uszkodzeniu mięśni, z kolei kinaza kreatynowa izoenzym MB (CK-MB) sugeruje możliwość wystąpienia OZW, szczególnie jeżeli nie zaobserwowaliśmy zmian w diagnostycznym, 12-odprowadzeniowym EKG. Oba te czynniki są szeroko wykorzystywane do diagnostyki w ramach działalności SOR i różnicowania OZW. Dopiero w opiece szpitalnej właśnie dzięki ponownemu badaniu EKG, pobraniu krwi w celu wykonania badań markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, czy w końcu w diagnostycznym badaniu koronarografii jesteśmy w stanie określić, czy i kiedy wystąpił OZW oraz podjąć natychmiastowe leczenie (Kopeć i in. 2009).

3. Literatura

- Chmielewski M, Janiszewski M, Wrzosek K i in. (2008) Ostre Zespoły Wieńcowe
Dec M, Bartoszek E, Mosiewicz J (2015) Krążące komórki śródbłónka jako marker uszkodzenia śródbłónka naczyń.; Med. Og. Nauki Zdr.; 21 : 113-115
Dudek D, i in. (2010) „Organizacja interwencyjnego leczenia pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI w Polsce. Kardiologia Polska 5:618-624
Kleinrok A, Płaczkiwicz D, Puźniak M (2014) System teletransmisji EKG i telekonsultacji kardiologicznej podstawowym elementem organizacji opieki medycznej nad pacjentami z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST: doświadczenia własne ; Kardiol. Pol.; 72 :345-354
Kopeć G, Sobień B, Podolec M et al. (2009) Ocena wiedzy na temat prawidłowego reagowania w razie wystąpienia objawów zawału serca w próbie populacji dorosłych Polaków. Kardiol Pol
Korbut R (2010) Farmakologia po prostu Wydawnictwo UJ,
Maciąg D, Cichońska M (2014) Ocena leczenia bólu wieńcowego przez zespoły ratownictwa medycznego i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. : Lek. Wojsk 92 :135-139
Maciejewski P, Budaj A (2015) Kompleksowa i dynamiczna ocena ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem odcinka ST, Post. Nauk Med.; 28 : 70-73,
Matysiak R, Błaszczak J, Obrębska A (2014) Ocena równowagi oksydacyjno-redukcyjnej krwi u chorych po ostrych zespołach wieńcowych poddanych rehabilitacji kardiologicznej.; Pol. Merkurusz Lek. 37 : 148-152,
Mitrega K, Krzemiński T (2017) Farmakologia i farmakoterapia dla Ratowników Medycznych, Wrocław

- Siudak Z, Dudek D, Kuta M et al. (2005) Codzienna praktyka kliniczna w Ostrych Zespołach Wieńcowych bez uniesienia odcinka ST w szpitalach rejonowych: rejestr w Małopolsce. Folia Cardiol, 12: 21–31.
- Wojtaszek M, Mach-Lichota E, Horeczy B (2015) „Stany kliniczne imitujące zawał serca z uniesieniem odcinka ST” Anestezjol. Rat, 9: 269-277

17. Rehabilitacja kardiologiczna - wyniki leczenia u pacjentów po Ostрым Zespole Wieńcowym

Cardiac rehabilitation - results of treatment in patients after Acute Coronary Syndrome

Kędra Natalia⁽¹⁾, Gałuszka Dominik Maciej⁽²⁾, Witkowski Grzegorz⁽³⁾, Siemieniec Patrycja⁽⁴⁾

⁽¹⁾Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Doktorant w Katedrze Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁽⁴⁾Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie
Opiekun naukowy: lek. med. Justyna Irla – Czyżycka - Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Kędra Natalia: natalia.kedraa@gmail.com

Słowa kluczowe: zawał serca, miażdżyca, niedokrwienie

Streszczenie

Ostry Zespół Wieńcowy (OZW) to zmiany zachodzące w tętnicach wieńcowych. Prowadzą do niedokrwienia mięśnia sercowego. Dochodzi do nich najczęściej w związku z zaburzeniem równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen, a jego podażą. Najczęściej następuje to w konsekwencji nagłego ograniczenia drożności światła tętnicy wieńcowej, powstałej przez zakrzep. Integralna leczenia osób po OZW jest kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna. Dostosowywana jest ona indywidualnie do każdego pacjenta na podstawie jego wyników badań oraz prób, którym zostaje poddany. W pracy podjęto próbę analizy wyników badań pacjentów poddanych kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej oraz jej wpływ na parametry tych osób. Z wyników uzyskano informację, iż rehabilitacja pozytywnie wpływa na pacjentów po incydencie, zarówno na parametry ciśnienia jak i na wskaźnik BMI.

1. Wstęp

Ostry Zespół Wieńcowy (OZW) to zmiany zachodzące w tętnicach wieńcowych. Prowadzą do niedokrwienia mięśnia sercowego. Dochodzi do nich najczęściej w związku z zaburzeniem równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen, a jego podażą. Najczęściej następuje to w konsekwencji nagłego ograniczenia drożności światła tętnicy wieńcowej, powstałej przez zakrzep. Rozległość tych zmian może być różna w zależności czy naczynie zostało częściowo czy w pełni zamknięte przez oderwaną blaszkę miażdżycową (Interna Szczeklika 2016). Istnieją liczne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia incydentu. Można je podzielić na niemodyfikowalne oraz te, na które mamy wpływ (modyfikowalne). Do modyfikowalnych czynników można zaliczyć nieprawidłową dietę. Zbilansowana dieta jest powinna być nieodzowna. Powinno się dostarczać do organizmu odpowiednią ilość minerałów. Zaburzenia odżywiania mogą powodować podwyższony poziom cholesterolu LDL, zmniejszonym poziomem cholesterolu HDL oraz prowadzić do otyłości. Palenie tytoniu oraz nadużywanie alkoholu również należą do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia OZW. Do czynników, na które mamy wpływ zaliczyć można również stres. Jest on nieodłączną częścią życia. Może on działać motywująco, jednak gdy jest on długotrwały działa niekorzystnie na organizm. Powoduje nie tylko negatywny wpływ na zdrowie psychiczne, ale będzie predysponował również do wystąpienia Ostrego Zespołu Wieńcowego. Zarówno dieta jak i regularna aktywność fizyczna będą pozytywnie oddziaływały na organizm, poprawiając jego kondycję, jak i zmniejszając ryzyko pojawienia się incydentu sercowo- naczyniowego. Aktywność fizyczna wykonywana przez ok. 30- 45 minut 3 razy w tygodniu znacznie zmniejsza to ryzyko. Istotną rolę będzie odgrywała tutaj samodyscyplina jak i profilaktyka. Regularne wykonywanie badań poziomu

cholesterolu LDL i HDL, pomiary ciśnienia krwi mogą dostarczyć nam informacji na temat stanu zdrowia oraz ewentualnych zmianach, do których dochodzi w organizmie. Regularna umiarkowana aktywność fizyczna połączona ze zbilansowaną dietą stanowią integralną część prawidłowego funkcjonowania układu krążenia. Wykrycie we wczesnym stadium choroby zdecydowanie lepiej rokuje jak również zmniejsza ryzyko pojawienia się nieodwracalnych zmian w organizmie (Folia Cardiol. 2004).

Gdy dojdzie jednak do incydentu warto przywiązać jeszcze większą uwagę do usprawniania oraz zmiany nawyków na prawidłowe.

Rehabilitacja jest interwencją wszechstronną i kompleksową. W przypadku pacjentów po Ostрым Zespole Wieńcowym mówi się o kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej (KRK). Jej głównym celem jest ułatwienie procesu zdrowienia. Poprawę zarówno sprawności fizycznej jak i dobrostanu psychicznego osoby po incydencie kardiologicznym.

Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna składa się ze stałych elementów, które rozpoczynają się od oceny stanu klinicznego pacjenta. Zostaje zoptymalizowane ich leczenie farmakologiczne. Osoby te zostają poddane leczeniu ruchem, które polega na kontrolowanym i stopniowym dawkowaniu wysiłku fizycznego. Dostosowywane jest indywidualnie do stanu pacjenta, jego możliwości oraz stopnia wytrenowania. Pacjent poddawany jest równocześnie rehabilitacji psychospołecznej mającej na celu przede wszystkim opanowanie sytuacji stresorodnych, stanów emocjonalnych tj. lęk i/lub depresja. Ma ona również za zadanie zaakceptowanie przez pacjenta ograniczeń wynikających z następstw choroby. Zaleca się modyfikację stylu życia pod kątem podejmowania przez pacjenta aktywności fizycznej oraz zmiany nawyków żywieniowych. W tym celu edukuje się zarówno pacjenta jak i jego rodzinę jak postępować. Ostatnim ze stałych elementów KRK jest monitorowanie efektów (Deskur-Śmielecka i in. 2008).

W rehabilitacji kardiologicznej wyróżniamy 3 etapy. Etap I i II nazywane są rehabilitacją wczesną, natomiast etap III rehabilitacją późną.

- ETAP I- obejmuje okres, w którym pacjent jest w trakcie hospitalizacji na skutek incydentu sercowo- naczyniowego. Powinien rozpocząć się możliwie jak najwcześniej po przyjęciu pacjenta z powodu incydentu. Za najważniejszy cel tego etapu uznaje się osiągnięcie samodzielności w czynnościach życia codziennego jak i przeciwdziałanie skutkom unieruchomienia. Etap ten trwa do czasu gdy stan pacjenta jest upoważniający do wypisania go z oddziału.
- ETAP II- w zależności od stanu klinicznego pacjenta może być realizowany w różnych formach- stacjonarnie, ambulatoryjnie lub w formie hybrydowej. Etap ten powinien trwać 4-12 tygodni. Zalecanymi formami jest ambulatoryjna lub hybrydowa. Stacjonarna powinna być ograniczona do pacjentów wysokiego ryzyka. Do tej grupy osób zalicza się będą pacjenci we wczesnym okresie po transplantacji serca, z poważnymi chorobami współistniejącymi oraz u pacjentów z niewydolnością serca w skali NYHA III i IV.
- ETAP III- jego głównym zadaniem jest dalsza poprawa tolerancji wysiłku. Podtrzymanie osiągniętych dotychczas efektów leczenia, a w konsekwencji zmniejszenie ryzyka pojawienia się kolejnego incydentu. Program edukacji powinien być indywidualnie dobrany, realizowany przez pacjenta i ciągle monitorowany. Powinien obejmować pacjenta oraz jego rodzinę i jako prozdrowotny styl życia trwać do końca życia (Kielnar i in. 2008).

Przed podjęciem rehabilitacji pacjenci poddawani są próbie wysiłkowej, która pozwala określić zdolność pacjenta do podejmowania wysiłku fizycznego. Do głównych celów tego badania należą będą ocena rezerwy wieńcowej jak również określenie powysiłkowych zaburzeń rytmu serca. Ocen wydolności fizycznej oraz tolerancja wysiłku przez pacjenta, oceniane będzie również tętno i ciśnienie (reakcja hemodynamiczna). Na podstawie próby wysiłkowej możliwe jest przydzielenie pacjenta do modelu rehabilitacji odpowiadającego jego możliwościom oraz w późniejszym czasie ocena efektów rehabilitacji i leczenia.

Do najczęściej wykonywanych prób wysiłkowych zaliczamy test na bieżni, test na cykloergometrze oraz 6 minutowy test marszowy (test korytarzowy). Badanie na bieżni jest bardziej

fizjologiczne (marsz), jednak zapis EKG ze względu na ruch tułowia może być technicznie gorszy niż na cykloergometrze.

Sześciominutowy test marszowy (test korytarzowy) jest to jedna z prób, którą możemy wykonać. Wykonuje się ją w sytuacji gdy nie ma możliwości technicznych do wykonania próby np. na cykloergometrze czy bieżni, bądź gdy istnieją przeciwwskazania wykonania innego rodzaju próby. Stosuje się głównie u osób z bardzo niską tolerancją wysiłku fizycznego. Próba ta polega na swobodnym marszu. Zadaniem pacjenta jest przejść jak najdłuższy dystans w dogodnym dla siebie tempie. Czas próby wynosi 6 minut. Test przeprowadzany jest najczęściej na korytarzu, na którym odmierzony jest odcinek 20-30 metrów. W trakcie testu pacjent może usiąść na krześle i odpocząć, jednak czas nie jest zatrzymywany w momencie odpoczynku. Zarówno przed jak i po oceniane jest ciśnienie oraz saturacja, która często oceniana jest w trakcie całej próby. Zadowalającym wynikiem jest dystans 698 +/- 96 metra. Rokowniczo obciążająca jest niemożność pokonania dystansu 300 metrów (Interna Szczeklika 2016).

Próba na bieżni- polega na pokonywaniu marszem następujących po sobie etapów. Każdy kolejny odbywa się przy zwiększonym kącie pochylenia bieżni oraz zwiększonym obciążeniem wyrażonym w MET-ach. Test ten wykonuje przeprowadza się wg protokołu Bruce'a bądź zmodyfikowanego protokołu Bruce'a.

Tab. 1. Protokół wysiłku na bieżni ruchomej wg Bruce'a (Interna Szczeklika 2016).

Etap wysiłku	Przesuw bieżni [km/h]	Nachylenie bieżni [%]	Czas [min]	Obciążenie [MET]
1	2,7	10	3	5
2	4,0	12	3	7
3	5,5	14	3	10
4	6,8	16	3	13
5	8,0	18	3	15

MET jest to jednostka metaboliczna, która określa zdolność pochłaniania tlenu.

1 MET odpowiada zużyciu tlenu przez 40-sto letniego mężczyznę w spoczynku w pozycji siedzącej i wynosi 3,5 ml O₂/ kg mc/ min.

Próba na cykloergometrze polega na zwiększaniu obciążenia, które pacjent musi pokonywać w kolejnych etapach próby. Stosuje się obciążenie wysiłkiem wyrażone w Watach (W). Próbę rozpoczyna się od obciążenia 25 W, zwiększając obciążenie w każdym kolejnym etapie o 25 W.

Nie u każdego możliwe jest wykonanie próby w całości. Wskazaniami do przerywania próby wysiłkowej są:

- Zmęczenie
- Dusznosc
- Ból w klatce piersiowej
- Objawy neurologiczne (np. zawroty głowy)
- Zmiany w zabarwieniu skóry (sinica, zblednięcie)
- Spadek skurczowego ciśnienia tętniczego >10mmHg w stosunku do wyjściowego pomimo wzrastającego obciążenia
- Wzrost ciśnienia tętniczego powyżej 250/115 mmHg
- Osiągnięcie limitu tętna (220- wiek lub 208- 0,7x wiek)
- Chromanie przestankowe
- Żądanie pacjenta, by przerwać próbę.

Nie u każdego jednak można wykonać test wysiłkowy. Bezwzględny przeciwwskazaniami do próby wysiłkowej są:

- Objawowe zaburzenia rytmu
- Niestabilna dławica piersiowa
- Zakrzepica żył głębokich
- Świeży zawał serca
- Niewyrównana niewydolność serca
- Rozwarstwienie aorty
- Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Ostry stan po udarze
- Niedokrwienie mózgu
- Brak zgody pacjenta

Przeciwwskazania względne to takie, przy których możliwe jest wykonanie próby, w momencie gdy niedostępne są metody mniej inwazyjne, bądź w sytuacji gdy korzyści z przeprowadzonego testu są wyższe niż ryzyko związane z wysiłkiem. Do względnych przeciwwskazań możemy zaliczyć:

- Tachyarytmie
- Bradyarytmie
- Kardiomiopatię przerostową
- Umiarkowane zwężenie jakiegokolwiek zastawki serca
- Bezobjawowy blok przedsionkowo- komorowy II- III stopnia
- Niepełnosprawność fizyczna
- Niepełnosprawność psychiczna.

Na podstawie prób wysiłkowych pacjenci przypisywani są do jednego z modeli rehabilitacji na podstawie badań oraz tolerancji wysiłku fizycznego. Wyróżnia się 4 modele: model A, model B, model C oraz model D.

Model A obejmuje osoby z niskim ryzykiem wystąpienia incydentu. U pacjentów występuje dobra tolerancja wysiłku fizycznego ≥ 7 MET lub ≥ 100 W. W grupie tej możemy zastosować treningi formie ciągłej, ćwiczenia oporowe oraz ćwiczenia ogólnie usprawniające. Trening ten powinien mieścić się w przedziale czasowym 60- 90 minut. 60-80% rezerwy tętna (rezerwa tętna = tętno maksymalne - tętno spoczynkowe). Powinno się u tych osób stosować obciążenie 50-70% obciążenia maksymalnego (Olszewski 2011).

Model B jest to typ obejmujący osoby, u których występuje średnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo- naczyniowego. Tolerancja wysiłku fizycznego u tych osób jest dobra bądź średnia 5-7 MET lub 75-100 W. W grupie tej w zależności od stanu pacjenta stosuje się trening ciągły lub interwałowy, wykonuje się ćwiczenia oporowe oraz ćwiczenia ogólnie usprawniające. Sesja treningowa powinna trwać 45-60 minut na dobę do 50-60% rezerwy tętna. Powinno się stosować obciążenie 50% obciążenia maksymalnego.

Model C stanowią osoby, u których ryzyko wystąpienia incydentu sercowo- naczyniowego jest na poziomie średnim lub wysokim. W tej grupie może występować niska tolerancja wysiłku 3-5 MET, 50-75 W lub dobra tolerancja wysiłku fizycznego ≥ 6 MET, ≤ 75 W. Trening powinien być stosowany w formie interwałowej lub ciągłej, wykonywane będą ćwiczenia ogólnie usprawniające oraz ćwiczenia oporowe naprzemiennie. Czas sesji treningowej powinien wynosić 45 minut na dobę, 40- 50 % rezerwy tętna. Powinno się stosować obciążenia 40-50% obciążenia maksymalnego (Piotrowicz i Wolszakiewicz 2008).

Model D są to pacjenci o średnim lub wysokim ryzyku wystąpienia incydentu sercowo - naczyniowego. Tolerancja wysiłku fizycznego u tych osób jest na bardzo niskim poziomie < 3 MET, < 50 W. Stosuje się u nich ćwiczenia indywidualne poniżej 20% rezerwy tętna.

Rehabilitacja w II etapie może przebiegać w różnych formach: stacjonarnej, ambulatoryjnej lub hybrydowej. Rehabilitacja stacjonarna ograniczać się będzie do pacjentów, których stan nie będzie pozwalał na inną formę rehabilitacji. Najczęściej stosowaną formą jest ambulatoryjna. Cała program rehabilitacji dostosowywany jest do pacjenta w odniesieniu do jego wyników badań, przeprowadzonej próby wysiłkowej oraz aktualnego stanu zdrowia. Dostosowywany jest indywidualnie oraz modyfikowany w sytuacji złej tolerancji wysiłku, bądź wystąpienia

niepożądanych objawów. Jeśli jest to tylko możliwe wprowadza się ćwiczenia w grupie (możliwie jak najbardziej ujednoliconej do pacjentów w zależności od jednostki chorobowej, bądź aktualnego stanu klinicznego) co dodatkowo działa motywująco na te osoby.

W zależności od możliwości podejmowania wysiłku fizycznego przez pacjenta możliwe jest stosowanie różnych form treningu-trening wytrzymałościowy (interwałowy, ciągły) oraz oporowy. Trening interwałowy zalecany jest dla osób, u których występuje niska tolerancja wysiłku fizycznego. Na ergometrze powinien być prowadzony w następujący sposób 30 sekund- 4 minut jazdy obciążeniem, po czym powinna występować jazda bez obciążenia przez 1-3 minut. Na bieżni powinno się to kształtować: 1-3 minut wysiłku, 1-4 minut przerwy (bez obciążenia). Trening ciągły zalecany jest dla pacjentów z dobrą tolerancją wysiłku fizycznego. Trening oporowy powinien być stosowany po przynajmniej jednym tygodniu dobrze tolerowanych treningów wytrzymałościowych. Zalecane jest stosowanie tej formy treningu 2-3 razy w tygodniu. Początkowe obciążenia powinny być dobrane w taki sposób żeby pacjent mógł wykonać 12- 15 powtórzeń, angażując ok. 30-50 % maksymalnej siły mięśniowej. Powinno się wykonać 1-3 serii, z zastosowaniem przerw pomiędzy nimi 30-60 sekund. Zaleca się stosowanie 8- 10 różnych ćwiczeń. Powinny być one wykonywane do odczucia 11-13 w skali Borga.

Rehabilitacja kardiologiczna niesie za sobą wiele pozytywnych efektów, są to m.in. zwolnienie spoczynkowej akcji serca, co się z tym wiąże zwiększenie możliwości podejmowania aktywności fizycznej. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. Jest to widoczne na podstawie subiektywnej poprawy samopoczucia pacjentów. Pacjenci wyrabiają sobie prawidłowe nawyki zarówno te dotyczące aktywności fizycznej jak i żywienia. Poprawie ulega kondycja zarówno fizyczna jak i psychiczna czego konsekwencją jest zmniejszenie lęku u tych osób. Te pozytywne skutki wysiłku fizycznego w połączeniu z edukacją mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia ostrych incydentów sercowo- naczyniowych, mogą powodować opóźnienie rozwoju choroby i skrócić czas ewentualnego leczenia po wystąpieniu incydentu sercowo- naczyniowego. Efekty te zauważalne są w przeprowadzonych badaniach, których wyniki zostały umieszczone poniżej.

2. Cel pracy

Głównym celem pracy było przybliżenie tematu rehabilitacji w kardiologii oraz dokonania analizy wpływu rehabilitacji na poprawę parametrów u osób po Ostрым Zespole Wieńcowym. Ukazanie pozytywnego wpływu rehabilitacji na pacjentów oraz istotności kierowania i przeprowadzania jej u osób po incydencie.

3. Materiał i Metody

Badania obejmowały grupę 94 osób, w tym 64 kobiety oraz 30 mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli w stanie po przebyciu Ostrego Zespołu Wieńcowego. Średni wiek grupy badanej wynosił 70 +/- 9,5 lat. Wszyscy badani przebywali na 22 dniowym turnusie rehabilitacyjnym na Oddziale Rehabilitacji Ogólnej i Kardiologicznej Specjalistycznego Szpitala im. E. Szczeklika w Tarnowie. Wyniki uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów przyjętych do OAiIT Szpitala im. E. Szczeklika w Tarnowie.

Tab. 2. Wiek kobiet i mężczyzn w badanej grupie.

	Ilość osób	Wiek
Wszyscy	94	70 +/- 9,5
Kobiety	64	72 +/-8,2
Mężczyźni	30	63 +/- 10,5

4. Wyniki

U pacjentów zaobserwowano występowanie nadwagi bądź otyłości, zaledwie 17 badanych mieściło się w granicach normy wskaźnika BMI. Średnio wskaźnik BMI przy przyjęciu wynosił 30,2 i był porównywalny wśród kobiet i mężczyzn. Po przeprowadzeniu turnusu rehabilitacyjnego wskaźnik ten uległ obniżeniu i przy wypisie wynosił 29,7. Spadek wskaźnika BMI był porównywalny w grupie kobiet i mężczyzn. Średni spadek wskaźnika BMI wynosił -0,34.

Tab. 3. Body Mass Index w badanej grupie

	BMI przy przyjęciu	BMI przy wypisie	Różnica BMI
Wszyscy	30,2 +/- 5	29,7 +/- 5	-0,34 +/- 0,7
Kobiety	30,2 +/- 5,5	29,8 +/- 5,7	- 0,3 +/- 0,8
Mężczyźni	30,2 +/- 3,9	29,6 +/- 3,4	-0,4 +/- 0,6

Zaobserwowano również normalizację parametrów ciśnienia. Średnio ciśnienie skurczowe zmniejszyło się o 9,8 mmHg, natomiast ciśnienie rozkurczowe zmniejszyło się średnio o 2,8 mmHg.

Tab. 4. Ciśnienie tętnicze krwi w badanej grupie

	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]
Wszyscy	-9,8 +/-19,9	-2,8 +/- 9,7
Kobiety	-12,8 +/- 21	-3,4 +/- 10,8
Mężczyźni	-4,3 +/- 15,7	-1,4 +/- 6,6

Najczęstszymi dodatkowymi schorzeniami w grupie badanej były zwyrodnienia stawów kolanowych, biodrowych oraz stan po endoprotezoplastyce tych stawów. Często u pacjentów występowała również cukrzyca.

5. Dyskusja i wnioski

Rehabilitacja kardiologiczna powinna być nieodłączną częścią leczenia dla osób po incydentach sercowo- naczyniowych, ale również u osób z chorobami kardiologicznymi. Powinna stanowić integralną część całego procesu. Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna powoduje pozytywne zmiany w aspekcie fizycznym pacjenta, ale również poprawia jego nawyki żywieniowe oraz kondycję psychiczną. Ze względu na lęk i/lub depresję towarzyszące pacjentom po incydentach sercowo- naczyniowych bardzo istotna jest praca z tą osobą u psychologa. Pacjenci ze względu na strach o wystąpienie kolejnego incydentu będą unikać wysiłku fizycznego, który jest im bardzo potrzebny do szybszego powrotu do zdrowia oraz zapobiegania powtórnego incydentu. Indywidualnie dobrane ćwiczenia oraz odpowiednio przeprowadzony trening będą powodowały zwiększenie tolerancji wysiłku fizycznego, zwolnienie zarówno spoczynkowej jak i wysiłkowej akcji serca oraz zwiększenie ukrwienia serca (Trzos i in. 2014). Współpraca zespołu medycznego jest tutaj bardzo ważna, by kompleksowo pomóc pacjentom wrócić do możliwie jak najlepszego stanu zdrowia. Cały proces ma za zadanie nie tylko objąć opieką tą grupę osób przebywających na oddziałach, ale również wyrobić w nich nawyki prozdrowotnego stylu życia, który pacjenci będą kontynuować w warunkach domowych. Bardzo ważne jest uświadomienie zarówno samego pacjenta jak i jego rodziny czy najbliższych w aspekcie problemu oraz pozytywnych efektów aktywności fizycznej oraz diety, oraz uświadomienie jakie konsekwencje może nieść za sobą unieruchomienie pacjenta. Pozytywny wpływ rehabilitacji widoczny jest w przeprowadzonej analizie wyników pacjentów z Oddziału Rehabilitacji Ogólnej i Kardiologicznej Specjalistycznego Szpitala im. E. Szczeklika w Tarnowie. Poprawie uległy zarówno parametry ciśnienia jak i wskaźnik BMI. W badaniach

przeprowadzonych przez Taylora i współautorów wynika, iż wzrost wydolności fizycznej, który jest efektem rehabilitacji znacząco wpływa na spadek umieralności (Taylor i in. 2004).

6. Literatura

Definicja, zadania, etapy i efekty rehabilitacji kardiologicznej, Folia Cardiol. (2004) tom 11: supl.

A

Deskur-Śmielecka E, Józwiak A, Dylewicz P (2008) Rehabilitacja kardiologiczna u osób w podeszłym wieku

Interna Szczeklika Mały podręcznik 2016/17

Kielnar R, Janas M, Domka- Jopek E (2008) Wpływ usprawniania ambulatoryjnego na wydolność fizyczną pacjentów po zawale mięśnia sercowego

Olszewski J, (2011) Fizjoterapia w wybranych dziedzinach medycyny

Piotrowicz R, Wolszakiewicz J (2008) Rehabilitacja kardiologiczna pacjentów po zawale serca

Taylor RS, Brown A et al. (2004) Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Trzos E, Kurpesa M, Rechciński T i in. (2007) Wpływ rehabilitacji fizycznej na podatność tętnic u chorych po zawale serca

18. Wybrane urazy i dysfunkcje w obrębie stawu kolanowego - charakterystyka, leczenie, rehabilitacja

Selected injuries and dysfunctions within the knee joint - characteristics, treatment, rehabilitation

Kędra Natalia⁽¹⁾, Gałuszka Dominik Maciej⁽²⁾, Witkowski Grzegorz⁽³⁾, Siemieniec Patrycja⁽⁴⁾

⁽¹⁾Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Doktorant w Katedrze Medycyny Ratunkowej i Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁽⁴⁾Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie
Opiekun naukowy: lek. med. Justyna Irla – Czyżycka - Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Kędra Natalia: natalia.kedraa@gmail.com

Słowa kluczowe: łąkotka, skręcenie, zwichnięcie, fizjoterapia

Streszczenie

Urazy oraz dysfunkcje w obrębie stawu kolanowego mogą mieć różny charakter oraz przebieg. W zależności od poprawności wykonywania aktywności fizycznej ryzyko ich wystąpienia będzie różne. Nie da się jednak wykluczyć, że podczas podejmowanej aktywności nie wystąpi u nas uraz bądź na skutek przeciążeń inna dysfunkcja. Warto jednak pamiętać iż istnieją różne formy radzenia sobie w przypadku gdy dojdzie do uszkodzenia narządu ruchu. Jednak jak wiadomo lepiej przeciwdziałać niż leczyć, dlatego warto zwrócić uwagę na sposób oraz poprawność wykonywania ćwiczeń, aktywności sportowych, ale również aktywności dnia codziennego. W artykule tym przybliżone zostały kilka z patologii mogących występować w obrębie stawu kolanowego.

1. Wstęp

Uraz są to różnego typu uszkodzenia, do którego dochodzi na skutek zadziałania bodźca np. mechanicznego. Można je podzielić ze względu na umiejscowienie, rozległość, rodzaj oraz stopień. Rodzaje urazów to: złamania, skręcenia, zwichnięcia, stłuczenia, zerwania/ naderwania mięśni lub więzadeł. Szczególnie na pourazowe dysfunkcje narażony jest staw kolanowy. (Daley 2001)

2. Opis zagadnienia

Bardzo częstym efektem urazu stawu kolanowego jest zerwanie więzadła krzyżowego przedniego (ACL) (Lisiński i Pawelec 2009). Jest ono najsilniejszym stabilizatorem stawu kolanowego. Zadaniem tego więzadła jest ograniczenie ruchu przemieszczania się do przodu kości piszczelowej względem udowej jak również kontrola ruchów rotacyjnych. Pęczek tylny- boczny zapobiega również nadmiernemu przeprostowi. Zawiera ono liczne proprioceptory odpowiadające za czucie głębokie stawu. Jego wytrzymałość podobna jest do wytrzymałości więzadeł pobocznych kolana, jednak jest o połowę mniejsza niż wytrzymałość więzadła krzyżowego tylnego. ACL jest najczęściej zrywany w pełni więzadłem stawu kolanowego (Ogonowska-Słodownik i Słodownik 2016).

Zazwyczaj jego uszkodzenie ma miejsce w trakcie uprawiania aktywności fizycznej. W większości przypadków dochodzi do zerwania całościowego lub częściowego w momencie nagłej zmiany kierunku ruchu lub szybkości, z którą porusza się osoba. Wg Komitetu Medycznych Aspektów Sportu Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego CMAS można wyróżnić 3 rodzaje uszkodzeń:

- I – przerwaniu ulega mała liczba włókien. Nie występują objawy niestabilności, jednak występuje miejscowa bolesność

- II- rozerwaniu ulega większa liczba włókien. Obecne są niewielkie objawy niestabilności i zaburzenia czynności, występuje samoistna bolesność miejscowa
- III- dochodzi do całkowitego przerwania ciągłości więzadła. Temu typowi uszkodzenia towarzyszy znaczna niestabilność.

Do testów badających ciągłość więzadła krzyżowego przedniego można zaliczyć

- Test Lachmana
- Test szuflady przedniej
- Test Pivot Shift

Można wykonać również badanie astrometrem bądź badania obrazowe np. rezonans magnetyczny. Żadna z tych technik nie daje jednak całkowitej pewności czy więzadło jest zerwane. W tym celu można również wykonać artroskopię zwiadowczą, która realnie oceni czy występuje ciągłość tego więzadła.

Większość przypadków uszkodzeń więzadła ACL wymaga leczenia operacyjnego oraz rehabilitacji. Możliwe jest leczenie zachowawcze, jednak pacjenci muszą spełniać określone kryteria. Daje ono zadowalające rezultaty, jednak często wymaga ciągłego kontrolowania funkcjonowania stawu kolanowego, a nawet do zmniejszenia intensywności podejmowanych aktywności fizycznych.

Rehabilitacja po rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego nie ma jednego określonego programu usprawniania. Zazwyczaj ośrodki, w których wykonuje się zabiegi układają własny program pooperacyjnego postępowania i usprawniania. Programy te różnią się od siebie jednak mają na uwadze podstawowe zasady mające za zadanie ochronę przeszczepu oraz przywrócenie całkowitej funkcji stawu kolanowego z zachowaniem jego stabilności.

Do głównych celów rehabilitacji po rekonstrukcji ACL zaliczamy:

- Przywrócenie zakresu ruchomości
- Odzyskanie propriocepcji
- Przywrócenie prawidłowej siły mięśniowej
- Przywrócenie koordynacji
- Możliwie jak najszybsze przywrócenie pacjenta do aktywności życia codziennego, pracy oraz aktywności fizycznej
- Zapobieganie powtórnemu wystąpieniu urazu
- Zapobieganie przeciążeniom innych części ciała

Program usprawniania dobierany jest indywidualnie i stale modyfikowany do możliwości pacjenta. Należy wziąć pod uwagę czynniki dobierając tempo oraz sposób usprawniania pacjenta:

- Czas, który upłynął od wystąpienia urazu do operacji
- Współtowarzyszące inne uszkodzenia (w przypadku ACL często dochodzi również do uszkodzenia łąkotki przyśrodkowej oraz więzadła pobocznego piszczelowego)
- Techniki jaką wykonywana była operacja
- Wiek pacjenta
- Kondycja fizyczna oraz możliwości pacjenta
- Oczekiwania pacjenta
- Motywacja pacjenta do powrotu do sprawności.

Najczęściej przeszczepu dokonuje się z więzadła właściwego rzepki, ścięgna mięśnia półścięgnistego, ścięgna mięśnia smukłego. Rzadziej dokonuje się przeszczepu z ścięgna mięśnia czworogłowego.

Proces rehabilitacji można podzielić na części:

- Przygotowanie do operacji- należy przywrócić pełny zakres ruchomości stawu, zmniejszyć ból oraz stan zapalny, odzyskać propriocepcję oraz prawidłową siłę mięśniową.
- Okres pooperacyjny wczesny, który trwa do zdjęcia szwów (ok. 2 tygodnie)
- Okres powrotu funkcji stawu (do ok. 9 tygodnia po operacji)
- Faza przygotowania oraz stopniowego powrotu do aktywności fizycznej
- Pełny powrót do uprawiania sportu (6-9 miesiąc)

Rehabilitacja

Okres przedoperacyjny- ma za zadanie zmniejszenie bólu, stanu zapalnego oraz wysięku. W tej fazie potrzebne będzie odzyskanie utraconego zakresu ruchu w stawie oraz przywrócenie prawidłowego wzorca chodu, należy przywrócić propriocepcję, kontrolę oraz prawidłową siłę mięśniową. Konieczne będzie nauczenie pacjenta jak funkcjonować, poruszać się po operacji przy pomocy kul.

Okres ostry pooperacyjny - w pierwszych trzech dniach po operacji głównym zadaniem będzie zmniejszanie wysięku, bólu oraz stanu zapalnego, jak i zapobieganie zrostom pooperacyjnym przez ćwiczenie zakresu ruchomości oraz delikatna mobilizacja rzepekki. Zadaniem w tym okresie będzie również odzyskanie kontroli mięśniowej oraz propriocepcji. W kontynuacji do momentu zdjęcia szwów w dalszym ciągu kontrola bólu oraz obrzęku stawu. Należy uzyskać pełny wyprost stawu kolanowego, stosować profilaktykę konfliktu rzepekowo- udowego. Zastosujemy ćwiczenia wzmacniające mięśnie grupy kulszowo- goleniowej oraz ćwiczenia czynne wolne z przyborami mięśni pośladowych i przywodzicieli.

Okres powrotu funkcji- W okresie 2-6 tydzień po operacji w dalszym ciągu będziemy kontrolować wysięk i ból. Powinno się uzyskać zakres do 90 stopni zgięcia stawu kolanowego oraz stosować profilaktykę konfliktu rzepekowo- udowego. W okresie 6-9 tydzień zwiększeniu ulega kąt zgięcia stawu do 120 stopni. Profilaktyka konfliktu rzepekowo- udowego przez mobilizację rzepekki oraz stretching pasma biodrowo-piszczelowego, mięśni kulszowo- goleniowych, mięśni łydki oraz mięśni biodrowo- lędźwiowego i czworogłowego uda. Wprowadzany będzie w tym czasie trening propriocepcji w dynamice, przez ćwiczenia na niestabilnym podłożu, przysiady oraz wykroki. Wprowadzany będzie również trening siły mięśniowej zarówno w zamkniętych jak i otwartych łańcuchach kinematycznych. Można to wykonać np. przez wstawanie z siadu przy kącie zgięcia stawu kolanowego 90-70 stopni, wchodzenie oraz schodzenie przodem z różnej wysokości stopni, rower stacjonarny.

Okres przygotowania do aktywności sportowej- w tym etapie pomiędzy 9, a 12 tygodniem od operacji będziemy chcieli osiągnąć pełny zakres ruchomości stawu. Zwiększeniu będzie ulegać intensywność ćwiczeń oraz wprowadzane będą elementy aktywności fizycznej, którą pacjent uprawia. Wykonywany będzie zarówno trening siłowy jak i wytrzymałościowy w łańcuchach kinematycznych zamkniętych oraz otwartych. Stosować będziemy dynamiczne ćwiczenia koordynacji i propriocepcji w postaci np. wypadu wykonywane w różnym kierunku na niestabilnym podłożu, ćwiczenia równoważne w formie chodzenia po różnego typu podłożach. Pomiędzy 12-16 tygodniem od rekonstrukcji zwiększeniu ulegać będzie przede wszystkim intensywność treningu wytrzymałościowego i siłowego, wprowadzane będą ćwiczenia aerobowe oraz kontynuacja dynamicznych ćwiczeń koordynacji i propriocepcji.

Okres stopniowego powrotu do aktywności rekreacyjnej- w którym pacjent może powrócić do lekkiej aktywności rekreacyjnej, musi jednak osiągnąć minimum 75% w testach funkcjonalnych w stosunku do kończyny dolnej nieoperowanej. Do testów funkcjonalnych zaliczamy: wstawanie z siadu, przeskoki jedno- i dwunożny przód-tył oraz na boki przez przeszkodę oraz skoki jedno- i dwunożny na dystans.

Okres powrotu do pełnej aktywności sportowej- w zależności od rodzaju wykonywanej aktywności sportowej następuje to w przedziale 6-9 miesięcy od zabiegu operacyjnego. Trzeba jednak spełniać określone kryteria, do których należą: pełny zakres ruchomości stawu (bezbolesny), stabilny staw kolanowy, możliwość wykonania przez pacjenta bez żadnych objawów wszystkich ruchów charakterystycznych dla danej dyscypliny sportowej oraz testy funkcjonalne przynajmniej na 85% w stosunku do kończyny dolnej nieoperowanej.

Należy jednak pamiętać, że jest to jedynie przykładowy schemat. Każdy pacjent zostanie poddany zabiegowi w różnym stopniu wytrenowania i przygotowania. Powinno się zatem bardzo indywidualnie podejść do pacjenta uwzględniając jego możliwości, kompensacje, które wyrobił sobie przed zabiegiem oraz potrzeby pacjenta. Różnice w przeprowadzanej terapii stanowiąc będą również współtowarzyszące uszkodzenia innych struktur w trakcie urazu. W przypadku ACL często towarzyszy uszkodzenie więzadła pobocznego piszczelowego oraz uszkodzenie łąkotki przysródkowej.

Uszkodzenie łąkotec

W każdym stawie kolanowym znajdują się łąkotki- boczna i przyśrodkowa. Są to twory włóknisto- ścięgniste o półksiężycowatym kształcie. Umiejscowione są pomiędzy kością piszczelową, a kością udową. Pełnią bardzo istotną rolę przy przenoszeniu obciążeń oraz tłumieniu wstrząsów. Zwiększają dopasowanie kości względem siebie, pełnią funkcję stabilizacyjną oraz ograniczają ruchy maksymalnego zgięcia i wyprostu stawu kolanowego. W rogowach tylnych łąkotec znajdują się skupiska proprioceptorów pełniących rolę w odruchach nerwowych. Jednak ich głównym zadaniem jest amortyzacja i przenoszenie obciążeń, które przenoszą w ok. 70%. Do ich uszkodzenia w większości przypadków dochodzi na skutek skręcenia stawu kolanowego (Śmigielski i Matuszewski S 2006). Częściej występuje uszkodzenie łąkotki przyśrodkowej, w urazach tych często dochodzi również do uszkodzenia więzadła krzyżowego przedniego oraz więzadła pobocznego piszczelowego. Ze względu na rodzaj rozerwania można podzielić je na pionowe, poziome bądź typu rączki od wiaderka. Objawy uszkodzenia ujawniają się w postaci bólu na wysokości szpary stawu kolanowego po przebytu urazie (w trakcie wysiłku lub od razu po zakończeniu aktywności fizycznej). Często zauważane jest ograniczenie ruchomości w obu kierunkach oraz może pojawić się obrzęk. Pacjenci mogą uskarżać się na przeskakowania bądź trzaski, którym może towarzyszyć uczucie niestabilności stawu. W celach diagnostycznych można wykonać testy na uszkodzenie łąkotec bądź badania dodatkowe tj. USG czy rezonans magnetyczny. Leczenie może przebiegać w sposób zachowawczy lub leczenie operacyjne, w zależności od rodzaju i umiejscowienia uszkodzenia. Leczenie operacyjne zazwyczaj wykonywane jest metodą artroskopową. Możliwe jest szycie łąkotki bądź jej częściowa lub całkowita resekcja. Priorytetem jednak jest zachowanie jak największej części łąkotki, ponieważ usunięcie jej będzie predysponować do wystąpienia wcześniejszych zmian zwyrodnieniowych, wystąpienia dolegliwości bólowych oraz często osoby te będą zmuszone do zmniejszenia intensywności podejmowanych przez siebie aktywności fizycznych. Rehabilitacja po zabiegu przebiegać będzie w odmienny sposób w obu tych przypadkach artroskopii. Ponieważ w przypadku szycia łąkotki czas powrotu do aktywności będzie dłuższy ze względu na konieczność zagojenia się. W tym przypadku zalecane jest odciążanie kończyny przez poruszanie się o kulach przez okres 4 tygodni. Przeciwdziałanie obrzękom przez elewację kończyny. W pierwszym okresie stosowane będą ćwiczenia np. zginanie i prostowanie do granicy bólu maksymalnie do 60 stopni zgięcia w pozycji leżącej przy kontakcie pięty z podłożem.

Kolano skoczka

- jest to tendinopatia więzadła rzepki. Spowodowana jest zmianami przeciążeniowymi tej struktury. Nie jest to jednak schorzenie, do którego dochodzi jedynie w dyscyplinach sportowych wymagających skoków, może również pojawić się u osób narażonych na częste zmiany kierunku ruchu, ale również u osób, u których nie dochodzi do skoków ani częstych zmian kierunku ruchu. Zdrowe i prawidłowe więzadło rzepki jest strukturą połyskliwą i białą U pacjentów z przeciążeniem tej struktury widoczne są elementy o żółto- brązowym zabarwieniu i miękkiej konsystencji. Nie obserwuje się w tym obrębie równoległe ułożonych, zbliżonych do siebie wiązek kolagenu, lecz oddzielone od siebie wiązki oddzielone od siebie śluzopodobną substancją. Rozdzielenie włókien kolagenowych i zaobserwowane pojedyncze martwe włókienka wskazują na mikrozerwania. Zarówno ból jak i zmniejszona aktywność ruchowa, które towarzyszą przeciążeniu więzadła rzepki mogą skutkować zmianami biomechanicznymi obrębie stawu Rzepkowo- udowego. Zauważalna może być również ograniczona siła mięśniowa mięśni goleni. Przy diagnostyce tej patologii należy uwzględnić i wykluczyć pochodzenie dolegliwości bólowych ze stawu Rzepkowo- udowego. Pacjenci z kolanem skoczka uskarżać się będą na towarzyszący im ból przedniej części stawu kolanowego podczas podskoków i skoków. Występuje tkliwość dotykowa w obrębie części właściwej rzepki oraz dolnego jej bieguna. Wyróżnić można czynniki predysponujące do wystąpienia tego schorzenia:

- Skrócenie mięśnia czworogłowego uda
- Skrócenie mięśni kulszowo-goleniowych
- Nieprawidłowa biomechanika miednicy
- Nieprawidłowa biomechanika stawów Rzepkowo- udowych
- Nieprawidłowa biomechanika podudzia

- Zwiększone napięcie struktur nerwowych

Istotne jest aby w trakcie badania była możliwość odtworzenia dolegliwości bólowych pacjenta. W celu wykluczenia dolegliwości bólowych pochodzących ze stawu Rzepkowo-udowego można wykonać plastrowanie korekcyjne rzepki. Następnie wykonać ten sam test i sprawdzić zachowanie się objawów. Pozwoli to zróżnicować pochodzenie dolegliwości bólowych oraz może ukazać czy dana technika plastrowania okazała się być skuteczna. W celach diagnostycznych można posłużyć się badaniami USG oraz rezonansem magnetycznym. Przy leczeniu tego typu schorzenia należy uzbroić się w cierpliwość. Jest to proces długotrwały i wymagający działania na wielu płaszczyznach. Zachowawcze leczenie wymagało będzie wykonywania ćwiczeń wzmacniających, zmniejszaniu obciążenia tego więzadła. Korekcji będzie poddana również biomechanika pacjenta oraz stosowane będą techniki terapii tkanek miękkich.

Konflikt Rzepkowo-udowy

nazywany jest również zespołem Rzepkowo-udowym, bólem przedniego przedziału kolana czy chondromalacją rzepki. Jest to określenie dolegliwości bólowych występujących w obrębie rzepki w okolicy podrzepkowej czy nadrzepkowej, przy braku innych patologii. Istotne jest ustalenie przyczyny dolegliwości, ze względu na to iż u różnych pacjentów może być ona odmienna. Elementy mogące dawać dolegliwości bólowe mogą być strukturami zewnątrzstawowymi lub wewnątrzstawowymi. Dolegliwości bólowe mogą być spowodowane również uszkodzeniem chrząstki stawowej, mogą pochodzić z tkanek miękkich, podrzepkowego ciała tłuszczowego. Jednym z czynników mających wpływ na nasilenie dolegliwości bólowych jest zwiększone obciążenie stawu Rzepkowo-udowego. Wyróżnić można dwie grupy mechanizmów powodujących obciążenie tego stawu- zewnętrzne i wewnętrzne. Na obciążenia zewnętrzne wpływać będą masa ciała, szybkość chodu oraz rodzaj podłoża i obuwia. Obciążenia te generowane są głównie w trakcie podejmowanej aktywności fizycznej. Są one wynikiem działania sił reakcji podłoża. Do zwiększonego obciążenia tego stawu prowadzą ilość cykli oraz częstotliwość ruchów oraz wszystkie czynności wykonywane przy obciążonej kończynie (przy zwiększaniu kąta zgięcia stawu kolanowego). Przy wyraźnym zwiększeniu obciążenia tego stawu (np. przez zwiększenie liczby czy intensywności treningów) może dojść do jego przeciążenia i pojawienia się dolegliwości bólowych. Na wielkość oraz rozłożenie sił obciążających staw mogą wpłynąć również czynniki wewnętrzne. Czynniki wewnętrzne: pozycja rzepki, napięcia w obrębie tkanek miękkich jak i kontrola nerwowo-mięśniową mięśni obszernego bocznego i przysródkowego (głowy mięśnia czworogłowego uda) (Gaździk 2015). Ból odczuwalny w rejonie stawu kolanowego spowodowany jest obciążeniami przekraczającymi te fizjologiczne. Zarówno te maksymalne jednorazowe obciążenia jak i wielokrotnie powtarzane mniejsze nadmierne przeciążenia mogą powodować dolegliwości bólowe, a odpowiedzialne za to mogą być wszystkie struktury wrażliwe na ból zlokalizowane w tym rejonie (Duffey i Martin 2000). Czynniki sprzyjające rozwojowi konfliktu Rzepkowo-udowego są również odległe i miejscowe. Do odległych można zaliczyć zwiększoną koślawość stawu kolanowego (może być konsekwencją osłabienia mięśnia pośladkowego średniego), ograniczoną elastyczność tkanek mięśniowo-ścięgnistych (głównie mięśnie zaburzające ruchomość połączenia miednicy i stawu biodrowego: naprężacz powięzi szerokiej, mięśnie z grupy kulszowo-goleniowej oraz prosty uda). Możemy zaliczyć również zwiększoną rotację wewnętrzną uda, zwiększoną rotację podudzia oraz zwiększoną pronację stawu skokowo-piętowego. Czynniki uznawane jako miejscowe to pozycja rzepki, stan napięcia tkanek miękkich oraz kontrola nerwowo-mięśniowa mięśni obszernych (Brukner 2009). Leczenie konfliktu rzepkowo-udowego skupione jest przede wszystkim na zmniejszeniu zarówno bólu jak i stanu zapalnego. Należy uwzględnić również czynniki zewnętrzne i wewnętrzne predysponujące do powstania zaburzeń. W leczeniu stosuje się techniki poprawiające elastyczność tkanek miękkich stawu kolanowego od strony bocznej, wykonuje się plastrowanie rzepki. Należy odtworzyć sprawność mięśni obszernych uda, wzmocnić mięśnie stawu biodrowego oraz zastosować ogólne ćwiczenia wzmacniające. Można wykorzystać również stabilizatory.

3. Wnioski

Istnieje wiele urazów oraz dysfunkcji w obrębie kończyn dolnych. Najbardziej narażonym na dysfunkcję jest jednak staw kolanowy. Należy więc zwrócić uwagę na sposób podejmowanej aktywności fizycznej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia patologii w jego obrębie.

4. Literatura

- Bodor M (2001) Quadriceps protects the anterior cruciate ligament. *J. Orthop. Res.*, 2001, 19, 4, 629-633
- Brukner P, Khan K (2009) *Kliniczna Medycyna Sportowa* wydanie 3
- Delay B. S. et al. (2001) Current practices and opinions in ACL reconstructions and rehabilitation: results of a survey of life the American Orthopedic Society for Sports Medicine. *Am. J. Knee Surg.*
- Duffey MJ, Martin DF, Cannon DW et al. (2000) Etiologic factors associated with anterior knee pain in distance runners. *Medicine and science in sports and exercise.*
- Friden T et al. (2001) Review of knee proprioception and the relation to extremity after an anterior cruciate ligament rupture. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*,
- Gaździk T (2015) *Ortopedia Duttona*. tom 3.
- Lisiński P, Pawelec A, Samborski W (2009) *Zasady fizjoterapii po leczeniu operacyjnym rozerwanych więzadeł krzyżowych przednich stawu kolanowego*
- Ogonowska-Słodownik A, Słodownik R (2016) *Rehabilitacja w wodzie po rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego (ACL)*
- Pasierbiński A, Jarząbek A (2002) *Rehabilitacja po rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego*
- Śmigielski R, Matuszewski S, Zdanowicz U i in. (2006) **LECZENIE ARTROSKOPOWE OSTRYCH USZKODZEŃ STAWU KOLANOWEGO U DZIECI**

19. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce stawu biodrowego

Principles of physiotherapeutic treatment in the early postoperative period after hip arthroplasty

Maciej Kochman⁽¹⁾, Damian Krawczyk⁽³⁾, Katarzyna Bojarczuk⁽⁴⁾, Mirosław Jabłoński⁽²⁾,

⁽¹⁾Doktorant w Katedrze i Klinice Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Gabinet Fizjoterapii „Fizjoterapia Krawczyk”

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Mirosław Jabłoński

Kochman Maciej: maciejkochman@hotmail.com

Słowa kluczowe: rehabilitacja, alloplastyka, zmiany zwyrodnieniowe, koksartroza

Streszczenie

Celem endoprotezoplastyki stawu biodrowego jest zniesienie bólu, poprawa ruchomości oraz usprawnienie przede wszystkim funkcji lokomocyjnych, co prowadzi do ogólnej poprawy jakości życia pacjenta. Przed przystąpieniem do zabiegu ważne jest przygotowanie pacjenta do operacji. Fizjoterapia przedoperacyjna polega na prowadzeniu ćwiczeń oddechowych i ogólnokondycyjnych, wzmacniających mięśnie kończyn dolnych i górnych, a także w razie potrzeby nacelowanej fizykoterapii ukierunkowanej na działanie przeciwbólowe i rozluźniające.

W postępowaniu fizjoterapeutycznym pooperacyjnym należy zwłaszcza zwrócić uwagę na zapobieganiu powikłaniom pooperacyjnym takim jak zwichnięcia endoprotezy i choroba żylnozakrzepowa. Program fizjoterapeutyczny należy dostosować do wydolności ogólnej i wieku pacjenta. Fizjoterapia powinna być ukierunkowana na:

- wzmocnienie siły mięśniowej okolicy operowanego stawu,
- ochronę przed zwichnięciami w okresie gojenia,
- profilaktykę przeciwzakrzepową,
- wczesną pionizację i naukę chodu o kulach
- uzyskanie bezbolesnego możliwie rozległego i bezpiecznego zakresu ruchomości
- rozluźnienie przykurczonych mięśni

Do programu fizjoterapeutycznego, oprócz tradycyjnej fizjoterapii (kinezyterapii, masażu i zabiegów fizykalnych), należy wprowadzić także specjalne metody fizjoterapeutyczne takie jak torowanie nerwowo – mięśniowe, poizometryczną relaksację mięśni, terapię punktów spustowych czy plastowanie dynamiczne.

Po zabiegu niezwykle ważna jest edukacja pacjenta w zakresie zaleceń dotyczących czynności życia dnia codziennego. Należy przekazać pacjentowi wszystkie informacje dotyczące bezpiecznego funkcjonowania w domu z endoprotezą tak, aby zmniejszyć ryzyko jej zwichnięcia i zużycia.

1. Wstęp

Zmiany zwyrodnieniowe stawu biodrowego to niejednorodna grupa schorzeń, których wzajemne oddziaływanie powoduje uszkodzenia biodra. Szacuje się, że w Polsce od 4 do 8 mln ludzi cierpi na chorobę zwyrodnieniową stawów biodrowych, z czego 85% stanowią pacjenci powyżej 75 roku życia. Naczelna Izba Lekarska podaje, że w Polsce rocznie wykonuje się około 48 tysięcy endoprotezoplastyk stawu biodrowego. Liczba ta jest dalece niewystarczająca, gdyż kolejka oczekujących jest dwa razy dłuższa. Z tego powodu protezy wszczepiane są zwykle zbyt późno, najczęściej wtedy, kiedy doszło już do znacznego uszkodzenia końców stawowych.

Niezależnie od stopnia uszkodzenia stawu, a także czasu oczekiwania na zabieg, niezbędnym uzupełnieniem alloplastyki jest wcześniej wprowadzona fizjoterapia, która powinna rozpocząć się już w okresie przedoperacyjnym w celu uzyskania możliwie pełnej sprawności osoby operowanej. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że leczenie przed- i pooperacyjne przynosi dobre wyniki jedynie wówczas, gdy jest kompleksowe (Gromek i Rosiński 2011; Naczelna Izba Lekarska).

2. Opis zagadnienia

Zabieg endoprotezoplastyki (alloplastyki) polega na wycięciu zmienionego chorobowo stawu i wszczępieniu endoprotezy, która przejmuje jego funkcję. Leczenie operacyjne wykonywane jest nie tylko w przypadku zmian zwyrodnieniowych, ale również po urazach takich jak złamania szyjki kości udowej czy złamania w okolicy krętarza. Celem jest przede wszystkim zniesienie bólu, poprawa ruchomości w uszkodzonym stawie, a także usprawnienie funkcji lokomocyjnych, co prowadzi do ogólnej poprawy jakości życia pacjenta.

W zależności od wieku oraz aktywności fizycznej pacjenta stosuje się dwa sposoby osadzenia endoprotezy - cementowy lub bezcementowy. Zwykle osobom do 65. roku życia wszczepia się endoprotezę bezcementową. U osób starszych, u których występują duże zmiany zwyrodnieniowe w panewce lub osteoporoza, częściej stosuje się endoprotezę cementową. Ze względu na stopień zwyrodnienia stawu stosuje się również podział na endoprotezy całkowite lub częściowe. Najczęściej wykonuje się endoprotezoplastyki całkowite (Ridan i in. 2013).

Wskazania do endoprotezoplastyki stawu biodrowego

Głównym wskazaniem do zabiegu alloplastyki jest ból, który utrudnia codzienne funkcjonowanie pacjenta, uniemożliwia pracę zawodową lub wymaga przyjmowania stale leków przeciwbólowych. Oprócz dolegliwości bólowych względny wskazaniem do alloplastyki stawu biodrowego jest zniszczenie powierzchni stawowych w wyniku dysplazji pourazowej, choroby Perthesa, jałowej martwicy głowy kości udowej, martwicy niedokrwiennej po złamaniach lub zwichnięciach, usztywnienia stawu, a także chorób zapalnych takich jak RZS czy ZZSK (Jung 2009).

Przeciwwskazania do endoprotezoplastyki stawu biodrowego

Pomimo szeregu wskazań do endoprotezoplastyki, należy także zwrócić uwagę na przeciwwskazania do zabiegu. Endoprotezoplastyka stawu biodrowego nie powinna być wykonywana u osób z ciężką niewydolnością krążeniową - oddechową oraz z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zabiegu nie powinno się również wykonywać rutynowo u pacjentów z chorobami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca, choroby tarczycy, nadnerczy, niewydolność nerek, wątroby. Przeciwwskazaniem jest również nader rzadko nadwrażliwość/uczulenie pacjenta na materiał, z którego wykonano implant. Wszelkie infekcje występujące w obrębie stawu lub odległe ogniska infekcji powinny być wyleczone przed wykonaniem zabiegu operacyjnego.

Do innych względnych przeciwwskazań należą choroby neurologiczne lub niewydolność mięśni ograniczające kontrolę na operowanym stawie, młody wiek pacjenta, otyłość, choroby psychiczne lub brak motywacji pacjenta i chęci współpracy do przeprowadzenia endoprotezoplastyki (Jung 2009).

Fizjoterapia w okresie przedoperacyjnym

Przed przystąpieniem do zabiegu alloplastyki ważne jest przygotowanie pacjenta do operacji. Dobry poziom kondycji fizycznej i ogólny dobry stan zdrowia zmniejszają ryzyko powikłań pooperacyjnych takich jak np. zakrzepica żył głębokich, która może prowadzić do choroby zakrzepowo-zatorowej. Każdy pacjent przed operacją powinien być indywidualnie oceniony pod kątem stopnia zaawansowania aktywności, którą planuje podjąć bądź kontynuować po alloplastyce (Lesiewicz i in. 2013) Program fizjoterapeutyczny powinno się dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, zmieniając liczbę serii, powtórzeń i obciążenia w celu zaangażowania możliwie wszystkich partii mięśniowych stawu. Celem wykonywanych ćwiczeń jest utrzymanie i zwiększenie ruchomości stawu, a także zwiększenie siły mięśniowej i poprawa koordynacji nerwowo- mięśniowej (Żabówka 2010).

Fizjoterapia przedoperacyjna powinna być ukierunkowana na wykonywanie ćwiczeń ogólnokondycyjnych, wzmacniających mięśnie kończyn górnych i dolnych (w celu przygotowania pacjenta do nauki chodu o kulach) oraz stosowanie zabiegów fizykoterapeutycznych mających na celu działanie przeciwbólowe i rozluźniające. W tym okresie zaleca się również masaż okolicy stawu biodrowego, co powoduje zmniejszenie napięcia mięśni, rozluźnienie struktur okołostawowych i zwiększenie ukrwienia w stawie biodrowym.

Należy również pamiętać o wykonywaniu ćwiczeń oddechowych i nauki efektywnego kaszlu, które zapobiegają wystąpieniu pooperacyjnym powikłaniom ze strony układu oddechowego.

W okresie poprzedzającym operację fizjoterapeuta powinien nauczyć pacjenta odciążania stawu biodrowego za pomocą kul oraz prawidłowego chodu o kulach i/lub z balkonikiem (Kumorek 2011).

Fizjoterapia we wczesnym okresie pooperacyjnym

We wczesnym pooperacyjnym postępowaniu fizjoterapeutycznym należy zwrócić uwagę na zapobieganie powikłania pooperacyjne takie jak zakrzepy, zatory oraz zwłknięcia endoprotezy. Postępowanie należy również dostosować do wieku pacjenta, jego wydolności ogólnej, a także wskazań do operacji. Fizjoterapia powinna być ukierunkowana na:

- wzmocnienie siły mięśniowej okolicy operowanego stawu,
- ochronę przed przemieszczeniem się implantu,
- profilaktykę przeciwzakrzepową,
- wczesną pionizację i naukę chodu o kulach
- uzyskanie bezbolesnego zakresu ruchomości
- rozluźnienie przykurczonych mięśni
- zapobieganie infekcjom pooperacyjnym (Ridan i in. 2013).

We wczesnym okresie pooperacyjnym pacjent powinien być także wyedukowany w zakresie odpowiedniego układania operowanej kończyny dolnej. W przypadku pacjentów operowanych z dostępu przednio – bocznego nie powinno się wykonywać następujących ruchów w stawie biodrowym: wyprostu, przywiedzenia i rotacji zewnętrznej. Po zabiegu z dostępu tylnio – bocznego pacjent bezwzględnie nie powinien wykonywać następujących ruchów w stawie biodrowym: zgięcia powyżej 90 stopni, przywiedzenia przekraczającego linię środkową ciała oraz rotacji wewnętrznej.

W przypadku leżenia tyłem operowana kończyna powinna być ułożona w wyproście, w pozycji pośredniej i w lekkim odwiedzeniu. Między kolanami powinien się znajdować klin, który zabezpiecza operowaną kończynę przed wykonaniem niewskazanych ruchów (Taborska 2011; Kumorek 2011).

Oprócz prawidłowego układania operowanej kończyny pacjent powinien kontynuować ćwiczenia z okresu przedoperacyjnego. W tym okresie ważna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa i przeciwobrzękowa obejmująca poza właściwą pozycją ułożeniową i gimnastyką oddechową także stosowanie pończoch uciskowych, bandażowanie, farmakoterapię oraz wczesną kinezyterapię. Ćwiczenia profilaktyki przeciwzakrzepowej obejmują ćwiczenia czynne kończyn dolnych takie jak krążenia stóp na zewnątrz i do wewnątrz, zgięcia grzbietowe i podeszwowe czy nawracanie i odwracanie stopy. Ćwiczenia oddechowe zapobiegają zaleganiu wydzieliny w drzewie oskrzelowym, która pogarsza wentylację, co może prowadzić do zapalenia płuc (Pisula – Lewandowska 2010; Kumorek 2011).

W zależności od rodzaju zabiegu, wskazań lekarskich, odczuwanych przez pacjenta dolegliwości bólowych oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta należy dobrać odpowiednie zaopatrzenie ortopedyczne do reedukacji chodu. Ćwiczenie chodu powinno być ważnym elementem terapii pacjenta w oparciu o tradycyjną kinezyterapię, jak również specjalne metody fizjoterapeutyczne. W trakcie terapii należy doskonalić chód poprzez wprowadzanie do programu terapii wchodzenie po schodach, poruszanie się po nierównym terenie czy trening równowagi (Sztuce 2012).

Jak wspomniano wyżej, klasyczną fizjoterapię uzupełniają specjalne metody fizjoterapeutyczne. Zastosowanie plastrowania dynamicznego (ang. kinesio taping) wspomaga

funkcjonowanie stawu biodrowego, układu limfatycznego, poprawia mikrokrążenie i normalizuje napięcie mięśniowe.

W okresie pooperacyjnym można również stosować poizometryczną relaksację mięśni (PIR) w celu rozciągnięcia tkanek miękkich. Wykorzystuje się w ją stanach wzmożonych napięć mięśniowych i przykurczów.

Po endoprotezoplastyce można także stosować terapię punktów spustowych (ang. trigger points - TrPs). Jest to technika, która wykorzystuje różne formy ucisku i ruchów w różnych kierunkach we wrażliwych miejscach w tkance mięśniowej. Celem terapii jest uwolnienie się od bólu i poprawa zaburzonych wzorców ruchowych (Ridan i in. 2013).

Aby odwrócić prawidłowe wzorce chodu i nauczyć pacjenta właściwego obciążania operowanej kończyny stosuje się torowanie nerwowo – mięśniowe (ang. PNF -proprioceptive neuromuscular facilitation). W tym celu stosuje się naukę kontroli właściwego ustawienia miednicy w płaszczyźnie strzałkowej, czołowej, naukę kontroli fazy podporowej operowanej kończyny, ćwiczenia stabilizacji miednicy w płaszczyźnie czołowej w fazie podporowej, ćwiczenia stabilizacji obręczy biodrowej w fazie podporowej, oraz ćwiczenia fazy przenoszenia (Gromek i Rosiński 2011; Ridan i in. 2013).

Zarówno przed jak i po zabiegu endoprotezoplastyki można wykonywać zabiegi z zakresu fizjoterapii, których celem jest zmniejszenie dolegliwości bólowych, zmniejszenie stanu zapalnego, działanie przeciwobrzękowe i rozluźnienie przykurczonych tkanek miękkich. Po endoprotezoplastyce wykonuje się:

- Ciepłolecznictwo (ciepłe okłady żelowe).
- Zimnolecznictwo (krioterapię miejscową, zimne okłady żelowe, worki z lodem), czas okładu – 15 minut co 2 godziny.
- Krioterapia miejscowa (zimne, sprężone powietrze, ciekły azot – zakres temperatury od –160°C do –180°C, czas zabiegu 2–3 minuty, seria 10–20 zabiegów).
- Światłolecznictwo (światło podczerwone – lampa sollux, światło spolaryzowane)
- Laseroterapia (działanie przeciwbólowe, przeciwobrzękowe, zwiększenie ruchomości w stawie biodrowym, regeneracja tkanek).
- Przeskórna stymulacja nerwów TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) działanie przeciwbólowe. W okresie pooperacyjnym można zastosować elektrostymulację prądami niskiej częstotliwości dla mięśnia czworogłowego uda oraz mięśni łydki.
- Magnetoterapia (działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przyspiesza gojenie się ran, poprawia trofikę tkanek).
- Hydroterapia obniża napięcie mięśniowe, działa przeciwbólowo oraz ułatwia wykonywanie ćwiczeń. (Pisula - Lewandowska 2010; Pisula - Lewandowska 2012; Kamińska 2010; Kaczor 2007; Taradaj 2006).

Należy jednak podkreślić, że zabiegi fizykalne stanowią jedynie uzupełnienie programu fizjoterapeutycznego. Nigdy nie powinny być one głównym elementem terapii.

Fizjoterapia w późnym okresie pooperacyjnym

Po wypisaniu ze szpitala niezwykle ważna jest edukacja pacjenta w zakresie życia poszpitalnego, zaleceń dotyczących czynności życia dnia codziennego takich jak mycie, ubieranie, zmiana pozycji itp. Należy przekazać pacjentowi wszystkie informacje dotyczące bezpiecznego funkcjonowania w domu z endoprotezą tak, aby zmniejszyć ryzyko jej zwichnięcia, zużycia materiału protezy, a także obluźowania. Należy także wyjaśnić pacjentowi, dlaczego w tym okresie ważne jest stopniowe wprowadzanie aktywności fizycznej. Pacjent w okresie 4 miesięcy od operacji nie powinien wykonywać w stawie biodrowym ruchu zgięcia powyżej 90 stopni (także schylać się), nie powinien krzyżować nóg ani zakładać nogi na nogę. Nie powinien także wykonywać szybkich skrętów tułowia i obrotów (Ridan i in. 2013). Przez pierwszy rok pacjent nie powinien dźwigać ciężarów oraz powinien unikać ciężkiej pracy. Wobec tego istotną rolę w ochronie operowanego biodra spełniać mogą nawet tak proste środki pomocnicze, jak szczytce służące do podnoszenia różnych przedmiotów z podłogi lub łyżka do obuwia z wydłużoną rączką. Posługiwanie się nimi

eliminuje w znacznej mierze konieczność schylania się i związane z tym ruchem niekorzystne obciążenia operowanego stawu (Coote i Halsam 2007).

Adaptacji wymagają również pomieszczenia, w których przebywa chory. W łazience montuje się uchwyty wspomagające siadanie na toalecie i wstawanie z niej. Na toaletę zakłada się specjalną nakładkę podwyższającą, aby zabezpieczyć kończynę przed nadmiernym zgięciem. Wannę i prysznic wyposaża się w siedziska oraz maty antypoślizgowe (Kamińska 2010; Pozowski 2011).

3. Podsumowanie

W przypadku silnych dolegliwości bólowych stawu biodrowego uniemożliwiających pacjentowi normalne funkcjonowanie zabieg endoprotezoplastyki staje się koniecznością. Chęć współpracy z zespołem terapeutycznym i motywacja ze strony pacjenta jest niezwykle ważna w momencie podjęcia decyzji o zabiegu. Wcześniej rozpoczęta i odpowiednio prowadzona fizjoterapia przedoperacyjna przyspieszy powrót do pełnej lub możliwej do osiągnięcia sprawności fizycznej pacjenta po zabiegu. W tym okresie niezwykle istotna jest edukacja pacjenta, bowiem powinien on być świadomy ryzyka i konsekwencji wynikających z operacji. Po operacji nie należy dopuścić do wystąpienia powikłań pooperacyjnych, toteż w tym czasie pacjent powinien wykonywać ćwiczenia przeciwzakrzepowe i oddechowe. Ponadto, aby wrócić do pełnej lub możliwej do osiągnięcia sprawności fizycznej, pacjent powinien wykonywać nie tylko ćwiczenia wzmacniające siłę mięśniową okolicy operowanego stawu, ale także mięśnie kończyn górnych i dolnych jako przygotowanie do wczesnej pionizacji i reedukacji chodu o kulach lub z balkonikiem. Należy jednak podkreślić, że do każdego pacjenta należy podejść indywidualnie, uwzględniając przy tworzeniu programu fizjoterapeutycznego wszystkie indywidualne wskazania i przeciwwskazania. Aby nie dopuścić do zwknięcia endoprotezy pacjent musi być świadomy ograniczeń niebezpiecznych ruchów. Warto także omówić z pacjentem konieczność odpowiedniego zaadaptowania mieszkania. Należy także zachęcać pacjenta do stopniowego zwiększania aktywności fizycznej w warunkach pozaszpitalnych, a także do regularnej kontroli masy ciała. Zastosowanie się do powyższych zaleceń zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań takich jak obłuzowanie endoprotezy i znacznie wydłuża czas jej prawidłowego funkcjonowania (Cwanek 2006; Gromek i Rosiński 2011; Ridan i in. 2013; Lesiewicz i in. 2013).

4. Literatura

- Coote A, Halsam P (2007) Ortopedia i reumatologia. Elsevier Urban & Partner, s. 53, 108, 113, 153.
- Cwanek J (2006) Wpływ nadwagi ciała pacjentów na trwałość protezoplastyk Wellera. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja, 3(6): 329–334.
- Demczyszak I, Wrzosek Z, Żukowska U, Milko D (2012) Ocena efektów usprawniania chorych po endoprotezoplastyce stawu biodrowego. Kwartalnik Ortopedyczny, 2: 169–175.
- Gromek D, Rosiński M (2011) Program rehabilitacji pacjenta po zabiegu endoprotezoplastyki całkowitej bezcementowej stawu biodrowego. Praktyczna fizjoterapia i rehabilitacja, 7 -8 (19): 8-15
- Jung L, (2009) Leczenie patologii stawu biodrowego z użyciem endoprotez – wskazania, ograniczenia metody. Wyd. 3. Przegląd Medyczny Centrum Kompleksowej Rehabilitacji, s. 10–11.
- Kaczor R, Łyp M, Cabak A, Zdrodowska A (2007) Zastosowanie ćwiczeń w wodzie w rehabilitacji pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu biodrowego. Fizjoterapia Polska, 2(4): 155–164.
- Kamińska E (2010) Zwyrodnienie stawu biodrowego. Diagnostyka, leczenie i profilaktyka. Część 2. Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja, 2: 34–38.
- Kumorek M (2011) Rehabilitacja po endoprotezoplastyce stawu biodrowego. Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja, 11: 52–55.
- Lesiewicz MM, Lupa M, Pozowski A, Wiak R (2013) Przygotowanie pacjenta z endoprotezą stawu biodrowego do aktywności sportowej. Nowa Medycyna, 2: 78 – 82

- Pisula-Lewandowska A (2010) Krioterapia w praktyce. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja*, 10: 20–25
- Pisula-Lewandowska A (2012) Zastosowanie fizykoterapii w artrozie stawu biodrowego. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja*, 4: 10–15.
- Pozowski A (2011) Alloplastyka stawu biodrowego. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław.
- Ridan T, Ogrodzka K, Klis A (2013) Postępowanie rehabilitacyjne po endoprotezoplastyce stawu biodrowego. *Praktyczna fizjoterapia i rehabilitacja*, 43: 6-22
- Starowicz A, Szwarczyk W, Wilk M, Franczuk B (2005) Ocena jakości życia u pacjentów po operacji wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego. *Fizjoterapia Polska*, 5(3): 313–322
- Sztuce S (2012) Doskonalenie umiejętności chodu u pacjentów z dysfunkcjami stawu biodrowego. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja*, 7–8: 70–74
- Taborska A (2011) Kapoplastyka stawu biodrowego – postępowanie fizjoterapeutyczne. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja*, 2: 31–35
- Taradaj J (2006) Elektroterapia w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów. *Rehabilitacja w Praktyce*, 1: 20–26
- Woldańska – Okońska M (2009) Pola magnetyczne niskiej częstotliwości – zastosowanie w praktyce. *Rehabilitacja w Praktyce*, 2: 29–31
- Żabówka M (2010) Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych – rola fizjoterapii w zapobieganiu leczeniu operacyjnemu. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja*, 12: 43–48
- Żabówka M (2010) Endoprotezoplastyka stawu biodrowego – przykładowe możliwości fizjoterapii przed- i pooperacyjnej. *Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja*, 10 (10): 61–63.

20. Zasady postępowania fizjoterapeutycznego we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce stawu kolanowego

Principles of physiotherapeutic treatment in the early postoperative period after knee arthroplasty

Maciej Kochman⁽¹⁾, Mirosław Jabłoński⁽²⁾,

⁽¹⁾ Doktorant w Katedrze i Klinice Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. med. Mirosław Jabłoński

Kochman Maciej: maciejkochman@hotmail.com

Słowa kluczowe: rehabilitacja, alloplastyka, zmiany zwyrodnieniowe, gonartroza,

Streszczenie

Endoprotezoplastykę stawu kolanowego przeprowadza się najczęściej na skutek powstałych zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych w stawie. Jest operacją, która polega na usunięciu zniszczonych powierzchni stawowych i zastąpieniu ich sztucznymi elementami stawu, czyli endoprotezą. Decyzję o wykonaniu zabiegu podejmuje się w oparciu o stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych, dolegliwości bólowe pacjenta czy w przypadku, gdy leczenie zachowawcze okazuje się niewystarczające.

W okresie przedoperacyjnym fizjoterapeuta powinien przygotować pacjenta do zabiegu, a także omówić mu program fizjoterapeutyczny, który będzie wykonywał po zabiegu. Pacjent powinien zostać nauczony i poinstruowany, jak należy wykonywać ćwiczenia po zabiegu. Przed operacją należy wzmocnić mięśnie okolicy stawu, utrzymać maksymalny, bezbolesny zakres ruchomości w stawie oraz rozluźnić tkanki miękkie otaczające operowany staw. W okresie poprzedzającym operację fizjoterapeuta powinien nauczyć pacjenta odciążania stawu kolanowego za pomocą kul oraz prawidłowego chodu o kulach i/lub z balkonikiem.

W pierwszych dobach po zabiegu alloplastyki fizjoterapeuta powinien zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Pacjentowi zaleca się ćwiczenia oddechowe i przeciwzkrzepowe. Pacjent powinien również ćwiczyć z wykorzystaniem szyny z napędem elektrycznym do ćwiczeń (CPM), która bierne wykonuje ruch w operowanym stawie. W okresie około dwu tygodni powinno się osiągnąć bierne zgięcie do 90 stopni oraz pełny wyprost w stawie kolanowym. W zależności od stanu ogólnego pacjenta w pierwszych dobach od zabiegu powinno wprowadzać się pierwsze próby chodzenia z odciążeniem operowanej kończyny. W miarę ustępowania dolegliwości bólowych i możliwości pacjenta zaleca się wykonywanie ćwiczeń wzmacniających i zwiększających zakres ruchomości kolana. Poleca się pacjentowi wydłużanie spacerów po płaskim podłożu oraz jazdę na cykloergometrze.

Powrót do funkcjonalnej sprawności następuje zwykle po około 12 tygodniach. W przypadku ustąpienia dolegliwości bólowych i odzyskania kontroli nerwowo – mięśniowej stawu możliwy jest powrót do codziennych aktywności, a także prowadzenia samochodu. Należy jednak poinformować pacjenta, że pomimo wykonywania czynności dnia codziennego nie należy przeciążać operowanej kończyny, narażać jej na zbędne wstrząsy, a także wykonywać forsownych i obszernych ruchów, jakie mogą wystąpić w przypadku klękania, kucania lub siedzenia ze skrzyżowanymi nogami.

1. Wstęp

Gonartroza, czyli choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego stanowi jedną z głównych przyczyn dolegliwości bólowych, a także ograniczenia aktywności i sprawności fizycznej osób po 60 rż. Szacuje się, że choroba zwyrodnieniowa występuje u 12% ludności Europy i Stanów Zjednoczonych, a w przypadku osób po 65 rż. dotyczy około 60% populacji. Wielu autorów wskazuje, że koszty leczenia choroby zwyrodnieniowej kolan w Polsce i na świecie są wysokie, a co więcej mają tendencje wzrostowe. W ramach obniżania kosztów leczenia zaleca się wcześniej

wprowadzoną wielokierunkową profilaktykę obejmującą m. in. fizjoterapię czy normalizację masy ciała (Pop i in. 2007; Pop i in. 2007; Williamson et al. 2007).

Endoprotezoplastyka stawu kolanowego (ang. knee arthroplasty, knee replacement) to operacja, która polega na usunięciu zniszczonych powierzchni stawowych i zastąpieniu ich sztucznymi elementami stawu, czyli endoprotezą. Jest standardową operacją u pacjentów z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi kolana. W połączeniu z odpowiednio dostosowaną fizjoterapią, zabieg ten zmniejsza dolegliwości bólowe, przywraca funkcję stawu kolanowego, a także możliwości lokomocyjne pacjenta (Williamson et al. 2007).

Endoproteza składa się z elementów metalowych, które zastępują dalszą część kości udowej i bliższą część kości piszczelowej. Pomiędzy tymi elementami znajduje się wkładka, która wykonana jest zwykle z tworzywa sztucznego. Implanty używane w alloplastyce stawu kolanowego wykonane są z materiałów obojętnych dla organizmu człowieka, zatem nie powodują reakcji obronnych organizmu na ciało obce. W zależności od stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych w stawie kolanowym, wieku pacjenta i jego stanu zdrowia dobiera się odpowiedni rodzaj endoprotezy oraz technikę operacyjną (Williamson et al. 2007).

2. Opis zagadnienia

Wskazania do endoprotezoplastyki stawu kolanowego

W zaawansowanym stadium gonartrozy leczeniem z wyboru jest endoprotezoplastyka (alloplastyka) stawu kolanowego. Zabieg wymiany stawu kolanowego przeprowadza się w przypadku:

- zaawansowanej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego,
- znacznych dolegliwości bólowych, które utrudniają pacjentowi codzienne funkcjonowanie jak np. lokomocję, pracę zawodową czy samoobsługę,
- gdy leczenie zachowawcze (m. in. farmako- i fizjoterapia) okazało się nieskuteczne lub niewystarczające
- starszego wieku lub u osób z niskim poziomem aktywności fizycznej
- znacznych zniekształceń stawu kolanowego (McDonald et al. 2004; Williamson et al. 2007).

Przeciwwskazania do endoprotezoplastyki stawu kolanowego

Pomimo wielu wskazań należy pamiętać, że zabieg alloplastyki nie może być wykonywany u wszystkich chorych. Zabiegu nie powinno się wykonywać w przypadku:

- ciężkiego stanu ogólnego pacjenta
- czynnych ognisk infekcji, również tych niezlokalizowanych w obrębie stawu kolanowego
- choroby zakrzepowo – zatorowej
- występowania znacznych żyłaków w obrębie kończyn dolnych
- zaawansowanej osteoporozy i niskiej jakości tkanki kostnej
- młodego wieku pacjenta – w przypadku młodych osób istnieje ryzyko, że żywotność protezy będzie zbyt niska, wobec czego prawdopodobnie zabieg będzie należało wykonać ponownie (McDonald et al. 2004; Williamson et al. 2007).

Powikłania pooperacyjne

Zabieg alloplastyki jest skomplikowany, wobec czego ryzyko wystąpienia powikłań jest stosunkowo wysokie. Po operacji należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zakażenia okolicy operowanej stawu. W niektórych przypadkach dochodzi również do zwichnięć lub obluzowań endoprotezy. Zwichnięcie może być spowodowane przemieszczeniem elementów endoprotezy, co uniemożliwia jej prawidłowe funkcjonowanie. Obluzowanie protezy może być wynikiem spadku jakości tkanki kostnej w okolicy stawu spowodowanym zaburzoną rozkładem sił działających przez dłuższy czas na kość. Kolejnym poważnym powikłaniem w przypadku alloplastyki stawu kolanowego może być artrofibroza, która polega na rozroście tkanki łącznej powodując ograniczenie

ruchomości stawu kolanowego. W takim przypadku polecana jest wcześniej wprowadzona fizjoterapia. Innymi powikłaniami mogą być złamania okołoprotezowe, zmniejszenie zakresu ruchomości stawu, uszkodzenie naczyń i nerwów, a także żylna choroba zakrzepowo – zatorowa (Jones et al. 2011).

Fizjoterapia w okresie przedoperacyjnym

Powrót do maksymalnej sprawności chorego po zabiegu uzależniony jest od wielu czynników występujących przed, w trakcie i po operacji. Głównym czynnikiem jest odpowiednie i skuteczne postępowanie usprawniające (Jaźwa i in. 2007).

Okres przed operacją należy wykorzystać na przygotowanie pacjenta do zabiegu, wyjaśnienie pacjentowi przebiegu operacji, sposobu wymiany stawu, a także omówienie programu fizjoterapeutycznego, który będzie przeprowadzany po zabiegu. W tym okresie należy poinformować pacjenta o możliwych powikłaniach oraz konsekwencjach zabiegu. Pacjent powinien zostać nauczony i poinstruowany, jak należy wykonywać ćwiczenia po endoprotezoplastyce. Fizjoterapeuta powinien również kompleksowo zbadać pacjenta pod kątem jego aktywności fizycznej, wydolności, siły mięśniowej, jak również zakresu ruchomości. Przed zabiegiem należy wzmocnić mięśnie okolicy operowanego stawu, utrzymać maksymalny, bezbolesny zakres ruchomości w stawie oraz rozluźnić tkanki miękkie otaczające operowany staw. Należy pamiętać, że dobry poziom kondycji fizycznej i ogólny dobry stan zdrowia pacjenta zmniejszają ryzyko powikłań pooperacyjnych. Program fizjoterapeutyczny powinno się dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, zmieniając liczbę serii, powtórzeń i obciążenia w celu zaangażowania możliwie wszystkich partii mięśniowych stawu. W okresie poprzedzającym operację fizjoterapeuta powinien nauczyć pacjenta odciążania stawu kolanowego za pomocą kul oraz prawidłowego chodu o kulach lub z balkonikiem (Jones et al. 2011; McDonald et al. 2004). Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego zaburza także postawę ciała, co również należy uwzględnić w planowaniu fizjoterapii po zabiegu alloplastyki (Kuźdżał i in. 2012).

Fizjoterapia we wczesnym okresie pooperacyjnym

W tym okresie niezwykle ważna jest profilaktyka powikłań pooperacyjnych. Pacjentowi podaje się profilaktycznie środki zapobiegające zakrzepicy, leki przeciwbólowe oraz antybiotyki. Fizjoterapeuta powinien rozpocząć fizjoterapię od ćwiczeń oddechowych, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia niedodmy i zapalenia płuc, a także od ćwiczeń przeciwzakrzepowych polegających na wykonywaniu krążeń oraz zgięć i wyprostów w stawach skokowych mających na celu usprawnienie tzw. pompy mięśniowej umożliwiającej odpływ krwi żyłnej z kończyn dolnych (Jones et al. 2011).

W pierwszej dobie po zabiegu pacjent powinien ćwiczyć z wykorzystaniem szyny CPM, która bierne wykonuje ruch w operowanym stawie. W tym okresie powinno się osiągnąć bierne zgięcie do 90 stopni oraz pełny wyprost w stawie kolanowym. W zależności od stanu ogólnego pacjenta w pierwszych dobach od zabiegu powinno wprowadzać się pierwsze próby chodzenia z odciążeniem operowanej kończyny. We wczesnym okresie po operacji, pacjent powinien poruszać się o kulach, jak też wykonywać ćwiczenia czynne we wszystkich stawach kończyn dolnych. Pomimo bólu, nie powinien zaniechać aktywności fizycznej (jeżeli doszło do nagłego nasilenia się dolegliwości bólowych operowanego stawu, pojawiła się gorączka, zaczerwienienie lub wysięk z rany należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym). W tym okresie w razie potrzeby powinno się również stosować zasadę PRICE MM (ang. Protection – ochrona, Rest – odpoczynek, Ice – lód, Compression – ucisk, Elevation – uniesienie Medication – leki przeciwbólowe, Modalities – zabiegi fizykalne). Jest to specjalnie opracowana zasada mająca za zadanie działanie przeciwbólowe, przeciwobrzękowe i przeciwzapalne (Denis et al. 2006; Minns Lowe et al. 2007).

W procesie usprawniania po operacji dużą rolę odgrywa trening siły mięśniowej. Należy pamiętać o ćwiczeniach mięśnia czworogłowego uda ze względu na szybki zanik jego masy, a także ze względu na rolę, jaką ten mięsień odgrywa w stabilizacji dynamicznej kolana. Należy także wykonywać ćwiczenia innych grup mięśniowych, głównie tylnej grupy uda, łydki i pośladków (Kauppila et al 2010; Stevens et al. 2003).

W tym okresie fizjoterapeuta powinien również edukować pacjenta w zakresie samodzielnej zmiany pozycji z leżenia do siadu i pozycji stojącej. Powinien także poinstruować pacjenta, jak bezpiecznie skorzystać z toalety i łazienki. W ramach terapii powinna być uwzględniona wizyta w domu pacjenta celem doradzenia mu, jak zaopatrzyć mieszkanie w uchwyty, maty antypoślizgowe itp. w zależności od stanu funkcjonalnego i możliwości pacjenta, tak aby ułatwić mu typowe czynności wykonywane w domu jak mycie się, ubieranie, korzystanie z toalety. Pod koniec tego okresu pacjentowi zaleca się regularne spacerowanie po równym i twardym podłożu, a także jazdę na cykloergometrze (rower stacjonarny), które wzmacniają siłę mięśni, zwiększają ruchomość stawu, czucie głębokie oraz koordynację nerwowo – mięśniową (Kauppila et al 2010; Mahomed et al. 2008).

Fizjoterapia w późnym okresie pooperacyjnym

Powrót do sprawności zajmuje większości pacjentów około 3 miesiące. W późnym okresie pooperacyjnym pacjent powinien kontynuować ćwiczenia z okresu wczesnego pooperacyjnego. Ponadto program fizjoterapeutyczny uzupełnia się o ćwiczenia wzmacniające siłę mięśniową kończyn dolnych oraz zwiększające bezbolesny zakres ruchu. Fizjoterapeuta powinien nauczyć pacjenta wchodzenia z kulami po schodach i chodzenia po nierównym podłożu. W tym okresie fizjoterapeuta powinien także uczyć pacjenta poruszania się po płaskim podłożu bez kul. Pacjent powinien również umieć przenosić ciężar ciała na nogę operowaną, wprowadza się ćwiczenia równoważne i stanie na operowanej kończynie (Mahomed et al. 2008). W tym okresie można rozpocząć ćwiczenia rozciągające, kładąc nacisk na mięśnie kulszowo-goleniowe. W przypadku przykurczu stawu kolanowego należy wykonać poizometryczną relaksację mięśni. Należy wspomnieć, że pomimo powodzenia zabiegu, niektórzy pacjenci nie odzyskują odpowiedniego zakresu ruchomości w stawie kolanowym. Na ograniczenie zakresu ruchu po zabiegu operacyjnym oprócz braku lub odpowiednio prowadzonej fizjoterapii mają także wpływ otyłość czy wcześniejsze zabiegi operacyjne przeprowadzane na stawie kolanowym.

W momencie uzyskania pełnej kontroli mięśniowej stawu i braku dolegliwości bólowych zaleca się pacjentowi powrót do wszystkich codziennych aktywności, takich jak prace domowe czy jazda samochodem. Istnieje również możliwość powrotu do uprawniania sportów o tzw. „niskim ryzyku”, jak np. pływanie, jazda na rowerze czy nordic walking (Rahmann et al. 2009). Nie zaleca się uprawiania sportów o „wysokim ryzyku”, jak bieganie, aerobik, piłka nożna. Pacjent powinien pamiętać, że w tym okresie nie należy przeciążać operowanej kończyny, nie narażać jej na wstrząsy, a także wykonywać forsownych i obszernych ruchów, jakie występują w przypadku klęknięcia, kucania lub siedzenia ze skrzyżowanymi nogami (Iyengar et al. 2007; Kauppila et al 2010; Minns Lowe et al. 2007; Moffet et al. 2004).

3. Podsumowanie

Postępowanie fizjoterapeutyczne jest podstawowym (obok zabiegu operacyjnego) etapem leczniczego usprawniania po zabiegu endoprotezoplastyki całkowitej stawu kolanowego. Wszczepienie endoprotezy i właściwa rehabilitacja poprawia jakość życia pacjentów, stwarza możliwości samoobsługi i często stwarza możliwości powrotu do pracy. Jest to proces ciągły i długofalowy. Program fizjoterapeutyczny powinien być realizowany przez doświadczony i interdyscyplinarny zespół i powinien wynikać ze współpracy z ośrodkiem wykonującym zabieg (Kauppila et al 2010).

Usprawnianie pacjentów po endoprotezoplastyce zależy od wielu czynników, a w trakcie leczenia powinno się go modyfikować i dostosowywać do aktualnych potrzeb i możliwości pacjenta. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że leczenie pooperacyjne przynosi dobre wyniki jedynie wówczas, gdy jest kompleksowe. Celem usprawniania jest jak najszybsze przywrócenie możliwie pełnej funkcji kolana, a także ogólnego stanu funkcjonalnego chorego. Wobec tego wczesnymi celami usprawniania po alloplastyce stawu kolanowego jest uzyskanie w pierwszych dobach po operacji pełnego wyprostowania i czynnego zgięcia do 90°, a także nauczenie pacjenta wykonywania podstawowych czynności jak np. samodzielne wstawanie z łóżka, siadanie i wstawanie z krzesła, korzystanie z toalety. Kolejnym celem usprawniania jest zwiększanie ruchomości, siły mięśniowej oraz wydolnej kontroli nerwowo – mięśniowej stawu oraz całej kończyny dolnej. Należy pamiętać, że fizjoterapia

powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta w zależności od tempa gojenia się rany, dolegliwości bólowych i ogólnego stanu zdrowia pacjenta (Jaźwa i in. 2007; Sosin i in. 2000; Iyengar et al. 2007; Kennedy et al. 2008; Minns Lowe et al. 2007; Moffet et al. 2004).

4. Piśmiennictwo

- Denis M, Moffet H, Caron F et al. (2006) Effectiveness of Continuous Passive Motion and Conventional Physical Therapy After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. *Physical Therapy*, 86(2): 174–185.
- Iyengar KP, Nadkarni JB, Ivanovic N, et al. (2007) Targeted early rehabilitation at home after total hip and knee joint replacement: does it work? *Disability and Rehabilitation*, 29: 495–502.
- Jaźwa P, Snela S, Kwolek A, Bielecki A (2007) Ocena funkcji kolana we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce stawu i usprawnianiu pooperacyjnym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*, 2: 142–14.
- Jones S, Alnaib M, Kokkinakis M, et al. (2011) Pre-operative patient education reduces length of stay after knee joint arthroplasty. *Annals The Royal College of Surgeons of England*, 93(1): 71–75.
- Kauppila A, Kyllönen E, Ohtonen P et al (2010) Multidisciplinary rehabilitation after primary total knee arthroplasty: a randomized controlled study of its effects on functional capacity and quality of life. *Clinical Rehabilitation*, 24(5):398-411.
- Kennedy D, Stratford P, Riddle D (2008) Assessing Recovery and Establishing Prognosis Following Total Knee Arthroplasty. *Physical Therapy*, 88(1): 22-32.
- Kuźdzał A, Jaźwa P, Trojan G, Szeliga E (2012) Zaburzenia posturalne u pacjentów z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. *Young Sport Science of Ukraine*, 3: 121 – 128.
- Mahomed NN, Davis A, Hawker G et al. (2008) Inpatient Compared with Home-Based Rehabilitation Following Primary Unilateral Total Hip or Knee Replacement: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 90(8): 1673-1680.
- Mahomed NN, Koo Seen Lin MJ, Levesque J et al. (2000) Determinants and outcomes of inpatient versus home based rehabilitation following elective hip and knee replacement. *The Journal of Rheumatology*, 27(7): 1753-1758.
- Majewska J, Szczepanik M, Jabłoński J i in. (2016) Ocena stanu funkcjonalnego pacjentów przed- i 6 miesięcy po wymianie stawu kolanowego. *Medical Review*, 14 (1): 61–74.
- McDonald S, Hetrick SE, Green S (2004) Pre-operative education for hip or knee replacement. *Cochrane Database Systematic Review*, (1): CD003526.
- Minns Lowe CJ, Barker KL, Dewey M et al. (2007) Effectiveness of physiotherapy exercise after knee arthroplasty for osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 335:812.
- Moffet H, Collet JP, Shapiro SH, et al. (2004) Effectiveness of intensive rehabilitation on functional ability and quality of life after first total knee arthroplasty: A single-blind randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(4):546-556.
- Naylor J, Harmer A, Fransen M et al. (2006) Status of physiotherapy rehabilitation after total knee replacement in Australia. *Physiotherapy Research International*, 11(1): 35 – 47.
- Pop T, Hamerla K, Przysada G (2007) Czynniki wpływające na redukcję bólu u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*, 4: 335 – 345.
- Pop T, Szczygielska D, Druźbicki M, Zajkiewicz K (2007) Epidemiologia i koszty leczenia zachowawczego chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych i kolanowych. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, 9(4): 405- 412.
- Rahmann AE, Brauer SG, Nitz JC (2009) A Specific Inpatient Aquatic Physiotherapy Program Improves Strength After Total Hip or Knee Replacement Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(5): 745-755.

- Sosin P, Dutka J, Stabach M (2000) Porównanie wczesnych wyników kinezyterapii z zastosowaniem ciągłego ruchu biernego i bez jego zastosowania w usprawnianiu chorych po całkowitej alloplastyce stawu kolanowego. *Chirurgia Narządu Ruchu Ortopedia Polska*, 65: 47.
- Stevens JE, Mizner R, Snyder-Mackler L (2003) Quadriceps strength and volitional activation before and after total knee arthroplasty for osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 21(5): 775 – 779.
- Williamson L, Wyatt MR, Yein K et al. (2007) Severe knee osteoarthritis: a randomized controlled trial of acupuncture, physiotherapy (supervised exercise) and standard management for patients awaiting knee replacement. *Rheumatology*, 46(9): 1445–1449.

21. Zaburzenia widzenia w pierwotnych bólach głowy

Primary headache disorders and neuro-ophthalmologic manifestations

Adriana Mikus⁽¹⁾, Magdalena Ogórek⁽¹⁾, Aleksandra Pietruczuk⁽¹⁾, Magdalena Waszczuk⁽²⁾,
Katarzyna Stelmasiak- Kozłowska⁽¹⁾, Ewelina Szwedo-Brzozowska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4, w Lublinie,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Radiologii Zabiegowej i Diagnostyki Obrazowej Samodzielnego Publicznego Szpitala
Klinicznego Nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr n. med. Agnieszka Korchut

Adriana Mikus: mikusadriana@gmail.com

Streszczenie

Zaburzenia widzenia są istotnym objawem w chorobach neurologicznych, mogącym stanowić manifestacje różnych stanów klinicznych, od łagodnych po zagrażające życiu. Niejednokrotnie diagnostyka objawów z pogranicza neurologii i okulistyki stanowi niemałe wyzwanie dla klinicystów. Zaburzenia widzenia mogą wynikać zarówno z uszkodzenia drogi wzrokowej jak i z zaburzenia ruchomości gałek ocznych czy upośledzenia o charakterze optycznym. Ból głowy jest problemem powszechnym i w ciągu całego swojego życia odczuwa go około 90% populacji. Dokładne badanie neurologiczne, prawidłowo i szczegółowo zebrany wywiad oraz analiza objawów dodatkowych mają bardzo duże znaczenie diagnostyczne. W pracy przedstawiono charakterystykę i diagnostykę różnicową zaburzeń widzenia w pierwotnych bólach głowy.

1. Wstęp

W 2013r. Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. International Headache Society, IHS 3) ustaliła obowiązujący obecnie podział bólów głowy i kryteria ich rozpoznania. Na podstawie tej klasyfikacji wyróżniamy dwie główne grupy bólów głowy:

1. Pierwotny (samoistny) ból głowy - najczęstszy, o nieustalonej przyczynie, do którego możemy zaliczyć: a) napięciowy ból głowy, b) migrenę, c) trójdzielno-autonomiczne bóle głowy (ang. trigeminal autonomic cephalalgias – TAC): klastrowy ból głowy; napadową hemikranie, krótkotrwałe napady jednostronnego bólu głowy przypominającego nerwoból (ang. short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks, SUNCT); hemikranie ciągłą i prawdopodobny trójdzielno-autonomiczny ból głowy), d) inne pierwotne bóle głowy.

2. Wtórny (objawowy) ból głowy – jest to objaw pojawiający się w następstwie toczącego się procesu patologicznego w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i dotyczy on około 10% chorych; występuje w przebiegu m.in.: urazu głowy; zakażeń ogólnoustrojowych, procesu nowotworowego i zakażeń układu nerwowego.

Objawy neuro-okulistyczne dość często towarzyszą bólowi głowy i mogą one przyjmować różnorodne manifestacje. Niejednokrotnie wskazane jest wykonanie dodatkowej diagnostyki obrazowej celem wykluczenia stanów mogących doprowadzić do trwałego uszczerbku na zdrowiu lub nawet zagrożenia życia pacjenta.

2. Opis zagadnienia

Jednym z objawów, który w niektórych przypadkach towarzyszy bólowi głowy jest światłowstręt. Fotofobia to termin kliniczny, który może obejmować trzy różne zjawiska: nienormalną wrażliwość na światło, dyskomfort oczny oraz zaostrzenie bólu głowy wywołane światłem. Fotofobia jest opisywana przez 66% -88% osób z migreną. Trzy czwarte pacjentów z aurą migrenową zgłasza światło jako najczęstszy czynnik wyzwalający i nasilający migrenę, a osoby dotknięte chorobą, podczas ataku zazwyczaj uciekają w ciemne miejsce. Fotofobia może również zakłócać prawidłową percepcję wzrokową i barwną. Obecność jednostronnej fotofobii może być

klinicznie użyteczna w diagnostyce różnicowej pierwotnych bólów głowy. Światłowstręt prawie zawsze jest obustronny u pacjentów z migreną (tylko 4% pacjentów z migreną epizodyczną doświadcza tego objawu jednostronnie), podczas gdy 80% osób z epizodycznym klasterowym bólem głowy (ang. Cluster Headache, CH) i 55% osób z hemikranią ciągłą (ang. Hemicrania continua, HC) ma jednostronne objawy (Noseda, Burstein 2011).

Inną grupę zaburzeń widzenia, które mogą towarzyszyć bólowi głowy stanowią błyski w oku. Są to wrażenia wzrokowe mogące powstać zarówno w gałce ocznej jak i w układzie nerwowym w wyniku pobudzenia siatkówki, nerwu wzrokowego lub struktur ośrodkowych przez bodźce innego typu niż światło. Błyski mogą występować w migrenowym bólu głowy z aurą wzrokową lub aurze migrenowej bez bólu głowy, przyjmują wówczas postać tzw. iluzji fortyfikacyjnych (teichopsji). Swój kształtem przypominają zygzakowate zarysy fortyfikacji, mogące się rozszerzać i przesuwać okrężnie w polu widzenia. Należy pamiętać, że przyczynami błysków mogą być także stany chorobowe związane z odwarstwieniem siatkówki lub zaburzeniami krążenia w tylnym rejonie unaczynienia mózgu. Dlatego zawsze należy zebrać dokładny wywiad i przeprowadzić diagnostykę różnicową. Dodatkowo możemy wyróżnić m.in. fotopsje, które powstają na skutek mechanicznego pociągania siatkówki przez przylegające do niej ciało szkliste. Czasami w wyniku tego procesu dochodzi do przedarcia i odwarstwienia siatkówki, które objawia się nagłym wystąpieniem w polu widzenia ciemnych kropek (przy przerwaniu naczynia krwionośnego w siatkówce i krwawieniu) lub ciemnej zasłony, prowadzącej do całkowitej utraty wzroku (gdy odwarstwienie obejmie płamkę). Innym rodzajem błysków są fosfeny (zjawiska entoptyczne) wywołane przez mechaniczne uciskanie gałki ocznej (jest to tzw. fenomen oczno-palcowy) lub przez szybkie ruchy gałki ocznej (tzw. fosfeny Flicka). Niekiedy są one wynikiem zmian chorobowych, takich jak: zaburzenia ukrwienia, zawał płata potylicznego mózgu czy niewydolność w układzie kręgowo-podstawnym. Mogą je również wywołać: działania niepożądane niektórych leków, pole elektromagnetyczne, substancje psychoaktywne oraz nadmierna wentylacja płuc (hiperwentylacja).

Objawy autonomiczne przywspółczulne oraz współczulne charakterystyczne są dla trójdzielno-autonomicznych bólów głowy. Łzawienia i nastrzyknięcie spojówki są najczęstszymi objawami autonomicznymi, dodatkowo mogą występować: wyciek wodnistej wydzieliny i uczucie zatkania nosa oraz rzadziej spotykane opadanie powieki i zwężenie źrenicy. Objawy te mają charakter przemijający, trwają tylko przez czas ataku, z wyjątkiem częściowego, pozazwojowego zespołu Hornera, występującego sporadycznie u pacjentów z klasterowym bólem głowy.

Kolejnym objawem, który może występować z bólem głowy jest dwojenie. Diplopia stanowi niezwykle rzadką cechę pierwotnych bólów głowy, a jej obecność wymusza wykluczenie wtórnych przyczyn poprzez obrazowanie mózgu i naczyń oraz analizę płynu mózgowo-rdzeniowego. Kiedy dwojenie towarzyszy objawom migreny, jest ona czasami diagnozowana jako "migrena okoporaźna" (która jest w rzeczywistości rzadką postacią nerwobólu wg drugiego wydania Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders; ICHD-2)). Oftalmopatia może trwać od kilku dni do kilku miesięcy, zwykle przebiega ze spontaniczną remisją. Badania tomografii komputerowej emisji pojedynczego fotonu podczas ataków migreny z towarzyszącą oftalmoplegią, wykazały odwracalne zmniejszenie regionalnego przepływu krwi mózgowej w ipsilateralnym wzgórzu (Shin i in. 2002). Odkrycia te sugerują, że odwracalne niedokrwienie na obszarach perforujących gałęzi tylnej tętnicy mózgowej może towarzyszyć migrenie okoporaźnej jak i mieć pewien związek z cechami klinicznymi. Podwójne widzenie zostało opisane również u kilku pacjentów z klasterowym bólem głowy i może być związane z kompresją nerwu okoruchowego lub odwodzącego przez zmiany zapalne i poszerzone naczynia, które występują w zatoce jamistej podczas ataków bólu. Należy jednak pamiętać, że w trójdzielno-autonomicznych bólach głowy dwojenie stanowi rzadki wyjątek, a nie regułę (Mark i in. 1998).

Halucynacje wzrokowe występują w kilku stanach neurologicznych, a migrena jest jedną z częstszych przyczyn prostych halucynacji wzrokowych. Doświadczenie zatrzymania wizualnego obrazu obiektów pozostających w polu widzenia po tym, jak pacjent odwrócił wzrok, jest znane jako palinopsia (z języka greckiego: palin- ponownie i opis- wizja). Aby zbadać częstość występowania palinopsji u pacjentów z migreną Belcastro i wsp. Przeprowadzili u 118 pacjentów z migreną ustrukturyzowane wywiady. Palinopsja wystąpiła u około 10% pacjentów z migreną i była

obserwowana częściej w migrenie z aurą niż w migrenie bez aury (Belcastro i in. 2011). Wizualna perseweracja składała się z rzeczywistych obiektów lub wzorów, które znajdowały się w obwodowym polu widzenia po odwróceniu oczu, a było to mało prawdopodobne, aby wiązały się z początkiem ataków migreny lub aury. Mechanizmy palinopsji pozostają niepewne. Objawy zbiorczo określane jako palinopsja są związane z dysfunkcją „układów współrzędnych” płata ciemieniowego. Dane uzyskane z obrazowania metodą rezonansu magnetycznego pokazały, że początek palinopsji ma związek z aktywacją regionu potyliczno-skroniowego niedominującej półkuli. Inne najczęstsze przyczyny tych zaburzeń to: napady częściowe, zmiany obrzękowe mózgu przylegające do obszarów uszkodzenia korowego lub halucynacja w przypadkach utraty wzroku.

Metamorfosje są to zaburzenia postrzegania wzrokowego przedmiotów lub osób ograniczone do jednego aspektu, tak że widziany obiekt jest nadal rozpoznawalny, ale ma właściwości odmienne od rzeczywistych. Są one spowodowane zaburzeniami percepcji realnych przedmiotów, co powoduje ich błędną interpretację przez mózg. Zaburzenia te nie zawsze wiążą się z istnieniem patologii, czasem są formą złudzenia optycznego. Do charakterystycznych zniekształceń obrazu związanych z migreną należą makropsje lub mikropsje, perseweracje wzrokowe (palinopsje) i pojawianie się obrazów zwielokrotnionych (poliopia pochodzenia ośrodkowego). Pomimo nieobecności wyraźnego ubytku pola widzenia chory może postrzegać obraz jako nieostry w całości (co przypomina widzenie przez warstwę wody), a postrzegane przedmioty mogą się mienić (jak warstwy gorącego powietrza w tropikach) lub obracać. Postrzeganie części ciała jako zniekształconych opisano w zespole Alicji w Krainie Czarów występującym częściej u młodszych chorych z aurą migrenową (Evans i Rolak 2004). Nazwa choroby powstała w wyniku skojarzenia z bajkową historią opisaną w książce Lewisa Carolla. Zespół ten może się objawiać w różnorodny sposób, przede wszystkim rano po przebudzeniu bądź w środku nocy. Punktem łączącym wszystkie objawy są zaburzenia postrzegania, spowodowane nieprawidłowością przetwarzania bodźców wizualnych. Do najczęstszych objawów, których występowanie relacjonują pacjenci, należą zaburzenia: postrzegania wzrokowego (obiekty zdają się znajdować bliżej lub dalej, wydają się na większe lub mniejsze, niż są w rzeczywistości), postrzegania własnego ciała (jego części wydają się większe lub mniejsze niż w rzeczywistości), postrzegania tekstur, postrzegania czasu (wrażenie, że czas przyspiesza bądź zwalnia), równowagi (wrażenie utrzymywania pozycji pochyłej podczas stania w pionie), odbierania dźwięków (głosy zdają się pochodzić z daleka, mogą być głośne i natarczywe), emocjonalne (uczucie silnego lęku, wrażenie prześladowania). Zespół ten może występować m.in. w przebiegu: mononukleozy zakaźnej, padaczki, migreny, zatruc substancjami psychoaktywnymi, zmian organicznych w mózgu, schizofrenii oraz zespołu majaczeniowego z gorączką (Todd 1955; Asensio-Sanchez 2014).

3. Przegląd literatury

Migrena dotyka w populacji około 17% kobiet i 6% mężczyzn, charakteryzuje się nawracającymi atakami bólu głowy. Możemy wyróżnić pięć głównych kategorii migreny, z których dwie najważniejsze to migrena bez aury i migrena z aurą. Kryteria diagnostyczne migreny z aurą zawarto w tab. 1. Sam atak migreny można podzielić na cztery fazy: fazę prodromalną (prodrom), występującą w godzinach lub dniach przed bólem głowy; aurę czyli objawy neurologiczne, które zwykle poprzedzają ból głowy; fazę bólu głowy, obejmującą ból głowy i związane z nią objawy; i fazę postdromalną (postdrom). Żadna faza nie jest konieczna do postawienia diagnozy migreny, a większość pacjentów nie przechodzi wszystkich czterech faz. Aura migrenowa jest definiowana jako ogniskowe zaburzenie neurologiczne manifestujące się w postaci objawów wzrokowych, czuciowych lub motorycznych; występuje w około 20-30% migren (Cutrer i in. 1998). Najczęściej spotykana jest aura wzrokowa, która zazwyczaj rozwija się stopniowo i trwa nie dłużej niż 60 minut. Ból głowy towarzyszy aurze w 80% przypadków i zwykle rozpoczyna się w ciągu 60 minut od jej zakończenia.

Tab. 1. Migrena z aurą – kryteria diagnostyczne.

Kryteria diagnostyczne migreny z aurą:
<ul style="list-style-type: none"> • A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B–D • B. Aura przebiega bez niedowładu, a w jej skład wchodzi przynajmniej jeden z następujących objawów: <ol style="list-style-type: none"> 1. w pełni odwracalne zaburzenia widzenia obejmujące objawy „nadmiarowe” (np. migające światła, plamki lub linie) i(lub) objawy ubytkowe (np. zaniewidzenie) 2. w pełni odwracalne zaburzenia czucia obejmujące objawy „nadmiarowe” (np. uczucie mrowienia) i(lub) objawy ubytkowe (np. drętwienie) 3. w pełni odwracalne zaburzenia mowy • C. Co najmniej dwie z następujących cech: <ol style="list-style-type: none"> 1. jednoimienne zaburzenia widzenia i(lub) jednostronne zaburzenia czucia 2. co najmniej jeden z objawów aury rozwija się stopniowo w ciągu ≥ 5 min i(lub) różne objawy aury następują po sobie w ciągu ≥ 5 min 3. każdy objaw aury trwa ≥ 5 min i ≤ 60 min • D. Ból głowy spełniający kryteria B–D 1.1. Migreny bez aury rozpoczyna się w czasie aury lub w ciągu 60 min po jej ustąpieniu • E. Objawy nie są przypisywane innym zaburzeniom

Aura wzrokowa najczęściej opisywana jest jako migoczący mroczek (ang. scotoma scintillans) rozszerzający się w kształcie półksiężyca z jasną, migoczącą, poszarpaną krawędzią. Przyjmuje on kształt półkolisty lub przypominający literę C i otacza obszar ubytku w polu widzenia. Mroczki migoczące mogą być białe, szare lub wielokolorowe. Jedną z klasycznych postaci aury wzrokowej są teichopsje stanowiące widmo fortyfikacji, które może tworzyć wzór przypominający jodłę, rozprzestrzeniający się, aby objąć coraz większą część pola widzenia. Aura wzrokowa może przebiegać także w postaci plamistego ubytku w polu widzenia oraz różnych form niedowidzenia, z całkowitym zaniewidzeniem włącznie. W przebiegu aury mogą wystąpić także (częstsze u dzieci) wzrokowe zniekształcenia, takie jak wspomniane metamorfopsje. Objawy "pozytywne", takie jak fopsja (wrażenie nieregularnych błysków światła przed oczami) lub fosfina (proste przebłyski), są czasami poprzedzane "negatywnymi" objawami, związanymi z częściową utratą wzroku. Rzadziej pojawia się utrata widzenia barwnego w centralnej części pola widzenia (dyschromatopsja) i utrata zdolności rozpoznawania twarzy (prozopagnozja).

Migrenowa aura bez bólu głowy, może występować zarówno u starszych pacjentów z odległym wywiadem migreny, jak i u pacjentów, którzy również mają aurę z atakami migreny. Wykazano, że 44% pacjentów cierpiących na bóle głowy z towarzyszącą aurą doświadczyło aury bez bólu głowy w pewnym okresie życia. Różnicowanie tego łagodnego zaburzenia od przemijającego ataku niedokrwiennego i napadów z płata potylicznego może wymagać dodatkowych badań, zwłaszcza gdy: po raz pierwszy występuje po 40. roku życia a cechy negatywne (np. hemianopia) są dominującym obrazem klinicznym lub gdy aura ma nietypowy czas trwania (Fisher 1980).

Migrena siatkówkowa jest rzadkim wariantem migreny charakteryzującym się przynajmniej dwoma atakami w pełni odwracalnej jednoocznej utraty wzroku lub występowaniem poszarzenia obrazu, mroczków i migotań. Najczęściej występuje u kobiet między drugą a trzecią dekadą życia. Za przyczynę tego stanu przyjmuje się przemijające zaburzenia perfuzji w krążeniu ocznym. Istotne jest aby zawsze poszerzyć diagnostykę i wykluczyć inne przyczyny jednoocznej utraty wzroku Tab. 2 (Hupp i in. 1989). Należy pamiętać, że najczęstszą przyczyną przejściowego zaniewidzenia po 45. r.ż. jest niedokrwienie. Zaniewidzenie jednooczne jest wtedy skutkiem zaburzeń ukrwienia

w obszarze zaopatrywanym z tętnic szyjnych; zaniewidzenie obuoczne – skutek zaburzeń krążenia podstawno-kręgowego. Przejściowe jednooczne zaniewidzenie określa się mianem *amaurosis fugax*. Trwa ono kilka minut (rzadko dłużej), charakterystyczne jest występowanie szarej lub czarnej „zasłony”, która przesuwa się od obwodu do centrum pola widzenia a widzenie wraca do normy w ciągu 10–30 min.

Tab. 2. Najczęstsze przyczyny jednoocznych lub obuocznych zaburzeń widzenia.

Przyczyny przemijających zaburzeń widzenia
Jednooczne
Przemijająca ślepotą jednooczną (<i>amaurosis fugax</i>)
– mikrozatorowość siatkówki
Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
Druży tarczy nerwu wzrokowego
Wrodzony niedorozwój tarczy nerwu wzrokowego
Zaburzenia refrakcji – miopia
Pociąganie przez zrosty pomiędzy ciałem szklanym a siatkówką
Zapalenie ciała szklanego/siatkówki/nerwu wzrokowego
Koagulopatie
Zapalenie naczyń
Niedociśnienie w przebiegu zaburzeń rytmu serca
Niedociśnienie ortostatyczne
Niedokrwistość
Migrena oczna
Obuoczne
Migrena
Napad padaczkowy
Zmiana ekspansyjna okolicy potylicznej – guz lub malformacja tętniczo-żylna
Niedokrwienie płata potylicznego – zatorowe, zapalenie naczyń, upośledzenie przepływu

U części pacjentów można zaobserwować migrenę z jednostronnym rozszerzeniem źrenicy. Chociaż dokładny mechanizm tego zjawiska u tych pacjentów jest niejasny, uważa się, że jest to stan łagodny i związany z dysfunkcją zwojów rzęskowych.

Trwała aura wzrokowa bez zawału mózgu jest rzadkim, ale dobrze udokumentowanym stanem neurologicznym, częściej występującym u kobiet. Zgodnie z kryteriami ICHD-2 zaburzenie to definiowane jest przez utrzymywanie się aury migreny przez dłużej niż 1 tydzień bez radiograficznych objawów zawału mózgu. U chorych z uporczywą aurą wzrokową najczęściej można zaobserwować dwa wzorce objawów. Jeden nazywany jest „zaśnieżeniem obrazu” (*visual snow*), a drugi „zakłóceniami na ekranie telewizora” (*television static*). Tego typu symptomy mogą występować niestale, niektórzy chorzy zauważają je tylko przy odpowiednim oświetleniu lub w szczególnych okolicznościach. Na uporczywą wzrokową aurę migrenową najczęściej składają się dodatkowo zjawiska wzrokowe, są one halucynacjami wzrokowymi, upostaciowanymi (kształty lub figury) lub nie (światałka lub iskierki), rzadziej są one bardziej złożone (*metamorfopsja*, *palinopsja*). Nie u wszystkich chorych wywiad w kierunku migreny jest ewidentny, zaś u części rozpoznanie uporczywej aury wzrokowej migrenowej postawiono z powodu braku innej wyraźnej przyczyny. Przyczyna tego stanu nie jest ostatecznie wyjaśniona, przyjmuje się jednak, że może być związana z nieprawidłowym hamowaniem czynności neuronów korowych.

Ból klasterowy charakteryzuje się krótkimi atakami ściśle jednostronnego bólu głowy, który występuje w połączeniu z objawami autonomicznymi. Jest to stosunkowo rzadkie zaburzenie przeważnie dotyczące dorosłych mężczyzn. W przeciwieństwie do pulsującego bólu migrenowego, ból klasterowy jest opisywany jako ostry, wiercący, przeszywający, przekłuwający lub kłujący. Nasilenie bólu jest tak poważne, że zdarzają się przypadki pacjentów rozważających samobójstwo podczas ataków. Charakterystyczne jest umiejscowienie bólu, zazwyczaj jest jednostronny i obejmuje okolicę czołowo-nadczodołową lub skroniową, osiąga szczyt po 10-15 minutach, przeważnie trwa od 15 do 180 minut. Łzawienie i nastrzyknięcie spojówek są najczęstszymi objawami, po których następuje przekrwienie błony śluzowej nosa z/lub bez wycieku wodnistej wydzieliny. Około jedna trzecia pacjentów zgłasza opadanie powiek i zwężenie źrenicy. Należy zauważyć, że w przypadku migreny, pacjenci również mogą mieć objawy autonomiczne związane z atakiem. Jednakże, w przeciwieństwie do trójdzielno-autonomicznych bólów głowy, objawy vegetatywne są bardziej obustronne, nieograniczone do strony występowania bólu, mniej intensywne i występują zdecydowanie rzadziej. Badania wykazały, że ponad 20% pacjentów z CH może mieć aurę wzrokową, czuciową lub rzadziej przemijające objawy dysfagiczne (Rozen 2009).

Napadowa hemikrania (ang. Paroxysmal hemicrania , PH) to trójdzielno- autonomiczny ból głowy reagujący na indometacynę. Opisywany jest jako ostry, jednostronny, silny atak bólu, który powtarza się kilka razy dziennie, zazwyczaj z widocznymi objawami autonomicznymi. Ból w PH jest nawracający i krótkotrwały zwykle występuje w epizodach trwających 2-30 minut, co najmniej pięć razy dziennie. Maksymalny ból najczęściej koncentruje się w okolicy oczodołu, okolicy skroniowej oraz czołowej. Pacjenci charakteryzują go jako rozdzierający, silny, pulsujący. PH bardzo dobrze odpowiada na indometacynę. Efekt ten jest tak patognomiczny, że zawarto go w kryteriach diagnostycznych dla tego zaburzenia. Podobnie jak w przypadku innych TAC bólowi głowy towarzyszą: nastrzyknięcie spojówek, przekrwienie błony śluzowej nosa lub wyciek wydzieliny z nosa. Obrzęk powiek, opadanie powiek, zwężenie źrenicy i pocenie na twarzy są rzadziej zgłaszane. Zdarzają się obustronne objawy autonomiczne, nie są jednak częste. W niektórych atakach rzadko mogą występować mdłości, wymioty i fonofobia.

Aura została niejednokrotnie opisana w różnych TAC, w tym PH. Matharu i Goadsby opublikowali przypadek pourazowej przewlekłej, napadowej hemikranii z czuciową i motoryczną aurą, a Seidel i Wober opublikowali przypadek 17-letniego chłopca, u którego wystąpiły nawracające epizody wyizolowanej wizualnej aury, a następnie rzadko, reagujące na indometacynę napady bólu głowy przypominające PH. Należy zaznaczyć, że w tych przypadkach niższa dawka indometacyny prowadziła do zniesienia bólu głowy, a po zwiększeniu dawki indometacyny ustąpiły zarówno objawy aury jak i objawy vegetatywne (Matharu i Goadsby 2001; Seidel i Wober 2009). Obserwacja ta może sugerować zróżnicowaną zależność dawka-odpowiedź dla indometacyny i bólu głowy z aurą lub objawami vegetatywnymi. Migrenowa aura może być obecna w TAC i może reprezentować ekspresję genu podatności na aurę zamiast typowej biologii migreny.

SUNCT (ang. short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) to krótkotrwałe napady jednostronnego bólu głowy przypominającego neuralgię z przekrwieniem spojówki i łzawieniem. Kryteria rozpoznania wymagają wystąpienia co najmniej 20 napadów pojawiającego się bardzo często (3-200 razy dziennie) jednostronnego, przypominającego pchnięcie nożem lub pulsującego bólu głowy. Ból powinien być umiejscowiony w oczodole, ponad oczodołem lub w okolicy skroni i trwać 5-240 s. Zazwyczaj towarzyszą mu przekrwienie spojówki i łzawienie po tej samej stronie. SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features) to krótkotrwałe napady jednostronnego bólu o charakterze neuralgii z objawami autonomicznymi, bardzo rzadko spotykane, ale ujęte w najnowszej klasyfikacji. SUNA, podobnie jak SUNCT, należy do trójdzielno-autonomicznych bólów głowy; napad trwa od 2 s do 10 min i zdarza się co najmniej raz w ciągu 30 minut. Ból zwykle określanym jest jako przeszywający, ostry, palący, kłujący, strzelający. Bólowi towarzyszą objawy autonomiczne takie jak w SUNCT oraz wyciek z nosa i obrzęk powiek (Goadsby i in. 2009). Ta rozległość objawów autonomicznych pomaga odróżnić SUNCT / SUNA od neuralgii nerwu trójdzielnego, gdzie objawy autonomiczne są całkowicie nieobecne.

Hemikrania ciągła to zaburzenie pierwotnego bólu głowy reagujące na indometacynę, charakteryzujące się codziennym i ciągłym, ściśle jednostronnym bólem głowy z cechami autonomicznymi. Podobnie jak w przypadku PH, występuje znakomita odpowiedź na terapeutyczne dawki indometacyny. Ból w HC jest ciągły, umiarkowany do ciężkiego i jednostronny, o różnej intensywności. Oprócz typowych objawów autonomicznych (opadanie powiek, miozis, łzawienie i potliwość), pacjenci z HC opisywali również objawy dyskomfortu w oku; wrażenie "ciała obcego" (określane jako uczucie "piasku w oku"). Peres i wsp. opublikowali cztery przypadki typowej aury wzrokowej, towarzyszące lub poprzedzające ataki HC (Peres i in. 2002).

4. Podsumowanie

Pierwotne bóle głowy takie jak migrena TAC i HC są związane z objawami neurologiczno-oftalmologicznymi, w tym: bólem orbitalnym, światłowstrętem, aurą wzrokową i cechami autonomicznymi. Kluczem do skutecznego leczenia tych zaburzeń jest dobrze postawiona diagnoza warunkowana poprzez zebranie dokładnego wywiadu, przeprowadzenie ogólnego badania fizykalnego, neurologicznego i oftalmologicznego. Specyficzne badania neuroobrazowe są wskazane, gdy prezentowane objawy są nietypowe. Farmakologiczne postępowanie jest wysoce zindywidualizowane i specyficzne dla rozpoznanego pierwotnego zaburzenia bólu głowy.

5. Literatura:

- Asensio-Sanchez VM (2014) Alice in Wonderland syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmolog.*89(2):77-78.
- Belcastro V, Cupini LM, Corbelli I, et al. (2011) Palinopsia in patients with migraine: a case-control study. *Cephalalgia* 31(9):999–1004.
- Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. (1998) Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 43(1):25–31.
- Evans RW, Rolak LA (2004) The Alice in Wonderland syndrome. *Headache.*44 (6): 624–625.
- Fisher CM, et al. (1980) Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 7(1):9–17.
- Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ, et al. (2001) SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia* 21:82-3.
- Hupp SL, Kline LB, Corbett JJ, et al. (1989) Visual disturbances of migraine. *Surv Ophthalmol* 33 (4): 221-36.
- Mark AS, Casselman J, Brown D, et al.(1998) Ophthalmoplegic migraine: reversible enhancement and thickening of the cisternal segment of the oculomotor nerve on contrast-enhanced MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(10):1887–1891.
- Matharu MJ, Goadsby PJ (2001) Post-traumatic chronic paroxysmal hemicrania (CPH) with aura. *Neurology.* 56(2):273–275.
- Nosedá R, Burstein R (2011) Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Curr Opin Neurol.* 24(3):197–202.
- Peres MF, Siow HC, Rozen TD (2002) Hemicrania continua with aura. *Cephalalgia* 22(3):246–248.
- Rozen TD, Fishman RS, et al. (2009) Results from the United States cluster headache survey. *Cephalalgia* 29(Suppl 1):43.
- Seidel S, Wober C (2009) Paroxysmal hemicrania with visual aura in a 17-year-old boy. *Headache* 49(4):607–609.
- Shin DJ, Kim JH, Kang SS (2002) Ophthalmoplegic migraine with reversible thalamic ischemia shown by brain SPECT. *Headache* 42(2):132–135.
- Studen M (1987/1988) Metamorfopsje wzrokowe. Wykłady z psychologii. *KU1L:*65-81.
- Stępień A. (2008) Bóle głowy. Patofizjologia, diagnostyka, leczenie. Warszawa: Medical Tribune Polska.
- Todd J (1955) The syndrome of Alice in Wonderland. *Canadian Medical Association Journal* 73(9):701.

22. Neuropatie obwodowe – podział, charakterystyka wybranych jednostek chorobowych i leczenie

Peripheral neuropathies- division, symptoms and treatment

Adriana Mikus⁽¹⁾, Magdalena Ogórek⁽¹⁾, Ewelina Szwedo-Brzozowska⁽¹⁾, Katarzyna Stelmasiak-Kozłowska⁽¹⁾, Aleksandra Pietruczuk⁽¹⁾, Magdalena Waszczuk⁽²⁾.

⁽¹⁾Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Dział Diagnostyki Obrazowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej. Opiekun naukowy: dr n. med. Agnieszka Korchut

Adriana Mikus: mikusadriana@gmail.com

Streszczenie

Neuropatie obwodowe to bardzo duża grupa chorób układu nerwowego charakteryzująca się zaburzeniami struktury i funkcji włókien czuciowych, ruchowych lub autonomicznych nerwów obwodowych. Obraz kliniczny choroby zależy od: przyczyny uszkodzenia, rozległości oraz miejsca uszkodzenia. Prawidłowe rozpoznanie neuropatii obwodowej niejednokrotnie może być trudne, szczególnie w postaciach przewlekłych i na początku schorzenia. Pomimo dostępności skutecznych leków w leczeniu neuropatii obwodowej często spotyka się pacjentów opornych na farmakoterapię dla których alternatywną formą leczenia będzie leczenie zabiegowe.

W tej pracy przedstawimy objawy uszkodzeń nerwów obwodowych, charakterystykę poszczególnych jednostek chorobowych oraz dostępne możliwości leczenia.

1. Wstęp.

Termin „neuropatia obwodowa” oznacza zespół objawów klinicznych, które powstały w wyniku uszkodzenia poszczególnego nerwu obwodowego. Do uszkodzenia nerwu obwodowego może dojść w wyniku zdarzenia bezpośredniego lub pośredniego. Obwodowy układ nerwowy składa się z różnych typów komórek i elementów, które spełniają poszczególne funkcje: ruchowe, czuciowe czy autonomiczne. Uszkodzenie lub stan zapalny zaburza przewodzenie informacji ruchowych i czuciowych wzdłuż włókien nerwowych. Warto zwrócić uwagę na to, że u wielu pacjentów jedynym objawem polineuropatii jest całkowicie przypadkowo stwierdzone osłabienie odruchów ścięgniastych (u zdrowych osób po 65 roku życia odruchów skokowych może nie być fizjologicznie). Aktualnie według dostępnych badań i obserwacji klinicznych szacuje się iż najczęstszą przyczyną neuropatii obwodowych są: cukrzyca, alkoholizm oraz choroby nowotworowe.

2. Opis zagadnienia.

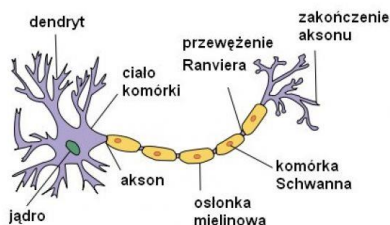
Ogólny podział neuropatii można przedstawić następująco:

2.1 W zależności od lokalizacji uszkodzonych nerwów:

- Mononeuropatia – uszkodzenie jednego nerwu – najczęstszą przyczyną jest pochodzenie urazowe lub z ucisku. Najczęściej spotykaną mononeuropatią jest zespół cieśni nadgarstka, w którym dochodzi do uciśnięcia nerwu pośrodkowego.
- Mnoga mononeuropatia (mononeuropatia wieloogniskowa, mononeuropathia multiplex) – jest to niesymetryczne uszkodzenie wielu nerwów jednocześnie np. w przebiegu szpiczaka mnogiego.
- Polineuropatia - to najczęściej symetryczne uszkodzenie nerwów obwodowych głównie w odsiebnych częściach kończyn. W populacji polskiej z taką sytuacją mamy do czynienia najczęściej w przebiegu cukrzycy lub nadużywania alkoholu.

2.2 W zależności od zmian histologicznych (od rodzaju uszkodzonego włókna):

Pomocny będzie tutaj przedstawiony poniżej schemat budowy komórki nerwowej:



Rys. 1. Budowa komórki nerwowej.

- zwyrodnienie aksonalne: dominuje uszkodzenie aksonów;
- zwyrodnienie demielinizacyjne: dominuje uszkodzenie osłonek mielinowych nerwów;
- zwyrodnienie mieszane (najczęściej spotykane): aksonalno-demielinizacyjne.

Dodatkowo w tabeli 1. został przedstawiony podział kliniczno-neuropatologiczny neuropatii, z uwzględnieniem zwyrodnienia aksonalnego i demielinizacyjnego.

Tab. 1. Podział kliniczno-neuropatologiczny neuropatii.

zwyrodnienie aksonalne	segmentalna demielinizacja
neuropatie metaboliczne	
Hypoglikemia mocznicza tyreotoksykoza ostra, przerywana porfiria choroba nowotworowa alkoholizm niedobór witamin, w tym z grupy Vit B 12	Cukrzyca choroba nowotworowa niedoczynność tarczycy choroby wątroby akromegalia
neuropatie dziedziczne	
typ II HSMN choroba tangierska z.Bassena-Kornzweiga ataxia teleangiectasia choroba Fabry`ego pierwotna amyloidoza neuropatia olbrzymich aksonów	typ I HMNS typ III HMNS typ IV HMNS z.Roussy-Levy`ego choroba Krabbego choroba Niemann-Picka wrodzona uciskowa neuropatia
Neuropatie uwarunkowane immunologicznie	
	zespół Guillane-Barr`e CIDP przewlekła zwalniająca neuropatia po toksynie tężcowej

2.3 Ze względu na przebieg kliniczny uszkodzenia nerwów obwodowych dzielimy na:

- ostre – objawy rozwijają się przez kilka dni, a następnie narastają przez 2-3 tygodnie;
- podostre – objawy narastają przez kilka tygodni;
- przewlekłe – objawy narastają miesiącami lub latami.

Polineuropatia może wystąpić w każdym wieku chociaż pewne określone typy neuropatii, głównie genetycznie uwarunkowane, występują w konkretnych grupach wiekowych.

2.4 Ze względu na proces etiopatologiczny prowadzący do powstania polineuropatii:

- nabyte (zapalne, z ucisku, pourazowe);
- wrodzone (dziedziczne).

Neuropatie dziedziczne – najczęstszą postacią w tej grupie są dziedziczne polineuropatie czuciowo-ruchowe -poszczególne podtypy w obrębie tej grupy różnią się rodzajem uszkodzenia włókna nerwowego, stopniem tego uszkodzenia, wiekiem zachorowania oraz rodzajem dziedziczenia (Rowland i Pedley 2012). Możemy wyróżnić:

- **HMSN typu I** (ang. Hereditary motor and sensory neuropathies type 1) - A i B – charakterystyczne jest zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach nerwowych (typ demielinizacyjny), łagodne zaburzenia czucia powierzchniowego, ale obecny jest również dystalny niedowład w zakresie kończyn, osłabienie odruchów głębokich, wyczuwalne są palpacyjnie nerwy obwodowe, w badaniu ENG/EMG szybkość przewodzenia wynosi – 12-38 m/s - jest więc wyraźnie zmniejszona (norma szybkości przewodzenia to 50-60 m/s), objawy zwykle zaczynają się we wczesnym dzieciństwie, typ ten posiada dziedziczenie autosomalne dominujące.
- **HMSN typu II** -aksonalny strzałkowy zanik mięśni – charakterystyczne są występujące tutaj łagodne zaburzenia czucia powierzchniowego i dystalny niedowład kończynowy, ale obecna jest prawidłowa szybkość przewodzenia, a nerwy obwodowe nie są wyczuwalne palpacyjnie, w badaniu ENG/EMG szybkość przewodzenia we włóknach nerwowych wynosi około 38 m/s, początek choroby zaznacza się na wiek młodzieńczy, stopień zaniku mięśni i odnerwienia w badaniu EMG jest tu większy niż w typie 1, dziedziczenie jest również autosomalne dominujące.
- **HMSN typu III** - polineuropatia (neuropatia) przerostowa wieku dziecięcego typu Dejerine'a i Sottasa – charakterystyczne jest opóźnienie rozwoju ruchowego, ciężkie ubytki w zakresie czucia i ruchu, znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia (często poniżej 12 m/s), dziedziczenie jest autosomalne recesywne.
- **HMSN typu IV** - polineuropatia (neuropatia) przerostowa z nadmiarem kwasu fitanowego-choroba Refsuma – objawy zaczynają się pojawić w pierwszych dwóch latach życia dziecka, obserwuje się znaczne opóźnienie rozwoju ruchowego, postaci mogą być demielinizacyjne lub aksonalne.
- **HMSN typu V** - z towarzyszącą paraplegią spastyczną.
- **HMSN typu VI** - z zanikiem nerwu wzrokowego.
- **HMSN typu VII** - ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki.

3. Przegląd literatury.

Całokształt obrazu klinicznego neuropatii obwodowej zależy zarówno od jej typu jak i zajętego obszaru oraz nasilenia uszkodzenia obwodowego układu nerwowego.

Objawy neuropatii można podzielić na trzy główne grupy:

- **ruchowe:** wiotki niedowład lub porażenie mięśni, zanik mięśni - szczególnie w obrębie rąk i przedramion oraz stóp i podudzi - stąd częste opadanie rąk i stóp;
- **czuciowe:** niedoczulica, parestezje, ból o charakterze palenia lub pieczenia, zaburzenia czucia głębokiego (początkowo wibracji, następnie również ułożenia i ruchu) – prowadzące do ataksji, osłabienie lub zniesienie czucia powierzchniowego obejmujące przede wszystkim dłonie i stopy w postaci „rękawiczek i skarpetek”
- **autonomiczne:** hipotonia ortostatyczna, nieprawidłowa potliwość, wypadanie włosów, zmiany troficzne skóry i jej przydatków, skóra zimna, sina, nadmiernie zrogowaciała, barwa żółtobrunatna, tzw. smugi Hessa w postaci białych poprzecznych prążków, zwłaszcza w zatruciu arsenem), zaburzenia czynności przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego;

Wybiórcze zajęcie włókien ruchowych jest typowe dla wielogniskowej neuropatii z blokiem przewodzenia oraz w niektórych przypadkach zespołu Guillaina-Barrego. Przewagi zajęcia włókien ruchowych możemy się spodziewać w przebiegu: porfirii, boreliozy, ołowicy czy podczas stosowania dapsonu. Natomiast zajęcie włókien czuciowych jest charakterystyczne w zespołach paranowotworowych, w niedoborze witaminy B6, w zatruciu talem, w cukrzycy i amyloidozie. Włókna autonomiczne typowo zajęte są w ostrej lub przewlekłej neuropatii autonomicznej.

Wspólnymi cechami polineuropatii (w większości przypadków) są: symetria objawów, przewaga zajęcia odcinków odsiebnych niż dosiebnych, przewaga zajęcia kk. dolnych niż górnych

W diagnostyce neuropatii (jak i w innych jednostkach chorobowych) ogromne znaczenie ma przeprowadzenie szczegółowego i dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego – pozwala ono nam już na początku określić rodzaj zajętych włókien nerwowych oraz charakter przebiegu choroby: ostry, podostry czy przewlekły, a następnie ukierunkowuje nas na dalszą diagnostykę.

Kluczowym badaniem do rozpoznania neuropatii jest badanie elektrofizjologiczne ENG/EMG (elektroencefalografia/elektromiografia) – badanie to pozwala sklasyfikować typ polineuropatii (aksonalny, demielinizacyjny, mieszany), ujawnić miejsce uszkodzenia włókna nerwowego, zróżnicować proces miogenny i neurogenny oraz śledzić dynamikę i nasilenie zmian oraz skuteczność leczenia.

Objawami elektrofizjologicznymi demielinizacji w badaniu ENG/EMG są:

- zwolnienie szybkości przewodzenia;
- dyspersja czasowa złożonych potencjałów wywołanych;
- wydłużenie latencji dystalnych i latencji fali F;
- obecność bloków przewodzenia w niektórych przypadkach.

Objawami elektrofizjologicznymi ubytku aksonów w badaniu ENG/EMG są

- obniżenie amplitudy potencjałów przy prawidłowych szybkościach przewodzenia lub z niewielkim zwolnieniem szybkości przewodzenia nerwów

Badanie ENG/EMG może być prawidłowe w polineuropatiach autonomicznych i w polineuropatiach czuciowych cienkich włókien.

Bardzo pomocne w diagnostyce polineuropatii demielinizacyjnych na podłożu zapalnym jest nakłucie łądźziowe i ocena płynu mózgowo-rdzeniowego – typowe dla tej jednostki chorobowej jest rozszczepienie białkowo-komórkowe (prawidłowa lub nieznaczny wzrost cytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym z towarzyszącym dużym wzrostem białka) – stwierdzone jest ono u około 80-90% pacjentów po pierwszym tygodniu choroby (Stępień 2014).

Badania histopatologiczne nerwu nie są rutynowo wykonywane.

Kryteria rozpoznania polineuropatii wykazują ścisły związek z wynikiem badania ENG (elektroencefalograficznego). American Academy of Neurologii zaproponowała w 1991r. jako kryterium rozpoznania polineuropatii stwierdzenie trzech nieprawidłowości w badaniu dwóch nerwów, gdy zajęte są dwie kończyny, jednak większość autorów uważa, że wystarczające jest zarejestrowanie dwóch nieprawidłowości w badaniu dwóch nerwów przy zajęciu co najmniej dwóch kończyn.

Ze względu na bardzo szeroki zakres zagadnienia mononeuropatii i polineuropatii jesteśmy w stanie przedstawić charakterystykę jedynie wybranych typów tej jednostki chorobowej.

Mononeuropatia to uszkodzenie lub zaburzenie funkcji pojedynczego nerwu obwodowego.

Samoistne porażenie nerwu twarzowego (Bella) – powstaje najprawdopodobniej na skutek nieropnego zapalenia nerwu. Aktualnie hipotetycznym czynnikiem zapalnym jest wirus Herpes simplex typu 1. Porażenie Bella charakteryzuje się nagłym jednostronnym obwodowym uszkodzeniem nerwu twarzowego objawiającym się nagłym opadnięciem kąćka ust, niemożnością zaciśnięcia oka i mrugania, zaburzeniami smaku na przedniej części języka, nadwrażliwością na dźwięki oraz zaburzeniami wydzielania śliny. Objawy te często poprzedza ból w okolicy ucha.

W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy doustnie (60mg prednizonu przez 5 dni, a następnie stopniowa redukcja dawki o 10mg co drugi dzień). Aby zapobiec powikłaniom okulistycznym (perforacja rogówki lub powstawanie blizn rogówki prowadzących do utraty wzroku) należy wdrożyć leczenie wspomagające pod postacią sztucznych łez i maści zapobiegających wysuszeniu rogówki.

Bardzo częstym problemem w neurologii są neuropatie z ucisku – są to uszkodzenia nerwów obwodowych w typowych lokalizacjach, w których nerwy przebiegają w tunelach włóknistokostnych lub w kontakcie z kośćmi, więzadłami, naczyniami krwionośnymi lub innymi strukturami.

Najczęstszą neuropatią z ucisku jest **zespół cieśni kanału nadgarstka** (3-6% ogółu populacji) - stan chorobowy powstały w wyniku długotrwałego ucisku nerwu pośrodkowego biegnącego w kanale nadgarstka (Nawrot 2009). Przyczyną choroby jest najczęściej obrzęk zapalny nerwu lub tkanek otaczających oraz zwyrodnieniowe lub pourazowe zacieśnienia ograniczonej przestrzeni kanału nadgarstka. Początkowy ucisk na włókna nerwu pośrodkowego doprowadza do zaburzenia ich odżywiania, co wywołuje wtórny obrzęk i nasila dolegliwości. Do objawów klinicznych zespołu należy: mrowienie w nadgarstku i w okolicy kciuka, mrowienie palca wskazującego i środkowego oraz połowy palca serdecznego, zanik mięśni kłębu, dodatni objaw Tinela (pukanie w nerw pośrodkowy na wysokości kanału nadgarstka powoduje parestezie w obrębie palców unerwionych czuciowo przez nerw pośrodkowy), dodatni objaw Phalena (nasilenie parestezji po kilku-kilkudziesięciu sekundach utrzymywania zgięcia stawu promieniowo-nadgarstkowego), osłabienie chwytu, brak precyzji i ograniczenia ruchów, utrudnione zaciśnięcie ręki w pięść, wypadanie z dłoni trzymanych przedmiotów.

Objawy występują najczęściej w nocy, nasilają się po uniesieniu kończyny, a zmniejszają po opuszczeniu. Po przebudzeniu chory odczuwa mrowienie w obrębie ręki, które często ignoruje, przypisując je przyjęciu nieprawidłowej pozycji podczas snu. W razie większego nasilenia choroby parestezie i ból budzą chorego w nocy, ulgę przynosi wtedy opuszczenie ręki na podłogę.

Leczenie zachowawcze polega na przyjmowaniu (co najmniej 2 miesiące) witamin B₆, wykonywaniu iniekcji kortykosteroidów w okolicę troczka zginaczy oraz odciążenie dłoni i fizykoterapię.

Do leczenia operacyjnego kwalifikowani są pacjenci, u których: objawy nie ustąpiły pomimo kilkumiesięcznego leczenia zachowawczego, doszło do przewlekłych zmian w zaburzeniu czucia i koordynacji palców, ból nie daje spać w nocy, doszło do widocznego osłabienia siły mięśniowej, w tym zaniku mięśni kłębu kciuka, badania EMG i ENG wskazują na zaawansowane zaburzenie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Przeciwwskazaniem do zabiegu jest infekcja miejscowa lub uogólniona, ciąża, stan zapalny skóry i innych tkanek ręki oraz choroby ogólnoustrojowe. Celem zabiegu, zwanego także dekompresją nadgarstka, jest usunięcie wszystkich przyczyn powodujących ucisk na nerw pośrodkowy oraz poszerzenie światła kanału nadgarstka. Procedura ta spowoduje odbarczenie nerwu, zmniejszenie dolegliwości bólowych, a w dłuższym czasie zaburzeń ruchowych dłoni i palców. Zabieg może być przeprowadzony techniką otwartą lub endoskopową.

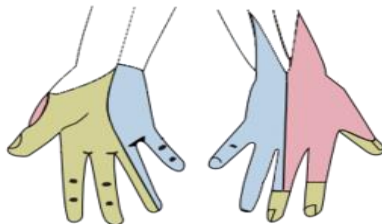
Zespół kanału Guyona (zespół kanału nadgarstka nerwu łokciowego) – zespół chorobowy związany z uciskiem nerwu łokciowego w obrębie kanału Guyona. Zespół wywołany jest najczęściej przez gangliony, urazy, wady anatomiczne. Objawami zespołu kanału Guyona są zaburzenia czucia i ruchu w zakresie unerwienia nerwu łokciowego: zanik mięśnia międzykostnego pierwszego, zachowane czucie na powierzchni grzbietowej ręki, zaburzenia czucia w obrębie palca V i ½ palca IV, niedowład mięśnia zginacza łokciowego nadgarstka (Nawrot 2009).

Porażenie nerwu promieniowego – zdarza się stosunkowo często, zazwyczaj na skutek urazu jego odcinka ramiennego. Jest to spowodowane jego przebiegiem – w tej części biegnie w bruzdzie kości ramiennej i złamanie może spowodować porażenie nerwu. Charakterystycznym objawem porażenia nerwu promieniowego jest tzw. ręka opadająca („porażenie sobotniej nocy”) oraz zaburzenia czucia na grzbietowej powierzchni dłoni (głównie palców I, II, ½ III).

Poniżej przedstawiono schemat zakresu unerwienia czuciowego ręki w zakresie poszczególnych nerwów (rysunek 2):

- Kolor niebieski – nerw łokciowy
- Kolor zielony – nerw pośrodkowy

- Kolor różowy – nerw promieniowy.



Rys. 2. Zakres unerwienia czuciowego ręki.

Choroba Wartenberga: uszkodzenie (ucisk) gałęzi powierzchniowej nerwu promieniowego (RSNR) - może ulegać przewlekłemu drażnieniu na poziomie skrzyżowania z żyłą odpromieniową bądź na poziomie skrzyżowania z I przedziałem prostowników na poziomie nadgarstka. Najczęstszą jednak przyczyną neuropatii tej gałęzi są uszkodzenia jatrogenne, związane z kaniulacją żyły, z iniekcjami sterydowymi do I przedziału prostowników oraz z zabiegami chirurgicznymi. Nerw bywa także uszkodzany w wyniku noszenia zbyt ciasnego paska od zegarka lub w wyniku ucisku spowodowanego przez kajdanki („porażenie aresztantów”) (Banach i Bogucki 2003). RSNR jest nerwem czysto czuciowym, stąd dodatkowym parametrem oceny może być próba wypromieniowania bólu poprzez ucisk w miejscu uwidocznionej patologii.

Porażenie nerwu strzałkowego wspólnego - jest jedną z dwóch gałęzi końcowych nerwu kulszowego. Składa się z włókien pochodzących z nerwów rdzeniowych L4, L5, S1 i S2. Najczęściej rozpoczyna się w dole podkolanowym. Nerw strzałkowy wspólny przewija się dookoła szyjki kości strzałkowej, leżąc najbardziej powierzchownie. W tym miejscu najczęściej ulega mechanicznemu uszkodzeniu. Uraz nerwu strzałkowego wspólnego uniemożliwia zgięcie grzbietowe i ruch nawracania stopy (objaw stopy opadającej). Uwidacznia się to szczególnie w trakcie chodzenia, które jest mocno utrudnione (występuje chód ptasi lub koguci, z wysokim unoszeniem kończyny porażonej i upuszczaniem jej na palce, jak przy brodeniu, brak możliwości stanięcia na pięcie), występuje porażenie mięśni strzałkowych co objawia się opadnięciem brzegu bocznego stopy, występuje również zaburzenie czucia powierzchni grzbietowej stopy i palców.

Uszkodzenie nerwu udowego przebiega z osłabieniem czynności zginania uda oraz niemożnością prostowania podudzia. W obrazie klinicznym dominują objawy związane z utratą czynności przez mięsień czworogłowy uda. Pacjenci z uszkodzeniem nerwu udowego mają trudności z chodzeniem. Chory nie może prostować kończyny zgiętej w stawie kolanowym, co manifestuje się szczególnymi problemami z wchodzeniem po schodach i wstawaniem z krzesła. W pozycji leżącej na plecach pacjenci nie unoszą wyprostowanej kończyny dolnej, ponieważ jej zginanie w stawie biodrowym (zależne od czynności mięśnia lędźwiowo-biodrowego) jest znacznie upośledzone. Ponadto odruch kolanowy jest zniesiony lub osłabiony.

Pierwotne zapalne neuropatie to takie, w których reakcja autoimmunologiczna skierowana jest wybiórczo przeciwko antygenom własnego układu nerwowego i nie współistnieje inna choroba autoimmunologiczna. Wyróżniamy tutaj postać ostrą (zespół Guillaina-Barrego) oraz przewlekłą (przewlekła zapalna poliradikulopatia demielinizacyjna – CIDP, wieloogniskowa mononeuropatia ruchowa).

Zespół Guillaina-Barrego (GBS), zwany też ostrą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną albo porażeniem wstępującym Landry’ego, charakteryzuje się uszkodzeniem nerwów ruchowych pod postacią wiotkich niedowładów ze zniesieniem odruchów mięśniowych. Nagłe osłabienie mięśni rozpoczyna się najczęściej dystalnie od stóp i obejmuje następnie pozostałe mięśnie kończyn, tułowia, a często mięśnie twarzy i mięśnie oddechowe.

Choroba ta przebiega najczęściej w postaci kilku wariantów różniących się obrazem klinicznym i patomechanizmem związanym z innymi autoprzeciwciałami. Wyróżnia się m.in.:

- ostrą zapalną poliradikulopatię demielinizacyjną (AIDP) – jest to najczęstsza postać GBS z obecnymi przeciwciałami przeciwko mielinie;

- zespół Millera-Fischera: demielinizacyjna postać GBS charakteryzująca się oftalmoplegią, arefleksją, ataksją;
- formy aksonalne GBS.

W około 50% przypadków AIDP na około 1-6 tygodni przed wystąpieniem objawów klinicznych występuje zatrucie pokarmowe lub zakażenie dróg oddechowych (Stępień 2014).

Kryteria diagnostyczne rozpoznania AIDP zaproponowane przez National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) zakładają konieczność wystąpienia: postępującego osłabienia co najmniej dwóch kończyn oraz osłabienie odruchów ścięgnistych. Objawami wspomagającymi rozpoznanie AIDP są: czas trwania choroby od kilku dni do 4 tygodni, początek powrotu utraconych funkcji po okresie stabilizacji trwającym około 2-4 tygodnie, symetryczne objawy, objawy czuciowe o niewielkim nasileniu, cechy uszkodzenia nerwów czaszkowych (głównie obustronne uszkodzenie nerwu twarowego), cechy uszkodzenia układu autonomicznego, rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany w badaniu ENG typowe dla polineuropatii demielinizacyjnej.

Leczenie polega na stosowaniu plazmaferez lub dożylnych wlewów immunoglobulin. Nie udowodniono wyższości stosowania którejś z metod, dlatego obecnie immunoglobuliny stosowane są częściej niż plazmaferezy - nie wymagają one założenia wkłucia centralnego. Immunoglobuliny dożylnie podaje się przez 5 dni w dawce 0,4g/kg/24h. Jeżeli wykonujemy plazmaferezy jest to wtedy 4-5 zabiegów w czasie 8-10 dni.

Leczenie w fazie ostrej musi obejmować monitorowanie pojemności życiowej i akcji serca oraz wczesną intubację chorych z rozwijającą się niewydolnością oddechową i zaburzeniami opuszkowymi.

Bardzo ważną rolę odbywa rehabilitacja, którą należy prowadzić od początku choroby.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) jest związana z postępującym, zapalnym procesem demielinizacyjnym w zakresie obwodowego układu nerwowego, częstość występowania wynosi od 1,2 do 7,7 przypadków /100 tys. populacji.

Początek choroby jest często podstępny i trudny do uchwycenia. Rozpoznanie CIDP powinno być wzięte pod uwagę w przypadku każdej przewlekłej polineuropatii o nieznannej przyczynie. Obraz kliniczny charakteryzuje się osłabieniem mięśni dystalnych i proksymalnych oraz osłabieniem lub zniesieniem odruchów ścięgnistych we wszystkich kończynach, a także występującymi zaburzeniami czucia w co najmniej dwóch kończynach. Objawy powinny być symetryczne od początku choroby.

Aby rozpoznać CIDP choroba musi trwać co najmniej dwa miesiące.

W leczeniu CIDP stosuje się glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny i plazmaferezy. Skuteczność tych metod jest porównywalna.

4. Podsumowanie

Neuropatie obwodowe stanowią dużą grupę chorób, w której dochodzi do uszkodzenia pojedynczego nerwu, kilku lub wielu nerwów obwodowych. Schorzenia te mogą być spowodowane m.in. chorobami ogólnoustrojowymi, endokrynologicznymi, metabolicznymi, wrodzonymi lub toksycznymi. U dorosłych najczęstszą przyczyną wystąpienia neuropatii są choroby metaboliczne, u dzieci zaś dominuje etiologia zapalna i genetyczna.

Dokładne dane statystyczne dotyczące występowania neuropatii nie są do końca poznane ze względu na to, iż duża ilość pacjentów chorujących bardzo łagodnie, nie zgłasza się do lekarza, albo z powodu niewielkich objawów choroby nie jest ona prawidłowo rozpoznana. Choroby obwodowego układu nerwowego pomimo coraz lepszej diagnostyki, nadal stwarzają trudny problem w terapii.

5. Literatura

Amato AA, Collins MP. (1998) Neuropathies associated with malignancy. *Semin Neurol.* 18:125–144.

Amato AA, Russell J (2008) *Neuromuscular Disease.* New York: McGraw-Hill.

- Banach M, Bogucki A (red.) (2003) Zespoły z ucisku – diagnostyka i leczenie. Medycyna Praktyczna, Kraków.
- Dębski M (2013) Zespół Guillain-Barre - aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i standardy leczenia. Klinika Neurologii; GCM, Szpital Kliniczny nr 7 SUM w Katowicach.
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. (1996) Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 119:1067–1077.
- Hughes RA, Cornblath DR (2005) Guillain-Barré syndrome. *Lancet*, 366: 1653-1666.
- Lewis P Rowland, Timothy A Pedley (2012) *Neurologia Meritta* tom III 893-927.
- Lipowska M, Kwieciński H (2006) Zespół Guillaina-Barrégo. 9: 59-65.
- Lippitt AB: (1993) Neuropathy of the saphenous nerve as a cause of knee pain. *Bull Hosp Jt Dis* 52: 31–33.
- Nawrot P: (2009) Neuropatie uciskowe nerwów kończyny górnej. PZWL.
- Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (1991) Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force 41(5): 617
- Siemiński M (2012) Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny* tom 8, 3, 120–128.
- Stępień A (2014) *Neurologia* tom II :653-702.
- Turaj W (red.) (2008) Badanie obwodowego układu nerwowego. *Materiały: A Neurological Journal – Brain*. Elsevier Urban & Partner.
- Willison HJ, Yuki N (2002) Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies: 125-625.

23. Fizjoterapia w wysiłkowym nietrzymaniu moczu u aktywnych fizycznie kobiet

Physiotherapy in stress urinary incontinence in physically active women

Anna Pilch

Zakład Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Anna Pilch a.pilch@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: inkontynencja, wysiłek fizyczny, profilaktyka, leczenie zachowawcze

Streszczenie

Szacuje się, że wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM) występuje nawet u 40% kobiet. Zwiększone ryzyko WNM dotyczy przede wszystkim kobiet uprawiających dyscypliny powodujące nagły, powtarzalny wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego, takich jak: bieganie, skoki na trampolinie, gimnastyka sportowa. Zaburzenie dotyczy zarówno kobiet uprawiających sport na poziomie amatorskim, jak i profesjonalnym. Mimo iż istnieją skuteczne metody terapeutyczne w pierwszych stadiach nasilenia objawów WNM, poczucie wstydu, które towarzyszy zaburzeniom kontynencji sprawia, że kobiety niechętnie zgłaszają problem lekarzom i fizjoterapeutom.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie doniesień naukowych w zakresie postępowania fizjoterapeutycznego stosowanego u aktywnych fizycznie kobiet z WNM, na które składają się elementy treningu behawioralnego, treningu mięśni dna miednicy oraz metody fizykoterapeutyczne.

Leczenie zachowawcze jest najtańszą i najbezpieczniejszą formą terapii WNM, a prawidłowo prowadzone w wielu przypadkach pozwala na wyeliminowanie lub zmniejszenie stopnia nasilenia objawów, a tym samym uniknięcie leczenia operacyjnego.

Kluczowa powinna być edukacja w zakresie profilaktyki WNM i metodyki treningu mięśni dna miednicy, nie tylko wśród aktywnych fizycznie kobiet, ale również wśród pracujących z nimi fizjoterapeutów, instruktorów fitness oraz trenerów.

1. Wstęp

Nietrzymanie moczu (NM), definiowane jako niezależny od woli wypływ moczu jest coraz powszechniej występującym problemem wśród kobiet. Szacuje się, że u 25-45% kobiet występuje co najmniej jeden incydent gubienia moczu w okresie 12 miesięcy, natomiast u 10% incydenty powtarzają się co najmniej raz w tygodniu (Buckley i Lapitan 2010).

W Polsce skalę problemu ocenia się na kilka milionów przypadków (Opara i in. 2011), a roczne koszty leczenia w roku 2016 Narodowy Fundusz Zdrowia wycenił na niemal pół miliarda złotych (Raport NFZ 2016).

Przypuszczalnie problem dotyczyć może jeszcze szerszej grupy kobiet, jednak szacuje się, że mniej niż połowa dotkniętych problemem poszukuje pomocy. Mimo iż istnieją skuteczne metody terapeutyczne, ponad połowa pacjentek z niewiedzy o możliwościach leczenia lub z poczucia wstydu, nie decyduje się na zgłoszenie problemu lekarzowi lub fizjoterapeucie (Haylen i in. 2010).

Inkontynencja moczu dwa razy częściej dotyka kobiety niż mężczyźni, co wynika z anatomii układu moczowo- pęciowego oraz gospodarki hormonalnej, a ryzyko wystąpienia problemu wzrasta wraz z wiekiem i liczbą porodów naturalnych (Buckley i Lapitan 2010). Wystąpieniu zaburzeń kontynencji u kobiet sprzyja również otyłość, ciężka praca fizyczna oraz aktywność fizyczna o wysokiej intensywności (Poświata 2014).

NM wiąże się z zachorowalnością na choroby somatyczne i psychiczne, które wpływają na obniżenie jakości życia kobiet oraz mają negatywny wpływ na ich wydolność i osiągnięte wyniki sportowe. U pacjentek z zaburzeniami kontynencji częściej stwierdza się infekcje dróg moczowych, infekcje grzybicze pochwy, zapalenia tkanki łącznej, zaburzenia snu, a także zaniżoną samoocenę,

wyższe wskaźniki depresji, wycofanie społeczne oraz dysfunkcje seksualne (Goldstick i Constantini 2014).

Najczęściej występującą formą NM jest postać wysiłkowa- wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM), stanowiące około 49% wszystkich przypadków u kobiet (Bø i Sundgot-Borgen 2001). W początkowej fazie WNM daje objawy jedynie podczas aktywności o dużej intensywności lub czynności aktywujących tłocznię brzuszną, takich jak śmiech, kaszel, kichanie. Kolejny stopień zaawansowania wiąże się z utratą moczu przy wykonywaniu czynności o umiarkowanej intensywności, takich jak wchodzenie po schodach czy szybki marsz, co sprawia, że większość kobiet rezygnuje z podejmowania aktywności fizycznej (Goldstick i Constantini 2014). Problem WNM dotyczy kobiet uprawiających różne dyscypliny sportu, zarówno na poziomie profesjonalnym, jak i amatorskim.

2. Wysiłkowe nietrzymanie moczu u kobiet aktywnych fizycznie - Opis zagadnienia

Istnieją dwie przeciwstawne hipotezy tłumaczące wpływ treningu na mięśnie dna miednicy (ang. pelvic floor muscle- PFM). Pierwsza zakłada, że wzrost ciśnienia w jamie brzusznej oraz siły reakcji podłoża, powodują równoczesny wzrost napięcia PFM, prowadzący do ich wzmocnienia. Druga sugeruje, że intensywne ćwiczenia przeciążają, rozciągają, a w konsekwencji osłabiają dno miednicy (Bø 2004). Kobiety częściej zgłaszają problem gubienia moczu pod koniec sesji treningowych lub zawodów, co sugeruje, że problem wynika raczej ze zmęczenia PFM, co potwierdziły badania Ree i in., które wykazały, że po 90- minutowym intensywnym treningu, występuje krótkotrwale osłabienie mięśni dna miednicy (Ree i in. 2007).

Uważa się, że aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności zmniejsza ryzyko wystąpienia NM. Jednakże te doniesienia mogą nie być wiarygodne, z uwagi na niechęć kobiet do przyznawania się do problemu NM. Kobiety uprawiające sport rekreacyjnie, doświadczają gubienia moczu podczas aktywności, ale wykonywanie codziennych czynności nie zaburza ich kontynencji. W konsekwencji kobiety rezygnują z podejmowania wysiłku fizycznego, podczas którego dochodzi do gubienia moczu, tym samym znacznie ograniczają swoją aktywność. Brak aktywności fizycznej na odpowiednim poziomie stwarza z kolei większe ryzyko zachorowania na choroby cywilizacyjne, takie jak otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza (Nygaard 1990). Nygaard i in. wykazali również, że część kobiet doświadczających gubienia moczu podczas rekreacyjnej aktywności, zmienia formę podejmowanego wysiłku na mniej intensywną, na przykład na ćwiczenia metodą Pilates.

Popularne formy aktywności takie jak Pilates czy joga, które powszechnie uważane są za korzystne w profilaktyce zaburzeń uroginekologicznych, nie tylko nie działają protekcyjnie, ale mogą nawet powodować obniżenie szyi pęcherza, a tym samym nasilać objawy NM. Bø i in. w badaniu z wykorzystaniem przezpochwowej ultrasonografii, stwierdzili brak koaktywacji mięśni dna miednicy podczas wykonywania typowych ćwiczeń Jogi lub Pilatesu. Ponadto w grupie instruktorów tych form aktywności, częstotliwość występowania NM była podobna do grup uprawiających inne dyscypliny sportu (Bø i in. 2011). Mimo że ani jogi, ani Pilatesu nie można uznać za formy terapii WNM, to w tego rodzaju aktywność z łatwością można wpleść ćwiczenia wzmacniające mięśnie dna miednicy. Warunkiem powodzenia jest edukacja instruktorów w zakresie metodyki treningu PMF.

obiety rekreacyjnie uprawiające sport, u których objawy NM pojawiają się w trakcie podejmowania określonych rodzajów aktywności fizycznych, mogą zmienić swój trening na mniej obciążający. Takiej możliwości nie mają profesjonalne atletki. U większości z nich zmiana dyscypliny pomimo pojawienia się symptomów NM jest wykluczona, gdyż oznaczałaby koniec zawodowej kariery (Poświata i in. 2014).

W grupie kobiet uprawiających sport na poziomie profesjonalnym, częstość występowania NM różni się w granicach 0- 88,9%, odpowiednio u golfistek i trampolinistek (Almeida i in. 2016). W badaniach z 2002 roku Thyssen wykazał, że u ponad 50% profesjonalnych zawodniczek występują objawy WNM. Najczęściej doświadczają ich gimnastyczki i baletnice. Z kolei w badaniach Poświaty i in. grupą z największym odsetkiem stwierdzonych zaburzeń, były hokeistki i siatkarki (Poświata i in. 2014).

Potwierdzają to wyniki Caylet i in., którzy wykazali, że z częstszym występowaniem, WNM są skorelowane aktywności o dużej intensywności, powodujące nagły, powtarzalny wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego, takie jak: bieganie, skoki na trampolinie, gimnastyka sportowa (Caylet i in. 2006).

Istotny czynnik ryzyka zaburzeń uroginekologicznych stanowią również, często występujące w profesjonalnym sporcie, zaburzenia odżywiania (Bø i in. 2011). Araujo i in. wykazali istotną korelację pomiędzy występowaniem zaburzeń odżywiania, WNM i uprawianiem długodystansowych biegów (Araujo i in. 2008). Zaburzenia odżywiania w wyniku niedoborów energetycznych oraz braku składników odżywczych prowadzą do osłabienia struktur mięśniowych, więzadłowych i powięziowych, budujących dno miednicy. Zaburzenia odżywiania typu bulimicznego, związane z częstym prowokowaniem wymiotów, powodują dodatkowo powtarzalne wzrosty ciśnienia śródbrzusznego, co również stanowi czynnik ryzyka NM. W związku z tym, w grupie zawodniczek z zaburzeniami odżywiania nawet trening o niskiej intensywności może prowadzić do WNM (Araujo i in. 2008).

Badania pokazują, że występowanie incydentów gubienia moczu u młodych kobiet i uprawianie dyscypliny sportu o wysokiej intensywności przez okres 10 lat, zwiększają ryzyko wystąpienia NM w późniejszym okresie życia (Bø i Sundgot-Borgen 2001), dlatego tak istotna jest profilaktyka u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka NM oraz wczesna interwencja u tych, u których wystąpiły pierwsze objawy zaburzeń kontynencji (Bardino i in. 2015).

Jednakże, mimo że jedna trzecia kobiet uprawiających sport dostrzega, że NM ma wpływ na osiągnięte wyniki sportowe, mniej niż 15% poszukuje pomocy u specjalistów. NM traktowane jest jako wstydliva dolegliwość, o której niełatwo rozmawiać nawet z lekarzem.

Leczenie WNM powinno rozpocząć się od wyeliminowania sprzyjających rozwojowi patologii uroginekologicznych czynników, takich jak zaburzenia odżywiania, palenie, otyłość, nadmierne spożycie kofeiny oraz alkoholu, odwodnienie (Goldstick i Constantini 2014). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Uroginekologicznego (PTUG) leczenie operacyjne WNM powinno nastąpić dopiero po wyczerpaniu możliwości leczenia zachowawczego, po przynajmniej 3 miesiącach prowadzenia fizjoterapii (PTUG 2014).

3. Leczenie zachowawcze wysiłkowe nietrzymania moczu- Przegląd literatury

Program fizjoterapii powinien obejmować edukację, trening behawioralny oraz trening mięśni dna miednicy. Dodatkowo wprowadza się również metody elektrostymulacji oraz wykorzystuje możliwości biologicznego sprzężenia zwrotnego.

W zakresie edukacji, kluczowym elementem jest wypracowanie prawidłowej postawy ciała podczas czynności fizjologicznych, takich jak kaszel i kichanie oraz prawidłowych zachowań toaletowych. Prawidłowa pozycja podczas mikcji i defekacji, zapewniająca podparcie i rozluźnienie mięśni dna miednicy, rezygnacja z oddawania moczu „na zapas”, bez wyraźnego uczucia parcia oraz wyeliminowanie wypierania moczu z użyciem tłoczni brzusznej, to podstawowe zasady profilaktyki zaburzeń uroginekologicznych, ale również pierwszy element terapii WNM (PTUG 2014).

Istotną, lecz często pomijaną komponentą terapii, jest nauka prawidłowego wykonywania czynności dnia codziennego, takich jak wstawanie, siadanie, dźwiganie, które wykonywane nieprawidłowo, zwiększają ciśnienie śródbrzuszne i prowadzą do przeciążenia mięśni dna miednicy. Wypracowana powinna zostać koordynacja ruchów globalnych z pracą mięśni dna miednicy oraz oddechem (Bø i in. 2011).

Trening behawioralny

W zakresie treningu behawioralnego pierwszą obowiązkowo stosowaną techniką jest prowadzenie przez co najmniej dwie doby dzienniczka mikcji, polegające na samodzielnym odnotowywaniu przez pacjentkę pory oraz objętości spożywanych płynów i wydalanego moczu, a także incydentów gubienia moczu, bólu podczas mikcji lub wrażenia niepełnego opróżnienia pęcherza. Przeprowadzony pomiar ma na celu uświadomienie pacjentce, jaka jest rzeczywista ilość mikcji w ciągu doby, jak okoliczności determinują pory oddawania moczu, oraz że pojemność pęcherza jest wystarczająca do utrzymania odpowiedniej ilości moczu. Informacje z dzienniczka

mikcji, stanowią punkt wyjścia do wypracowania prawidłowych zachowań toaletowych (Strupińska 2007).

Trening mięśni dna miednicy

Popularne i powszechne są systemy ćwiczeń zapoczątkowane przez dr Arnolga Kegla w 1948 roku. Modyfikowane przez stosowanie dopochwowych wskaźników skurczu i urządzeń elektronicznych stanowią podstawę leczenia zachowawczego (Strupińska 2007).

Trening mięśni dna miednicy (ang. pelvic floor muscle training- PFMT) powinien obejmować ćwiczenia wpływające na siłę i czas maksymalnego skurczu PFM, ale również pracę nad prawidłową postawą i ćwiczenia wzmacniające mięśnie głębokie tułowia. Ćwiczenia powinny być wykonywane w różnych pozycjach, być skoordynowane z oddechem i przerywane wraz z pojawieniem się uczucia zmęczenia (Opara i in. 2011).

Zwiększenie siły PFM, wydłużenie czasu skurczu maksymalnego oraz poprawa kontroli nerwowo- mięśniowej, w wyniku systematycznego treningu, usprawnia mechanizmy kontynencji. Ćwiczenia mogą być wykonywane w warunkach domowych, jednakże wykazano lepsze efekty terapeutyczne, gdy PMFT nadzorowany był przez fizjoterapeutę (odpowiednio 80% i 35%). Dobre efekty terapii nadzorowanej obserwowano bez względu na wiek badanych kobiet (Liebergall-Wischnitzer i in. 2005).

Istnieją mocne dowody naukowe na to, że trening mięśni dna miednicy jest efektywną metodą leczenia WNM w populacji kobiet i powinien stanowić pierwszy element terapii WNM (Carvalhois 2017). Zdaniem Bø i in. ćwiczenia według Kegla zapewniają poprawę ciśnień spoczynkowych w cewce moczowej, wydłużenie czynnościowe cewki, aktywację mięśni okołocewkowych, normalizację odruchu brzuszno- kroczonego w odpowiedzi na wzrost ciśnienia śródbrzusznego oraz lepsze podparcie narządów miednicy mniejszej (Bø 2004).

Dumoulin i Hay- Smith w roku 2010 dokonały systematycznego przeglądu bazy Cochrane pod kątem badań dotyczących skuteczności ćwiczeń według Kegla. Przeanalizowano 12 badań klinicznych z udziałem 672 kobiet. U badanych, u których zastosowano PMFT wykazano istotną poprawę w zakresie występowania epizodów NM oraz jakości życia. Warunkiem skuteczności treningu według auterek jest prowadzenie go przynajmniej przez 3 miesiące (Dumoulin I Hay- Smith (2010).

Dotychczas przeprowadzono natomiast niewiele badań oceniających wpływ PFMT na objawy WNM w grupie kobiet profesjonalnie uprawiających sport. Sugeruje się, że w tej grupie osiągnięcie zadowalających efektów może być trudniejsze, z uwagi na częstszą ekspozycję zawodniczek na wzrost ciśnienia śródbrzusznego i większe działanie sił reakcji podłoża. Przymuszczalnie mięśnie dna miednicy w grupie regularnie ćwiczących kobiet musiałyby być bardzo silne i wytrzymałe, aby przeciwstawić się dużym obciążeniom, jakim są poddawane (Bø 2004).

Da Roza i in. przeprowadzili badanie w grupie siedmiu studentek wychowania fizycznego, doświadczających WNM. 8- tygodniowy PFMT wyeliminował objawy WNM u 6 z nich (Da Roza i in. 2012). Rivalta i in. wykazali efekty 4- miesięcznej fizjoterapii w grupie siatkarek. Program obejmujący PFMT, elektrostymulację oraz biofeedback, istotnie zmniejszył objawy WNM (Rivalta i in. 2010).

Dotychczasowe doniesienia naukowe na temat efektów PFMT na objawy WNM w grupie profesjonalnych zawodniczek są obiecujące, ale konieczne jest prowadzenie dalszych badań, z udziałem liczniejszych grup badanych.

Elektrostymulacja i biofeedback

U pacjentek, u których skurcz mięśni dna miednicy jest słabo wyczuwalny, przed właściwym treningiem mięśni dna miednicy, można zastosować elektrostymulację z użyciem elektrody dopochwowej. Celem zabiegu jest pobudzenie do skurczu wyselekcjonowanych grup mięśniowych, co poprawia ich ukrwienie i toruje drogi nerwowo- mięśniowe, zwiększając siłę mięśniową.

W planowaniu serii zabiegów elektrostymulacji w NM należy pamiętać o konieczności stymulacji zarówno włókien tonicznych, jak i fazowych, budujących mięśnie dna miednicy. Włókna typu I reagują na stymulację o częstotliwości w zakresie 10-25 Hz, natomiast włókna typu II na

częstotliwość w granicach 35- 50Hz. W formie wysiłkowej NM lepsze efekty uzyskuje się dzięki stymulacji włókien II typu (Borowicz i Wieczorowska-Tobis 2010).

W terapii stosuje się różne protokoły elektrostymulacji mięśni dna miednicy. Najczęściej wykonuje się zabiegi z użyciem częstotliwości 50Hz, przez 25- 30 minut, codziennie lub co drugi dzień, przez okres od 6 tygodni do 6 miesięcy. Pacjentka powinna przed zabiegiem opróżnić pęcherz, a podczas zabiegu leżeć tyłem z lekko zgiętymi kończynami dolnymi w stawach biodrowych i kolanowych, z wałkiem pod kolanami, w pozycji zapewniającej rozluźnienie mięśni brzucha i pośladków. Po serii zabiegów elektrostymulacji nauka napinania właściwych mięśni dna miednicy staje się stosunkowo łatwa i szybka (Opara i in. 2012).

Biologiczne sprzężenie zwrotne- biofeedback (BFB) w terapii WNM stosuje się przede wszystkim w przypadkach osłabionej zdolności do świadomego zapoczątkowania skurczu mięśniowego. Libergal- Wischnitzer i in. zwrócili uwagę na spadek efektywności wykonywania ćwiczeń mięśni dna miednicy, wraz z wiekiem. Po 45 roku życia zaledwie 20% kobiet wykonuje ćwiczenia prawidłowo (Liebergall- Wischnitzer i in. 2005).

Biofeedback stosuje się z wykorzystaniem tzw. educatora, czyli wkładki dopochwowej połączonej ze wskaźnikiem, pokazującym siłę skurczu mięśni. Pacjentka ma za zadanie wykonać skurcz o takiej sile, aby wskaźnik pokazał wartości fizjologiczne. U pacjentek, które nauczą się prawidłowej pracy mięśni dna miednicy, educator może posłużyć do oceny wyników terapeutycznych (Opara i in. 2012).

Godnym uwagi jest połączenie biofeedbacku z elektromiografią. Za pomocą dopochwowej elektrody (która może być również wykorzystywana w elektrostymulacji) rejestrowane są skurcze mięśni. Pacjentka obserwuje zmiany aktywności elektrycznej mięśni na monitorze, starając się poprzez napinanie i rozluźnianie mięśni uzyskać określony próg napięcia mięśniowego. Zamiast dopochwowej elektrody można zastosować również powierzchniowe EMG (ang. surface EMG-sEMG) (Opara i in. 2012).

Kobiety, które otrzymały BFB, znacznie częściej relacjonowały, że objawy nietrzymania moczu zostały u nich całkowicie wyeliminowane lub uległy poprawie, w porównaniu do tych, które otrzymały tylko PFMT (Rivalta i in. 2010).

4. Podsumowanie

WNM jest istotnym i niedoszacowanym problemem w grupie kobiet aktywnych fizycznie. Najkorzystniejszą formą wysiłku dla kobiet rekreacyjnie uprawiających sport jest aktywność o średniej intensywności, która sprzyja ogólnej wydolności, zapobiega chorobom cywilizacyjnym, a nawet działa protekcyjnie na mięśnie dna miednicy. Wskazana w tej grupie jest profilaktyka WNM w postaci edukacji w zakresie wykonywania codziennych czynności i nawyków, które potencjalnie mogą obciążać dno miednicy.

W grupie zawodowych atletek, trening mięśni dna miednicy powinien stanowić integralną część przygotowania motorycznego. W tym celu konieczna jest edukacja samych zawodniczek, w szczególności tych uprawiających dyscypliny sportu o wysokiej intensywności, ale również zwiększenie świadomości w zakresie problemów inkontynencji wśród pracujących z nimi trenerów oraz fizjoterapeutów.

5. Literatura

- Almeida MB i in. (2016) Urinary incontinence and other pelvic floor dysfunctions in female Athletes in Brazil: a cross-sectional study. *Scand J Med Sci Sports* 26: 1109- 1116.
- Araujo MP i in. (2008) The relationship between urinary incontinence and eating disorders in female long-distance runners. *Rev Assoc Med Bras* 54: 146- 149.
- Bardino M i in. (2015) Frequency and determinants of urinary incontinence in adolescent and young nulliparous women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 28: 462–470.
- Borowicz AM, Wieczorowska- Tobis K (2010) Fizjoterapia w nietrzymaniu moczu. *Gerontologia Polska* 18 (3): 114- 119.

- Bø K (2004) Urinary incontinence, pelvic floor dysfunction, exercise and sport. *Sports Med* 34: 451–464.
- Bø K, Bratland-Sanda S, Sundgot-Borgen J (2011) Urinary incontinence among group fitness instructors including yoga and Pilates teachers. *Neurourol Urodynam* 30: 370- 373.
- Bø K, Sundgot-Borgen J (2001) Prevalence of stress and urge urinary incontinence in elite athletes and controls. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1797- 1802.
- Buckley BS, Lapitan MC (2010) Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women and children-current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology* 76: 265- 270.
- Carvalhais A, Jorge RN, Bø K (2017) Performing high-level sport is strongly associated with urinary incontinence in elite athletes: a comparative study of 372 elite female athletes and 372 controls *Br J Sports Med* 0: 1- 6 doi:10.1136
- Caylet N i in. (2006) Prevalence and occurrence of stress urinary incontinence in elite women athletes. *Can J Urol* 13: 3174– 3179.
- Da Roza T i in. (2012) Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence in young, nulliparous sport students: a pilot study. *Intercational Urogynecology Journal* August 23(8): 1069–1073.
- Dumoulin C, Hay- Smith J (2010) Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Databas Syst. Rev.* 1
- Goldstick O, Constantini N (2014) Urinary incontinence in physically active women and female athletes. *Br J Sports Med.* 48: 296- 298.
- Haylen BT i in. (2010) An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodynam* 29: 4- 20.
- Liebergall- Wischnitzer M i in. (2005) Paula method of circular muscle exercises for urinary stress incontinence- a clinical trial. *Int Urogynecol. J. Pelvix Floor Dyffunction.* 16(5): 345- 351.
- Nygaard IE i in. (1990) Exercise and incontinence. *Obstet Gynecol* 75: 848- 851.
- Opara T i in. (2011) Fizjoterapia w wysiłkowym nietrzymaniu moczu u kobiet. Część I. Aktualne rekomendacje dotyczące ćwiczeń według Kegla. *Fizjoterapia* 19 (3): 41-49.
- Opara T i in. (2012) Fizjoterapia w wysiłkowym nietrzymaniu moczu u kobiet. Część III. Elektrostymulacja w wysiłkowym nietrzymaniu moczu. *Fizjoterapia* 20 (1): 79- 86.
- Poświata i in. (2014) Prevalence of Stress Urinary Incontinence in Elite Female Endurance Athletes. *Journal of Human Kinetics* volume 44: 91-96.
- PTUG (2014) Interdyscyplinarne wytyczne Polskiego Towarzystwa Uroginekologicznego odnośnie diagnostyki i leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet. www.ptug.pl
- Ree ML, Nygaard IE, Bø K (2007) Muscular fatigue in the pelvic floor muscles after strenuous physical activity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86: 870- 876.
- Rivalta M i in. (2010) Urinary incontinence and sport: first and preliminary experience with a combined pelvic floor rehabilitation program in three female athletes. *Health Care Women Int* 31(5): 435–443.
- Strupińska E (2007) Reeducacja zachowań związanych z mikcją- terapia behawioralna nietrzymania moczu u kobiet. *Przegląd Urologiczny* 3(43): 68-72.

24. Związki polifenolowe w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych

Polyphenolic compounds in treatment of neurodegenerative diseases

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

⁽¹⁾Katedra Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

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

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab.n.farm. Anna Oniszczuk

Gabriela Widelska: gabrielachodun@yahoo.com

Słowa kluczowe: antyoksydanty, choroba Parkinsona, choroba Alzheimerera

Streszczenie

Jednym z najpopularniejszych i najcenniejszych dodatków wykorzystywanych przy produkcji żywności funkcjonalnej są naturalne związki polifenolowe. Ich źródłem są liczne gatunki roślin leczniczych i spożywczych stosowanych z powodzeniem od wieków. Związki te występują prawie we wszystkich organach roślinnych, ale szczególnie bogate w nie owoce, liście i kwiaty, a także owoce i ziarna. Polifenole należą do metabolitów wtórnych roślin, a obejmują szeroką grupę związków wśród których wymienić można kwasy fenolowe, flawonoidy oraz antocyjany i ich glikozydy, kumaryny (kumaryny proste, furano- i piranokumaryny) oraz antrazwiązki. Większość z tych związków naturalnych cechują właściwości antyoksydacyjne, czyli zdolność do eliminowania wolnych rodników, a tym samym negatywnych skutków ich działania, które leżą u podstawy wielu chorób w tym chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimerera.

1. Wstęp

Związki polifenolowe to powszechnie występujące w roślinach metabolity wtórne, obejmujące szeroką grupę związków tj. flawonoidy, kwasy fenolowe i ich pochodne, lignany oraz stilbeny. W chwili obecnej znanych jest ponad 8000 związków należących do polifenoli (Costa i in. 2017). Cechą wspólną wszystkich tych substancji jest zaczerpnięty od fenyloalaniny pierścień aromatyczny z przynajmniej jedną wysoce reaktywną grupą hydroksylową. Związki polifenolowe są niezmiernie popularne wśród roślin, a ich obecność ściśle powiązana z prozdrowotnymi właściwościami. Część z nich występuje niezwykle często, inne natomiast są specyficzne tylko dla danej rodziny roślin (Hossen i in. 2017). Liczne badania wykazały zarówno biologiczne jak i farmakologiczne właściwości polifenoli, w tym działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, antynowotworowe, przeciwwirusowe i antyalergiczne. Ponadto wiele eksperymentów sugeruje skuteczność związków polifenolowych zarówno w prewencji, minimalizowaniu jak i możliwej terapii wielu schorzeń (Carocho i Ferreira 2013). Dzięki ich aktywności biologicznej mogą wywierać korzystny wpływ na ludzki organizm co coraz częściej wykorzystywane jest w projektowaniu nowoczesnych terapii chorób cywilizacyjnych (Costa i in. 2017). Choroby przewlekłe takie jak nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca czy choroby neurodegeneracyjne charakteryzują się stopniowym, powolnym postępowaniem, długim okresem trwania, nieuchronnie prowadzącym do śmierci. Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization WHO) w 2014 roku stanowiły one około 60% liczby zgonów na całym świecie. Wykazano również liczne czynniki wpływające na rozwój tych chorób, takie jak: miejsce zamieszkania (i powiązane z tym zanieczyszczenie środowiska), płeć, wiek, rasa, narażenie na promieniowanie UV, czynniki mutagenne, bakterie i wirusy. Znaczący wydaje się również fakt, zasygnalizowania wpływu diety codziennej na rozwój chorób cywilizacyjnych (Gangemi i in. 2016). Z uwagi na to, że związki polifenolowe tak powszechnie występują w roślinach zaczęto wykorzystywać je jako dodatek do żywności funkcjonalnej mającej na celu nie tylko zapobieganie powstawania chorób cywilizacyjnych ale także aktywnie uczestnicząc w terapii tych chorób (Oniszczuk i in. 2016).

2. Opis zagadnienia

Do najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych świata zachodniego należą niezaprzeczalnie choroba Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) oraz choroba Parkinsona (PD, Parkinson's disease). Choroba Alzheimera mimo iż dotyka coraz młodsze osoby, nadal uznawana jest głównie za chorobę wieku starczego i jak podają źródła jest najczęstszą przyczyną otępienia u osób powyżej 65 roku życia, w tej grupie wiekowej dotyczy około 10% (u osób powyżej 80 roku życia ilość zachorowań rośnie i osiąga poziom 50% populacji). W wyniku choroby w mózgu pacjenta odkładają się szkodliwe dla komórek nerwowych blaszki beta-amyloidu, a także obserwuje się rozwój przewlekłe utrzymującego się stanu zapalnego (McKhann i in. 2011). W wyniku tego zarówno komórki nerwowe jak i ich połączenia –synapsy, ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do wystąpienia szeregu objawów charakterystycznych dla choroby Alzheimera. Początkowa faza choroby to w głównej mierze zaburzenia pamięci, bywa nie dostrzegana lub traktowana jest jako zwykłe zapomnienie i roztargnienie. Z czasem daje się zauważyć trudność w wykonywaniu codziennych czynności, niemożność zapanowania nad domowym budżetem czy problem w postępowaniu ściśle według pewnych instrukcji, np. podczas prowadzeniu pojazdów. Nagła zmiana otoczenia może doprowadzić do dezorientacji, a chory najczęściej gubi się podczas spaceru lub jazdy samochodem. W wyniku rozwoju choroby pacjent staje się niezdolny do pracy i zaczyna potrzebować stałej opieki. Ciekawym wydaje się być fakt, iż manieri czy niezobowiązująca rozmowa do pewnego stopnia rozwoju choroby pozostają praktycznie nie zmienione, tak że czasami ciężko jest się zorientować jak bardzo zaawansowany jest stan pacjenta. W pewnym jednak momencie zaczynają pojawiać się problemy z mową, głównie dotyczy to właściwego doboru słów (afazja), oraz zagmatwanego i rozwlekłego sposobu wypowiedzania się. W wyniku osłabienia zdolności wzrokowo-przestrzennych chory zaczyna mieć problemy w czynnościach życia codziennego, takich jak jedzenie, mycie, ubieranie się czy rozwiązywanie prostych łamigłówek (apraksja i agnozja) (Asshford 2015). Pojawia się utrata trafnego osądu sytuacji, a przyjmowanie nowych wiadomości staje się ogromnie utrudnione. Mogą wystąpić silne urojenia. Chory powoli przestaje rozpoznawać najbliższe osoby, zaczynają pojawiać się zmiany nastroju, brak zahamowań i agresja przeplata się z wycofaniem i biernością. Zaburzeniu ulega również dobowy rytm chorego. Zmienia się chód pacjenta, zaczyna on poruszać się powoli, powłócząc nogami, daje się również zauważyć ogólna niezgrabność w wykonywanych ruchach. W końcowym etapie choroby Alzheimera chorzy są już w zasadzie przykuci do łóżka, nie nawiązują kontaktu nawet z osobami z najbliższego otoczenia, nie zgłaszają potrzeb fizjologicznych, przez co opieka nad nimi jest niesamowicie ciężka. Szacuje się, że czas trwania choroby od wykrycia pierwszych objawów wynosi średnio 10 lat. Podstawowe leczenie farmakologiczne opiera się na lekach hamujących enzym rozkładający acetylocholinę (jeden z neuroprzekazników w mózgu). Inne leki podawane są natomiast jako ochrona komórek nerwowych przed toksycznymi czynnikami jakie powstają w wyniku choroby, zaś zaburzenia zachowania leczy się na ogół objawowo. Dzięki takiemu postępowaniu udaje się zatrzymać chorobę na około 3 lata oraz spowolnić ewentualne objawy towarzyszące (Karran i in. 2011). Dotychczas nie określono jednoznacznej przyczyny choroby Alzheimera, zwraca się jednak uwagę na jej powiązania z wiekiem, przebytymi urazami, naciśnieniem, predyspozycjami genetycznymi oraz czynnikami środowiskowymi. Wiele badań wykazuje również znaczący wpływ stresu oksydacyjnego na wystąpienie i rozwój choroby (Wojtunik-Kulesza i in. 2016). Stres oksydacyjny powstaje w wyniku zaburzenia równowagi między ilością wolnych rodników a poziomem antyutleniaczy obecnych w każdym żywym organizmie. Rozwiązaniem w walce ze stresem antyoksydacyjnym może być dostarczenie wraz z dietą odpowiedniej ilości antyoksydantów. Dla przykładu tak zwana dieta śródziemnomorska bogata właśnie w substancje o działaniu przeciwutleniającym (w tym w związku polifenolowe) jest powiązana z niskim wskaźnikiem zachorowalności na choroby otępienne, w tym na chorobę Alzheimera. Zauważono również, że u pacjentów z istniejącą już chorobą, stosowanie diety wraz z lekami w znacznym stopniu usprawnia funkcje społeczno-poznawcze (Lipnicki i in. 2017).

Drugą co do częstotliwości występowania chorobą neurodegeneracyjną, której etiologia jest również powiązana z rozwijającym się w organizmie stresem oksydacyjnym jest choroba Parkinsona. Jest to choroba ośrodkowego układu nerwowego charakteryzująca się spowolnieniem ruchowym,

sztynieniem mięśni i drżeniem kończyn. Schorzenie to częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, zaś średni wiek pacjentów zapadających na chorobę Parkinsona wynosi 58 lat (Dorsey i in. 2007). Objawy rozwijają się powoli i stopniowo w ciągu kilku lat, początkowo nie charakteryzują się niczym specyficznym, gdyż są to: osłabienie, męczliwość mięśni, spowolnienie i niezgrabność w ruchach. Bywa, że objawy te przypisywane są innym jednostkom chorobowym np. zmianom reumatycznym, przez co opóźnia się rozpoczęcie właściwej terapii. Z czasem objawy te nasilają się oraz pojawiają się nowe symptomy, takie jak pochylenie się sylwetki ku przodowi, drżenie rąk, trudności z zainicjowaniem jakiegokolwiek ruchu. Za główną przyczynę choroby Parkinsona uznaje się obumieranie komórek nerwowych zlokalizowanych w istocie czarnej stanowiącej część śródmózgowia. Prawidłowo funkcjonujące neurony wydzielają dopaminę, neuroprzebieżnik biorący udział w przekazywaniu sygnałów pomiędzy istotą czarną a ciałem prążkowym zlokalizowanym w kresomózgowiu. Impulsy te odpowiadają za zależną od woli pracę mięśni i koordynację ruchową. Istnieje również dziedziczna odmiana choroby Parkinsona związana z mutacją genu, który koduje syntezę alfa-synukleiny, białka będącego składnikiem ciałek Lewy'ego (Costa i in. 2017). Z uwagi na kompensacyjne właściwości mózgu, objawy choroby Parkinsona pojawiają się dopiero w momencie obumarcia około 85% neuronów produkujących dopaminę. Obecnie stosowane leczenie opiera się zarówno na metodach farmakologicznych jak i chirurgicznych. Strategie leczenia opierają się na uzupełnieniu niedoborów dopaminy, zahamowaniu procesów rozkładu tego neuroprzebieżnika w mózgu lub dostarczeniu substancji pobudzających receptory dopaminowe. Przełomem w walce z chorobą Parkinsona było wprowadzenie do lecznictwa L-DOPA. Jest to prekursor dopaminy, przenikający przez barierę krew-mózg. Niestety lek ten nie hamuje obumierania neuronów produkujących dopaminę i po kilku latach stosowania L-DOPA organizm przestaje na niego reagować tak jak na początku. Wiąże się to z koniecznością zwiększenia dawki, a to z kolei prowadzi do wielu niepożądanych działań ubocznych. Dokładny patomechanizm zmian w obrębie komórek istoty czarnej chorobie Parkinsona nie został do końca poznany, zakłada się jednak znaczny wpływ wolnych rodników i powiązanych z tym zaburzeń mitochondrialnych. Dlatego też podobnie jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych, tak i w chorobie Parkinsona należy zwrócić szczególną uwagę na dietę bogatą w związki przeciwutleniające, w tym związki polifenolowe, które z łatwością wychwytyją wolne rodniki nie dopuszczając tym samym do rozwoju stresu oksydacyjnego (Wojtunik-Kulesza i in.2016).

3. Przegląd literatury

Szeroko zakrojone badania nad rolą polifenoli w terapii chorób neurodegeneracyjnych sugerują, że związki polifenolowe mogą wywierać nowe, korzystne działanie zarówno w prewencji jak i w leczeniu już istniejącej choroby.

Stwierdzono, iż bogate w przeciwutleniacze owoce i warzywa, takie jak zawierające flawony owoce kakaowca, sok winogronowy, borówka czarna, a także mająca w swoim składzie katechiny zielona herbata wpływają na poprawę czynności poznawczych, polepszają pamięć krótkotrwałą w chorobie Alzheimera oraz obniżają ryzyko współwystąpienia depresji (Krikorian i in.2010; Macready i in. 2009). Analizy prowadzone na modelach zwierzęcych potwierdziły, że substancje polifenolowe zawarte zarówno w owocach borówki czarnej jak i owocach truskawki są w stanie zniwelować spowodowane wiekiem ubytki pamięci przestrzennej, poprawić rozpoznawanie przedmiotów oraz zniwelować powszechnie występujące w chorobie Alzheimera urojenia (Barros i in. 2006). W wyniku badań stwierdzono również, że spożycie napojów chłodzących bogatych w antyoksydanty pochodzące z ekstraktów z liści zielonej herbaty oraz jabłek przyczynia się do obniżenia poziomu prozapalnych cytokin IFN-gamma i TNF-alfa w przypadku pacjentów, u których stwierdzono początkowe stadium choroby Alzheimera (Rubio-Perez i in. 2016). Niektórzy autorzy sugerują, iż regularne spożywanie pokarmów bogatych w związki polifenolowe może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka demencji nawet o 50%, ochronić ubywające z wiekiem funkcje poznawcze, opóźnić rozwój pełnoobjawowej choroby Alzheimera oraz zmniejszyć ryzyko zachorowalności na chorobę Parkinsona (Morris i in. 2006; Dai i in. 2006). Udowodniono że polifenole obecne w ekstraktach z zielonej herbaty powodują opóźnienie rozwoju choroby Parkinsona oraz wpływają na polepszenie stanu przy istniejącej już chorobie. Naświetlono również w jaki sposób

pozyskiwany z zielonej herbaty, galusan epigallokatechiny, wpływa na układ dopaminergiczny odpowiedzialny za charakterystyczne dla tego schorzenia objawy (Costa i in. 2017).

Naturalne związki polifenolowe mogą również wywierać działanie neuroprotektoryjne poprzez kierowanie namnażaniem białek oraz przez hamowanie powstawania nieprawidłowo uformowanych agregatów synukleiny. Mogą być one również (np. resweratrol) nośnikami dla białek zmniejszających odkładanie blaszek amyloidowych w mózgu (Bastianetto i in. 2015).

Kolejnym ważnym mechanizmem ochrony neuronów jest wymiatanie przez polifenole wolnych rodników i nie dopuszczenie do rozwoju stresu oksydacyjnego (Costa i in. 2017). Dodatkowo udowodniono, iż oprócz działania przeciwutleniającego niektóre z polifenoli (np. katechiny) mogą chelatować szkodliwe metale ciężkie oraz regulować przewodnictwo międzykomórkowe. Jest to przekonujący dowód na to, że stosowanie wyciągów z zielonej i czarnej herbaty zmniejsza ryzyko zapadalności na chorobę Parkinsona (Caruana i Vassallo 2015).

Wykazano prozdrowotne działanie galusanu epikatechiny zarówno w przypadku choroby Alzheimera jak i w przypadku choroby Parkinsona. Poza wspomnianym już wcześniej zmniejszeniem ryzyka zapadalności na powiązane z wiekiem niszczenie neuronów, galusan epikatechiny w znaczny sposób odpowiada za hamowanie aktywności beta i gamma sekretazy. Sekretazy są enzymami proteolitycznymi odpowiedzialnymi za cięcie białek transbłonowych. W przypadku choroby Alzheimera wzmożona jest właśnie aktywność beta-sekretazy, która wpływa na odkładanie się złogów amyloidowych w komórkach mózgu. Wyciszenie jej działania ma zatem znaczny wpływ na zahamowanie rozwoju choroby (Costa i in. 2017).

Kurkumina, kolejny z polifenolowych przeciwutleniaczy, pozyskiwana z kłaczy ostryżu długiego (*Curcuma longa*), także badana jest pod kątem zapobiegania demencjom i chorobie Alzheimera. Wykazano jej zdolność do chelatowania jonów metali ciężkich, osłabiający wpływ na stres oksydacyjny oraz zdolność hamowania przewlekłych odczynów zapalnych (Costa i in. 2017).

Podczas badań nad miodami udowodniono obecność licznych związków polifenolowych w ich składzie. One podobnie jak te pozyskiwane z roślin leczniczych mogą zapobiegać rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych, wykorzystując identyczne szlaki działania. Zapobiegają wyczerpywaniu puli przeciwutleniaczy, zmniejszają ilość wolnych rodników, uniemożliwiając tym samym rozwój stresu oksydacyjnego. Dzięki temu nie dochodzi również do mutacji genów, zatem zahamowana zostaje agregacja chorobotwórczych białek (beta-amyloidu, białka tau, synukleiny), co stanowi barierę ochronną dla neuronów (Hossen i in. 2017). Takie działanie wykazuje między innymi zawarta w miodach luteolina czy kwercetyna, która dodatkowo odpowiada za poprawę czynności poznawczych w przypadku choroby Alzheimera. Kemferol natomiast wykazuje neuroprotektoryjne działanie w chorobie Parkinsona, potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Wykazano że doustne podanie kemferolu co 24 godziny przez 14 dni znacząco wpływa zarówno na zachowanie jak i zmiany biochemiczne (co potwierdzono badaniami histopatologicznymi). Natomiast powszechnie występujące w miodach kwas ferulowy i chlorogenowy zmniejszają stres oksydacyjny w mitochondriach, zapobiegają mutacjom genów, oraz co wykazano w eksperymentach wpływają na poprawę zapamiętywania (Hossen i in. 2017).

Rola polifenoli w chorobach neurodegeneracyjnych była więc określana w licznych badaniach, wszystkie one sugerują ich korzystny wpływ zarówno na ochronę komórek nerwowych jak i możliwość wykorzystania w terapii chorób.

4. Podsumowanie

W dobie gdy społeczeństwo starzeje się, a długość życia wciąż się wydłuża, coraz większe zagrożenie stanowią choroby neurodegeneracyjne. Najczęściej nie dotyczą one tylko osoby chorej, a całej rodziny, gdyż prędzej czy później takiemu pacjentowi potrzebna będzie stała, całodobowa opieka. W wielu badaniach udowodniono wielki wpływ diety bogatej w związki polifenolowe zarówno w prewencji chorób wieku starczego jak i możliwość wykorzystania tych związków w nowoczesnych terapiach. Potencjalne użycie polifenoli do produkcji żywności funkcjonalnej znacznie ułatwiłoby dostęp do odpowiednio zbilansowanej diety, stanowiąc pierwszą linię obrony w walce z chorobami neurodegeneracyjnymi.

5. Literatura

- Ashford JW (2015) Treatment of Alzheimer's disease: the legacy of the cholinergic hypothesis, neuroplasticity and future directions. *Journal of Alzheimer's Disease* 47: 149-156.
- Barros D, Amaral OB, Izquierdo I i in. (2006) Behavioral and genoprotective effects of Vaccinium berries intake in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 84: 229-234.
- Bastianetto S, Menard C, Quirion R (2015) Neuroprotective action of resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta* 1852: 1195-1201.
- Carocho M, Ferreira IC (2013) A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemistry Toxicology* 51: 15-25.
- Caruana M, Vassallo N (2015) Tea polyphenols in Parkinson's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 863: 117-137.
- Costa C, Tsatsakis A, Mamoulakis C i in. (2017) Current evidence on the effect of dietary polyphenols intake on chronic diseases. *Food and Chemical Toxicology* 110: 268-299.
- Dai Q, Borenstein AR, Wu Y i in. (2006) Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *American Journal of Medicine* 119: 751-759.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP i in. (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68(5): 384-386.
- Gangemi S, Gofita E, Fenga C i in. (2016) Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine* 38: 1012-1020.
- Hossen S, Ali Y, Jahurul M i in. (2017) Beneficial roles of honey polyphenols against some human degenerative diseases: A review. *Pharmacological Reports* 69: 1194-1205.
- Karran E, Mercken M, De Strooper B (2011) The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Review Drug Discovery* 10: 698-712.
- Kirkorian R, Nash TA, Shidler MD i in. (2010) Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *British Journal of Nutrition* 103: 730-734.
- Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R i in. (2017) Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLOS Medicine* 14: e1002261.
- Macready AL, Kennedy OB, Ellis JA i in. (2009) Flavonoids and cognitive function: a review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. *Genes & Nutrition* 4: 227-242.
- McKhann GM, Knopman DS, Phelps CH i in. (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's disease* 7: 263-269.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC i in. (2006) Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 67: 1370-1376.
- Oniszczyk A, Olech M, Oniszczyk T i in. (2016) Extraction methods, LC-ESI-MS/MS analysis of phenolic compounds and antiradical properties of functional food enriched with elderberry flowers or fruits. *Arabian Journal of Chemistry* (2016)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.09.003>
- Rubio-Perez JM, Albaladejo MD, Zafrilla P i in. (2016) Effects of an antioxidant beverage on biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's patients. *European Journal of Nutrition* 55: 2105-2116.
- Wojtunik-Kulesza KA, Oniszczyk A, Oniszczyk T i in. (2016) The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 78: 39-49.

25. Choroby nerwowe u kobiet w ciąży

Neurologic disorders complicating pregnancy

Ludwika Wodyk⁽¹⁾, Aleksandra Pietruczuk⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Ludwika Wodyk: ludwikawodyk@gmail.com

Słowa klucze: ciąża, padaczka, stwardnienie rozsiane, bóle głowy, migrena

Streszczenie

Ciąża może wpływać na przebieg wielu chorób neurologicznych, jak również choroby neurologiczne i ich leczenie mogą w znacznym stopniu oddziaływać na przebieg ciąży, poród oraz stan kliniczny płodu. Do chorób, na które warto zwrócić uwagę należą: padaczka, stwardnienie rozsiane oraz bóle głowy. Częstość występowania padaczki nie zmienia się znacząco w czasie ciąży, jednakże z uwagi na zagrożenie, jakim dla rozwijającego się płodu są napady padaczkowe matki, jak również ze względu na potencjalnie uszkadzający wpływ leków przeciwpadaczkowych, kobieta w ciąży wymaga szczególnej troski. Wyniki badań klinicznych wykazały, że w czasie ciąży częstość występowania rzutów stwardnienia rozsianego maleje, zwłaszcza w III trymestrze w porównaniu z okresem przed ciążą, natomiast w ciągu 3 miesięcy po porodzie zachodzi zwiększenie częstości zaostrzeń nawet o 30%. Na bóle głowy uskarża się około 35% kobiet w ciąży. Większość tych dolegliwości ma niegroźny charakter: migrena, ból głowy typu napięciowego. Kobiety w ciąży należą jednak do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zagrażających życiu wtórnych bólów głowy, zwiastujących rzucawkę czy zakrzepicę naczyń żylnych mózgu. Z uwagi na zmiany fizjologiczne zachodzące w organizmie pacjentki oraz na ochronę rozwijającego się płodu, leczenie chorób, nie tylko neurologicznych musi uwzględniać potencjalny teratogenny wpływ procedur diagnostycznych i terapeutycznych, a także zmianę w farmakokinetyce leków.

1. Wstęp

Ciąża może mieć wpływ na przebieg wielu chorób mających podłoże neurologiczne, jak również występowanie chorób neurologicznych oraz związane z nimi leczenie mogą w znacznym stopniu oddziaływać na przebieg ciąży, poród oraz stan kliniczny płodu. Celem poniższej pracy jest przedstawienie chorób neurologicznych występujących w przebiegu ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem: padaczki, stwardnienia rozsianego oraz bólów głowy, w tym migreny.

2. Przegląd literatury

Padaczka

Kobieta w ciąży chora na padaczkę wymaga szczególnej troski, zarówno z uwagi na zagrożenie jakim dla rozwijającego się organizmu dziecka są napady padaczkowe matki, jak również ze względu na potencjalnie uszkadzający wpływ leków przeciwpadaczkowych. (Owecki 2011) Padaczka jest bardzo częstym problemem neurologicznym. Jej rozpowszechnienie szacuje się na 220-4100 przypadków/100000 populacji ogólnej. (MacDonald i in. 2015; Owecki 2011)

Padaczka nie jest pojedynczą jednostką chorobową, lecz zespołem objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych. Etiologicznie może występować na podłożu wielu zmian morfologicznych i metabolicznych mózgu. Napad padaczkowy definiowany jest jako napadowe, synchroniczne wyładowania neuronalne powodujące pojawienie się nieprawidłowej czynności mózgu (ruchowej, czuciowej i behawioralnej lub autonomicznej), którym mogą towarzyszyć zaburzenia świadomości lub utrata przytomności. Ustalenie etiologii objawu nie jest możliwe w 65%-75% przypadków.

Do rozpoznania padaczki konieczne jest stwierdzenie występowania nawracających, co najmniej dwóch incydentów drgawkowych po uprzednim wykluczeniu drgawek pochodzenia gorączkowego. (MacDonald i in. 2015; Owecki 2011)

Z kolei stan padaczkowy stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia i bezwzględnie wymaga hospitalizacji ciężarnej. Stan ten rozpoznaje się w sytuacji, gdy u chorej występują dwa lub więcej napadów padaczkowych (grand mal i petit mal), pomiędzy którymi ciężarna nie odzyskuje przytomności lub gdy sam napad trwa ponad 30 minut. Stan padaczkowy prowadzi do poważnych zaburzeń krążeniowo-oddechowych, w konsekwencji których dochodzi do niedotlenienia mózgu. Przedłużająca się aktywność elektryczna w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia neuronów. Znaczenie krytyczne w tym przypadku ma czas trwania stanu drgawkowego. Wyładowania trwające do 60 minut powodują odwracalne uszkodzenia neuronalne, natomiast dłużej trwające doprowadzają do śmierci neuronów. (Jędrzejczak 2002)

Postępowaniem wspomagającym rozpoznanie oraz klasyfikację napadów oprócz objawów klinicznych jest badanie elektroencefalograficzne (EEG). Dla wykluczenia objawowego charakteru padaczki w każdym przypadku konieczne jest badanie obrazowe głowy (optymalnie MRI). W okresie między napadami pacjentki zazwyczaj pozostają bez objawów.

Padaczka nie jest przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę. Jednakże mimo wprowadzenia nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych i radykalnej poprawy opieki nad pacjentkami padaczką, ciąża powikłana należy do grupy podwyższonego ryzyka preeklampsji, porodu przedwczesnego oraz umieralności zarówno płodów, jak i matek. Jest to związane z wieloma czynnikami m. in. z wpływem zmiany stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy i zwiększonym ryzykiem napadów, potencjalnie teratogennym wpływem leków przeciwpadaczkowych oraz nieco zwiększonym ryzykiem powikłań położniczych. (MacDonald i in. 2015; Jędrzejczak i Majkowska-Zwolińska 2013)

Częstość napadów padaczkowych podczas ciąży nie ulega zmianie u około 60% kobiet, u około 10-30% wzrasta, natomiast u 10-20% zmniejsza się. Bardziej korzystne rokowanie szacuje się u pacjentek, u których dłuższy okres przed ciążą (9-12 miesięcy) nie obserwowano napadów. W takich sytuacjach istnieje duże prawdopodobieństwo (około 80-90%) remisji również w trakcie ciąży. (Owecki 2011) Napady padaczkowe mogą pojawić się po raz pierwszy dopiero w czasie trwania ciąży, stając się zaskoczeniem dla położników. Taka sytuacja obserwowana jest stosunkowo rzadko i obecnie przyjmuje się, że sama ciąża nie ma działania epileptogennego. W trakcie ciąży może nastąpić nawrót napadów po dłuższej przerwie, zmiana przebiegu istniejącej już choroby, a w III trymestrze ciąży może zaistnieć konieczność różnicowania napadów z eklampsją. Najczęściej pierwszy w życiu napad, przyjmujący postać stanu padaczkowego często jest objawem poważnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zapalenia mózgu, urazu głowy, przewlekłego uzależnienia czy toksycznego zatrucia alkoholem. U pacjentek z wcześniejrozpoznaną padaczką przyczyną wystąpienia stanu padaczkowego najczęściej bywa zaprzestanie terapii lub zmiana leku, rzadziej świeży uraz głowy.

(Jędrzejczak 2002; The EURAP StudyGroup 2006)

Zmiany fizjologiczne zachodzące w organizmie kobiety w ciąży mogą prowadzić do obniżenia stężenia osocznego leków przeciwpadaczkowych, a w konsekwencji odpowiadać za zmianę częstości napadów. Do potencjalnych czynników odpowiedzialnych za to zjawisko należą czynniki:

- fizjologiczne (zaburzenia snu, osłabienie, nokturia, nudności i wymioty)
- metaboliczne (zwiększona zawartość wody i retencja sodu)
- hormonalne (zmiany w stężeniu estrogenów i progesteronu, zwiększenie gonadotropiny w I trymestrze ciąży)
- farmakokinetyczne (wahania stężenia leków w surowicy, zwiększony klirens, zmniejszone wchłanianie, zwiększona objętość dystrybucji, zwiększony metabolizm wątrobowy)
- psychologiczne (stres, lęk, niestosowanie się do zaleceń lub samowolne odstawienie leków przeciwpadaczkowych w obawie przed niekorzystnym wpływem na dziecko).

Dotychczasowe dane wskazują, iż sama padaczka jest czynnikiem wpływającym obciążająco na przebieg ciąży. Występowanie napadów w ciąży jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka urodzenia noworodka o niskiej masie urodzeniowej. Ponadto śmiertelność matek z padaczką w porównaniu z populacją ogólną jest nieco większa, co może być związane z samowolnym odstawieniem leków przeciwpadaczkowych i występowaniem napadów drgawkowych. Kontrola napadów jest zatem bardzo ważnym elementem prawidłowego przebiegu ciąży oraz samego porodu.

Uogólniony napad toniczno-kloniczny może stanowić zagrożenie dla kobiety w ciąży w sposób bezpośredni (uraz), jak również pośrednio wskutek niedotlenienia i kwasicy. (Jędrzejczak i Majkowska-Zwolińska 2013) Niedotlenienie matki skutkuje również hipoksją płodu, co manifestuje się bradykardią, która może prowadzić do zaburzeń rozwoju płodu. Napady padaczkowe u matki mogą być też powodem przedwczesnego odklejenia się łożyska wskutek urazu brzucha matki, krwotoku wewnątrzczaszkowego płodu, a nawet jego śmierci. (Owecki 2011)

Kompleksowa opieka nad ciężarną chorą na padaczkę obejmuje między innymi ocenę stężenia poziomu leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi przed ciążą, na początku każdego trymestru oraz w ostatnim miesiącu ciąży. Zalecane jest oznaczanie frakcji wolnej leków przeciwpadaczkowych. Jak pokazują obserwacje, wybitnie istotny spadek stężenia w surowicy krwi dotyczy okskarbazepiny, lamotryginy (nawet o 50%), lewetiracetamu i kwasu walproinowego, zaś w mniejszym stopniu fenobarbitalu, fenytoiny oraz karbamazepiny. Wzrost metabolizmu leków i zwiększona ich filtracja może być powodem nieskuteczności terapeutycznej, co w powyższej sytuacji wymaga dostosowania odpowiedniej dawki leku. (Brodtkorb i Reimers 2008) Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być dokonany przed poczęciem. Nie należy przeprowadzać zmiany dotychczasowej terapii podczas ciąży. Takie postępowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych. W związku z tym należy dążyć do monoterapii oraz ustalenia minimalnej skutecznej dawki wybranego leku.

Teratogeny wpływ leków padaczkowych ma miejsce w okresie organogenezy (do 12. tygodnia ciąży). Najpoważniejszy wpływ uszkodzający przypisuje się kwasowi walproinowemu i jego pochodnym, karbamazepinie, fenobarbitalowi oraz fenytoinie. Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych może prowadzić do pojawienia się wielu wad rozwojowych: serca, układu moczowo-płciowego, kostno-szkieletowego, malformacji czaszkowo-twarzowych, cewy nerwowej (zwłaszcza po ekspozycji na karbamazepinę oraz kwas walproinowy).

Ze względu na skutki uboczne leków p/padaczkowych dla poczętego dziecka obejmujące: sedację lub drażliwość, wymioty, osłabienie ssania, drżenie, hipotonię, niedobór witaminy K, zespół wad dysmorficznych określanych mianem „płodowego zespołu związanego ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych”, charakteryzujący się hiperteloryzmem, niską linią owłosienia, zmarszczkami nakątnymi, obniżoną lub szeroką kością nosową, hipoplazją paznokci/palczków dystalnych lub upośledzeniem intelektualnym, kobiety w wieku prokreacyjnym powinny unikać terapii z zastosowaniem karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenytoiny oraz fenobarbitalu. Lekiem o najmniejszym udowodnionym wpływie teratogenym pozostaje lamotrygina, a ryzyko wystąpienia wad rozwojowych przy stosowaniu powyższego leku zbliżone jest do ryzyka populacyjnego. Ponadto za względnie bezpieczne w ciąży uważane są benzodiazepiny stosowane do przerywania napadu padaczkowego oraz okskarbazepina stosowana w monoterapii.

W celu zmniejszenia ryzyka występowania wad rozwojowych, podawanie kwasu foliowego powinno być wprowadzone przed poczęciem oraz kontynuowane podczas ciąży. Zalecana dawka to 0,4-0,5mg/dobę. Celem uniknięcia krwotoku (w tym śródmózgowego) u płodu i noworodka zaleca się suplementację witaminy K u matki w dawce 10-20mg/dobę doustnie w ostatnim miesiącu ciąży oraz u noworodka 1mg witaminy K domięśniowo bezpośrednio po porodzie.

Większość kobiet jest w stanie urodzić dziecko siłami natury. Wskazania do cięcia cesarskiego powinny być ograniczone do występowania częstych napadów toniczno-klonicznych lub innych rodzajów napadów, które mogą zaburzyć przebieg porodu. (Owecki 2013; Jędrzejczak i Majkowska-Zwolińska 2013)

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, zapalną chorobą demielinizacyjną OUN, o podłożu prawdopodobnie autoimmunologicznym, manifestującą się wieloogniskowym i równoczesowym uszkodzeniem istoty białej mózgu i rdzenia. Przebieg choroby jest wyjątkowo zmienny, jednakże u większości chorych występują rzuty (zaostrzenia choroby) z towarzyszącymi okresami remisji klinicznej. (Rowland

i Pedley 2014) W początkowym stadium zauważa się niecharakterystyczne objawy podmiotowe w postaci uczucia utraty energii, bólów głowy, obniżenia nastroju, labilności emocjonalnej, bólów kończyn, neuralgii trójdzielnej, które mogą być mylnie traktowane jako nerwica. Z czasem do podanych dolegliwości dołączają się objawy neurologiczne w postaci: zaburzeń czucia (drętwienia, parestezje), pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego (osłabienie ostrości wzroku, ból), niedowładu kończyn, podwójnego widzenia, zawrotów głowy, ataksji, zaburzenia funkcji zwieraczy (nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu). (Kozubski 2013)

Początek zachorowania przypada na 20-40 rok życia. Rozpowszechnienie w Polsce jest dosyć wysokie i wynosi 40-60 przypadków/100 000 z dwukrotnie wyższą częstością w populacji kobiet w stosunku do mężczyzn. (Owecki 2011, Rowland i Pedley 2014) Diagnostyka SM opiera się na badaniu MRI, natomiast znaczenie uzupełniające, zwłaszcza w różnicowaniu z innymi jednostkami chorobowymi ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz badanie potencjałów wywołanych (wzrokowych, z pnia mózgu czy somatosensorycznych). (Owecki 2011)

Wpływ ciąży na przebieg stwardnienia rozsianego jest od dawna dyskutowanym zagadnieniem. Przez wiele lat standardem było odradzanie zajścia w ciążę, bądź sugerowanie przerwania ciąży z powodu rozpoznania SM. Od dawna wiadomo, że okres połogu stanowi moment zwiększonego ryzyka wystąpienia rzutu SM. Wyniki wielu badań klinicznych wykazały natomiast, że w czasie trwania ciąży częstość występowania rzutów choroby maleje 3-krotnie, zwłaszcza w III trymestrze w porównaniu z okresem przed ciążą, a w obrazach MRI zauważa się zmniejszenie liczby nowych ognisk demielinizacyjnych. Natomiast w ciągu 3 miesięcy po porodzie ma miejsce „wyrównawcze” zwiększenie częstości zaostrzeń nawet o 30%. Przebyta ciąża nie ma wpływu na odległą niesprawność. W badaniach populacji skandynawskiej chorych na SM udowodniono, że w okresie połogu aż 3-krotnie wzrasta ryzyko transformacji postaci rzutowo-remisyjnej we wtórnie postępującą. Nie zostało to jednak potwierdzone przez innych autorów. Ciąża jako stan „ochrony” dla organizmu pacjentki z SM wiąże się ze szczególnym profilem hormonalnym istniejącym w tym okresie. Estrogeny działają immunomodulująco, przesuwając profil aktywności limfocytów Th1 (dominująca aktywność prozapalna) na korzyść limfocytów Th2 – co wiąże się z silniejszą odpowiedzią przeciwzapalną. (Pozlii i Pugliatti 2015; Patas i in. 2013)

Zarówno przebieg ciąży jak i porodu u pacjentek chorych na stwardnienie rozsiane obarczone takim samym ryzykiem powikłań (nadciśnienie ciężarnych, odklejenie łożyska i in.), jak u kobiet zdrowych. Nie stwierdza się wpływu stwardnienia rozsianego na przebieg ciąży. Badanie opublikowane w 2009 roku analizujące informacje dotyczące 10 tys. urodzeń przez kobiety chore na SM, mówi jedynie o nieznacznie większym odsetku dzieci z niską masą urodzeniową (3% w grupie matek z SM w porównaniu do 2% ogółu noworodków). Stwardnienie rozsiane nie jest chorobą dziedziczną, choć wiadomo o genetycznych predyspozycjach, jakie można przekazać potomstwu.

Terapia rzutu nie odbiega od standardów obowiązujących poza ciążą. Wysoką dawkę steroidów (0,5-1g metyloprednizolonu/dobę) w roztworze soli fizjologicznej podaje się we wlewie dożylnym przez okres 3-5 kolejnych dni. Metyloprednizolon jest uważany za substancję względnie bezpieczną podczas ciąży.

Przeciwwskazana jest natomiast terapia immunomodulująca (interferon β , octan glatirameru, azatiopryna, metotreksat, mitoksantron, cyklofosfamid, cyklosporyna A).

Ciąża u kobiety ze stwardnieniem rozsianym powinna być zaplanowana na okres remisji, a leki stosowane w profilaktyce SM powinny być odstawione na 3 miesiące przed planowanym poczęciem. Występujące w chorobie upośledzenie funkcji pęcherza moczowego predysponuje do częstych zakażeń dróg moczowych. Z tego powodu badanie moczu powinno być wykonywane częściej niż u pozostałych pacjentek.

Kobiety ciężarne z SM mogą korzystać ze znieczulenia zewnątrzoponowego w czasie porodu. W sytuacjach, kiedy matka nie ma siły efektywnie przeć w czasie porodu lub istnieje ryzyko pogorszenia jej stanu po dużym wysiłku, wskazane jest cięcie cesarskie. W analizie 10 tysięcy porodów ciężarnych z SM, cięcie cesarskie wykonane było u 42% w porównaniu z 33% w grupie ogólnej. Cięcie cesarskie może być wykonane w znieczuleniu podpajęczynówkowym z zastosowaniem opioidów dodanych do środka miejscowo-znieczulającego. Takie znieczulenie do cięcia cesarskiego jest o wiele bezpieczniejsze dla matki i dziecka, niż znieczulenie ogólne. Jest to preferowany i zalecany sposób znieczulenia. (Kelly i in. 2009)

Bóle głowy

Bóle głowy są częstą dolegliwością w okresie ciąży, którą notuje się ją u ok. 35% kobiet. Większość dolegliwości bólowych głowy u ciężarnych ma niegroźny charakter, jak na przykład migrena czy napięciowe bóle głowy, ale kobiety w ciąży należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zagrażających życiu wtórnych bólów głowy, na przykład spowodowanych zbliżającą się rzucawką czy zakrzepicą naczyń żylnych mózgu (*cerebralvenousthrombosis* – CVT). W związku z powyższym choroby neurologiczne są jednym z głównych powodów zgonów matek. Położnicy muszą zdawać sobie sprawę z ich występowania i wiedzieć, kiedy zlecić konsultację neurologiczną. Prawidłowa identyfikacja przyczyny bólu głowy u kobiety w okresie ciąży lub porodu często jest możliwa na podstawie wstępnej oceny klinicznej, obejmującej wywiad i badanie neurologiczne. Po takim wstępnym badaniu przypadek silnego lub nietypowego bólu głowy wymaga konsultacji z neurologiem, a następnie pilnego badania obrazowego. (Revell i Morish 2014)

W Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (*International Classification of Headache Disorders* – ICHD) wyróżnia się 85 rodzajów bólu głowy. U młodych kobiet większość z nich występuje rzadko, a około 90% bólów głowy u ciężarnych stanowią migrena i ból typu napięciowego. W czasie ciąży pierwotne bóle głowy mogą się pojawić po raz pierwszy lub też zmienić swoją częstotliwość i charakter, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Cięża jest związana ze zwiększeniem ryzyka występowania niektórych wtórnych bólów głowy. (Revell i Morish 2014) Wyróżnia się ból głowy pierwotny (idiopatyczny) i wtórny (objawowy).

A) Ból idiopatyczny dzieli się na:

- a) migrenę z aurą (klasyczna)- bez aury lub skojarzoną
- b) napięciowy ból głowy;
- c) klastrowy ból głowy.

B) Ból głowy objawowy związany z urazami, zaburzeniami naczyniowymi, infekcjami, zapaleniem zatok lub zaburzeniami psychicznymi.

Bóle głowy mogą ujawniać się w pewnych stanach związanych z ciążą i porodem, takich jak nadciśnienie indukowane ciążą lub stan przedrzucawkowy, odwracalny kurcz naczyń mózgowych, samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz w okresie poporodowym

niskociśnieniowy ból głowy z komponentą pozycyjną po nakłuciu opony twardej (nakłucie zamierzone w znieczuleniu podpajęczynówkowym lub niezamierzone przy nieprawidłowo wykonanym znieczuleniu zewnątrzoponowym). (International Headache Society 2004; Domitrz 2006; Klein i Loder 2010)

Migrena

Migrena (MI, ang. migraine) jest jednym z częściej występujących idiopatycznych bólów głowy. Charakteryzuje się epizodycznym, pulsującym bólem zlokalizowanym

zwykle jednostronnie, najczęściej w okolicy czołowej, skroniowej, a może być także umiejscowiony za gałką oczną. Napad o zmiennym natężeniu, od umiarkowanego do ciężkiego, trwający przeciętnie od 4 do 72 godz., któremu towarzyszą nudności

i/lub wymioty, fotofobia, fonofobia i hypersomnia. Ból występuje z różną częstością; od kilku razy w tygodniu do jednego, dwóch epizodów w ciągu roku. MI klinicznie dzieli się na dwa główne podtypy (migrena bez aury i migrena z aurą), które oparte są na obecności aury, w pełni odwracalnych objawów ogniskowych, takich jak zaburzenia widzenia, czucia, motoryki

i mowy lub objawów neurologicznych z pnia mózgu. (International Headache Society 2004)

Pojawienie się migreny jest modulowane przez wahania poziomu estrogenu. Większość kobiet (60-70%) doświadcza redukcji częstości i natężenia lub całkowitego ustania napadów w tym okresie (zwłaszcza w II i III trymestrze), ok. 5% zgłasza nasilenie objawów, z kolei pozostałe pacjentki nie zauważają zmian w przebiegu choroby. (MacGregor 2012) Kobiety karmiące piersią są na nie mniej narażone. Najczęściej występujące nawroty migrenowych bólów głowy przypadają na okres poporodowy. W przypadku kobiet, u których występowanie migreny ma związek z cyklem miesięczkowym istnieje większe ryzyko migren poporodowych, dlatego kobiety karmiące piersią rzadziej doświadczają dolegliwości migrenowych. Protekcyjnie działający efekt karmienia piersią wynika z bardziej stabilnego poziomu estrogenów, w porównaniu do kobiet karmiących butelką. Według dostępnych badań u 34% kobiet migrena nawraca w pierwszym tygodniu, natomiast u 55% kobiet pojawia się w ciągu pierwszego miesiąca po porodzie. (Sances i in. 2003; Silberstein 2004)

Farmakoterapia napadu migrenowego bólu głowy opiera się na wykorzystaniu

- (a) nieswoistych leków przeciwbólowych, znajdujących również zastosowanie w leczeniu bólów głowy typu napięciowego;
- (b) selektywnie swoistych leków przeciwmigrenowych, działających tylko na ból MI (potencjalnie także na klastrowy ból głowy)
- (c) leków przeciwwymiotnych

Zaleca się stosowanie najniższej, skutecznej dawki i najkrótszego czasu, niezbędnego do zwalczenia objawów. Dla uzyskania poprawy dolegliwości (znacząca redukcja lub ustąpienie bólu w ciągu 2 godz. od podania leku) zaleca się przyjęcie leku możliwie jak najwcześniej, na początku napadu (Owecki i in. 2011)

W leczeniu doraźnym zaleca się paracetamol w dawce 1000mg, w II trymestrze możliwe jest również zastosowanie preparatów z grupy NLPZ. Przeciwwskazane jest stosowanie pochodnych alkaloidów sporyszu oraz preparatów z grupy agonistów receptorów serotonergicznym 5-HT₁ (tryptanów). Zastosowanie tryptanów jest dopuszczalne jedynie w I trymestrze ciąży, gdy zagrożenie dla organizmu dziecka związane ze znacznym nasileniem objawów migreny (wymioty, zaburzenia elektrolitowe) przeważa nad potencjalnym oddziaływaniem niepożądanym. (Owecki 2011)

Aby zmniejszyć lub zapobiec występowaniu migreny w okresie ciąży i po porodzie, powinno się w pierwszej kolejności unikać potencjalnych czynników spustowych wywołujących napad, do których należą m.in. sen (długi sen, zmiana rytmu snu), stres, pożywienie (określone rodzaje serów, czekolada, tłuste potrawy, owoce cytrusowe, orzechy, a u osób pijących kawę obniżenie poziomu kofeiny we krwi), czy pogoda (nagły spadek ciśnienia). Zaleca się postępowanie niefarmakologiczne, obejmujące zmianę zachowań i fizykoterapię: zdrowa dieta, ograniczenie spożycia kofeiny, soli i cukru, przyjmowanie preparatów magnezu (600 mg/dobę) i ryboflawiny (witamina B₂), regularne i umiarkowane ćwiczenia fizyczne (aerobowe) oraz regularny wzorzec snu. (Airola 2010)

3. Podsumowanie

Ciąża to szczególne wyzwanie dla lekarza opiekującego się kobietą, z uwagi na fizjologiczne zmiany zachodzące w organizmie pacjentki oraz na ochronę rozwijającego się dziecka. Choroby mające podłoże neurologiczne mogą w znaczący sposób oddziaływać, zarówno na stan zdrowia matki jak i płodu. Zadaniem lekarza jest niedopuszczenie do wystąpienia objawów oraz postępu tych chorób. Odpowiednia kontrola oraz leczenie uwzględniające potencjalnie teratogeny wpływ procedur diagnostycznych, terapeutycznych, a także zmiany w farmakokinetyce leków w czasie ciąży są kluczem do pomyślnego przebiegu ciąży, porodu oraz dobrego stanu klinicznego matki i płodu.

4. Literatura

- Airola G, Allais G, Castagnoli Gabellari I et al. (2010) Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol. Sci.* 31 (Suppl 1): S63-S65.
- Brodtkorb E, Reimers A: Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure.* 2008 Mar;17(2):160-5. Epub 2007 Dec 26.
- Domitrz I (2006) Bóle głowy u kobiet, *Ginekologia Polska* 77: 811-819

- HeadacheClassificationSubcommittee of the International HeadacheSociety (2004) The International Classification of HeadacheDisorders, Cephalalgia 24 (Suppl. 1): 9-160
- Jędrzejczak J (2002) Padaczka i stan padaczkowy u kobiet w ciąży i rodzących. [W:] Chazan B, Leibschgang J, Postępowanie w nagłych stanach w położnictwie i ginekologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL: 67-72
- Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B (2013) Padaczka u kobiet, Elsevier Urban & Partner: 135-142
- Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF (2009) Obstetricoutcomes in women with multiplesclerosis and epilepsy, Neurology 2009, Dec 1;73(22):1831-6
- Klein AM, Loder E. (2010) Postpartumheadache, International Journal of Obstetric Anesthesia 19: 422-430
- Kozubski W (2013) Neurologia i neurochirurgia, Elsevier Urban & Partner: 521-524
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF et al. (2015) Mortality and MorbidityDuring Delivery HospitalizationAmongPregnantWomen With Epilepsy in the United States, JAMA Neurol: 72, 981
- MacGregor EA (2012) Headache in pregnancy, NeurolClin: 30:835
- Owecki M (2011) Choroby układu nerwowego u kobiet w ciąży, Via Medica: 18-27, 50-54
- Owecki MK, Łukasik M, Kozubski W (2011) Współczesne zasady farmakoterapii migreny, Now. Lek. 80: 116-125
- Patas K, Engler JB, Friese MA et al. (2013) Pregnancy and multiplesclerosis: fetomaternalimmune cross talk and itsimplications for diseaseactivity, Journal of Reproductive Immunology 2013;97: 140-146
- Silberstein SD (2004) Headaches in pregnancy, Neurologic Clinics Journal 2004; 22: 727
- Pozilli C, Pugliatti M (2015) An overview of pregnancy-relatedissues in patients with multiplesclerosis, European Journal of Neurology 2015, 22 (Suppl. 2): 34-39
- Revell K, Morrish P (2014) Headaches in pregnancy, The Obstetrician&Gynaecologist: 179-184
- Rowland LP, Pedley TA (2014) Neurologia Merritta, Elsevier Urban & Partner: 993-997
- Sances G, Granella F, Nappi RE et al. (2003) Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospectivestudy, Cephalalgia 2003; 23: 197
- The EURAP StudyGroup (2006) Seizurecontrol and treatment in pregnancy: Observations from the EURAP EpilepsyPregnancy Registry, Neurolog. 14(66): 354-360

26. Choroby naczyń mózgowych u kobiet w ciąży

Cerebrovascular diseases in pregnant women

Ludwika Wodyk⁽¹⁾, Aleksandra Pietruczuk⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Ludwika Wodyk: ludwikawodyk@gmail.com

Słowa klucze: udar niedokrwienny, udar krwotoczny, rzucawka

Streszczenie

Choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u kobiet w ciąży nie stanowią dosyć częstego problemu klinicznego, mogą jednak prowadzić do istotnego i utrwalonego deficytu neurologicznego kobiety oraz zagrażać zarówno życiu matki jak i jej dziecka. Do najszerszej grupy chorób naczyniowych OUN, diagnozowanych w czasie ciąży należą: przemijający napad niedokrwienny mózgu, udar niedokrwienny i krwotoczny mózgu, krwotok podpajęczynówkowy, zapalenie tętnic mózgowych oraz zakrzepica wewnątrzczaszkowych naczyń żylnych. Stan przedrzucawkowy jest jednym z głównych czynników predysponujących do wystąpienia epizodów udarowych u kobiet w ciąży. W związku z powyższym nagły wzrost ciśnienia tętniczego krwi po 20 tygodniu ciąży z towarzyszącymi objawami neurologicznymi, t.j.: bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia, bóle nadbrzusza, pobudzenie i niepokój motoryczny, powinny stać się sygnałem alarmowym dla lekarza prowadzącego ciążę, a tym samym momentem do zastosowania odpowiedniego leczenia i zabezpieczenia ciężarnej przed pojawieniem się niebezpiecznych powikłań. Obecność przedłużających się drgawek w czasie rzucawki może skutkować m.in. przedwczesnym oddzieleniem łożyska, zachłystowym zapaleniem płuc, krwotokiem do OUN, zespołem HELLP, ostrą niewydolnością nerek, niewydolnością krążenia, deficytami neurologicznymi, a w najgorszym wypadku zgonem matki i obumarciem płodu.

1. Wstęp

Choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u kobiet w ciąży nie stanowią dosyć częstego problemu klinicznego, mogą jednak prowadzić do istotnego i utrwalonego deficytu neurologicznego kobiety oraz zagrażać życiu zarówno matki jak i jej dziecka. (Kozubski i Bręborowicz 2011) Spektrum chorób naczyniowych OUN podczas ciąży i porodu nie różni się od populacji ogólnej i obejmuje: przemijający epizod niedokrwienny mózgu, udar niedokrwienny i krwotoczny mózgu, krwotok podpajęczynówkowy, zapalenie tętnic mózgowych oraz zakrzepicę wewnątrzczaszkowych naczyń żylnych.

Objawy kliniczne powyższych zaburzeń są również zbliżone do symptomatologii obserwowanej poza ciążą, z wyjątkiem stanu przedrzucawkowego, rzucawki oraz zespołu HELLP (nadciśnienie tętnicze, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, małopłytkowość), które są charakterystyczne jedynie dla okresu ciąży i porodu. (Feske 2007) W najbardziej ogólnym ujęciu chorobę naczyniową mózgu należy podejrzewać w przypadku pojawienia się ubytkowych objawów neurologicznych o nagłym początku, tj. rozwijających się najczęściej w ciągu sekund lub minut. (Bręborowicz 2012)

2. Przegląd literatury

Udar niedokrwienny mózgu

Częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu w okresie ciąży nie została dotychczas precyzyjnie określona. Według uśrednionych danych przyjmuje się, że u kobiet w wieku rozrodczym 35% incydentów udarowych związanych jest z ciążą, a zapadalność w czasie ciąży

i położu w krajach rozwiniętych waha się w zależności od badanej populacji w granicach 4-30:100tys. ciężarnych. Prawdopodobieństwo incydentu niedokrwiennego OUN wzrasta w III trymestrze ciąży, w okresie okołoporodowym oraz w położu. Przyczyn takiego rozkładu zapadalności doszukuje się z w intensywnych zaburzeniach hemodynamicznych mających miejsce pod koniec ciąży oraz najgwałtowniejszych zmian zarówno hemodynamicznych, jak i hormonalnych w okresie okołoporodowym oraz w położu. Czynnikiem ryzyka pozostaje również uszkodzenie tkanek podczas porodu- fizjologiczne lub w wyniku procedur chirurgicznych. Ponadto zmniejszona aktywność fizyczna zwłaszcza w pierwszych dniach po rozwiązaniu również ma znaczenie. (Bręborowicz 2012; Feske 2007)

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet ciężarnych jest niemal taki sam jak u innych pacjentów i obejmuje wystąpienie ogniskowych deficytów neurologicznych połączonych niekiedy z silnym bólem głowy. (Nelson 1982) W przypadku rozległych zmian niedokrwiennych dołączają się również zaburzenia świadomości, a w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu, rozwijającego się w przebiegu rzucawki, objawom ogniskowym towarzyszy splątanie lub pełna utrata przytomności oraz napady drgawkowe, poprzedzone nierzadko zaburzeniami widzenia, bólami głowy czy niepokojem. (Bręborowicz 2012)

Najczęstszym mechanizmem, prowadzącym do powstania udaru niedokrwiennego mózgu jest zator, zazwyczaj pochodzenia sercowego. Rzadziej jest to zator pochodzący z żył kończyn dolnych i miednicy, a także zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. Wśród innych przyczyn wymienia się zaburzenia hemodynamiczne, zaburzenia koagulacji, a także nabyte choroby serca, rozpoznane jeszcze przed ciążą. (Nelson 1982) Z kolei swoiste dla okresu ciąży jest zwiększone ryzyko zatoru paradoksalnego. Wzrost ciśnienia w klatce piersiowej podczas parcia stwarza zagrożenie dla pacjentek z rozpoznanymi wadami serca z przeciekiem (przetrwwały otwór owalny, ubytek przegrody międzykomorowej), w których to materiał zatorowy pochodzenia żylnego może zostać przemieszczony do lewego przedsionka lub lewej komory, a następnie do mózgu. (Bręborowicz 2012)

Czynniki predysponujące do wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w ciąży lub położu mają charakter swoisty- związany z ciążą oraz nieswoisty- niezależny od okresu ciąży.

Do czynników swoistych należą:

- rzucawka/ stan przedrzucawkowy stanowiące około 24-47% przypadków udaru niedokrwiennego mózgu,
- zator płynem owodniowym występujący rzadko, około 1-12/100 000 porodów. Do czynników predysponujących należą: nagły poród, zaawansowany wiek matki, cięciwcesarskie, liczne ciążę czy łożysko przodujące. Objawy kliniczne pojawiają się nagle pod postacią ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej, z towarzyszącym obrzękiem płuc i spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Śmiertelność jest wysoka i dotyczy około 20% przypadków ciężarnych. (Abenheim 2008)
- rak kosmówki, którego przerzuty aż w 20% przypadków lokalizują się w obrębie OUN. Nowotwór naciekając naczynia krwionośne może być przyczyną krwotoku śródmózgowego czy zawału mózgu. Testem pomocnym w diagnostyce nowotworu jest oznaczenie stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej. (Bręborowicz i Kozubski 2011)
- okołoporodowa kardiomiopatia rozstrzeniowa, rozwijająca się w dziewiątym miesiącu ciąży lub w ciągu pięciu miesięcy po porodzie, występująca u kobiet z nieobciążonym dotychczas wywiadem kardiologicznym, do rozwoju której predysponują: zaawansowany wiek ciężarnej oraz liczne ciążę.
- mózgową angiopatia poporodowa, jednostka chorobowa o nieznanym przyczynie, rozwijająca się w ciągu kilku godzin, do miesiąca po porodzie, związana z przemijającym wieloogniskowym skurczem średnich tętnic mózgowych. (Bręborowicz 2012)
- procedury śródporodowe, w czasie których ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego jest największe. Jednym z istotnych czynników ryzyka jest parcie, zwłaszcza przy istniejącej zakrzepicy żyłnej. Cięcie cesarskie oraz zabieg usuwania płodu predysponują do

zwiększonego ryzyka nadkrzepliwości oraz zatoru powietrznego, wynikających ze zwiększonej syntezy trombiny oraz redukcji białka C, wtórnych do chirurgicznego uszkodzenia tkanek. (Lanska 2000)

- waskulopatia połogowa, należąca do stanów zbliżonych do vasculitis (układowych zapaleń naczyń), inaczej zwana poporodową mózgową angiopatią (postpartum vasculopathy-PPV), objawiającą się najczęściej w pierwszym tygodniu po porodzie. Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. Podaje się, że występuje ona spontanicznie, ale czynnikiem spustowym mogą być substancje zwięzające naczynia (wazokonstryktywne) obecne we krwi. Ponadto bierze się pod uwagę stany zapalne naczyń związane z infekcją, zwiększoną aktywność układu krzepnięcia, powodującą tworzenie się skrzepin, a także możliwość powstawania zmian w ścianie naczyń w okresie połogu. W badaniu angiograficznym widoczne są charakterystyczne odcinkowe zwężenia naczyń wewnątrzmożgowych oraz ich kręty przebieg. W leczeniu oprócz leków antyagregacyjnych stosuje się również glikokortykosteroidy. (Wiszniewska 2010)

Czynniki nieswoiste

W populacji kobiet ciężarnych istotny wpływ na wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu mają również czynniki nieswoiste t.j.: migrena, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, toceń układu, trombofilia czy niedokrwistość sierpowatokrwinkowa. (James 2006) Ponadto duży wpływ ma wiek kobiety –zarówno poniżej 20 jak i powyżej 35. roku życia. Szczególnym czynnikiem ryzyka pozostają choroby serca obejmujące: zapalenie wsierdza, wady zastawkowe, przetrwały otwór owalny, ubytek przegrody międzykomorowej, kardiomiopatię, niewydolność krążenia oraz dusznicę bolesną) (Lanska 2000; James 2006) Ryzyko udaru wzrasta również w przypadku występowania zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej, nasilonych wymiotów, a także infekcji niezależnych od okresu ciąży (zapalenie płuc, grypa). (Lanska 2000)

Udar krwotoczny

Udar krwotoczny stanowi jedną z najbardziej niebezpiecznych postaci chorób naczyniowych OUN. Charakteryzuje się dużą śmiertelnością, sięgającą 40-70%. Częstość występowania udaru krwotocznego, związanego z ciążą szacuje się na 4,6/100 000 porodów. Ryzyko względne wystąpienia udaru dramatycznie wzrasta w okresie okołoporodowym oraz w połogu, wynosząc odpowiednio 95/100 000 oraz 10/100 000 porodów. (Bręborowicz 2012) Najczęstszą przyczyną udaru krwotocznego mózgu jest rzucawka. Krwotok pojawia się wówczas w następstwie wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, któremu towarzyszą zaburzenia koagulacji oraz zależne od poziomu estrogenów zmiany w obrębie ścian naczyń mózgowia. Wśród innych przyczyn wymienia się m.in. uszkodzenie ścian tętnic przez nacieki przerzutów raka kosmówki, jednak w tym przypadku manifestacja naczyniowa rzadko bywa pierwszym objawem choroby. (Bręborowicz i Kozubski 2011) Szczególne ryzyko w okresie okołoporodowym i wczesnego połogu wiąże się z zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Do krwotoku w tym przypadku dochodzi w wyniku zużycia, a następnie niedoboru odpowiednich czynników krzepnięcia krwi. Ponadto do krwotoku śródmózgowego znacznie częściej dochodzi pod wpływem niezależnych od ciąży czynników ryzyka: przewlekłego nadciśnienia tętniczego czy krwawienia z pękniętej malformacji tętniczo-żylny pod wpływem zwiększonej objętości krwi krążącej i wyższego ciśnienia w układzie żylnym, a także w wyniku nadciśnienia tętniczego i zmian hormonalnych, zachodzących podczas ciąży. Do rzadszych przyczyn udaru krwotocznego w populacji kobiet ciężarnych należą: małopłytkowość, powikłania zatoru septycznego, krwotok do guza mózgu, a także incydentalnie przyjmowanie kokainy, choroba moya-moya oraz zapalenie tętnic mózgu. (Helms 2005)

Diagnostyka udarów

Diagnostyka wszystkich chorób naczyniowych OUN opiera się na badaniu neurologicznym, uzupełnionym obrazowaniem struktur wewnątrzczaszkowych. Procedury diagnostyczne w przypadku kobiet w ciąży jedynie nieznacznie różnią się od pozostałych grup pacjentów. Standardem pozostaje tomografia komputerowa. Dawka promieniowania oddziałującego na macicę

podczas rutynowego badania CT głowy nie przekracza progu szkodliwości dla płodu i wynosi poniżej 0.0001Gy (1mrad). Mimo to zalecane jest stosowanie osłon, chroniących macicę ciężarnej i ograniczających energię promieniowania. W uzasadnionych przypadkach można przeprowadzić punkcję lędźwiową (przy podejrzeniu krwotoku podpajęczynówkowego, gdy obraz CT głowy pozostaje niejednoznaczny).

Leczenie

Najkorzystniejszym rozwiązaniem terapeutycznym udaru niedokrwiennego mózgu jest tromboliza z użyciem tkankowego aktywatora plazminogenu (r-tPA). Jednak w odniesieniu do kobiet ciężarnych bezpieczeństwo tej procedury nie zostało dotychczas określone. Heparyna jest względnie wskazana, m. in. w przypadku gdy przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu był zator kardiogeny oraz pod warunkiem wykluczenia krwawienia śródmózgowego. (Bręborowicz 2012) W profilaktyce udaru niedokrwiennego u kobiet ciężarnych podstawowe znaczenie ma kwas acetylosalicylowy (ASA) podawany w małych dawkach (60-150mg na dobę). W II i III trymestrze terapia z użyciem ASA jest względnie pozbawiona ryzyka. Bezpieczeństwo stosowania ASA w I trymestrze nie zostało jednoznacznie stwierdzone. Pozostałe leki przeciwplatekcyjne (klopidogrel, dipirydamol, tiklopidyna) ze względu na brak danych klinicznych są przeciwwskazane. (Del Zotto E 2011) Terapia udaru krwotocznego polega na postępowaniu podtrzymującym podstawowe funkcje życiowe oraz ewentualnym ograniczeniu krwawienia. Wskazaniem do interwencji neurochirurgicznej są sytuacje bezpośrednio zagrażające życiu np. ucisk pnia mózgu przez wynaczynioną krew. (Helms 2005)

Rzucawka

Rzucawka (*eclampsia*) jest stanem chorobowym charakteryzującym się uogólnionymi drgawkami toniczno-klonicznymi i/ lub śpiączką, występującymi zazwyczaj po 20 tygodniu trwania ciąży lub w czasie pierwszych 48 godzin połogu. Stanu tego nie można wytłumaczyć inną przyczyną niż ciąża.

Epidemiologia

Częstość występowania rzucawki oceniana jest na 4–6 aż do 100 przypadków na 10 000 żywych urodzeń i zależy od stopnia rozwoju ekonomicznego kraju. Rzucawka dotyczy szczególnie młodocianych matek (< 18 rż.) i kobiet po 35. rż. Występuje u 0,5% kobiet z miernie nasilonym stanem przedrzucawkowym i u 2–3% kobiet w ciężkim stanie przedrzucawkowym. Eklampsja najczęściej związana jest z uprzednio rozpoznany stan przedrzucawkowym (preeklampsją) lub przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, jednakże u 16% kobiet z rzucawką nie stwierdza się wcześniej nadciśnienia tętniczego i objawów stanu przedrzucawkowego. (Sibai 2004)

W przypadku nie wystąpienia objawów preeklampsji, obecność napadów drgawkowych z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, białkomoczem, małopłytkowością oraz wzrostem poziomu enzymów wątrobowych powinna być traktowana jako stan rzucawkowy. Najczęstszymi przyczynami śmierci kobiet są powikłania rzucawki, do których należą: mechaniczna wentylacja – 23%, DIC – 9%, HELLP – 7%, ostra niewydolność nerek – 6%, obrzęk płuc – 5%, ARDS – 2%, krwawienie do OUN – 1,8%, zatrzymanie krążenia – 1,6%. (Munro 2000)

Patogeneza

Patogeneza drgawek rzucawkowych nie została w pełni wyjaśniona. Wśród dotychczas poznanych przyczyn wymienia się następujące mechanizmy:

- skurcz naczyń krwionośnych,
- niedokrwienie mózgu,
- obrzęk mózgu w przebiegu encefalopatii nadciśnieniowej,
- krwotoki i zmiany metaboliczne OUN,
- mikroangiopatyczną anemię hemolityczną.

Obrzęk mózgu jako efekt drgawek rzucawkowych tłumaczony jest niskim stężeniem albumin w osoczu i związanym z tym spadkiem ciśnienia onkotycznego krwi. W efekcie nagłe obkurczenie naczyń mózgowych doprowadza do niedokrwienia i niedotlenienia tkanki mózgowej.

Konsekwencją zaburzonego ukrwienia jest pobudzenie zakończeń motorycznych i wystąpienie napadów drgawkowych. Śpiączka po napadzie drgawek jest najprawdopodobniej następstwem obrzęku i niedotlenienia mózgu lub zmian biochemicznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Powikłaniem obrzęku mózgu jest jego niedotlenienie, sprzyjające masywnym krwotokom do tkanki mózgowej, wywołującym następnie zmiany nieodwracalne w OUN, mogące ostatecznie prowadzić do zgonu pacjentki.

Obraz kliniczny

Wystąpienie rzucawki zazwyczaj poprzedza pojawienie się objawów prodromalnych (zagrożających) obejmujących:

- 1) znaczny wzrost ciśnienia tętniczego
- 2) bóle głowy – ogólny niepokój, zawroty głowy, upośledzenie świadomości,
- 3) zaburzenia widzenia – mroczki, upośledzenie widzenia, widzenie za mgłą, podwójne widzenie,
- 4) bóle nadbrzusza — bóle żołądka, nudności, wymioty,
- 5) pobudzenie i niepokój motoryczny.

Objawy kliniczne zagrożającego stanu rzucawkowego obecne są u 59% chorych i na chwilę obecną brak nie zaobserwowano ścisłej korelacji pomiędzy stopniem ich nasilenia a wystąpieniem rzucawki. Zazwyczaj gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego poprzedza napad rzucawki, dochodzi do wstrzymania oddechu. Z kolei po napadzie często pojawia się hiperwentylacja, która ma na celu wyrównanie kwasicy oddechowej, rozwijającej się w czasie bezdechu.

Spośród wielu objawów rzucawki najgroźniejsze dla życia pacjentki wydają się przedłużające się drgawki i śpiączka. Natomiast najpoważniejszymi powikłaniami po napadzie rzucawki są makro- i mikrowylewy do wszystkich narządów wewnętrznych, a zwłaszcza do mózgu, płuc, nadnerczy, wątroby i osierdzia. (Redman i Sargent 2004; Khatun i in. 2000; Schwartz i in. 2000)

Obrazowanie

Klasycznym objawem stwierdzanym w obrazowaniu MR głowy u kobiet z rzucawką jest zespół odwracalnej encefalopatii (RPLS, *reversible posterior encephalopathy syndrome*). Wzmoczony sygnał z kory i substancji podkorowej płata potylicznego świadczy o obrzęku płata potylicznego. Wystąpienie drgawek bezobserwowanych w ich następstwie ubytków neurologicznych lub śpiączki nie zobowiązuje do pogłębiania diagnostyki o dodatkowe badania t.j.: EEG, TK czy NMR głowy. (Knight 2005)

Profilaktyka

Profilaktyka napadów rzucawkowych jest aktualnym problemem w medycynie perinatalnej. Ocenia się, że u ponad 50% pacjentek jest ona nieskuteczna. Wielu autorów stawia sobie pytanie, czy istotnie rzucawka jest naturalną konsekwencją stanu przedrzucawkowego czy też odrębnym schorzeniem. W literaturze problemu można znaleźć również opinie, mówiące m. in. o tym, że zapobieganie rzucawce jest niemożliwe, ponieważ: ok. 40% epizodów rzucawki ma miejsce przed hospitalizacją pacjentki, 12% ataków pojawia się po upływie ponad 48 h od porodu, a 2% po upływie więcej niż 6 dni od porodu. Dodatkowo, część przypadków preeklampsji przebiega w sposób piorunujący i nieprzewidywalny. (Witlin i Sibai 1998)

Postępowanie w rzucawce

W leczeniu rzucawki wyróżniamy dwa równoległe tory postępowania: leczenie farmakologiczne, profilaktyka oraz postępowanie doraźne, podejmowane bezpośrednio podczas

napadu rzucawki. Poniżej przedstawiono postępowanie w napadzie rzucawki wg ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)(2002 r.):

- przerwanie napadu drgawek i profilaktyka ponownego ich wystąpienia: MgSO₄ w dawce 4-6 g i.v. podawany przez 20 min, następnie dawka 1-2 g na godzinę przez co najmniej 24 godziny; w przypadku ponownego ataku drgawek (10% pacjentek) podać w ciągu 3-5 minut MgSO₄ w dawce 2 g. Przy leczeniu MgSO₄ konieczna jest ocena: odruchu kolanowego, częstości oddechów, diurezy, stężenia MgSO₄ w surowicy krwi.
- Przy przedawkowaniu MgSO₄ należy podać glukonian wapnia- 1g i.v.
- farmakologiczna kontrola ciśnienia tętniczego. Celem leczenia jest uzyskanie wartości RR 140-160/90-110 mmHg. Preferowane leki to: labetalol, hydralazyna,
- podtrzymanie oddechu i krążenia celem zwalczania niedotlenienia i kwasicy
- zapewnienie drożności dróg oddechowych i podanie tlenu przez maskę (8-10 l/min), ocena wysycenia krwi tlenem, w uzasadnionych przypadkach intubacja,
- kontrola gazometrii,
- ocena wydolności nerek i nawodnienia pacjentki: cewnik Foleya, bilans wodny, okresowe osłuchiwanie płuc,
- zabezpieczenie przed urazem i zachłyśnięciem: ułożenie w pozycji bezpiecznej na boku,
- zakończenie ciąży po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjentki.

Zagrożenie dla płodu

Wystąpienie napadu drgawek rzucawkowych związane jest z pojawieniem się istotnych zaburzeń rytmu serca u płodu, najczęściej pod postacią bradykardii. Po zakończeniu napadu, w zapisie kardiokograficznym może pojawić się tachykardia wyrównawcza, z towarzyszącym wzmożonym napięciem mięśnia macicy. Stan rzucawkowy zawsze związany jest z podwyższonym ryzykiem przedwczesnego oddzielenia się łożyska. Po rozwiązaniu konieczne jest dalsze przestrzeganie zasad intensywnej terapii i nadzoru. W położu należy kontynuować leczenie hipotensyjne, którego celem jest osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego rzędu 155/105 mmHg, pamiętając że u 30% pacjentek z rzucawką, drgawki mogą się powtórzyć po zakończeniu ciąży, zwykle w ciągu pierwszych 24 godzin po porodzie. Z tego względu należy przez co najmniej 24 godziny po rozwiązaniu kontynuować podawanie siarczanu magnezu. (ACOG Practice Bulletin No. 33 2002)

3. Podsumowanie

Kobiety ciężarne to grupa pacjentek, która ze względu na intensywne zmiany fizjologiczne zachodzące w czasie ciąży, wymaga szczególnej opieki lekarskiej. Choroby naczyń mózgowych, stanowią grupę schorzeń, które nieleczone mogą skutkować niebezpiecznymi powikłaniami, nawet w postaci śmierci matki i obumarcia płodu. Zadaniem lekarza jest odpowiednia kontrola pacjentki oraz niedopuszczenie do wystąpienia objawów chorobowych, a w razie ich rozwinięcia, jak najszybsza interwencja i odpowiednie leczenie, umożliwiające kontynuację przebiegu ciąży, porodu oraz dobrego stanu klinicznego zarówno matki jak i płodu.

4. Literatura

- Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS et al. (2008) Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 199:49.e1.
- ACOG Practice Bulletin No. 33. (2002) Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia, *Obstet. Gynecol*, 99: 159-167.
- Bręborowicz G (2012) *Medycyna matczyno-płodowa*, PZWL: 296-413
- Bręborowicz G, Kozubski W (2011) Choroby układu nerwowego u kobiet w ciąży, *Via Medica*: 1-15

- Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I et al. (2011) Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium. *Stroke Res. Treat.* 27: 606780
- Feske SK (2007) Stroke in pregnancy, *Semin Neurol* 27:442
- Helms AK, Kittner SJ (2005) Pregnancy and stroke, *CNS Spectr.* 10: 580-587
- James AH, Bushnell CD, Jamison MG et al. (2006) Incidence and Risk Factors for Stroke in Pregnancy and the Puerperium, *Obstet. Gynecol. Surv.* 61: 4-5
- Khatun S, Kanayama N, Belayet H. et al. (2000) Increased concentrations of plasma neuropeptide Y in patients with eclampsia and preeclampsia, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182: 896-900
- Knight M (2005) UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom, *BJOG* 114: 1072–1078
- Lanska DJ, Kryscio RJ (2000) Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis, *Stroke* 31: 1274-1282
- Munro P.T. (2000) Management of eclampsia in the accident and emergency department, *J. Accid. Emerg. Med.* 17: 7-11
- Nelson JA, Livingston GK, Moon RG (1982) Mutagenic evaluation of radiographic contrast media. *Invest Radiol* 17:183–5
- Redman CW, Sargent IL (2004) Preeclampsia and the systemic inflammatory response, *Semin. Nephrol.* 24: 565-70
- Sibai BM (2004) Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190: 1520–1526
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF et al. (2000) Preeclampsia eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy, *Radiology* 217: 371-376
- Wiszniewska M (2010) Czy istnieją różnice w udarach niedokrwiennych mózgu pomiędzy kobietami i mężczyznami?, *Instytut Psychiatrii i Neurologii*: 34-37
- Witlin AG, Sibai BM (1998) Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia, *Obstet. Gynecol.* 92: 883-889

27. Rola rodziców w adaptacji dziecka w środowisku żłobkowym

The role of parents in adapting a child in a nursery environment

Anna Białończyk⁽¹⁾, Izabela Jabcoń⁽¹⁾, Joanna Baran-Gnatowska⁽²⁾, Krystyna Stencel-Gabriel⁽³⁾

⁽¹⁾Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Gabinet logopedyczny Dąbrowa Górnicza

⁽³⁾Katedra Pediatrii, Oddział Kliniczny Pediatrii, Szpital nr 2 w Bytomiu,

Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach,

Kierownik: prof. hab. n. med. Anna Obuchowicz

Anna Białończyk: anna.bialonczyk@med.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: wzorce zachowania, więź emocjonalna, środowisko zbiorowego wychowania

Streszczenie

Rodzice są pierwszymi nauczycielami wpływającymi wychowawczo na swoje dziecko, a jego pierwszy krzyk w czasie narodzin to bardzo ważny i wymowny komunikat przekazujący informację, iż to "Ja" od tej pory będąc znajdować się w centrum życia tej rodziny. Uważa się, iż sposób instynktownego reagowania na krzyk dziecka obserwowany u rodziców dziecka jest uwarunkowany genetycznie. Rodzice poprzez ciągły kontakt z dzieckiem mają możliwość wyrażania samych siebie wszystkimi zmysłami, ilustrując każdy gest z jak największym uczuciem tak aby dziecko mogło wiernie odwzajemnić ich miłość. Natomiast w jaki sposób rodzice reagują na potrzeby dziecka zależy może od wzorców zachowań przekazywanych z pokolenia na pokolenie. Rodzice są dla dziecka najważniejszymi osobami, które tworzą ciepłe ognisko domowe, chroniąc w nim swoje małenstwo przed niebezpieczeństwem. Powstaje zatem pytanie: w jaki sposób i kiedy przygotować dziecko do nadchodzących zmian w jego życiu, gdy koniecznym staje się powrót jednego z rodziców do pracy po urlopie macierzyńskim. Zaangażowanie rodziców w ukierunkowanie dziecka do nadchodzących zmian jest kolejnym bardzo ważnym etapem w ich wspólnym rodzinnym życiu. Adaptacja dziecka do życia w środowisku żłobkowym jest procesem wielofazowym charakteryzującym się różnym natężeniem reakcji emocjonalnych dziecka w związku z nagłym zerwaniem więzi emocjonalnej z rodzicami. Nie można uniknąć bólu rozstania, ale nie trudno przewidzieć, że zaangażowanie się rodziców w proces adaptacji dziecka do nowego środowiska złagodzi „dziecięcy dramat”. Ukierunkowanie dziecka do nadchodzących zmian w jego życiu będzie zależało od wielu czynników środowiskowych, w których główną rolę odgrywają wzorce przywiązania oraz ich uwarunkowania. Nie bez znaczenia pozostaje wrażliwość rodzica oraz jego wpływ na kształtowanie rozwoju emocjonalno-społecznego dziecka w relacjach z babcią, dziadkiem, rodzeństwem, czy rówieśnikami.

1. Wstęp

Małe dziecko poznaje świat poprzez doświadczenie bycia kochanym, akceptowanym, szanowanym. I tylko w obecności rodziców czuje się bezpiecznie oraz wyraża jakąkolwiek chęć do działania. Mniej lub bardziej angażujemy naszą najbliższą rodzinę w życie dziecka. Cały czas zastanawiamy się jak wychować szczęśliwe dziecko. I tak naprawdę to ono wysyła nam sygnały z czego jest zadowolone, a z czego nie, co mu się podoba bardziej, a co mniej. My rodzice dajemy z siebie wszystko, aby stworzyć ciepłe ognisko domowe, w którym dziecko czuje się bezpiecznie. Wszystkimi zmysłami wyrażamy siebie samych, ilustrując każdy gest z jak największym uczuciem po to, aby dziecko mogło wiernie odwzajemnić naszą miłość. Jesteśmy na każde zawołanie dziecka, odczytujemy jego intencje i spełniamy jego każdą zachciankę. Cały czas nasze dziecko prowadzimy przez życie, trzymając go za rękę. Nasza postawa jest jak najbardziej otwarta na ukierunkowanie dziecka w świat pełen wartości, emocji oraz niespodzianek. Każdy rodzic chce dla swojego dziecka jak najlepiej, ale musi pamiętać, że dziecko jest samodzielną osobą, która ma prawo wyrażać swoje emocje, potrzeby, pragnienia.

Kiedy nagle zapada decyzja o powrocie jednego z rodzica do pracy po urlopie macierzyńskim, wtedy należy spokojnie przemyśleć to, w jaki sposób przygotować najpierw samych siebie na zmiany w naszym życiu, a potem nasze dziecko. Jeśli my będziemy spokojni to pozytywne emocje udziela się również naszemu dziecku.

Żeby zrozumieć, co przeżywa dziecko, które nagle zostało oderwane od rodziców, trzeba sobie wyobrazić siebie samego w obliczu nowej, trudnej sytuacji. Dla każdego z nas niekorzystne warunki zwykłego codziennego życia wywołują w nas dyskomfort psychiczny. Wyobraźmy sobie nasz powrót do pracy z wakacyjnego urlopu. Beztroski czas wypoczynku szybko upływa, a nas samych ogarnia coraz większy stres związany z powrotem do pracy. Aby lepiej uzmysłowić sobie jakie emocje towarzyszą dziecku w nowym środowisku wśród nieznanymi osobom przypomnijmy sobie nasze odczucia, które wstrząsały nami w sytuacji zmiany dotychczasowej pracy na nową. Kiedyś na pewno każdy z nas doświadczył takiej zmiany w swoim życiu. Zastanawiamy się wówczas jak wygląda to nowe miejsce, z jakimi ludźmi będziemy mieli do czynienia oraz jaka atmosfera będzie panowała w nowej pracy. W sytuacji kryzysowej szukamy również wsparcia u najbliższych osób. Dziecko wyraża swoje niezadowolenie poprzez płacz, który może mieć różne podłoże. Instynkt rodzicielski pozwala nam rozróżnić płacz z głodu, z zimna, z niewygody, czy z powodu choroby. Płacz związany z nagłym zerwaniem więzi emocjonalnej z rodzicami w sytuacji przystosowywania się dziecka do nowego środowiska jest naturalną reakcją organizmu na stres. Wówczas płacz zmienia się w rozpacz, bo dziecko nie rozumie dlaczego jego mama nagle zniknęła mu z oczu. Miejsce, w którym się ono znalazło w ogóle nie przypomina mu domu rodzinnego. Osoby profesjonalnie sprawujące opiekę nad dzieckiem, pomimo wielu starań, nie są w stanie spełnić oczekiwań dziecka, ponieważ jego największym pragnieniem w tym trudnym momencie jest bliskość matki, dziecko wszystkimi zmysłami wyraża protest przeciwko nieobecności rodziców. „Dziecięcy dramat” można złagodzić poprzez zaangażowanie się rodziców w proces adaptacji dziecka w nowym środowisku żłobkowym.

2. Opis zagadnienia

Adaptacja dziecka do nowego środowiska żłobkowego jest procesem wielofazowym charakteryzującym się różnym natężeniem negatywnych i pozytywnych reakcji dziecka na nagłą zmianę w jego życiu. „Ból rozstania” związany z nagłym zerwaniem więzi emocjonalnej dziecka z rodzicami można złagodzić poprzez odpowiednie przygotowanie maleństwa do nieoczekiwanej zmiany.

Organizacja dnia codziennego w domu, pierwsze kontakty społeczne w rodzinie, stopniowe przyzwyczajanie dziecka do nieobecności rodziców to czynniki warunkujące w przyszłości złagodzenie „ból rozstania” związanego z nagłym zerwaniem więzi emocjonalnej pomiędzy matką i dzieckiem.

Jeżeli rodzice planują w przyszłości opiekę dla swojego dziecka w formie żłobka to muszą wiedzieć, że od chwili narodzin bardzo istotne znaczenie ma regularny tryb życia całej rodziny. Proces opiekuńczo-wychowawczy wymaga od rodziców zaangażowania się we wszystkie czynności dnia codziennego wykonywane w ramach opieki nad dzieckiem. Dobowy rytm podzielony jest na czynności związane z karmieniem, higieną, zabawą i snem. Systematyczna organizacja dnia to przestrzeganie stałej pory wszystkich czynności opiekuńczo-wychowawczych.

Regularny tryb życia dziecka ma podstawowe znaczenie w jego harmonijnym rozwoju. Zaplanowanie poszczególnych czynności związanych z karmieniem, higieną, zabawą i snem oraz konsekwentne ich przestrzeganie korzystnie wpływa na kształtowanie prawidłowych nawyków dziecka do określonych działań i systematycznie utrwala naukę przestrzegania pewnych reguł. Jeżeli dziecko w środowisku rodzinnym nauczy się przestrzegać pewnych zasad łatwiej mu będzie odnaleźć się w nowym środowisku żłobkowym, w którym harmonogram dnia dostosowany jest do potrzeb tak małych dzieci. Dlatego warto wcześniej zapoznać się z ofertą organizacji dnia w żłobku, aby dostosować plan dnia w domu do planu dnia w placówce wychowania zbiorowego.

Miłość rodzicielska sprawia, że jesteśmy gotowi zareagować na każde zawołanie dziecka. Wrażliwość matki na potrzeby dziecka jest bezwarunkowa. Dzięki temu dziecko doświadcza coraz większych wrażeń, a przy okazji organizacji dnia codziennego kształtują się pierwsze interakcje

społeczno-emocjonalne w relacji matki z dzieckiem. Natomiast karmienie naturalne przyczynia się do formowania jeszcze silniejszej więzi emocjonalnej pomiędzy matką i dzieckiem.

Pierwsze kontakty społeczne uaktywniają się wraz z pierwszym uśmiechem dziecka. Jesteśmy dumni, gdy nasze dziecko naśladuje pierwsze gesty, słowa, pokonuje pierwsze kroki. Radość jest jeszcze większa, gdy angażujemy najbliższą rodzinę w proces wychowania naszego dziecka. Starsze rodzeństwo jest wzorem do naśladowania, a obecność babci, dziadka, czy cioci korzystnie wpływa na rozwój dziecka. Wskazane jest, aby częściej zostawiać dziecko pod opieką babci, dziadka, cioci i pozwalać mu stopniowo przyzwyczajać się do naszej nieobecności.

Rodzice mają największy wpływ na ukierunkowanie dziecka do nadchodzących zmian w jego życiu poprzez odpowiednią postawę w czasie adaptacji dziecka do nowego środowiska. Spokój i opanowanie rodziców jest gwarancją bezpieczeństwa psychicznego u ich dziecka. Nie zapominajmy, że dziecku udzielają się nasze negatywne emocje. Dziecko doskonale wyczuwa, że nadchodzą zmiany w jego życiu i warto z nim o tym rozmawiać.

Wskazany jest udział rodziców razem z dziećmi w spotkaniach organizowanych w ramach godzin adaptacyjnych w żłobku. Jest to czas kiedy można poznać nowe miejsce, opiekunów, rówieśników oraz zadawać pytania związane z adaptacją dziecka, co na pewno zaspokoi ciekawość rodziców.

Rodzice powinni zainteresować się w jaki sposób przebiega organizacja dnia w nowym miejscu, w którym będzie przebywać ich dziecko, jakie kwalifikacje mają osoby sprawujące opiekę nad dziećmi w placówce.

Wspólna rozmowa zatem dostarcza wielu cennych informacji oraz pozwala rodzicom zrozumieć dlaczego warto wspólnie z dzieckiem zjeść pierwszy lekki posiłek w domu przed przyjsciem do żłobka, przyprowadzać dziecko o stałych porach do placówki, przyprowadzać dziecko z jego ulubioną zabawką, w jaki sposób pożegnać się z dzieckiem oraz dlaczego dziecko płacze w żłobku, dlaczego nagle zmienia się zachowanie dziecka w domu po powrocie z placówki, dlaczego nie składamy dziecku obietnic, których nie spełnimy, dlaczego nie oszukujemy dziecka, że zaraz wrócimy, dlaczego mówimy prawdę, że idziemy do pracy.

Obserwuje się, że adaptacja przebiega łagodniej u dzieci, które są przyprowadzane do żłobka systematycznie o stałej porze, które zjedzą wcześniej śniadanie w domu, które mają ze sobą ulubioną zabawkę, które krócej przebywają w żłobku. Proces adaptacji dziecka do nowego środowiska znacznie ułatwia rozsądne rozstanie się rodzica z dzieckiem bez wydłużania czasu pożegnania.

Współpraca rodziców z profesjonalnymi opiekunami jest niezbędna, ponieważ pozwala wymieniać się informacjami na temat funkcjonowania dziecka w domu i w żłobku, co pozwala wypracować wspólną linię opiekuńczo-wychowawczą.

3. Przegląd literatury

Rodzice są wzorem do naśladowania dla swojego dziecka. W środowisku rodzinnym dziecko uczy się szacunku, akceptacji, tolerancji, ufności, cierpliwości, aprobaty, miłości. Kształtowaniu się właściwego kontaktu z dzieckiem sprzyja autonomia wewnętrzna i zrównoważenie uczuciowe rodziców, akceptacja, współdziałanie z dzieckiem, dawanie dziecku właściwej dla jego wieku, rozumnej swobody oraz uznanie praw dziecka w rodzinie jako równych bez przeceniania i niedoceniań jego roli. Właściwy kontakt z dzieckiem to zrównoważone, swobodne podejście do dziecka i skierowane na jego rzeczywiste potrzeby.

Autonomia wewnętrzna i zrównoważenie uczuciowe pozwalają na wzajemne obdarzanie się uczuciem oraz przyjmowanie dowodów tych uczuć. Rodzice okazują dziecku uczucia miłości, radości i smutku, właściwie odczytują potrzeby i reagują na nie. Akceptacja dziecka polega na przyjęciu go takim jakie ono jest, z jego wszystkimi cechami fizycznymi i możliwościami psychicznymi oraz trudnościami i ograniczeniami. Współdziałanie z dzieckiem to pozytywne zaangażowanie rodziców w zabawę dziecka, ale również angażowanie dziecka w sprawy domu i zajęcia rodziców. Dawanie dziecku swobody, rozumnej i właściwej dla jego wieku to asystowanie dziecku w jego rozwoju. W miarę dorastania dziecko fizycznie oddala się od rodziców, a łączy ich więź psychiczna i rodzice darzą dziecko większym zaufaniem. Uznanie praw dziecka w rodzinie jako równych przejawia

szacunek dla jego indywidualności. Intelktualne sposoby oddziaływania, nie narzucające, nie wymuszające. Relacje powinny być oparte na wyjaśnieniach, wzajemnych ustaleniach. Właściwa postawa rodziców wobec dziecka cechuje się troskliwością, cierpliwością, gotowością tłumaczenia i wyjaśniania. Kontakt z dzieckiem oparty jest na uczuciu wzajemnej sympatii i zrozumienia. Rodzice kochają swoje dziecko, cieszą się nim i traktują go jako odrębną jednostkę z własnym życiem i potrzebami (Ziemska 2009).

Zdrowa psychologicznie rodzina wyróżnia się pozytywną tożsamością; własne potrzeby i pragnienia są tak samo ważne jak te innych osób, autonomia; prawem budowania własnej, osobistej wersji życia, wspólnota członków oparta na wyborze, otwarta komunikacja; asertywne rozmowy o ważnych sprawach życiowych, zakłada prawo do mówienia, ale i uważnego słuchania, wzajemnością; wspieranie się nawzajem, poświęcenie swojego czasu i uwagi, panują relacje empatyczne, otwartością; rodzina otwarta na świat zewnętrzny, kontaktuje się z innymi, przedstawia swoje poglądy i wysłuchuje opinii zwrotnych (Brągiel i Górnicka 2014).

Przywiązanie dziecka do matki uzależnione jest od różnych czynników między innymi odległość matki od dziecka, upływ czasu. Dwuletnie dziecko zajęte zabawą co jakiś czas podąża wzrokiem za oddalającą się matką, a następnie idzie za nią. Całkiem naturalne zachowanie przywiązaniowe, które przybiera różną formę i nasilenie w zależności od czynników aktywujących takie zachowanie. Jeżeli stan dziecka jest niezadawalający z uwagi na ból, głód, zimno, słabe zdrowie wówczas dziecko niechętnie reaguje na samodzielną zabawę. Dziecko wtedy jest niezadowolone, bo matka znajduje się poza zasięgiem jego wzroku, a swoje rozczarowanie manifestuje płaczem, podążaniem za matką i wreszcie przywieraniem do niej. Dziecko nie schodzi z kolan, a każde oddalenie się matki wywołuje ponowny płacz dziecka, aż do odnowienia bliskiego kontaktu z matką. Jeżeli stan dziecka jest zadawalający, bo jest nakarmione, nie jest zmęczone, obolałe, to jego zachowanie jest zupełnie inne. Dziecko bawi się samodzielnie mimo, że znajduje się w pewnej odległości od matki albo jedynie w zasięgu słuchu. Dziecko jednak cały czas kontroluje wzrokiem obecność matki, aby czuć się bezpiecznie.

Strach przed obcymi i lęk separacyjny to formy zachowania ilustrujące różne negatywne reakcje dziecka w postaci wycofania, płaczu, krzyku w momencie, gdy matka jest nieobecna.

Zachowanie przywiązaniowe jest jeszcze bardziej intensywne jeżeli dziecko zaniepokojone jest wydarzeniami, które powodują nagłe zmiany poziomu stymulacji takie jak jasne światło, nagła ciemność, głośny hałas oraz wiążą się z nieznanymi obiektami pojawiającymi się w nieoczekiwanym momencie. W takiej sytuacji może pojawić się płacz, podążanie oraz przywieranie do matki. Dziecko pozostawione przez matkę w nieznanym otoczeniu prawdopodobnie będzie płakało, albo podążało za matką. Reakcja dziecka na powrót matki może być różna w zależności od stanu emocjonalnego dziecka w tej danej chwili, ale również od tego, jak wcześniej były kształtowane wzorce w jego relacji z matką. Jeżeli dziecko płakało może przestać płakać na widok matki, która weźmie go na ręce, może się uśmiechać i mocno wtulić się w jej ramiona (Bowlby 2007).

Dwulatki boją się nagłych, głośnych dźwięków wydawanych przez odkurzacz lub lokomotywę. Dwupółlatek ma obawy przed poruszającymi się przedmiotami lub pojazdami. Każdy wiek ma zatem swoje lęki. Nie należy zmuszać dziecka, aby zmierzyło się z tym, czego się boi. Ważne jest podejście do wszystkich lęków ze zrozumieniem. Ucieczka przed źródłem lęku jest naturalną reakcją. Dziecko ucieka przed tym, co wydaje mu się niebezpieczne i co może wyrządzić mu krzywdę. Zwykle dziecko wyrasta z lęków (Frances i in. 2006).

Matka i dziecko szukają łączności ze sobą nie tylko poprzez kontakt fizycznej bliskości, ale również poprzez kontakt wzrokowy, wymieniając się spojrzeniami. Kiedy patrzą sobie w oczy, w ich mózgach wydzielają się endorfiny, hormony szczęścia, wywołujące wspaniałe samopoczucie, jak również inne stany euforyczne. Ta permanentna synchronizacja poprzez zmysły i uczucia pomaga dziecku w nauce i dopasowaniu się do nowych warunków życiowych. Bliskość matki ochrania dziecko przed zagrożeniami oraz wspiera jego dojrzewanie. Dostarczanie dziecku możliwości nowych doświadczeń poprzez badanie otaczającego świata, czyni go silnym we wspólnocie i uczy swojej nowej roli w grupie oraz skłania do nawiązania kontaktu (Renz-Polster 2009; Medina 2012).

Wychowanie dziecka to dawanie dobrego przykładu, werbalne i niewerbalne komunikowanie się z dzieckiem, uśmiechanie się, głaskanie, uściski, których dzieci potrzebują bardzo

dużo. Ważne jest dyscyplinowanie dzieci, które nie oznacza kary, lecz sposób egzekwowania, czego oczekujemy od dzieci oraz podejmowanych przez nie wyborów. Tradycje rodzinne uczą dziecko, że jest częścią rodziny. Przynależność do rodziny kształtuje dobry charakter dziecka i zdolność kochania. Rodzice są pierwszym wzorem do naśladowania dla swojego dziecka, a dzieci uczą się przez naśladowanie zachowań. Dawanie przykładu to zachęcanie do nauki poprzez obserwację. Dzieci są wyczułone nie tylko na to co robimy, ale również na nasze emocje, które współodczuwa (Denise i Witmer 2008; Elbirt-Bender i Lee Small 2011).

Praca nad samym sobą to praca podjęta dla dobra dziecka, która jest wyrazem naszej miłości do niego. Każde dziecko powinno mieć prawo do zdrowego i pełnego rozwoju duchowego. Jednak potrzebna jest nasza zmiana do dziecka, która polega na zaakceptowaniu go jako suwerennej obdarzonej godnością osoby. Najwyraźniej konieczna jest nasza zmiana modelu wychowania z typowego reaktywnego, gdy działamy pod wpływem sytuacji, zwykle w reakcji na negatywne zachowania dziecka, na model proaktywny, gdy wyprzedzamy sytuację, zapobiegamy błędom, uczymy dziecko, objaśniamy mu świat, wyposażamy je w ważne umiejętności, przygotowujemy do samodzielnego i odpowiedzialnego życia. Jednym z najważniejszych działań proaktywnych ze strony rodziców jest nauczanie dzieci wartości. Mocny system wartości to skuteczny sukces życiowy oraz ochrona przed błędnymi wyborami i złymi wpływami z zewnątrz. Dzieci dorastają w domu rodzinnym, najbliższym otoczeniu, społeczeństwie i jęgu kulturze.

Powinności rodziców wobec dziecka to opieka nad dzieckiem; zapewnienie jedzenia, ubrania, dachu nad głową, dbanie o zdrowie i bezpieczeństwo fizyczne, zaspakajanie podstawowych potrzeb materialnych, społecznych i edukacyjnych. Zasilanie emocjonalne bardzo ważna część powinności rodziców, obejmuje; okazywanie bezwarunkowej miłości; pełen miłości kontakt wzrokowy, pełen miłości kontakt fizyczny, skupioną na dziecku uwagę i aktywne słuchanie tego co mówi, zaspokajanie bezpieczeństwa, akceptacji, poszanowania godności, przynależności, zachęty i wsparcia, osiągnięć, bycia ważnym i docenianym, stymulacji, wrażeń, ekspresji, okazywanie troski, współczucia i zrozumienia. Zasilanie emocjonalne jest jedną z najważniejszych powinności rodziców. Jeśli okazujemy dziecku czułość i troskę, współczucie i zrozumienie to rozwiniemy jego zdolność empatii. Wychowanie to kształtowanie umysłu i serca dziecka w taki sposób, aby wyrosło na mądrego, dobrego i szczęśliwego człowieka. Powinności wychowawcze obejmują: bycie wzorem właściwych postaw i zachowań, rozwijanie inteligencji emocjonalnej. „Empatia to fundament efektywnego wychowania”- twierdzi Gottman jeden z wielu naukowców (Koźmińska i Olszewska 2011; Medina 2012).

Rozwój emocjonalny człowieka uzależniony jest od czynników genetycznych, środowiskowych oraz osobistego doświadczenia. Każdy człowiek pod wpływem różnorodnych czynników rozwija indywidualne umiejętności językowe, matematyczne, artystyczne, sportowe. Każdy etap rozwoju emocjonalnego wyróżnia się określonymi własnościami. Rozpoznanie charakterystycznych cech rozwoju emocjonalnego ma fundamentalne znaczenie ponieważ dzięki temu można poprzez właściwe zachowania, kształtować postawę inteligentną emocjonalnie. Źródłami motywacji są osoby, miejsca, sytuacje, które wzbudzają w nas nadzieje, optymizm i entuzjazm (Serrano Gardino 2012; Goleman 2007).

Rozmowa z dzieckiem o uczuciach i potrzebach, o włączaniu dzieci do pracy to umiejętności komunikacyjne potrzebne w zdrowych, pełnych wzajemnego szacunku związkach między rodzicem a dzieckiem. Umiejętności komunikowania się z dzieckiem trzeba ćwiczyć i regularnie dzielić się nimi z tymi, którzy odgrywają ważną rolę w życiu dziecka: rodzeństwem, dziadkami, krewnymi, nianiami, opiekunkami (Faber i Mazlish 2015).

Unikanie rozmów z dziećmi może prowadzić do zaburzeń komunikacji werbalnej. Skutkami tego mogą być dysfunkcje sfery emocjonalno-uczuciowej, nadpobudliwość psychoruchowa, agresywność, trudności w koncentracji uwagi, nieumiejętność radzenia sobie w trudnych sytuacjach, unikanie kontaktów z osobami dorosłymi, a nawet rówieśnikami oraz opóźnienia w rozwoju mowy (Kosek-Nity i Raś 2000).

Niektórzy specjaliści w dziedzinie rozwoju dziecka uważają, że dzieckiem powinna opiekować się matka ze względu na bliskość i ciągły kontakt. Inni uznają, że dzieckiem może właściwie zajmować się wykwalifikowana opiekunka. Najważniejszy jest jednak jej stosunek do

dziecka i jej osobowość. Opiekun może z miłością podejść do każdego dziecka, dawać mu dużo ciepła, doceniać jego osobowość, cieszyć się razem z dzieckiem z jego małych sukcesów, łagodnością radzić sobie z dzieckiem bez surowości i gnębienia.

Jeżeli bierze się pod uwagę ośrodek lub przedszkole to najlepiej upewnić się jakie panują tam warunki oraz atmosfera. Najlepiej spędzić tam trochę czasu, aby zaobserwować, czy opiekun zwraca więcej uwagi na dzieci, które mają jakieś trudności, czy też większość czasu poświęca na wydawanie poleceń całej grupie. Warto zwrócić uwagę na pomoce dydaktyczne, czy są dostępne dla dzieci oraz, czy spełniają wymogi bezpieczeństwa fizycznego. Niemowlęta i dzieci poniżej 3 roku życia są bardzo wrażliwe na nagłe zerwanie więzi emocjonalnej z rodzicami. Dzieci cierpią z powodu odłączenia ich od matki, są smutne jeśli matka je nagle zostawia pod opieką obcej osoby. Dopiero po powrocie matki widać, jak dziecko rzuca się do niej i nie daje się od niej oderwać. Płacze, jeśli matka zniknie z pola widzenia dziecka, odpycha opiekuna, którego wcześniej akceptowało. Uspokajanie dziecka, które zostało tak wystraszone trwa miesiącami. Najlepszym sposobem rozwiązania tego problemu jest stopniowe przyzwyczajanie dziecka - przez okres co najmniej 2 tygodni - do pozostania z opiekunką (Spock 1992).

4. Podsumowanie

Obecność rodziców w czasie adaptacji dziecka do nowego środowiska wychowania zbiorowego przede wszystkim zaspakaja poczucie bezpieczeństwa u dziecka. Wskazane jest stopniowe przyzwyczajanie dziecka do nowego miejsca, nieznanymi opiekunów, czy rówieśników. Ważne jest wykazanie zainteresowania tym, co dziecko robiło w żłobku. Natomiast po powrocie do domu dbanie o to, aby dziecko było w centrum uwagi i spędzanie czasu wolnego wspólnie z dzieckiem.

Ważne jest kształtowanie regularnego trybu życia dziecka z konsekwentnym przestrzeganiem stałej pory snu, nawyków żywieniowych, higienicznych oraz wspólnej zabawy z dzieckiem w domu, czy na spacerze. Warto wcześniej zorientować się w jakich odstępach czasowych przebiegają czynności dnia codziennego w żłobku, aby w miarę możliwości dostosować je do planu dnia w domu. W pierwszych dniach adaptacji dziecka w środowisku żłobkowym na pewno konieczne są przyprowadzanie dziecka o stałych porach dnia, zabranie z domu jego ulubionej zabawki, czułe pożegnanie z dzieckiem, ale bez wydłużania czasu rozstania oraz co najważniejsze skrócenie czasu pobytu dziecka w placówce. Istotne są zaufanie w relacji rodzic-opiekun, współpraca oraz wzajemna wymiana doświadczeń w opiece nad dzieckiem, której głównym celem jest zachowanie równowagi pomiędzy środowiskiem rodzinnym i żłobkowym.

5. Literatura

- Bowlby J (2007) „Przywiązanie” Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa; 290-293, 362-365.
- Brańdził J, Górnicka B (2014) Rodzicielstwo w sytuacji dezorganizacji rodziny i możliwości wspomagania rodziców. Wydawnictwo Uniwersytetu Opolskiego Opole; 17-19.
- Denise D. Witmer (2008) Wychowywanie zaradnych dzieci. Wydawnictwo Helion Gliwice; 131-172.
- Elbirt-Bender P, Lee Small L (2011) 365 porad dla rodziców Co zrobić, by dziecko zasnęło? Vesper Poznań; 176,191-193.
- Faber A, Mazlish E (2015) Jak być rodzicem, jakim zawsze chciałeś być. Media Rodzina Poznań; 82-83.
- Frances L. Ilg, Louise Bates Ames, Sidney M Baker (2006) Rozwój psychiczny dziecka od 0 do 10 lat.
- Goleman D (2007) Inteligencja emocjonalna. Media Rodzina Poznań; 112-13.
- Herbert M (2006) Trening czystości małego dziecka. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne Gdańsk; 14-19.
- Koźmińska I, Olszewska E (2011) Z dzieckiem w świat wartości. Świat Książki Warszawa; 12-43.
- Medina J (2012) Jak wychować szczęśliwe dziecko. Wydawnictwo literackie Kraków; 14, 27. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne Gdańsk; 203-235.

- Renz-Polster H (2009) Zrozumieć dzieci. Media rodzina Poznań; 294-308.
- Serrano Gardino B (2012) Poradnik dla rodziców Inteligencja emocjonalna. Wydawnictwo eSPe Kraków; 74-99.
- Spock B (1992) O rodzicielstwie. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich Warszawa; 18-19.
- Ziemska M (2009) Postawy rodzicielskie. Wydawnictwo „Wiedza Powszechna

Recenzenci rozdziałów w monografiach z kolekcji ISBN 978-83-65677-93-8:

dr hab. Damian Absalon, dr Jan Andrzejewski, prof. dr hab. Krzysztof Anusz, dr hab. inż. Piotr Arlet, dr hab. Katarzyna Bagan-Kurluta, dr hab. Maciej Barczewski, dr inż. Jacek Bartman, dr hab. inż. Marian Bartoszek, dr inż. Justyna Batkowska, dr inż. Piotr Bąska, dr hab. Teresa Bednarczyk, dr Jerzy Bednarski, dr Katarzyna Bergier, dr inż. Agnieszka Bielaszka, prof. dr hab. inż. January Bień, dr Barbara Bilewicz-Kuźnia, dr inż. Mariola Błaszczyk, dr Tomasz Błądek, prof. dr hab. Jacek Błęszyński, dr hab. Adam Bobryk, dr Michał Borodo, dr inż. Marta Borowska, dr inż. Tomasz Brynk, prof. dr hab. Jarosław Całka, dr Beata Całyniuk, dr hab. Witold Chabuz, dr hab. Piotr Chęłpiński, dr Dorota Chrobak-Chmiel, dr Agnieszka Chruścikowska, dr hab. Andrzej Ciężela, prof. dr hab. Jan Cielichowski, dr hab. inż. Adam Cwudziński, prof. dr hab. inż. Anna Cysewska-Sobusiak, dr Paweł Czarniecki, dr hab. Ewa Katarzyna Czech, dr inż. Małgorzata Czichy, dr inż. Klara Czyńska, dr Krzysztof Damaziak, dr hab. Paweł Daniel, dr hab. Anna Doliwa-Klepcka, dr Wioleta Drobik-Czwaro, prof. dr hab. Leszek Drozd, dr Renata Dudziak, prof. dr hab. inż. Włodzimierz Dudziński, dr inż. Krzysztof Durka, dr hab. Marzena Dyjakowska, dr Gabriela Dyrda, dr Magdalena Dziedzic, dr hab. Małgorzata Dzierżęcka-Gappa, dr inż. Małgorzata Dzieciół, prof. dr hab. inż. Marek Dziubiński, dr Marcin Dziwisz, prof. dr hab. Leonard Etel, dr hab. Beata Feledyn-Szewczyk, dr Wiesław Fidecki, dr hab. Marek Figura, dr hab. Paweł Filipiak, dr Piotr Filipiak, dr Jarosław Frączak, dr hab. Magdalena Gajęcka, dr inż. Mariusz Gamracki, prof. dr hab. Ryszard Gerlach, dr Artur Giełdoń, dr Wojciech Glac, prof. dr hab. Tomasz Głowiński, prof. dr hab. Agnieszka Gmitrowicz, dr hab. Sławomir Gonkowski, prof. dr hab. Józef Górniewicz, ks. prof. dr hab. Krzysztof Gózdź, dr Marcin Grąz, dr hab. Joanna Hawlena, dr Iga Hołyńska-Iwan, dr Magdalena Jaciow, dr Magdalena Jankowska-Wajda, dr inż. Tomasz Jankowski, dr inż. Paweł Jelec, dr hab. Andrzej Junkuszew, dr Agata Kabała-Dzik, dr Alena Kacmarova, dr Marta Kaczmarek-Ryś, dr hab. Hanna Karakuła-Juchnowicz, dr inż. Robert Kasner, prof. dr hab. inż. Nina Kazhar, dr inż. Krzysztof Kaziński, dr inż. Agata Kiciak, dr Dominika Kidaj, prof. dr hab. Marek Klimek, dr Joanna Klonowska, dr hab. Zbigniew Kobus, dr hab. Beata Kolny, dr Przemysław Kołodziej, dr inż. Bogusław Kołodziejski, dr hab. Jerzy Kopyński, dr Agnieszka Korchut, dr Grzegorz Korcyl, dr Monika Kornacka, dr hab. inż. Marta Kosior-Kazberuk, dr inż. Łukasz Kotwica, dr hab. Małgorzata H. Kowalczyk, dr Kamil Kowalski, prof. dr hab. Wojciech Kowalski, dr hab. Katarzyna Kozłowicz, dr hab. Piotr Krakowiak, dr Marlena Krawczyk-Suszek, dr hab. Marta Krenz-Niedbała, ks. dr hab. Piotr Kroczek, dr inż. Karol Król, dr Celina Kruszniowska-Rajs, dr inż. Krzysztof Krzysztofowicz, dr Waldemar Kuczma, dr inż. Edyta Kudlek, dr Joanna Kula-Gradziak, dr hab. inż. Andrzej Kulig, dr inż. Tomasz Kulpa, dr Marcin Kunecki, dr hab. inż. Robert Kunkel, dr hab. Małgorzata Kwiecień, dr Marzanna Lament, prof. dr hab. Katarzyna Laskowska, dr inż. Magdalena Lech, dr inż. Justyna Libera, prof. dr hab. Tadeusz Linkner, prof. dr hab. Anna Lityńska, dr hab. Wiesław Lizak, dr inż. Aneta Lorek, dr hab. inż. Magdalena Janus, dr Tariq Mahmood, dr inż. Ewa Malczyk, dr hab. inż. Justyna Martyniuk-Pęczek, dr Sławomir Maślanka, dr hab. Jacek Matulewski, dr Artur Mazurek, dr Anna Michalska-Bañkowska, dr inż. Paweł Michalski, prof. dr hab. Jan Miciński, dr hab. ks. Bogusław Migut, dr hab. Krzysztof Mikołajczuk, dr Barbara Milewicz-Bednarska, prof. dr hab. inż. Piotr Miller, dr hab. Maria Mocarz-Kleindienst, dr Sylwia Mojsym-Korybska, dr Marta Mozgawa-Saj, dr inż. Adam Mroziński, dr hab. Dorota Narożna, dr hab. Oktawian Nawrot, prof. dr hab. Stanisław Sławomir Nicieja, dr Joanna Nieć, prof. dr hab. Mateusz Nieć, dr Jacek Niedźwiecki, dr hab. Jerzy Nita, dr Katarzyna Nowak, dr hab. Zbigniew Nowak, prof. dr hab. inż. Lucyna Nyka, dr hab. Ireneusz Ochmian, dr inż. Paweł Ogrodnik, dr hab. Dorota Olszewska-Słonina, dr hab. Krzysztof Oplustil, prof. dr hab. inż. Leszek Opyrchal, prof. dr hab. Lucjan Pająk, prof. dr hab. inż. Zbigniew Paszkowski, dr inż. Agnieszka Pawłowska, dr inż. Marek Piątek, dr inż. Paweł Pietrusiewicz, dr Karol Pilorz, dr hab. Monika Pitucha, dr hab. Magdalena Polak-Berecka, dr hab. Renata Polaniak, dr inż. Kornelia Polek-Dvraj, dr Piotr Pomorski, dr inż. Arkadiusz Popławski, dr Agnieszka Potyrańska, dr hab. Krzysztof Pudelko, dr Rafał Raczyński, dr hab. Zenon Rajfur, prof. dr hab. Konrad Rejda, dr hab. Piotr Romańczyk, dr inż. Andrzej Roszkowski, dr hab. Lucyna Rotter, dr Monika Różańska-Boczula, dr inż. Jarosław Rubacha, dr inż. Maciej Rumiński, dr inż. Bogdan Ruszczak, dr hab. Justyna Rybak, dr hab. Stanisław Rybicki, dr Liliana Rytel, dr inż. Martyna Rzelewska, dr inż. Beata Sadowska, prof. dr hab. Zygmunt Sadowski, dr Artur Sajnog, dr Rafał Sawicki, dr hab. inż. Gabriela Siawrys, dr hab. inż. Jarosław Sidun, dr Grzegorz Siebielec, dr hab. inż. Waldemar Skomudek, dr hab. Agnieszka Skowrońska, prof. dr hab. Wojciech Skóra, prof. dr hab. Elżbieta Skrzypek, dr inż. Grzegorz Sławiński, dr hab. Beata Smolik, dr Marta Sobańska, prof. dr hab. Wojciech Sońta, dr hab. inż. Michał Stosiak, dr hab. Maria Straś-Romanowska, dr hab. Alicja Sułek, dr hab. Lech Szczegółka, dr inż. Mirosława Szewczyk, dr Sebastian Szklener, dr Agnieszka Szuklarek, dr Łukasz Szleszkowski, dr hab. Magdalena Zulc-Brzozowska, dr hab. Józef Szymański, dr Lidia Szymczak-Mazur, prof. dr hab. inż. Adam Maria Szymski, dr inż. Małgorzata Śmist, dr hab. Janusz Świniarski, dr hab. Bożena Targońska-Stępnik, prof. dr hab. inż. Elżbieta Trocka-Leszczyńska, prof. dr hab. Paweł Turzyński, dr inż. Lechosław Tuz, dr hab. Witold Tyborowski, dr inż. Ewa Ura-Bińczyk, dr inż. Krystyna Urbańska, dr inż. Urszula Warzyńska, dr hab. Adam Waśko, dr inż. Dariusz Wawrentowicz, dr hab. Adrian Wiater, dr hab. Jacek Wilczyński, dr Lidia Anna Wiśniewska, dr hab. Piotr Wiśniewski, dr inż. Agnieszka Witecka, dr Wojciech Witkowski, dr inż. Alicja Wodnicka, dr Krzysztof Kamil Wojtanowski, dr hab. Filip Wolański, dr Łukasz Wolko, dr hab. Karolina Wójcik, prof. dr hab. Maria Wróbel, dr inż. Joanna Wyczarska-Kokot, dr Adrian Zając, dr hab. Przemysław Zalewski, dr hab. Jerzy Zalewski, dr hab. Bożena Zawadzka, prof. dr hab. Anna Zdziennicka, prof. dr hab. Piotr Ziółkowski, prof. dr hab. Dariusz Zlotkowski, dr inż. Maciej Zwierzchowski

W kolekcji „Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce” (ISBN 978-83-65677-93-8) ukazały się:

1. Nauki przyrodnicze - Część I – Żywnienie i żywność
(online: ISBN 978-83-65917-96-6; druk: ISBN 978-83-65917-97-3)
2. Nauki przyrodnicze - Część II (online: ISBN 978-83-65917-99-7; druk: ISBN 978-83-65917-98-0)
3. Nauki przyrodnicze - Część III (online: ISBN 978-83-66139-00-8; druk: ISBN 978-83-66139-01-5)
4. Nauki przyrodnicze - Część IV (online: ISBN 978-83-66139-03-9; druk: ISBN 978-83-66139-02-2)
5. Nauki przyrodnicze - Część V (online: ISBN 978-83-66139-04-6; druk: ISBN 978-83-66139-05-3)
6. Nauki przyrodnicze - Część VI – Ochrona Środowiska
(online: ISBN 978-83-66139-07-7; druk: ISBN 978-83-66139-06-0)
7. Nauki medyczne i nauki o zdrowiu - Część I (online: ISBN 978-83-65917-92-8; druk: ISBN 978-83-65917-93-5)
8. Nauki medyczne i nauki o zdrowiu - Część II (online: ISBN 978-83-65917-95-9; druk: ISBN 978-83-65917-94-2)
9. Nauki techniczne i inżynierskie - Część I – Budownictwo i architektura
(online: ISBN 978-83-66139-08-4; druk: ISBN 978-83-66139-09-1)
10. Nauki techniczne i inżynierskie - Część II (online: ISBN 978-83-66139-11-4; druk: ISBN 978-83-66139-10-7)
11. Nauki techniczne i inżynierskie - Część III (online: ISBN 978-83-66139-12-1; druk: ISBN 978-83-66139-13-8)
12. Nauki techniczne i inżynierskie - Część IV (online: ISBN 978-83-66139-15-2; druk: ISBN 978-83-66139-14-5)
13. Nauki techniczne i inżynierskie - Część V (online: ISBN 978-83-66139-16-9; druk: ISBN 978-83-66139-17-6)
14. Nauki humanistyczne i społeczne - Część I (online: ISBN 978-83-65917-83-6; druk: ISBN 978-83-65917-82-9)
15. Nauki humanistyczne i społeczne - Część II – Ekonomia, działalność gospodarcza i bankowość
(online: ISBN 978-83-65917-84-3; druk: ISBN 978-83-65917-85-0)
16. Nauki humanistyczne i społeczne - Część III (online: ISBN 978-83-65917-86-7; druk: ISBN 978-83-65917-87-4)
17. Nauki humanistyczne i społeczne - Część IV – Pedagogika, edukacja, rodzina
(online: ISBN 978-83-65917-89-8; druk: ISBN 978-83-65917-88-1)
18. Nauki humanistyczne i społeczne - Część V – Prawo i administracja
(online: ISBN 978-83-65917-90-4; druk: ISBN 978-83-65917-91-1)