

Nr 52 (30e) grudzień 2010

APTEKARZ POLSKI

Pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej

ISSN 1899-8445



www.aptekarzpolski.pl

XI MISTRZOSTWA POLSKI FARMACEUTÓW W NARCIARSTWIE ALPEJSKIM

Narciarze - szlifujcie formę!
Dolnośląska Izba Aptekarska
zaprasza na zawody narciarskie dla
farmaceutów i przyjaciół farmacji z całej Polski

**STOK KARPATKA DO WYŁĄCZNEJ DYSPOZYCJI UCZESTNIKÓW,
W RAZIE POTRZEBY SZTUCZNIE NAŚNIEŻANY**

SPOTKANIE INTEGRACYJNE PRZED ZAWODAMI

**IMPREZA WIECZORNA PO ZAKOŃCZENIU ZAWODÓW
W „CHACIE KARKONOSKIEJ”**

Szczegółowe informacje na stronie
www.dia.com.pl



KARPACZ 15.01.2011

Aptekarz Polski w 2010 roku

Koniec roku sprzyja podsumowaniom. Korzystając z nadarzającej się okazji Redakcja proponuje krótkie spojrzenie na historię Aptekarza Polskiego w 2010 roku.

Od stycznia do grudnia Redakcja działała w czteroosobowym składzie: Tomasz Baj, Michał Grzegorzczak, Olga Sierpniowska, Zbigniew Solarz. W tym czasie ukazało się dwanaście numerów naszego pisma. Pod względem ilości wydanych numerów plan wydawniczy wypełniliśmy w 100 procentach. Redagowane przez nas pismo publikowaliśmy wyłącznie w formie elektronicznej w formacie PDF udostępniając je czytelnikom na portalu www.aptekarzpolski.pl.

Aptekarz Polski był chętnie czytany o czym świadczy wysoka dzienna liczba odsłon naszego adresu. Dziękujemy Czytelnikom, że zaakceptowali stosowaną przez nas elektroniczną formę edytorską i byli z nami. Docierają do nas głosy, że niezaprzeczalną zaletą elektronicznej formy Aptekarza Polskiego jest nieograniczona możliwość sięgnięcia do wybranego artykułu, który jest dostępny „na kliknięcie myszki” nawet po długim czasie od daty numeru, w którym był opublikowany.

Redakcja dokładała starań, aby łamy pisma wypełniały artykuły przydatne w codziennej pracy aptekarza. Specyficzną cechą naszego miesięcznika są stałe rubryki lub cykle tematyczne będące podstawą struktury tematycznej. Dziękujemy autorom piszącym w 2010 roku do Aptekarza Polskiego. Mamy przekonanie, że do podziękowań przylączają się Czytelnicy.

Bieżący numer jest wypełniony w dużej części tekstami przygotowanymi w związku z VI Międzynarodową Konferencją Naukowo – Szkoleniową Farmaceutów, która była poświęcona problemom chorób o podłożu miażdżycowym oraz ich farmakoterapii.

Zwracamy uwagę na artykuł „Natura prawna recepty”. Temat podnoszony w tym artykule jest – naszym zdaniem – bardzo interesujący, chociaż dyskusyjny. W konkluzji artykułu autor pisze, że „Funkcja finansowo – rozliczeniowa recepty stanowi funkcję drugorzędną i służebną wobec funkcji zdrowotnej”.

Coraz bardziej na znaczeniu zyskuje kształcenie na odległość przy wykorzystaniu Internetu, tzw. e-learning. Liczni aptekarze zdobyli wiedzę za pośrednictwem powszechnie dostępnej platformy edukacyjnej „e-duk@acja”, o czym można przeczytać w napisanym przez twórców tej platformy artykule „60 procent aptekarzy wybrało „e-duk@cję”.

Nadejście 2011 roku stwarza okazję do składania tradycyjnych życzeń noworocznych. Autorki artykułu „Rzecz o życzeniach i perspektywie ich spełnienia” uważają, że życzenia „niosą refleksję, myśl i bodziec do działania”, jeśli składane są nieśpiesznie, z uważnością i w chwili prawdziwego spotkania z ich adresatem”. ■

Zapraszamy do lektury Aptekarza Polskiego

Redakcja Aptekarza Polskiego

W bieżącym numerze:

FALIETON REDAKCJI

Aptekarz Polski w 2010 roku 3

MANUAL APTEKARSKI

Farmaceuci potrzebują takich spotkań 4

Miażdżyca – choroba cywilizacyjna XXI wieku 6

Obecne poglądy na rolę żywienia
w profilaktyce i leczeniu chorób
układu sercowo-naczyniowego 11

Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA)
i sartany na tle innych leków układu krążenia ..14

Udar niedokrwienny mózgu, patogenezą i leczenie
z uwzględnieniem aktualnych rekomendacji
kombinacji lekowych23

Sesja plakatowa Konferencji26

Właściwości hipolipemiczne
karczocha zwyczajnego36

PRZEGLĄD PRASY 38

Czekoladowa nuta przyjemności41

WSZECHNICA APTEKARSKA

W objęciach zdrażliwego wirusa43

PANORAMA SAMORZĄDU

Ogniwa farmakoterapii szpitalnej 46

LEX APOTHECARIORUM

Natura prawna recepty48

EDUKACJA

60 procent wybrało „e-duk@cję”51

BAROMETR PHARMAEXPERTA

Listopad 2010: spodziewany spadek wartości
rynku farmaceutycznego 54

W APTECE

Na marginesie kolędowania
Anno Domini 2010 – rzecz o życzeniach
i perspektywie ich spełnienia57

HISTORIA FARMACJI

Dobre i znane z ofiarności serca... 60

Culinary 63

Nowe rejestracje i nowości na rynku 66

CHWILA ODDECHU

Poezja Noworoczna Krzysztofa Kokota73

Fotorelacja z VI Międzynarodowej Konferencji
Naukowo-Szkoleniowej Farmaceutów74

Farmaceuci potrzebują takich spotkań

VI Konferencja Naukowo - Szkoleniowa Farmaceutów stała się przed Naczelną Izbą Aptekarską, która była wyłącznym organizatorem konferencji szereg wyzwań.

Pierwszym wyzwaniem było ustalenie tematu konferencji oraz szczegółowego zakresu wykładów i zajęć. Komitet Naukowy, któremu przewodniczył profesor Maciej Pawłowski z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Komitet zaproponował, aby konferencję poświęcić miażdżycy. Ostatecznie temat konferencji sformułowano następująco – „Aktualne możliwości terapii chorób o podłożu miażdżycowym”. Profesor

Pawłowski uzasadniał, że *”miażdżycy jest przewlekłą chorobą metaboliczną, której etiopatogeneza nie jest w pełni poznana. Wymienia się jako przyczynę tej choroby wiele czynników, wśród których zasadniczą rolę odgrywają uwarunkowania genetyczne i środowiskowe. (...) Poznanie tych wielowątkowych czynników, stanowi podstawę dla właściwej profilaktyki zdrowotnej, ale też wdrożenia racjonalnej farmakoterapii”*.

Wyzwaniem dla Komitetu Organizacyjnego, któremu przewodniczył dr Grzegorz Kucharewicz, Prezes NRA była promocja tego wydarzenia i nabór uczestników. Nie mniejszym zadaniem było stworzenie warunków umożliwiających sprawny przebieg konferencji i zapewnienie pobytu jej uczestnikom.



Dr Grzegorz Kucharewicz, Prezes NRA otwiera konferencję

Konferencja odbywała się pod honorowym patronatem pani Ewy Kopacz, Ministra Zdrowia.

Biuro konferencji zarejestrowało 290 uczestników. Konferencja cieszyła się dużym zainteresowaniem prasy farmaceutycznej. Renomowane tytuły prasowe objęły konferencję patronatem medialnym. W gronie patronów medialnych był także opiniotwórczy i wysokonakładowy dziennik – Rzeczpospolita, który poświęcił konferencji specjalny dodatek

opublikowany 24 listopada.

Konferencja odbywała się w Centrum Konferencyjnym Mazurkas w Ożarowie k/Warszawy.

Patronem naukowym konferencji było Polskie Towarzystwo badań nad Miażdżycą. Wykładowcami i opiekunami kursów byli uczeni z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (prof. Ewa Chabielska), z Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku (prof. Janusz Limon), z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (prof. Barbara Filipek, prof. Agnieszka Słowik, prof. Tomasz Grodzicki, prof. Tomasz Guzik, dr Janusz Sapa), z Uniwersytetu Medycznego w Warszawie (prof.

Helena Makulska-Nowak, prof. Marek Naruszewicz).

Częścią konferencji była sesja plakatowa. Plakaty były prezentowane w kularach.

W holu firmy farmaceutyczne zorganizowały stoiska informacyjno – konsultacyjne.

W przerwach pomiędzy wykładami była okazja do rozmów i wymiany doświadczeń zawodowych, do czego nie trzeba było

nikogo namawiać. Korzystając z tej okazji redakcja Aptekarza Polskiego rozmawiała z panią magister farmacji Lillą Zdano-wicz, współwłaścicielką aptek: we Wrocławiu i w Świdnicy.

– *W konferencji uczestniczę po raz trzeci z rzędu – powiedziała pani magister. Moja współpracowniczka, też farmaceutka, jest także tutaj. Posiadam specjalizację z farmacji aptecznej. Przyjechałam na konferencję, gdyż interesują mnie zagadnienia, które są objęte programem. Moi pacjenci, to w dużej części ludzie w podeszłym wieku. Traktują mnie jak osobę bliską, prawie jak rodzinę. Pro-wadząc opiekę farmaceutyczną jestem tutaj z myślą o nich.*

Wśród uczestników konferencji byli farmaceutyci spoza Polski. Pani Irena Łukasiewicz, absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Lublinie mieszka na stałe w Republice Południowej Afryki. Po nostryfikacji dyplomu podjęła przed czternastu laty pracę w zawodzie farmaceuty. Jest zastępcą kierownika apteki szpitalnej w rozslawionym przez profesora Christiana Barnarda Groote Shuur Hospital w Kapsztadzie. W aptecce, którą kieruje Pani Magister zatrudnionych jest 80 osób, w tym 30 farmaceutów. Pozostałą część kadry stanowią asystenci oraz personel pomocniczy.

– **Jak dowiedziała się Pani o konferencji?**

– *Z Internetu. Informację znalazłam na stronie mojej macierzystej izby aptekarskiej.*

– **Jak ocenia Pani przebieg konferencji?**

– *Bardzo dobrze. Tematyka obejmuje bardzo ważne zagadnienia. Słucham wykładów. Brałam udział w kursie i podobnie jak inni uczestnicy przystąpiłam po zakończeniu kursu do egzaminu.*

– *Będę propagować konferencję wśród farmaceutów w RPA, zwłaszcza, że moi współpra-*

niowej farmaceutów już po raz trzeci. Zauważam dużą liczbę uczestników, co oznacza, że farmaceutyci potrzebują takich spotkań. Dlatego też należało i warto było zorganizować tę konferencję. Tematyka konferencji wychodzi poza ramy tradycyjnie pojmowanej farmacji. Doceniam fakt, że farmaceutyci mają okazję poznać problemy miążdżycy kompleksowo, od etiologii do farmakoterapii oraz profilaktyki tego schorzenia. Zdobyta tu wiedza pomoże aptekarzom w sprawowaniu opieki farmaceutycznej.



cownicy zachęcali mnie do uczestnictwa w konferencji. Czekają na moją relację. Być może w przyszłym roku przyjadą na konferencję wraz ze mną.

O wypowiedź na temat konferencji poprosiliśmy profesora Edwarda Taraseviciusa, Prezydenta Litewskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, który był gościem konferencji.

– *Mam okazję uczestniczyć w konferencji naukowo – szkole-*

Konferencję wsparli sponsorzy. Firmom, które pomogły w organizacji konferencji podziękował uroczyście w imieniu Naczelnej Izby Aptekarskiej dr Grzegorz Kucharewicz, Prezes NRA przekazując przedstawicielom firm okolicznościowe dyplomy.

Z kronikarskiego obowiązku odnotowujemy, że uczestnicy wyjechali z konferencji wzbogaceni nie tylko o wiedzę ale także o punkty edukacyjne. Na pożegnanie słyszało się często – do zobaczenia za rok. ■

ZS

Wykłady i doniesienia konferencyjne publikujemy na str. 6-32, zaś fotorelacja ze spotkania znajduje się na str. 74-76. Informacje dotyczące sponsorów przedstawiamy na stronach 33-35.

Miażdżyca

- choroba cywilizacyjna XXI wieku

Bóle nóg towarzyszące chodzeniu, mijające po odpoczynku, bóle i mdlenie rąk, chwilowe utraty przytomności, przemijające zaburzenia widzenia i mowy a także choroba wieńcowa, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, udar mózgu i niewydolność nerek, mogą mieć jedną wspólną przyczynę – miażdżycę.

Miażdżyca jest schorzeniem coraz częściej wiązanim z ujemnymi skutkami trybu życia w warunkach wysokorozwiniętej cywilizacji. Społeczeństwo wydaje się narzucać styl życia, który stymuluje powstawanie czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Należą do nich zarówno powszechnie występujące zanieczyszczenie środowiska, rosnące tempo życia, napięcie nerwowe, mała aktywność ruchowa, nieprawidłowa dieta (bogata w tłuszcze zwierzęce i cukry proste), palenie tytoniu i picie alkoholu, jak i choroby, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia procesów krzepnięcia krwi.

Miażdżyca tętnic (łac. arteriosclerosis) zaliczana jest do chorób przewlekłych, dotyczących całego organizmu. Najogólniej, w wyniku tej choroby dochodzi do odkładania się w ścianach tętnic złogów cholesterolu. Powoduje to usztywnienie ich ścian, zwężenie a w perspektywie zamknięcie tętnicy, co prowadzi do niedoboru ukrwienia docelowego narządu, czego konsekwencją może być choroba wieńcowa, zawał serca czy udar mózgu.

Obecnie większość kardiologów skłania się do stwierdzenia, iż u podstaw rozpowszechnionych chorób układu sercowo-naczyniowego leży miażdżyca. Sta-

tystyki dotyczące śmiertelności (zgonów) do roku 2000 wykazały, że przyczyną przedwczesnych zejść śmiertelnych, w 50% przypadków, były choroby układu sercowo-naczyniowego, spośród których miażdżyca i jej następstwa stanowiły ok. 18%. Proces integracji Polski z Unią Europejską przyczynił się do wprowadzenia licznych programów profilaktycznych i nowych metod leczenia, co spowodowało spadek liczby zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Należy jednak zaznaczyć, iż nadal odsetek zgonów w Polsce z powodu wyżej wymienionych chorób jest wyższy niż w innych krajach Unii Europejskiej.

Jak to się dzieje, że miażdżyca stanowi tak istotny problem medyczny w aspekcie profilaktyki i leczenia? Trudno sprecyzować jednoznacznie pierwotną przyczynę powstawania miażdżycy, gdyż jest to proces złożony, na którego regulację wpływa kilkanaście do tej pory wykrytych czynników. Ponadto, miażdżyca jest chorobą przewlekłą, rozwijającą się długo, podstępnie i bezobjawowo, niejednokrotnie już u dzieci.

Obecnie powstawanie miażdżycy tłumaczą teorie, które nawzajem się przenikają i pomimo uporządkowania stanu obecnej

wiedzy, nie potrafimy podać jednoznacznie pierwotnej przyczyny tego schorzenia. Możliwe przyczyny powstawania miażdżycy opisują:

- teoria uszkodzenia śródbłonka naczyniowego
- wzajemne wpływy między ścianą naczynia a płytkami krwi, leukocytami, lipidami krążącymi we krwi, oraz proliferacją komórek mięśniówki gładkiej
- przenikanie i gromadzenie lipidów w ścianie naczyń oraz zaburzenie procesu ich usuwania z niej
- teoria wtórnych zmian zakrzepowych i owrzodzeń, z towarzyszącym zwłóknieniem oraz odkładaniem się w ścianie naczyniowej soli wapnia

Śródbłonek stanowi wyspecjalizowaną wyściółkę naczyń krwionośnych. Zbudowany jest z komórek bardzo ściśle do siebie przylegających, które dzięki temu są barierą pomiędzy osoczem krwi a tkankami czy narządami. Są to również komórki aktywne fizjologicznie, tzn. biorą udział w aktywnym transporcie substancji chemicznych oraz wydzielają szereg substancji aktywnych biologicznie, np. NO – tlenek azotu, rozszerzający naczynia krwionośne oraz czynniki

nasilające agregację płytek krwi i wzmagające proces krzepnięcia.

Jedną z teorii powstawania miażdżycy wyraźnie wskazuje, że mechaniczne lub chemiczne uszkodzenie śródbłonka naczyniowego uruchamia ciąg reakcji, prowadzących do odpowiedzi komórek śródbłonka i powstania czynników miażdżycorodnych. Przeprowadzone badania, dotyczące identyfikacji czynników odpowiedzialnych za uszkodzenie śródbłonka, wskazują na znaczący udział warunków cywilizacyjnych. Podstawowe znaczenie mają endo- i egzotoksyny, te ostatnie dostarczane do organizmu ze środowiska zewnętrznego, np. drogą pokarmową – pestycydy i nawozy sztuczne, poprzez układ oddechowy – zanieczyszczenia powietrza i dym tytoniowy. Natomiast uwalnianie

endotoksyn może być wynikiem przebytych stanów zapalnych, spowodowanych przez bakterie i wirusy, ale także stres może mieć poważne konsekwencje dla śródbłonka naczyniowego. Osobną kwestią jest genetycznie uwarunkowana wrażliwość śródbłonka naczyń na uszkodzenie.

Poszukując biochemicznych mechanizmów regulujących stan śródbłonka, w ostatnich latach zwrócono uwagę na uszkadzający wpływ nadciśnienia (he-

modynamiczny), niedotlenienia oraz podwyższonego stężenia aminokwasu zawierającego siarkę – homocysteiny we krwi. Uszkodzony śródbłonek naczyniowy charakteryzuje się przerwana ciągłością jego struktury, co w znaczącym stopniu ułatwia tworzenie się blaszki miażdżycowej w obrębie nieszczelności. W wyniku zaburzenia funkcji śródbłonka dochodzi również do nadmiernej adhezji (przylegania) płytek krwi, co zapoczątkowuje



proces krzepnięcia, wspomagany obecnością monocytów (komórek układu odpornościowego), spadkiem produkcji tlenu azotu (NO) oraz nadmiernym gromadzeniem cholesterolu.

Cholesterol jest lipidem z grupy steroidów, występującym w błonie każdej komórki zwierzęcej. Związek ten pełni bardzo ważne funkcje fizjologiczne - jest prekursorem w biosyntezie kwasów żółciowych oraz hormonów płciowych. W osoczu krwi, nie-

rozpuszczalny w wodzie cholesterol tworzy połączenia z białkami transportowymi, zwanymi lipoproteinami. Wyróżnia się pięć głównych rodzajów lipoprotein, jakościowo zawierających te same składniki, występujące jednak w różnych proporcjach. Są to trójglicerydy, fosfolipidy, cholesterol oraz białko, zwane apoproteiną. W zależności od budowy tych połączeń, relacji ilościowych pomiędzy poszczególnymi składnikami budulcowymi,

wyróżnia się frakcje tworzone przez nie chylomikronów. Określane są one jako VLDL, IDL, LDL oraz HDL. VLDL to lipoproteiny o bardzo małej gęstości, bogate w trójglicerydy a ubogie w cholesterol, natomiast LDL to lipoproteiny o dużej gęstości, ubogie w cholesterol a bogate w trójglicerydy. Obie frakcje szczególnie łatwo przenikają do ścian naczyń krwionośnych, szczególnie tętniczych, gdzie odkładają się i powodują zmiany zwyrodnieniowe, prowadzące do rozwoju miażdżycy.

Poszczególne frakcje odpowiadają za różne procesy przebiegające we krwi, m.in. transport cholesterolu. Poziomą poszczególnych frakcji lipoproteid, mierzony prostymi badaniami krwi „w kierunku cholesterolu”, odzwierciedla stan zdrowia organizmu i zaawansowanie miażdżycy. Chylomikrony transportują cholesterol z jelit do krwi. Lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) są pośrednim miernikiem stężenia trójglicerydów we krwi. Lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL) ▶

► powstają jako forma przejściowa podczas procesu biotransformacji lipoprotein - od VLDL do LDL. Głównym nośnikiem cholesterolu są lipoproteiny o małej gęstości (LDL), które transportują go z wątroby do komórek. Natomiast za transport cholesterolu do wątroby oraz jego eliminację z ustroju, odpowiedzialne są lipoproteiny o bardzo dużej gęstości (HDL). Analizując funkcje poszczególnych frakcji, ich wpływ na poziom cholesterolu, zwyczajowo mówi się o podziale na „dobry” (HDL) i „zły” (LDL) cholesterol. Poniżej podano normy opracowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne obrazujące dopuszczalne wartości stężeń cholesterolu, lipoprotein i triglicerydów w osoczu, wyrażone w miligramach lub milimolach na odpowiednie jednostki objętości:

Cholesterol całkowity

(TCholesterol) | < 200mg/dl
(< 5, 2 mmol/l)

LDL-cholesterol

| < 135 mg/dl (< 3, 5 mmol/l)

HDL-cholesterol

- stężenie dla mężczyzn

| > 35mg/dl (> 0, 9 mmol/l)

HDL-cholesterol

- stężenie dla kobiet

| > 50 mg/dl (> 1, 3 mmol/l)

Trójglicerydy

| < 200 mg/dl (< 2, 3 mmol/l)

Badania poziomu cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych jego frakcji, powinno się wykonywać po około dwunastogodzinnym okresie głodzenia. W badaniu surowicy krwi, poziom LDL powinien stanowić około 50-75%, VLDL około 5%, a HDL około 20-35% całkowitego stężenia cholesterolu.

Hiperlipidemią nazywamy zespół zaburzeń metabolicznych objawiających się podwyższonymi poziomami frakcji cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi. Utrzymująca się hiperlipidemia może prowadzić do odkładania w błonie wewnętrznej złogów cholesterolowych, fosfolipidów, tłuszczów obojętnych oraz niewielkich ilości białek. Zjawiskom tym często towarzyszy powstawanie przyściennych mikrozakrzepów. W wyniku drażnienia powstałymi złogami cholesterolu, dochodzi do przerostu błony wewnętrznej naczynia; staje się ona grubsza i bardziej zbita, a na jej powierzchni powstają owrzodzenia i blaszki miażdżycowe. Jest to obraz charakterystyczny dla uszkodzenia śródbłonna, prowadzący do rozwoju miażdżycy.

Walka z hiperlipidemią i hipercholesterolemią w dzisiejszych czasach odbywa się na dwóch frontach: niefarmakologicznym - dieta i zmiana stylu życia oraz farmakologicznym – zastosowanie odpowiedniego leczenia. Wpływ czynników cywilizacyjnych i uwarunkowań społecznych na częstość występowania miażdżycy powoduje, że podjęcie leczenia farmakologicznego musi być poprzedzone, a następnie prowadzone równoległe, z szeroko rozumianą profilaktyką antycholesterolową. W zakresie leczenia farmakologicznego obecnie stosuje się kilka grup leków, takich jak: statyny, fibraty, kwas nikotynowy i jego pochodne oraz żywice jonowymienne. Leki te, na drodze różnych mechanizmów, hamują wchłanianie egzogenne lub syntezę endogenne cholesterolu. Jednak najlepsze leki nie odniosą pożądanego skutku jeśli chory jednocześnie nie sko-

ryguje diety i stylu życia. Właściwa dieta, przede wszystkim ograniczenia w zakresie ilości i jakości spożywanych składników pokarmowych, ma znaczenie zasadnicze, wpływając na masę ciała. Dowiedziono, że u dorosłych osób otyłych, zmniejszenie masy ciała tylko o kilka kilogramów, wiąże się ze zmniejszeniem stężenia LDL, bez względu na skład diety. W celu utrzymania i zwiększenia tego efektu należy zastosować dietę o odpowiedniej kaloryczności, z małą zawartością nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu. Szczególnie polecane jest stosowanie diety śródziemnomorskiej, dostarczającej niezbędnej ilości białka z ryb i owoców morza, opartej głównie na produktach zbożowych, warzywach i owocach, ograniczającej w znaczący sposób spożycie tłustego nabiału, mięs i jaj. Należy również dążyć do ograniczenia podaży składników pokarmowych zwiększających stężenie LDL. Można to uzyskać poprzez spożycie białka soi zamiast białka zwierzęcego, zwiększenie spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 (omega-3), kwasu foliowego i witamin z grupy rozpuszczalnych w wodzie, głównie B6 i B12. Zalecane jest również umiarkowane spożycie alkoholu. Badania wykazały również, że ograniczenia spożycia tłuszczów nasyconych o 7%, powoduje zmniejszenie stężenia LDL o 8-10%. Spadek poziomu całkowitego cholesterolu poniżej wartości granicznej 200 mg/dl powoduje zmniejszenie stężenia LDL o 3-5%. Podobne efekty wywołuje spadek masy ciała o 5 kg, przyjmowanie błonnika pokarmowego rozpuszczalnego (5-10 g dziennie) oraz

estrów steroli i stenoli roślinnych (2 g na dobę) w postaci margaryny wzbogaconej olejem sojowym.

Do leków stosowanych najczęściej w terapii zaburzeń lipidowych zalicza się statyny. Obecnie uważa się, że są one najbardziej skuteczną i najlepiej tolerowaną przez pacjentów grupą leków. Pierwszym lekiem z tej grupy była substancja pochodzenia naturalnego - lowastatyna (Lovastin, Mevacor), uzyskana przez wyosobnienie z pleśni grzyba rodzaju *Aspergillus*. Modyfikacje chemiczne jej struktury doprowadziły do wprowadzenia do leczenia prawastatyny (Lipostat, Pravachol) oraz simwastatyny (Vasilip, Zocor, Simvastrol). Na drodze pełnej syntezy chemicznej powstały atorwastatyna (Sortis, Tulip, Atoris), fluwastatyna (Lescol) oraz rosuwastatyna (Crestor).

Działanie tej grupy leków polega na zahamowaniu powstawania cholesterolu (biosyntezy) w organizmie, na wczesnym etapie. Kluczowym dla tego procesu enzymem jest reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG-CoA). Zablokowanie HMG-CoA powoduje obniżenie poziomu frakcji LDL i zahamowanie wątrobowej syntezy cholesterolu. Statyny wykazują działanie kardioprotekcyjne, czyli ochronne dla komórek roboczych mięśnia sercowego, polepszają funkcję śródbłonka naczyniowego poprzez nasilenie syntezy tlenu azotu (NO), który

jest naturalnym czynnikiem naczyniorozszerzającym. Jednocześnie leki te zmniejszają agregację płytek krwi i działają przeciwpalnie. Zaobserwowano również wpływ stabilizujący statyn na istniejące blaszki miażdżycowe, co ma szczególne znaczenie w zapobieganiu ich przypadkowym



pęknięciom, będącym przyczyną m.in. zawałów serca, zatorów tętnic czy udarów mózgowych.

„*Nic nie jest trucizną i wszystko jest trucizną, zależnie od dawki*”. To zdanie Paracelsusa charakteryzuje wszystkie grupy leków w tym statyny i dotyczy możliwości występowania działań niepożądanych. Do podstawowych zalicza się możliwość uszkodzenia wątroby (hepatotoksyczność),

gdyż jest to organ, w którym manifestuje się działanie statyn i dochodzi do ich metabolizmu. Dlatego w czasie terapii lekami tej grupy niezbędne jest monitorowanie funkcji wątroby, poprzez badanie poziomu transaminaz wątrobowych.

Osłabienie mięśni, ich zwiększona podatność na zmęczenie, objawy bólu mięśniowego, zbliżone do początkowych objawów grypy, manifestujące się dolegliwościami w obrębie ramion i ud, stopniowo postępującymi na całe ciało, uczucie osłabienia i zmęczenia mogą być objawami miopatii prowadzącej do uszkodzenia mięśni. Na początku 2001 roku doszło do wycofania z obrotu jednego z najlepiej sprzedających się leków firmy Bayer, ceriwastatyny (Lipobay). Decyzję podjęto wspólnie z Amerykańskim Urzędem ds. Leków i Żywności (FDA) po udokumentowaniu zgonu 31 osób zażywających ten lek w USA, u których zaobserwowano masowy rozpad mięśni. Dlatego też osoby przyjmujące

statyny nie powinny lekceważyć objawów ze strony układu mięśniowego i konsultować się z lekarzem. Należy także zaznaczyć, że jednoczesne przyjmowanie soku grejpfrutowego i leków z w/w grupy może nasilić miopatię.

Statyny są bardzo często łączone w terapii z innymi lekami stosowanymi w hiperlipidemii (tzw. terapia skojarzona). Najczęściej są to żywice jonowymiennie, ▶

► kwas nikotynowy oraz jego amid (niacyna, wit. PP) oraz fibraty.

Żywice jonowymiennie to grupa preparatów, które wiążąc kwasy żółciowe w świetle jelita, zmniejszają transport zwrotny do wątroby końcowych produktów rozkładu cholesterolu. W trakcie przyjmowania żywic (cholestyramina, kolestypol) wystąpić mogą bóle brzucha, nudności, zaparcia, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Należy też zaznaczyć, że wchłanianie innych leków przyjmowanych w trakcie terapii w/w preparatami może być utrudnione, dlatego nie powinny być one zażywane na cztery godziny przed lub po zastosowaniu żywicy. Niekorzystne objawy ze strony przewodu pokarmowego można łagodzić zażywając żywice przygotowane przynajmniej na kilka godzin przed podaniem, z dodatkiem korygencjów smakowych, w stanie schłodzonym. Nigdy nie należy zażywać tych leków „na sucho”.

Kwas nikotynowy i niacyna (witamina PP, B₃) są jednymi z najstarszych leków w terapii zaburzeń lipidowych. Witamina PP jest rozpuszczalna w wodzie, należy do witamin z grupy B, w rzeczywistości jest to określenie dla dwóch związków, kwasu nikotynowego oraz jego amidu. Nikotynamid jest syntetyzowany przez florę bakteryjną z tryptofanu, aminokwasu dostarczanego z pożywieniem. Niedobór witaminy PP objawia się zaczerwienieniem, pękaniem i łuszczeniem skóry (pelagra). Niacyna jest najlepszym, dostępnym lekiem zwiększającym stężenie HDL (do

ok. 40%), obniża stężenie trójglicerydów i LDL. Efekty działania tej witaminy są wynikiem hamowania przenikania do krwi trójglicerydów z tkanki tłuszczowej, hamowania enzymu odpowiedzialnego za ich syntezę w organizmie. Równoczesne stosowanie niacyny i statyn może powodować miopatię lub zwiększoną hepatotoksyczność. Najczęstszym objawem niepożądanym stosowania niacyny są zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, biegunka i wymioty. Źródłem tej witaminy są produkty zawierające dużo białka: chude mięso, wątróbka, serca, drób, ryby, fasola, groch, migdały, grzyby, suszone brzoskwinie oraz pełne ziarna zbóż.

Ważną grupą leków stosowanych w zaburzeniach gospodarki lipidowej są pochodne kwasu fibrowego, tzw. **fibraty**. Najstarszym preparatem tej grupy jest klofibrat, inne dziś stosowane, to preparaty stanowiące produkty modyfikacji kwasu fibrowego, takie jak: fenofibrat (Fenofibrat, Lipanthyl, Grofibrat), ciprofibrat (Lipantor), gemfibrozil (Gemfibril, Lipozil). Pomimo intensywnych badań, mechanizm działania fibratów do dziś pozostał niewyjaśniony. Leki te obniżają stężenie całkowitego cholesterolu, frakcji LDL i trójglicerydów, oraz znacząco podwyższają poziom HDL. Zwiększenie poziomu „dobrego cholesterolu” przy jednoczesnym zmniejszeniu poziomu trójglicerydów, zapobiega miażdżycy naczyń. Fibraty są dobrze tolerowane przez pacjentów, powodują nieliczne działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego.

Podsumowując, nie znaleziono dotąd leku, który potrafi wyleczyć miażdżycę. Najlepszą metodą ochrony przed tą chorobą i jej niebezpiecznymi następstwami jest szeroko rozumiana profilaktyka, zwalczanie czynników ryzyka – złej diety, braku ruchu, stresu, stosowania używek. Profil lipidowy, stężenia poszczególnych jego składowych, powinny być okresowo kontrolowane. Jeżeli występują zaburzenia, należy bezwzględnie reagować, wprowadzając odpowiednie restrykcje żywieniowe, a jeśli to nie wystarczy, podjąć leczenie odpowiednimi preparatami zadysonowanymi przez lekarza. ■

Principiis obsta, sero medicina paratur (Owidiusz) – lepiej zapobiegać niż leczyć.

**dr Anna Czopek,
dr Agnieszka Zagórska,
prof. dr hab. Maciej Pawłowski**

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Katedra Chemii Farmaceutycznej

Przy opracowaniu artykułu korzystano z piśmiennictwa:

„Farmakologia Goodman & Gilman” L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker (red.) W. Buczek, F.F. Krzemiński, S.J. Czuczwar (red.), Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin, 2007

„Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej – wersja skrócona” Ian Graham et al, Kardiologia Polska 2008, 66, 4 (supl.1)

„Leki współczesnej terapii” J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska (red.) Split Trading Sp. Warszawa, 2007

Leki współczesne, które warto znać, Adamska-Dyniewska H (red.), TTM, Łódź, 1995

Niebezpieczne interakcje leków, Graedon J., Graedon T., Wydawnictwo ANTA, Warszawa, 1995

Obecne poglądy na rolę żywienia w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego

Współczesna kardiologia jednoznacznie zaakceptowała konieczność modyfikacji sposobu żywienia w procesie terapii zaburzeń metabolicznych, które leżą u podstaw rozwoju miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednak w porównaniu do lat poprzednich nastąpiły istotne zmiany w podejściu do stosowania określonych typów diet opartych z reguły na ograniczaniu poszczególnych jej składników jak również redukcji ilości kalorii. Biorąc pod uwagę osiągnięcia biologii molekularnej i nutrigenomiki oraz doświadczenia z badań klinicznych, staramy się teraz optymalizować sposób żywienia, aby uzyskać możliwie najlepsze wyniki w obniżaniu poziomu czynników ryzyka, tj. nadwagi, nadciśnienia, lipidów, jak również przewlekłego stanu zapalnego i arytmii. Nie ulega bowiem wątpliwości, że zastosowanie odpowiedniego żywienia w praktyce może być bardziej skuteczne niż terapia lekami recepturowymi. Wynika to z faktu, że w naszym pożywieniu występują specjalne składniki zwane „nutrientami”, posiadające zasadniczy wpływ na prawidłową homeostazę ustroju począwszy od wieku płodowego. Biologiczne znaczenie „nutrientów” zostało udowodnione na poziomie ludzkiego genomu i wiadomo dziś, że ich obecność w organizmie na odpowiednim poziomie warunkuje ekspresję

i regulację wielu genów, których upośledzenie prowadzi do wielu schorzeń metabolicznych.

Do „nutrientów” zaliczamy obecnie wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, foliany (kwas foliowy), witaminę D oraz flawonoidy i karotenoidy. Nie można również zapominać o innych elementach naszego żywienia, które wspierają procesy metaboliczne na poziomie wchłaniania jelitowego, tj. o sterolach roślinnych, błonniku i bakteriach probiotycznych.

Niezależnie od tych pierwszoplanowych działań trzeba równolegle kształtować racjonalne zachowania żywieniowe ściśle związane z fizjologią człowieka. To jest dostosować ilość spożywanych kalorii do wydatku energetycznego. Jeść w małych porcjach (4-5 razy dziennie) oraz zachować odpowiednie proporcje pomiędzy białkiem, tłuszczami i węglowodanami w codziennej diecie (15%-30%-55%). Bez zachowania tych podstawowych zasad trudno oczekiwać na uzyskanie pozytywnych efektów w postaci redukcji wagi, normalizacji poziomu glukozy czy zmniejszenia poziomu lipidów we krwi. Dodatkowym problemem dla zdrowia współczesnego człowieka stało się częste spożywanie produktów wysoko-przetworzonych, które z reguły zawierają szereg substancji wywołujących określone negatywne skutki dla

zdrowia. Bowiem z reguły poza wysoką zawartością cukru lub soli kuchennej, zawierają kwasy tłuszczowe trans, utlenione formy cholesterolu, akrylamid, różne barwniki i substancje konserwujące. Niestety wciąż brakuje nam prospektywnych badań klinicznych i epidemiologicznych dotyczących konsekwencji zdrowotnych wspomnianych dodatków do żywności, stąd tak trudno określić ramy prawne ograniczające ich użytkowanie. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że większość tych składników fast food'ów wywołuje przewlekły stan zapalny przyspieszający rozwój miażdżycy i może niwelować pozytywne oddziaływanie „nutrientów” na organizm. Natomiast jak ważne jest utrzymanie odpowiedniego poziomu np. witaminy D w ustroju, wskazują ostatnie badania fińskie. Wykazano w nich, w obserwacji trwającej ponad 9 lat, że stan niedoborowy tej witaminy zwiększa znacząco śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Warto dodać, że ta obserwacja dotyczyła zdrowej populacji kobiet i mężczyzn w wieku 53-73 lat.

W powszechnej wiedzy witamina D jak dotąd była wiązana z gospodarką wapniowo-fosforanową, układem kostnym, a jej stany niedoborowe z osteoporozą. Obecnie posiadamy wiele dowodów, że obniżenie spożycia witaminy D w dietach krajów ▶

► zachodnich powoduje wzrost ryzyka cukrzycy typu II, nadciśnienia tętniczego i progresji miażdżycy. Również stany niedoborowe tej witaminy wpływają na zaostrzenie objawów astmy u dzieci. To z kolei może wpływać na uszkodzenie układu krążenia i przyspieszenie rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym.

Szczególnie ważnym z punktu widzenia profilaktyki miażdżycy jest zapewnienie optymalnego spożycia kwasów omega-3 pochodzących głównie z ryb morskich. Ich protekcyjne działanie jest ściśle powiązane z właściwościami przeciwzapalnymi, przeciwzkrzepowymi, a przede wszystkim zapobiegającymi arytmii, która jest główną przyczyną nagłej śmierci sercowej. Większość dużych badań epidemiologicznych wykazuje silne relacje pomiędzy spożyciem ryb morskich, a występowaniem ostrych incydentów wieńcowych szczególnie u mężczyzn. W krajach skandynawskich, to jest w Norwegii i w Szwecji, gdzie spożycie ryb, a zarazem kwasów omega-3 jest optymalne dla zdrowia, śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest jedną z najniższych na świecie. Niestety, w Polsce zawartość kwasów omega-3 w diecie kształtuje się na bardzo niskim poziomie i jest prawie 8-krotnie niższa niż w Norwegii. Należy podejrzewać, że obecna wysoka nadumieralność mężczyzn i kobiet w polskiej populacji, przekraczająca nawet o 50% wskaźniki z 17 państw „starej” Unii Europejskiej, może być spowodowana niedoborami w spożyciu ryb morskich. Taki stan wymaga przeciwdziałania także u dzieci

i młodzieży, gdyż kwasy omega-3 mają istotny wpływ na sprawne działanie centralnego układu nerwowego i mózgu.

Poza wskazanymi już stanami niedoborowymi w polskiej diecie brakuje również produktów (głównie zielonych warzyw), które pokrywają nasze zapotrzebowanie na kwas foliowy. Powszechnie wiadomo, że ta witamina jest niezbędna dla kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, gdyż ma udział w procesach metylacji DNA w genomie płodu. Jej brak przyczynia się do powstawania patologii w centralnym układzie nerwowym – tak zwanych wad cewy nerwowej u dzieci przyczyniając się do ich przedwczesnego zgonu. Mało kto jednak zdaje sobie sprawę, że stany niedoborowe dotyczące kwasu foliowego i witamin B6 i B12 powodują również określone skutki dla całej populacji, przyczyniając się do rozwoju chorób układu krążenia, jak i chorób neurodegeneracyjnych, tj. demencji, choroby Alzheimera oraz tak powszechnej obecnie depresji. Wiadomo już, że jest to następstwo tworzenia się i gromadzenia w ustroju cytotoksycznego aminokwasu, jakim jest homocysteina, gdyż nie może być ona prawidłowo metabolizowana ze względu na brak grup metyloowych, których dostarcza kwas foliowy. Doceniając wagę tego zagadnienia dla zdrowia publicznego, w USA rozpoczęto obowiązkowe dodawanie kwasu foliowego i innych witamin grupy B do mąki w celu wzbogacenia w te ważne elementy codziennej diety. Akcja, rozpoczęta w 1998 roku i kontynuowana do dnia dzisiejszego, przyniosła znaczące efekty, tj. zmniejszenie o 40% narodzin dzieci z wadami cewy

nerwowej, jak również spadku w populacji poziomu homocysteiny o 11%. Podobne efekty zaobserwowano również w Kanadzie i w Australii.

Aktualne badania przeprowadzone w Polsce (WOBASZ) wykazały, że ponad 80% dorosłej populacji nie ma w pełni pokrytego dziennego zapotrzebowania na kwas foliowy. Niestety, przekłada się to również na wysoki odsetek osób, u których stwierdza się podwyższone poziomy homocysteiny we krwi (około 5 milionów). Można przypuszczać, że jest to ważny czynnik ryzyka niedokrwiennej udaru mózgu, którego występowanie w naszym kraju rośnie niepokojąco w ostatnich latach. W związku z tym Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą podjęło kroki w celu dodawania kwasu foliowego do mąki, ale akcja, w której wzięły udział Polskie Młyny, zakończyła się umiarkowanym sukcesem, gdyż nie uzyskała odpowiedniego wsparcia Ministerstwa Zdrowia. Pozytywny w tej materii raport grupy ekspertów powołanych jeszcze przez ówczesnego Ministra prof. Zbigniewa Religę zaginął w biurkach urzędników.

Ważnym elementem patogenetycznym w rozwoju miażdżycy jest proces utleniania tzw. złego cholesterolu LDL przy udziale wolnych rodników tlenowych. Ich nadmierna produkcja w organizmie jest konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego, który jest indukowany między innymi nadwagą, otyłością, cukrzycą typu II oraz nadciśnieniem tętniczym występującym u ponad 30% naszej populacji. Nie można również zapominać o roli chorób przyzębia, które występują u kolejnych 60% Polaków i przyczyniają

niąją się do pogłębienia procesów zapalnych w ustroju. Ostatnio wykazaliśmy, że żywność wysoko przetworzona, zawierająca akrylamid, tj. popularne chipsy ziemniaczane nasila wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, a ich stałe spożywanie może tworzyć warunki do podwyższenia ryzyka postępu miażdżycy. Powstaje więc pytanie, czy możemy przy pomocy modyfikacji sposobu żywienia zmniejszyć zagrożenia wynikające z nadmiernej produkcji wolnych rodników tlenowych. Odpowiedzią są naturalne przeciwutleniacze, a w szczególności flawonoidy zawarte w owocach i warzywach, które usuwają wolne rodniki tlenowe. Niestety, niski stopień przyswajania flawonoidów przez organizm ludzki powoduje, że musimy spożywać od 0.5 do 1 kg dziennie warzyw i owoców, aby pokryć zwiększone zapotrzebowanie, szczególnie we wspomnianych stanach chorobotwórczych. Ponieważ nie zawsze jest to możliwe w warunkach współczesnej cywilizacji, pewnym rodzajem wspomaganie może być spożycie herbaty i/lub czekolady, w szczególności tej o wysokiej, przekraczającej 70% zawartości ziarna kakaowego. Faktyczne badanie przeprowadzone na Uniwersytecie Medycznym w Utrechcie, które objęło 37 tysięcy osób obserwowanych przez 13 lat, wykazało, że picie więcej niż 6 filiżanek herbaty dziennie zmniejsza ryzyko niedokrwiennych choroby serca nawet o 37%.

Podobne prospektywne badania opublikowano w tym roku, a dotyczyły one analizy spożycia czekolady na przestrzeni 8 lat przez 19 tysięcy osób w średnim wieku z populacji niemieckiej.

Okazało się, że wyższe dzienne spożycie czekolady, tj. 7.5g, w porównaniu do niższego, tj. 1.7g, wiązało się z niższym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i obniżonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, a szczególnie niedokrwiennym udarem mózgu. Jest to związane z wysoką aktywnością przeciwrodnikową katechin, które występują zarówno w herbacie, jak i w ziarnie kakaowym. Chronią one w ten sposób nasz układ krążenia, który może wytwarzać więcej substancji o charakterze rozkurczowym (tlenek azotu). Podobne zalety mają także antocyjany występujące w owocach jagodowych i w ciemnych winogronach. Stąd potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe czerwonego wina, które jednak zawiera alkohol, co przy regularnym spożyciu wiąże się z ryzykiem nowotworów wątroby, jak i wpływa na bezpieczeństwo drogowe. Fantastycznym źródłem antocjanów i katechin są owoce aronii, której największym producentem w Europie jest Polska. Nasze badania wykazały, że ekstrakt z tych owoców zarówno obniża ciśnienie tętnicze, jak i działa przeciwwzapalnie oraz hamuje podobnie do aspiryny procesy zakrzepowe. Niestety, ze względu na właściwości smakowe aronia (wyjątkowa cierpkość) podobnie jak czarna porzeczka nie stały się polskim „remedium” na miażdżycę. Ciągle jednak istnieje szansa włączenia ekstraktu z aronii do procesów terapeutycznych schorzeń metabolicznych jako preparat wspomagający.

Na zakończenie warto wspomnieć o ważnej roli steroli roślinnych w profilaktyce nadmier-

nego wchłaniania cholesterolu z posiłku. Ponieważ nasz kraj cechuje wysokie spożycie zarówno tłuszczów zwierzęcych, jak i produktów o wysokiej zawartości cholesterolu, to u osób z tzw. hipercholesterolemią środowiskową należy wprowadzać produkty wzbogacone w sterole roślinne otrzymywane z olejów roślinnych lub z kory drzewnej (stanole). Tego typu produkty, tj. margaryny, jogurty itp., pozwalają obniżyć poziom tzw. złego cholesterolu LDL średnio od 10 do 15%, co istotnie zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowując obecne poglądy na profilaktykę żywieniową miażdżycy, trzeba stwierdzić, że wymaga ona bardziej racjonalnego podejścia i powinna być oparta o fachową analizę codziennego spożycia. Stąd pilna potrzeba upowszechniania zawodu dietetyka, który musi na równi z lekarzem brać udział w procesie terapeutycznym, szczególnie u ludzi z rodzinną historią chorób układu krążenia (prewencja pierwotna) oraz u pacjenta z udokumentowaną miażdżycą (prewencja wtórna). Niestety, od wielu lat zawód dietetyka w naszym kraju nie uzyskał dotąd odpowiednich uprawnień zawodowych i ich udział w leczeniu pacjentów nie jest rozliczany przez Narodowy Fundusz Ochrony Zdrowia. Najwyższy czas, aby to zmienić! ■

prof. zw. dr hab. n. farm.
Marek Naruszewicz

Warszawski Uniwersytet Medyczny

*Honorowy Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Badań nad
Miażdżycą*

Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) i sartany na tle innych leków układu krążenia

Streszczenie wybranych fragmentów wykładu wygłoszonego na VI MIĘDZYNARODOWEJ KONFERENCJI NAUKOWO-SZKOLENIOWEJ FARMACEUTÓW, Ożarów Mazowiecki, 2010.

Struktura i funkcja układu renina-angiotensyna-aldosteron

Układ renina – angiotensyna - aldosteron (renin – angiotensin - aldosteron system, RAAS) jest znany jako jeden z najważniejszych mechanizmów homeostazy, który reguluje ciśnienie tętnicze krwi oraz równowagę wodno – elektrolitową organizmu. Jednocześnie uczestniczy w patogenezie wielu chorób układu sercowo – naczyniowego (Ryc. 1).

Angiotensyna II (Ang II) jest najlepiej zbadanym peptydem RAAS. Klasycznym szlakiem tworzenia Ang II jest konwersja Ang I przez konwertazę angiotensyny (angiotensin converting enzyme, ACE) (Ryc.2) Poza tym znane są alternatywne drogi jej powstawania: z Ang I przy udziale chymazy, katepsyny G, oraz bezpośrednio z angiotensynogenu pod wpływem t-PA, katepsyny G, toniny, trypsyny i chymotrypsyny. Ang II swoje działanie wy-

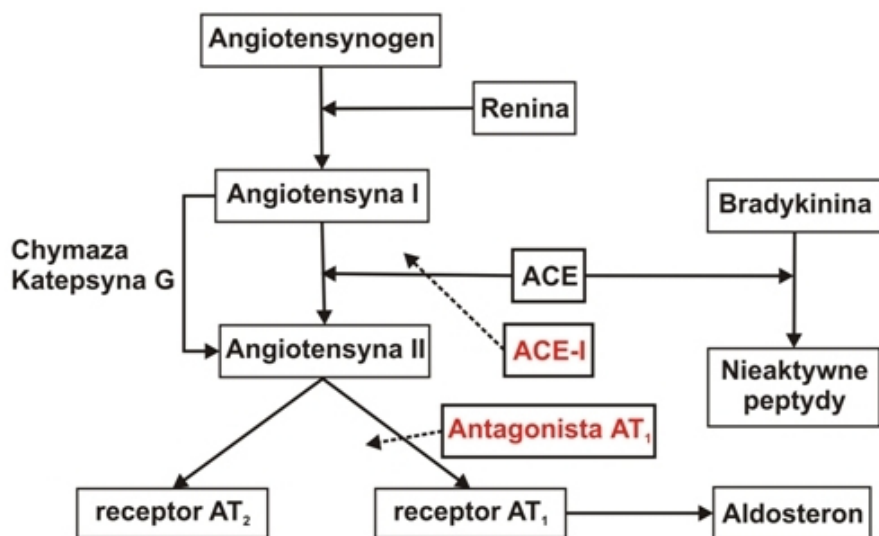
wiera na drodze pobudzenia receptorów: AT1, AT2, AT3 i AT4. Szerokie spektrum docelowych dla Ang II tkanek i narządów świadczy o jej wielopoziomym i wielokierunkowym działaniu.

Większość dobrze znanych efektów Ang II prowadzących do wzrostu ciśnienia krwi, jak również jej niekorzystne działanie troficzne, zachodzi za pośrednictwem receptora AT1. Powszechnie uważa się, że receptor AT2 jest w opozycji z receptorem AT1. Zaobserwowano, że gęstość tego receptora rośnie w tkankach, które ulegają przebudowie bądź naprawie np. w niewydolności serca, po przebytych ostrym zespole wieńcowym czy udarze mózgu. Nie zawsze jednak efekt pobudzenia receptora AT2 jest przeciwstawny do AT1. Stwierdzono, że zależny od Ang II patologiczny przerost ścian naczyń krwionośnych oraz wzrost włókien kolagenu odbywa się na drodze aktywacji obydwu receptorów.



Ryc. 1. Złożony udział układu renina-angiotensyna-aldosteron w ciągu zdarzeń patologicznych w układzie sercowo-naczyniowym. Teoria Continuum.

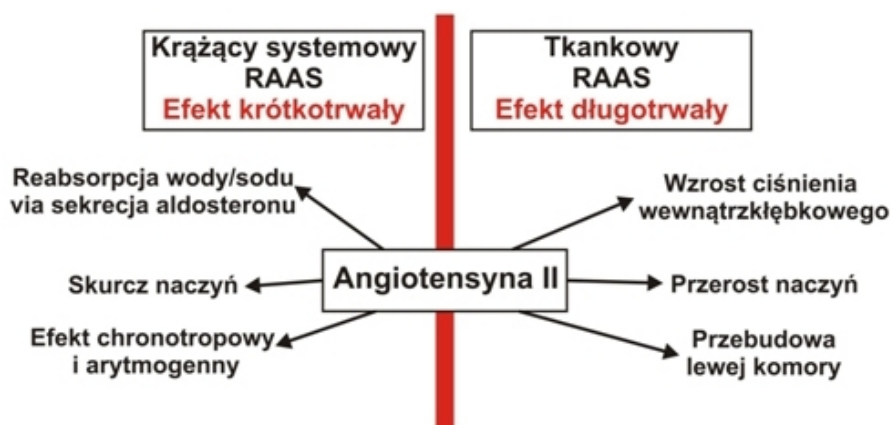
Ang II jako hormon endokryny, docierając drogą krwi i aktywując receptor AT1, powoduje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, aktywację układu adrenergicznego, pobudzenie syntezy oraz wydzielania wazopresyny i aldosteronu, który



Ryc. 2. Układ renina-angiotensyna-aldosteron.



Ryc. 3. Angiotensyna II jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.



Ryc. 4. Osoczowy i tkankowy układ renina-angiotensyna-aldosteron.

zwiększając retencję sodu i wody docelowo prowadzi do wzrostu objętości krwi krążącej oraz ciśnienia tętniczego. Jest to tak zwany osoczowy RAAS.

Ang II jest także syntetyzowana lokalnie w narządach i tkankach tworząc tkankowe RAAS. Wówczas Ang II jako hormon parakryny i autokryny długofalowo pobudza receptor AT1 prowadząc do patologicznej przebudowy tkanek, między innymi do przerostu ścian lewej komory serca oraz mięśniówki ściany naczyń krwionośnych. Te strukturalne zmiany narządowe zachodzą w naturalnym przebiegu niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego i procesów miażdżycowych (Ryc.4)

Leki wpływające na aktywność RAAS posiadają ugruntowane miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz w profilaktyce pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. Współczesna terapia wykorzystuje cztery możliwości hamowania RAAS. Polegają one na hamowaniu przekształcania Ang I do Ang II (inhibitory konwertazy angiotensyny, ACE-I), blokowaniu receptora dla angiotensyny II typu 1 (sartany, AT1A) oraz blokowaniu receptora mineralokortykoidowego (spironolakton, eplerenon). W 2007 zarejestrowano pierwszy z nowej grupy doustnych, inhibitorów reniny – aliskiren.

Inhibitory konwertazy angiotensyny

ACE-I stanowią jedną z najważniejszych grup leków w nowoczesnej kardiologii, a ich ilość ▶

► stosowana w terapii sięga blisko 40 preparatów.

Klasyczny mechanizm działania ACE-I polega na zablokowaniu aktywnego centrum konwertazy angiotensyny (ACE). Prowadzi to do zahamowania przekształcenia Ang I w Ang II. Spadek stężenia Ang II powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego w wyniku zmniejszenia jej presyjnego działania wywieranego bezpośrednio na naczynia oraz w wyniku zmniejszonej retencji wody i sodu, wtórnej do zmniejszonego wydzielania aldosteronu a także zahamowanie przerostu mięśniówki ściany naczyń. ACE jest jednocześnie enzymem rozkładającym bradykininę (BK) więc jej zwiększona ilość w tkankach i osoczu oddziałuje następnie parakrynnie i autokrynnie na zlokalizowane w sąsiedztwie receptory bradykininowe typu B2. To z kolei powoduje aktywację wapniowo-zależnych enzymów śródbłonkowych: fosfolipazy A2, cyklooxygenazy i syntazy NO i wzrost uwalniania ze śródbłonka naczyniowego tlenku azotu (NO), prostacykliny (PGI2) i tkankowe-

go aktywatora plazminogenu (t-PA) – mediatorów działających rozkurczająco, przeciwpłytkowo, pro fibrynolitycznie i cytoprotekcyjnie.

Zatem obok zasadniczego działania, którym jest hamowanie syntezy Ang II, ACE-I wywierają dodatkowe efekty śródbłonkowe związane z pobudzeniem szlaku kinin. Takie działanie leków nazywa się plejotropowym.

Tkankowe i osoczowe ACE-I

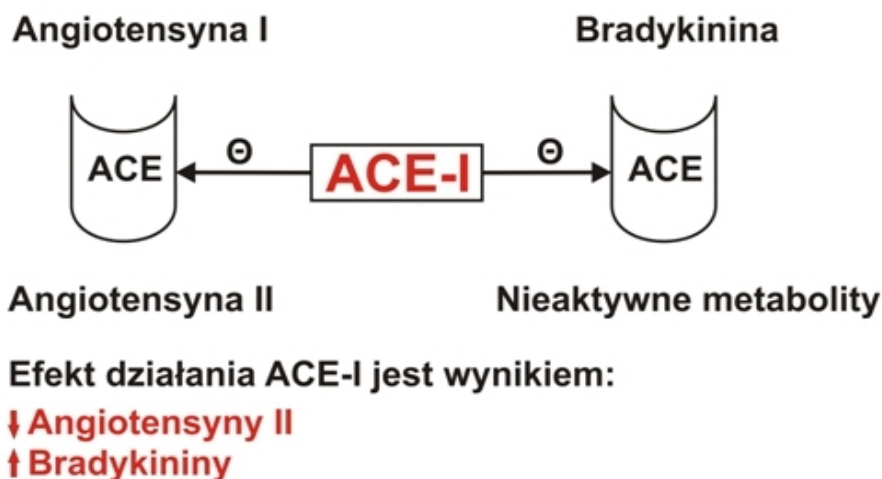
90% całej ilości obecnego w organizmie ACE zlokalizowane jest w tkankach, głównie na zewnętrznej powierzchni błon komórkowych śródbłonka naczyniowego. Tylko 10% puli enzymu znajduje się w osoczu. Liczne dowody eksperymentalne i coraz więcej klinicznych wskazuje na istnienie różnic w hamowaniu przez poszczególne ACE-I tkankowej i osoczowej frakcji ACE. W ostatnich latach przyjęto dzielić ACE-I na osoczowe (kaptopryl, enalapryl, lizynopryl), które wydają się mieć działanie mniej

specyficzne tkankowo i ACE-I tkankowe (perindopryl, ramipryl, chinapryl, fosinopryl, trandolapryl, spirapryl, zofenopryl, benazepryl) które wykazują wyraźne działania śródbłonkowe.

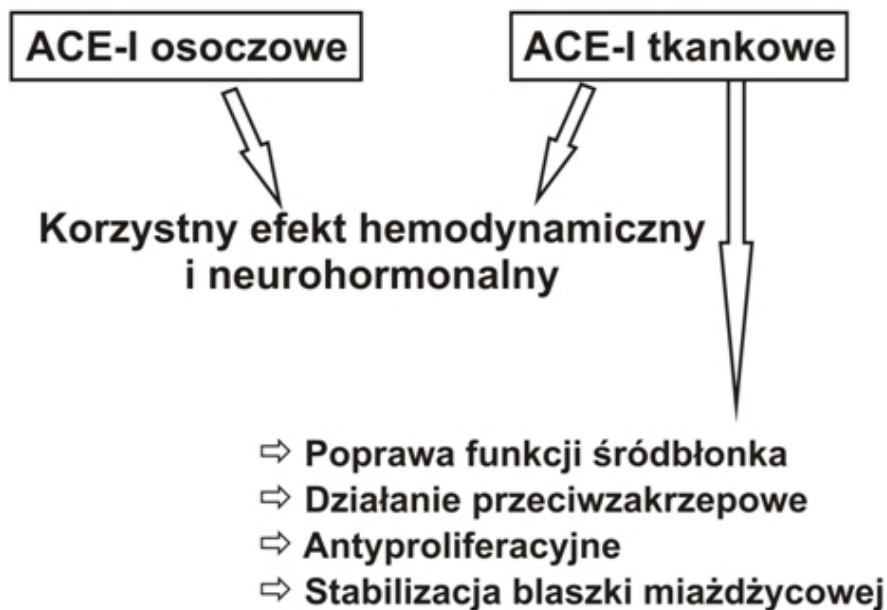
Nie ma nadal zgodności co do tego czy, tylko określone cechy budowy omawianej grupy leków (lipofilność, wielkość cząsteczki) czy też inne czynniki (obecność kanałów międzykomórkowych, stężenie osiągnięte w osoczu, system aktywnego transportu, różnice w budowie i gęstości narządowych frakcji ACE) ułatwiają skuteczniejsze docieranie niektórych ACE-I do zagłębień błony komórkowej śródbłonka i lepsze ich wpasowanie w konformację przestrzenną enzymu, a w związku z tym intensywniejsze hamowanie syntezy Ang II i pobudzanie szlaku bradykininowego. Udowodniono, że tkankowe ACE-I wywierają silniejsze efekty naczyniorozkurczające, antymitogenne, przeciwwakrzepowe i przeciwniedokrwienne.

Oznacza to również, że w odróżnieniu od osoczowych, posiadają potencjalnie dodatkowe spektrum działań klinicznych, szczególnie ważne w chorobie niedokrwiennej serca, chorobach naczyń obwodowych, hamowaniu niekorzystnej przebudowy naczyń w chorobie nadciśnieniowej oraz prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych i cukrzycy (Ryc. 6).

Pochodząca z 2009 roku metaanaliza badań w których stosowano ACE-I (kaptopril, enalapril, trandolapril, lizynopryl, chinapril, ramipryl, perindopryl) obejmująca ok. 204 000 pacjentów z chorobami układu sercowo-na-



Ryc.5. Mechanizm działania ACE-I.



Ryc. 6. Efekty działania ACE-I

czyniowego, wykazała wyraźną przewagę perindoprilu i ramiprilu w redukcji śmiertelności całkowitej oraz zawałów serca i niedokrwiennych udarów mózgu. Te wyniki potwierdzają uzyskane we wcześniejszych metaanalizach dane, sugerujące istnienie różnic w klinicznej efektywności tkankowych ACE-I i stanowią mocny argument za brakiem efektu klasy w tej grupie leków, rozumianego jako dokumentowanie skuteczności i bezpieczeństwa określonego leku w grupie na podstawie badań innego leku należącego do tej samej grupy. Jest zatem oczywiste, że w praktyce klinicznej ACE-I nie powinny być stosowane zamiennie, a najszersze zastosowanie winny znajdować leki posiadające udowodnione korzystne działanie w badanych populacjach pacjentów (Ryc. 7).

W chwili obecnej wskazania kliniczne dla ramiprylu są najszersze i obejmują poza wymienionymi w tabeli, także nefropatię cukrzycową i pozacukrzycową oraz prewencję zgonu/zawału/

udarów po 55 roku życia u osób z cukrzycą, stabilną chorobą wieńcową, chorobą naczyń obwodowych, po udarze mózgu.

Antagoniści receptora AT1

Na początku lat 90 ubiegłego wieku, do leczenia nadciśnienia tętniczego wprowadzono prepara-

ty o działaniu antagonistycznym wobec angiotensynowego receptora AT1, zwane sartanami. Poza losartanem – pierwszym wysoce selektywnym antagonistą receptora AT1 – w praktyce klinicznej wykorzystuje się telmisartan, walsartan, eprosartan, irbesartan, kandesartan, olmesartan.

Efekt hipotensyjny sartanów jest rezultatem selektywnej blokady receptora AT1, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego. W mechanizmie działania tej grupy leków, prócz blokowania receptora AT1, istotną rolę wydaje się pełnić wzrost stężenia Ang II wskutek zniesienia ujemnego sprzężenia zwrotnego na aparat przykłębuszkowy. W tej sytuacji Ang II pobudza receptory AT2, które wywierają efekty przeciwstawne do receptorów AT1 zarówno na poziomie komórkowym jak i funkcjonalnym. Efekt hipotensyjny AT1A w monoterapii chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie

inhibitor ACE	stabilna choroba wieńcowa	prewencja zdarzeń	zawał serca	niewydolność serca	nadciśnienie tętnicze
ramipril	+	+	+	+	+
trandolapril			+	+	+
kaptopril			+	+	+
lisinopril			+	+	+
perindopril	+			+	+
chinapril				+	+
cilazapril				+	+
enalapril				+	+
fosinopril				+	+
benazepril					+
moexipril					+
imidapril					+

Ryc. 7. Wskazania kliniczne dla poszczególnych ACE-I.

▶ **Jądrowe receptory steroidowe** pełnią rolę czynników transkrypcyjnych, które regulują ekspresję genów związanych z metabolizmem węglowodanów, tłuszczów i białek.



Ryc. 8. Modulujący wpływ telmisartanu na receptory PPAR γ .

nie tętnicze jest porównywalny z działaniem innych grup leków hipotensyjnych, zwłaszcza diuretyków, beta-adrenolityków, ACE-I i antagonistów wapnia. Sartany zapewniają pełniejszą niż ACE-I blokadę RAAS bowiem podczas stosowania ACE-I, dochodzi do tzw. „ucieczki RAAS”, kiedy to rośnie stężenie Ang II powstającej drogą innych szlaków enzymatycznych (Ryc.2).

Sartany podobnie jak ACE-I wykazują działanie plejotropowe. Korzystnie modyfikują czynność śródbłonna, działają antyproliferacyjnie, przeciwzapalnie, profibrynolitycznie, antypłytkowo i antyagulacyjne, co składa się na ich potencjał przeciwzakrzepowy. Dowiedziono ich skuteczność w niewydolności mięśnia sercowego, hamowaniu przerostu lewej komory serca i w zawale mięśnia sercowego.

Niektóre sartany mają szczególne właściwości farmakologiczne. W przypadku telmisartanu jest to dodatkowy modulujący wpływ na receptory PPAR- γ (właściwości tiazolidinedionów) (Ryc. 8).

Aktywacja receptorów PPAR- γ prowadzi do ekspresji genów odgrywających ważną rolę w zależnej od insuliny aktywacji lipazy lipoproteinowej oraz syntezie białek wiążących i transportujących kwasy tłuszczowe oraz glukozę. Wynikiem pobudzenia receptorów PPAR- γ przez telmisartan (znacznie słabiej także irbesartan) jest zwiększenie insulinowrażliwości oraz obwodowego zużycia glukozy, hamowanie uwalniania z adipocytów wolnych kwasów

tłuszczowych, zmniejszanie zawartości tłuszczu w tkance mięśniowej i wątrobie, zwiększanie stężenia HDL-cholesterolu. Pojawiała się przed laty atrakcyjna hipoteza korzystnego wpływu sartanów u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzeniami metabolicznymi, a zwłaszcza z cukrzycą. Została ona pozytywnie zweryfikowana w badaniach klinicznych, bowiem dowiedziono, że hamują progresję nefropatii cukrzycowej oraz nowych przypadków cukrzycy. Należy zaznaczyć, że wzrost insulinowrażliwości obserwowany jest także w trakcie stosowania ACE-I, a złożone mechanizmy działania obu grup leków przedstawia Rycina 9.

AT1A mają także działanie neuroprotektoryjne pożądane u pacjentów z udarem mózgu. Nie tylko blokują receptor AT1 (przez co hamują skurcz naczyń mózgu) ale też dzięki aktywacji AT2 pomagają w tworzeniu obiegu przez naczynia kolateralne mózgu. Nie

Mechanizm wzrostu insulinowrażliwości podczas hamowania RAAS

Efekty hemodynamiczne:

- ⇒ poprawa perfuzji mięśni szkieletowych
- ⇒ poprawa mikrokrążenia i zwiększona perfuzja wysp trzustkowych

Blokowanie hamującego wpływu ANG II na czynność komórek β

Modulacja receptora PPAR γ

Ryc. 9. Mechanizm wzrostu insulinowrażliwości podczas stosowania ACE-I i AT1A.

bez znaczenia jest tutaj pozytywny wpływ omawianej grupy leków na śródbłonek naczyń i efekty przeciwzakrzepowe. Zgodnie z teorią Fourniera (neuroprotekcjna rola AT₂ w tkance mózgowej) leczenie hipotensyjne z użyciem leków zwiększających stężenie Ang II i jednoczesna stymulacja AT₂ może mieć silny wpływ neuroprotekcyny w udarze mózgu. Tak więc uważa się, że pacjenci we wczesnej fazie udaru mózgu, jak też w prewencji wtórnej udaru odnoszą większe korzyści otrzymując AT₁A, niż po podaniu innych leków hipotensyjnych. W oparciu o liczne badania wiemy dzisiaj, że zastosowanie ACE-I dawało natomiast więcej korzyści w prewencji choroby wieńcowej. Te obserwacje wskazują na narządową specyficzność w efektach blokowania RAAS.

AT₁A stanowią dzisiaj doskonałą alternatywę dla pacjentów, którzy nie tolerują ACE-I. Należy zauważyć, że zwiększenie stęże-

nia BK u osób leczonych ACE-I może być przyczyną występowania uporczywego, suchego kaszlu, związanego ze zwiększeniem ilości kinin w błonie śluzowej oskrzeli. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – stosowanie AT₁A zalecane jest u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące:

- z cukrzycą, nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2, mikroalbuminurią w cukrzycy, białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek,
- z przerostem lewej komory serca,
- z niewydolnością serca,
- także w przypadku nietolerancji ACE-I spowodowanej kaszlem.

Spośród sartanów tylko telmisartan ma udowodnione właściwości protekcyjne w po-

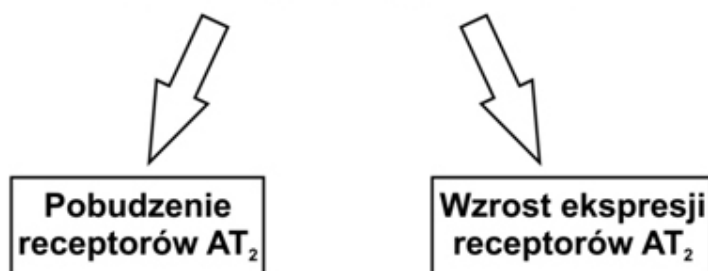
pulacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (pacjenci z jawną chorobą miażdżycową, z chorobą tętnic obwodowych, z chorobami naczyniowymi mózgu, z cukrzycą typu 2)

Blokowanie RAAS w miażdżycy

Miażdżycy jest procesem zapalnym toczącym się w ścianie naczynia tętniczego, który jest inicjowany oraz potęgowany przez stres oksydacyjny. Ang II wpływając zarówno na proces stresu oksydacyjnego i na proces zapalny przyspiesza rozwój miażdżycy. Pierwsze dane dotyczące potencjalnie aterogennej roli Ang II in vivo pochodzą z badań na myszach transgenicznym, pozbawionych apolipoproteiny E (ApoE^{-/-}), u których dietą aterogenną wywołano miażdżycowe zmiany naczyniowe. Jednoczesne stosowanie diety aterogennej i AT₁A lub ACE-I istotnie zahamowało rozwój zmian miażdżycowych oraz stopień oksydatywnej modyfikacji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Wielotygodniowa infuzja Ang II u myszy ApoE^{-/-} w sposób znaczący przyspieszyła rozwój miażdżycy w porównaniu do zwierząt otrzymujących jako czynnik hipertensyjny norepinefrynę. To aterogenne działanie Ang II może wynikiem wielu mechanizmów (Ryc. 11).

Związek między Ang II a procesem miażdżycy został również zauważony w wielośrodkowych badaniach klinicznych takich jak: CONSENSUS, SOLVD i SAVE obejmujących pacjentów z niewydolnością serca, u których ACE-I zredukowały znacząco ryzyko ostrego incydentu wień-

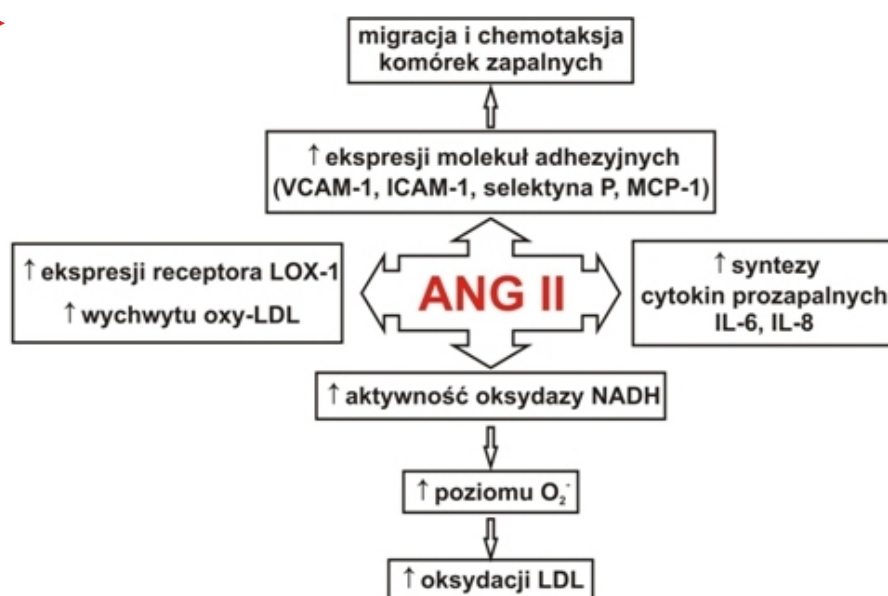
Protekcyny mechanizm działania AT₁A w strefie zawału mózgowego



- ⇒ rozszerzenie naczyń w wyniku uwolnienia NO i PGI₂
- ⇒ poprawa krążenia obocznego
- ⇒ inne mechanizmy?

Ochrona przed uszkodzeniem niedokrwiennym

Ryc. 10. Neuroprotekcyny działanie AT₁A.



Ryc. 11. Rola ANG II w patogenezie miażdżycy.

Właściwości przeciwmiażdżycowe ACE-I/AT₁A

1. Spadek napięcia naczyniowego
2. Działanie antyoksydacyjne
3. Hamowanie gromadzenia kwasów tłuszczowych
4. Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego
5. Hamowanie działania chemotaktycznego na makrofagi
6. Zmniejszenie proliferacji mięśniówki gładkiej
7. Hamowanie indukcji enzymów degradujących macierz komórkową

Ryc. 12. Mechanizm przeciwmiażdżycowego działania ACE-I i AT₁A.

cowego. Natomiast ostatecznym potwierdzeniem tej tezy okazały się wyniki badania HOPE, w którym inhibicja RAAS istotnie zmniejszyła częstość zgonów, zawałów serca oraz udarów mózgu u chorych z miażdżycą naczyń tętniczych. Tę tezę potwierdziło również badanie EUROPA, w którym stwierdzono, że perindopryl zredukował częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 20%. Podobną skuteczność wykazano w przypadku leczenia AT₁A. W badaniu

LIFE zaobserwowano, że losartan istotnie zmniejszał częstość występowania udaru mózgu, zawału i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

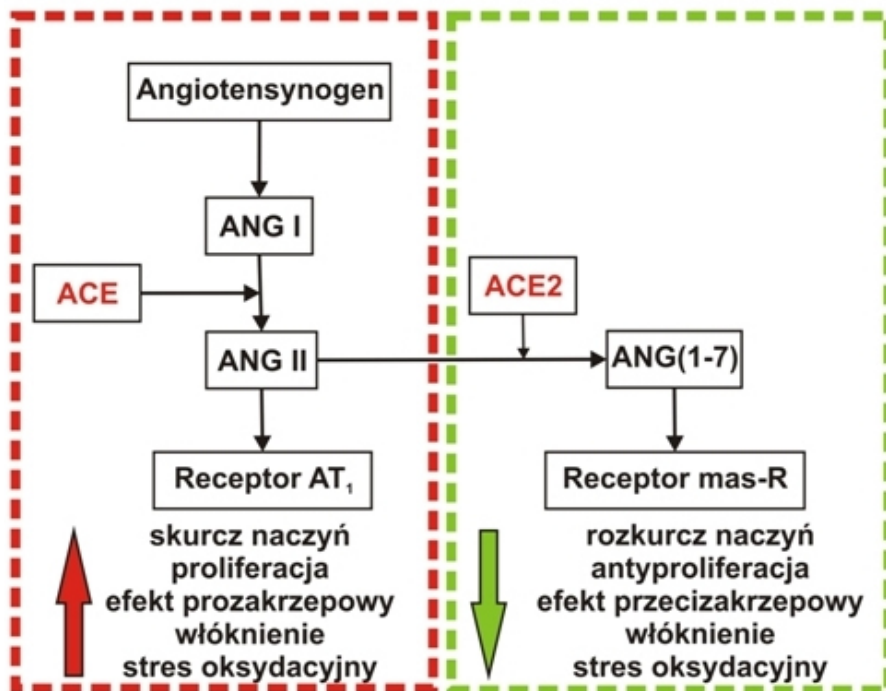
Bezpośrednich dowodów na skuteczność ACE-I i AT₁A dostarczyły badania chorych z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią lub chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u których ultrasonograficznie oceniono grubość kompleksu błony wewnętrznej i

środkowej naczynia (IMT, intima-media thickness). Jest to parametr, który szacuje grubość ściany tętnicy i może być traktowany jako wiarygodny wyznacznik początkowego stadium procesu miażdżycowego oraz prognozowania rozwoju zmian miażdżycowych. Stwierdzono, że wartość IMT koreluje z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz częstością występowania incydentów wieńcowych i udarów mózgu. Obie grupy leków wykazały hamujący wpływ na progresję miażdżycy. Podczas stosowania ACE-I i AT₁A stwierdzono w większości badań zmniejszenie IMT w przeciwieństwie do terapii diuretykami czy beta-blokerami.

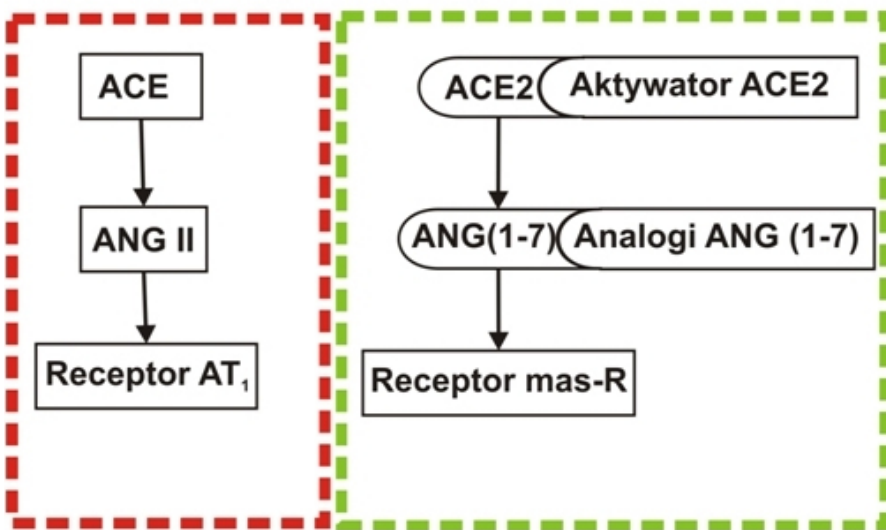
Poszukiwania nowych możliwości farmakologicznej modulacji RAAS

W piśmiennictwie coraz częściej znajdujemy podział RAAS na dwie przeciwstawne funkcjonalnie osie: oś Ang II i oś Ang (1-7) zwana też ACE2/Ang (1-7)/Mas. To nowe spojrzenie na RAAS ma swój początek w 2000 roku, kiedy odkryto konwertazę angiotensyny 2 (ACE2), która uczestniczy w tworzeniu Ang-(1-7) z Ang II (Ryc. 13).

Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na znaczącą rolę ACE2 w patogenezie zmian sercowo-naczyniowych związanych z nadciśnieniem tętniczym oraz zmian nerkowych indukowanych cukrzycą. Wykazano między innymi zmiany ekspresji ACE2 w chorobach układu sercowo-naczyniowego, zauważono zaburzenia w funkcjonowaniu tego układu



Ryc. 13. Nowa koncepcja podziału RAAS na oś Ang II i oś Ang (1-7).



Ryc. 14. Aktywacja osi ACE2/Ang (1-7) Mas – aktualne możliwości - badania podstawowe.

u osobników z delecją genu ACE2, a także wzrost ekspresji enzymu w trakcie terapii ACE-I i AT1A. Odkrycie ACE2 przyspieszyło również badania nad rolą Ang (1-7). Już wcześniej wykazano, że peptyd ten działa przeciwstawnie do Ang II, a jego stężenie wyraźnie wzrasta w trakcie przewlekłej terapii ACE-I i AT1A, przynaj-

mniej częściowo odpowiadając za dobroczynne działanie tych leków. Receptor Mas z jednej strony jest receptorem dla Ang-(1-7), z drugiej natomiast, poprzez tworzenie kompleksu z receptorem AT1 unieczynnia go, znosząc w ten sposób wiele niekorzystnych działań Ang II. Dowody na to, że aktywacja osi ACE2/

Ang(1-7)/Mas obniża ciśnienie krwi, hamuje przebudowę serca, stabilizuje blaszki miażdżycowe oraz zwiększa insulinowrażliwość, stały się przyczynkiem do poszukiwania nowych narzędzi farmakologicznych, które w przeciwieństwie do obecnie stosowanych aktywują, a nie hamują wybrane składowe RAAS (Ryc.14).

Prowadzi się, na razie tylko na etapie badań podstawowych, ocenę aktywatora ACE2 oraz analogów Ang (1-7). Bardzo zachęcające wyniki sugerują, że aktywacja omawianej osi może stanowić nowy kierunek leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, także z powikłaniami metabolicznymi.

Uwagi końcowe:

1. Hamowanie RAAS jest jedną z najważniejszych strategii terapii hipotensyjnej nadciśnienia tętniczego oraz prewencji i leczenia jego powikłań sercowo-naczyniowych.
2. Różnice w klinicznej skuteczności ACE-I i sartanów dowodzą braku efektu klasy w odniesieniu do obu grup leków, wskazując jednocześnie na konieczność stosowania w praktyce klinicznej tych przedstawicieli grupy leków, którzy posiadają udowodnione korzystne działanie w badanych populacjach pacjentów.
3. Różne mechanizmy działania ACE-I i sartanów oraz ich narządowa specyficzność mają znaczenie w ich doborze w terapii wybranych grup pacjentów. W oparciu o metaanalizy uważa się, że ACE-I są bardziej efek-

- tywne u chorych z niedokrwinną chorobą serca i po zawale, podczas gdy sartany w prewencji wtórnej udaru mózgu.
4. Badania związków aktywujących oś ACE2/Ang(1-)/Mas wyznaczają nowatorski kierunek w poszukiwaniu leków kardiologicznych. ■

**prof. dr hab. Ewa Chabielska
mgr Piotr Szoka**

*Samodzielna Pracownia Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

Piśmiennictwo

- Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., Alzohaili O., Abou Samra AB.: Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiol J*, 2010, 17, 5: 448-456.
- Allen AM., Zhuo J, Mendelsohn FAO.: Localisation and function of angiotensin AT1 receptors. *AJH*, 2000, 13: 31S-38S.
- Brylski M., Banach M.: Inhibitor konwertazy angiotensyny w połączeniu z antagonistą receptora angiotensyny II w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Indywidualizacja terapii czy evidence-based medicine? *Kardiologia Oparta na Faktach*, 2001, 1: 5-13.
- Chappell MC.: Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis: More than regulation of blood pressure? *Hypertension*, 2007, 50: 596-9.
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. i wsp.: A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*, 2000, 78: E1-E9.
- Ferrario CM.: Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin- (1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*, 2006, 47: 515-21.
- Filipiak KJ., Gacjong Z., Grajek S., Narkiewicz K., Tykarski A.: Konsensus w sprawie pozycji antagonistów receptora AT1 angiotensyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2009, 13, 1: 1-2.
- Hammoud RA., Vaccari CS., Nagamia SH.,Khan BV.: Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: A review of the literature. *Vasc Health Risk Management*, 2007, 3(6): 937-945
- Hayek T., Attias J., Coleman R. i wsp.: The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res.*, 1999, Dec, 44: 579-87.
- Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A. i wsp.: G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation*, 2005, 111:1806-13.
- Leri A., Liu Y., Li B. i wsp.: Up-regulation of AT(1) and AT(2) receptors in postinfarcted hypertrophied myocytes and stretch-mediated apoptotic cell death. *Am J Pathol.*, 2000, 156: 1663-72.
- Santos RA., Simoes e Silva AC., Maric C. i wsp.: Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 8258-63.
- Schmidt-Ott KM., Kagiyama S., Phillips MI.: The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Regul Pept*, 2000, 93: 65-77.
- Snyman JR., Wessels F.: Perindopril: do randomized, controlled trials support an ACE inhibitor class effect? A meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc J Afr*, 2009, 20, 2: 127-134.
- Watanabe T., Barker TA., Berk BC.: Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension*, 2005, 45:163-9.
- Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol.*, 2001, 19, 87: 10C-17C.



Udar niedokrwienny mózgu, patogeneza i leczenie z uwzględnieniem aktualnych rekomendacji kombinacji lekowych

Udar mózgu to zespół objawów neurologicznych o nagłym początku, ogniskowych (np. deficyty ruchowe, zaburzenia mowy) lub uogólnionych (np. zaburzenia przytomności), które utrzymują się powyżej 24 godzin (jeśli wcześniej nie prowadzą do śmierci) i mają przyczynę naczyniową. Udar mózgu jest drugą co do częstości przyczyną zgonów i najczęstszą przyczyną niesprawności osób dorosłych. Rocznie na świecie około 15 milionów ludzi doznaje udaru mózgu; około 30% z nich umiera w przebiegu tej choroby, a 30% jest niesprawnych już do końca życia. W Polsce na udar choruje rocznie ok. 60 000 osób.

Udar mózgu jest stanem zagrożenia życia, podobnie jak zawał serca. Ryzyko zachorowania na udar wzrasta wraz z wiekiem i jest większe u osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, migotaniem przedsionków i innymi chorobami serca, otyłością czy u palaczy papierosów. Udar znacząco pogarsza jakość życia chorych, nie tylko ze względu na niesprawność fizyczną i deficyty mowy; zwiększa też ryzyko wystąpienia innych chorób, np. padaczki, otępienia, depresji czy przewlekłych zespołów bólowych.

Z punktu widzenia patofizjologii choroby wyróżnia się dwa rodzaje udaru mózgu, udar niedokrwienny i udar krwotoczny. Udar niedokrwienny stanowi około 80% wszystkich udarów, pozostałe przypadki to udar krwotoczny. Udary niedokrwienne są spowodowane zamknięciem światła naczynia doprowadzającego krew do określonego obszaru mózgu lub też, jak to się dzieje w przypadkach nagłego zatrzymania krążenia, do całego mózgu. Udary krwotoczne są konsekwencją pęknięcia naczynia i „wylewu” krwi do mózgu. Roz-

rózniczenie udaru niedokrwiennego i krwotocznego jest możliwe z dużym prawdopodobieństwem przez doświadczonego klinicystę, ale rozpoznanie bez żadnych wątpliwości można postawić tylko po wykonaniu obrazowania mózgu za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

W około 70% przypadków udarów niedokrwiennych wykonanie standardowego panelu powszechnie dostępnych badań diagnostycznych (ultrasonografia tętnic domózgowych i wewnątrzczaszkowych, EKG, echokardiografia przezklatkowa i przezprzełykowa, 24-godzinne monitorowanie rytmu serca czy badania w kierunku obecności wrodzonych stanów prozakrzepowych) pozwala na zidentyfikowanie przyczyny tej choroby. Najczęściej udar niedokrwienny jest spowodowany zatorom pochodzenia sercowego (udar sercowo-zatorowy) lub z dużych naczyń doprowadzających krew do mózgu (choroba dużych naczyń mózgowych), albo zwyrodnieniem drobnych naczyń doprowadzających krew do głębokich struktur

mózgu (choroba małych naczyń mózgowych). Należy pamiętać, że udar mózgu w około 5% przypadków może wystąpić także u ludzi w młodszym wieku (20-40 lat). Wtedy najczęściej jego przyczyną są zatory pochodzenia sercowego, rozwarstwienie naczyń domózgowych i/lub mózgowych czy choroby wrodzone, których jednym z objawów jest udar mózgu. Niestety, w około 30% przypadków, mimo intensywnych poszukiwań diagnostycznych, rozpoznanie przyczyny udaru nie jest możliwe. Cały czas, wiele ośrodków na świecie prowadzi badania nad zidentyfikowaniem pozostałych, niepoznanych jeszcze przyczyn tej choroby.

Udar mózgu daje charakterystyczny i łatwy do rozpoznania obraz kliniczny. Choroba pojawia się nagle, czasem w ciągu dnia, czasem podczas snu. Najczęściej objawia się nagłymi zaburzeniami mowy (pacjent mówi niezrozumiałe słowa, lub nie rozumie poleceń), wykrzywieniem twarzy, osłabieniem i/lub zdrętwieniem (nawet w niewielkim stopniu) jednej kończyny lub połowy ▶

► ciała, zaburzeniami widzenia, zaburzeniami połykania, zawrotami głowy, zaburzeniami świadomości, itp. Warto pamiętać, że chorobie rzadko towarzyszy ból głowy. Często natomiast, szczególnie w początkowym okresie choroby, występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Te objawy, pojedynczo lub w różnych kombinacjach, są bezwzględnym wskazaniem do natychmiastowej hospitalizacji. Udokumentowano, że najbardziej korzystnym miejscem leczenia udaru mózgu są tzw. oddziały udarowe, które zatrudniają wielodyscyplinarny zespół przygotowany do specjalistycznego postępowania w tej chorobie. Są tu nie tylko lekarze specjaliści w dziedzinie udaru mózgu (neurologi i specjaliści chorób wewnętrznych), ale także wyspecjalizowane pielęgniarki, fizjoterapeuci, osoby prowadzące rehabilitację mowy czy funkcji poznawczych, itd. Leczenie w oddziale udarowym w porównaniu z leczeniem w oddziale ogólnym zmniejsza ryzyko zgonu o 3% i zwiększa odsetek osób samodzielnych po chorobie o 5%.

Trzeba podkreślić, że tylko do 4.5 godzin po zachorowaniu można rozpocząć podawanie leku, który leczy udar niedokrwieny przyczynowo rozpuszczając zakrzep w zamkniętym naczyniu mózgowym (tkankowy aktywator plazminogenu podawany dożylnie). W tym krótkim czasie należy wykonać wiele, często czasochłonnych czynności, tzn.

przetransportować pacjenta z domu do szpitala, zebrać wywiad na temat czasu i okoliczności zachorowania, współistniejących chorób, zabiegów operacyjnych, aktualnie stosowanych leków, zbadać pacjenta neurologicznie, monitorować stan ogólny, wykonać badanie tomografii komputerowej. Pacjent musi mieć też pobraną krew na badania bio-



chemiczne, których wyniki także determinują decyzje o włączeniu leczenia. Dość często pacjenci wymagają też farmakologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi do wartości poniżej 185/110 mmHg, która jest warunkiem włączenia leczenia fibrynolitycznego. Dlatego też zwlekanie z wezwaniem karetki pogotowia do osoby z objawami udaru znacząco zmniejsza szanse pacjenta na podanie leku. Okazuje się, że to właśnie zbyt długi czas między

pojawieniem się objawów a wezwaniem pomocy medycznej jest główną przyczyną opóźnienia podejmowania leczenia udaru. W czasie tych 4.5 pierwszych godzin po zachorowaniu obowiązuje zasada, że im szybsze włączenie leczenia tym większa szansa na jego skuteczność. W Polsce, jak dotąd, do leczenia fibrynolitycznego kwalifikowany jest znikomy odsetek chorych z udarem.

Niestety u kilku procent leczonych fibrynolitycznie powikłaniem leczenia jest krwawienie wewnątrzczaszkowe. Jednym z czynników ryzyka tego powikłania, oprócz nasilonego deficytu neurologicznego przy zachorowaniu, cukrzycy czy podeszłego wieku jest naruszenie protokołu leczenia, w tym zbyt późne podjęcie leczenia. Stąd konieczne jest ścisłe przestrzeganie okna czasowego dla terapii fibrynolitycznej w udarze. Na pewno rozpowszechnianie wiedzy na temat obrazu klinicznego choroby oraz możliwości terapii przyczynowej tylko na

początku choroby może znacząco zwiększyć odsetek leczonych fibrynolitycznie w Polsce, tak jak to się stało w krajach Europy Zachodniej i USA.

Pozostali pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia fibrynolitycznego dostają leki przeciwplatekcyjne (aspiryna). Udowodniono, że skuteczność aspiryny nie jest zbyt wysoka. Podanie aspiryny do 48 godzin po zachorowaniu powoduje, że na 1000 le-

czonych, 13 chorych dodatkowo przeżywa chorobę lub funkcjonuje niezależnie na zakończenie obserwacji. Niestety, na 1000 leczonych aspiryną dwie osoby mają powikłanie w postaci krwotoku wewnątrzczaszkowego.

Pobyt pacjenta w szpitalu, oprócz włączenia leczenia przyczynowego, (jeśli jest to tylko możliwe) ma także na celu zidentyfikowanie czynników ryzyka choroby i ich leczenie, zidentyfikowanie powikłań choroby (infekcje, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna, odleżyny, napady padaczkowe, itd.) i ich leczenie, wprowadzenie wczesnej rehabilitacji ruchowej i funkcji poznawczych, a przede wszystkim stwierdzenie przyczyny udaru niedokrwiennego i włączenie leczenia profilaktycznego dla tej konkretnej przyczyny. Każdy chory powinien wyjść ze szpitala z indywidualnym planem dalszego postępowania (tzw. prewencja wtórna udaru).

Osoby, u których przyczyną udaru jest zator pochodzenia sercowego powinny mieć włączone doustne antykoagulanty. Czasem w indywidualnych przypadkach leki te podaje się też u chorych po udarze z obecnością blaszek miażdżycowych łuku aorty czy w przypadkach rozwarstwienia tętnicy szyjnej wewnętrznej lub wspólnej. Co prawda, przewlekłe stosowanie antykoagulantów wymaga regularnego monitorowania wskaźnika INR we krwi (najczęściej rekomendowany zakres w udarze mózgu: 2-3) i może wiązać się z wystąpieniem powikłań krwotocznych, ale w tych wskazaniach antykoagulanty w porównaniu z aspiryną zmniejszają ryzyko

nawrotu udaru prawie dwukrotnie. Pozostali chorzy po udarze niedokrwiennym, tzn., którzy nie wymagają leczenia przeciwkrzepliwego, powinni być leczeni lekami przeciwplatekowymi (aspiryna lub aspiryna+dipirydamol lub samoklopidogrel). Połączenie aspiryny z klopidogrelem jest zalecane tylko w szczególnych sytuacjach, np. po niedawnym wszczępieniu stentu czy z zawałem serca bez załamka Q. Do niedawna u chorych po udarze statyny były rekomendowane tylko w wybranych przypadkach, tzn. u chorych z podwyższonym poziomem cholesterolu, współistniejącą chorobą niedokrwienną serca lub udarem spowodowanym miażdżycą. Ostatnio, po opublikowaniu wyników badania SPARCL poszerzono wskazania do intensywnej terapii statynami do wszystkich chorych po udarze niedokrwiennym mózgu innym niż udar sercowo-zatorowy.

Dodatkowo, u osób, u których przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu jest miażdżycowa tętnicy szyjnej i gdy jej zwężenie wynosi od 70% do 99% zaleca się wykonanie endarterektomii (zabiegu chirurgicznego, który polega na usunięciu blaszek miażdżycowych z tętnic szyjnych). Można ten zabieg rozważyć też u niektórych osób ze zwężeniem tętnicy 50-69%. Należy pamiętać, że do zabiegu endarterektomii kwalifikują się tylko osoby z niewielkim deficytem neurologicznym, lub bez deficytu po mózgowym incydencie naczyniowym i zabieg ten powinien być wykonany jak najszybciej po zachorowaniu (do 2 tygodni). Najlepiej też, jeśli jest wykonywany w ośrodku, który ma duże doświadczenie w przeprowadzaniu tej procedury.

W przypadku przeciwwskazań do endarterektomii (brak dostępu operacyjnego, nawrót zwężenia po przeprowadzonej wcześniej endarterektomii, zwężenie po napromieniowaniu okolicy szyi) można wykonać zabieg przezskórnej angioplastyki wewnątrz-naczyniowej i/lub wszczępienie stentu.

Bardzo ważne jest rozpowszechnienie wiedzy na temat wpływu różnych przewlekłych schorzeń, na przykład cukrzycy, hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków czy mało aktywnego stylu życia i palenia papierosów na ryzyko wystąpienia pierwszego w życiu udaru mózgu. Wiadomo, że wykrywanie i leczenie chorób stanowiących czynniki ryzyka udaru, a także zaprzestanie palenia papierosów czy zwiększenie aktywności fizycznej znacząco zmniejsza ryzyko choroby (prewencja pierwotna). Na przykład, leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 35-45%. Także leczenie hipercholesterolemii za pomocą statyn czy stosowanie leków przeciwzakrzepowych w migotaniu przedsionków, zmniejsza istotnie ryzyko zachorowania na pierwszy udar mózgu. Udowodniono też, że aspiryna minimalnie zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego w życiu udaru niedokrwiennego u kobiet po 45 roku życia, takiej zależności nie wykazano u mężczyzn. ■

*dr hab. med. Agnieszka Słowik,
prof. UJ*

*Oddział Udarowy, Klinika Neurologii,
Szpital Uniwersytecki,
ul. Botaniczna 3, 31-503 Kraków*



Komitet Naukowy VI Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Farmaceutów zakwalifikował do prezentacji podczas sesji plakatowej prace których streszczenia prezentujemy poniżej:

Anna Żukowicka-Surma

Apteka Medikus
10-088 Olsztyn,
ul. Sikorskiego 2B

STATYNY JAKO JEDNO Z NAJWIĘKSZYCH ODKRYĆ XX WIEKU – PODSUMOWANIE AKTUALNEJ WIEDZY NA TEMAT TEJ GRUPY LEKÓW

Konieczność leczenia zaburzeń lipidowych stała się oczywista od czasu pionierskich badań Framingham Heart Study, kiedy to określono, że jednym z trzech głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest podwyższone stężenie cholesterolu. Dziś nasza wiedza na temat tzw. lipidowych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest znacznie szersza. O ile działania zapobiegawcze, celowane na zmniejszenie spożycia cholesterolu egzogenego i tłuszczów zwierzęcych, stanowiły od początku racjonalną podstawę interwencji w zakresie zaburzeń lipidowych, o tyle farmakoterapia była jednak przedmiotem kontrowersji. Zanim w 1976 roku japońscy badacze Endo i Kurod wyizolowali z grzybni *Penicillium citrinum* mevastatynę, badania nad sposobami farmakologicznego zahamowania szlaku syntezy cholesterolu prowadził już w latach 60-tych ubiegłego stulecia polski uczone Janusz Supniewski, profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego i Akademii Medycznej w Krakowie. W 1987 roku, w Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany nowy lek hipolipemizujący – lowastatyna. Rozpoczęła się era statyn. Pierwszym zarejestrowanym lekiem była lowastatyna – naturalny inhibitor reduktazy HMG-CoA, wyizolowany z grzybni *Aspergillus terreus*. W rok później zarejestrowano kolejne statyny – simwastatynę i prawastatynę, a w latach 90-tych pojawiły się nowe, silne inhibitory reduktazy HMG-CoA, będące w przeciwieństwie do wymienionych wcześniej statyn naturalnych, związkami całkowicie syntetycznymi (atorwastatyna, ceriwastatyna). Grupę statyn stanowi obecnie 5 leków. Tradycyjnie statyny dzieli się na „naturalne” i „syntetyczne”. W wyniku zahamowania reduktazy HMG-CoA pod wpływem statyn dochodzi do zmian w stężeniach lipidów w surowicy krwi. Statyny w wyniku działania hipolipemizującego, jak również w wyniku wielu pozalipidowych efektów, powodują stabilizację blaszki miażdżycowej, zmniejszają jej gotowość do pęknięcia, tym samym prowadzą do redukcji częstości ostrych incydentów niedokrwienych i związanej z nimi umieralności. Statyny różnią się między sobą pod wieloma względami, mają odmienną budowę chemiczną, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, różnią się także dodatkowymi właściwościami, określanymi jako działanie pleotropowe. Mają także zróżnicowany profil bezpieczeństwa. Wśród korzystnych działań pleotropowych należy wymienić działanie normalizujące funkcję śródbłoka, udowodnione dla większości statyn. W przypadku innych efektów pleotropowych (działanie przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne, antyproliferacyjne, przeciwzapalne i in.) wpływ poszczególnych statyn jest zróżnicowany. Niezmiernie ciekawe są nowe właściwości statyn, takie jak ich wpływ na remodeling i przerost lewej komory serca, ich działanie hipotensyjne, czy wpływ na zaburzenia arytmiczne. Istotne wydaje się ustalenie ich roli terapeutycznej u chorych z niewydolnością serca. Trwają także badania poza kardiologią, nad właściwościami statyn nefroprotektoryjnymi, antyproliferacyjnymi, przeciwotępiennymi, czy wreszcie zapobiegającymi osteoporozie. Lista potencjalnych działań ubocznych obejmuje działanie hepatotoksyczne, uszkodzenie mięśni, aż do rhabdomyolizy z następującą mioglobinurią i możliwością ostrej niewydolności nerek. Mniej groźne działania niepożądane dotyczą skóry, przewodów pokarmowych, także OUN. Obserwacje pochodzące z wielu badań klinicznych, a także z praktyki stosowania statyn w leczeniu zaburzeń lipidowych wskazują, że są to nie tylko leki skuteczne, ale co równie ważne, bezpieczne. Statyny ciągle nie są lekami tanimi. Analiza kosztów leczenia statynami wskazuje jednak na zasadność ekonomiczną takiego postępowania.



Eliza Blicharska, Ryszard Kocjan, Kacper Dziąbowski

Zakład Chemii Analitycznej, Katedra Chemii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Staszica 6, 20-081 Lublin, bayrena@tlen.pl

OZNACZANIE JONÓW WYBRANYCH METALI CIĘŻKICH W SUPLEMENTACH DIETY ZAWIERAJĄCYCH EKSTRAKT Z GINKGO BILOBA.

W ostatnich latach wśród produktów wytwarzanych z surowców roślinnych, dużą popularność zyskuje standaryzowany wyciąg z liści Ginkgo biloba. Miłorząb wzmacnia naczynia krwionośne, dlatego jest często zalecany w profilaktyce choroby wieńcowej serca, udaru mózgu oraz osobom starszym z objawami demencji. Jego silne właściwości antyoksydacyjne, wpływają pozytywnie na ochronę ośrodkowego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego.

Ze względu na łatwą dostępność na rynku (także w ofertach internetowych) różnych surowców roślinnych często nieznanego pochodzenia, w tym z Dalekiego Wschodu (Indie, Chiny), konieczna jest weryfikacja zawartości nie tylko substancji czynnych, ale także balastowych, a szczególnie toksycznych, do których należą m.in. metale ciężkie. Zawarte w surowcach roślinnych mogą one oprócz działania toksycznego powodować szereg interakcji z lekami syntetycznymi, co może wpływać na ich wchłanianie oraz działanie.

W prezentowanej pracy zakres badań obejmował oznaczenie jonów Fe, Zn(II), Mn(II), Cu(II), Cd(II), Pb(II) w surowcu zielarskim oraz w preparatach wprowadzonych do obrotu jako komercyjne suplementy diety zawierających Ginkgo biloba.

Zarówno roślinę jak i tabletki zmineralizowano w mineralizatorze mikrofalowym. Jony badanych metali ciężkich oznaczano metodą chromatografii jonowej na aparacie DX-500 IC z derywatyzacją pokolumnową on-line, przy użyciu detektora spektrofotometrycznego. Otrzymane wyniki poddano ocenie chemometrycznej.

Z wykonanych oznaczeń wynika konieczność przeprowadzania badań kontrolnych dla niezarejestrowanych produktów na bazie surowców roślinnych jako suplementów diety. Badania te należy przeprowadzić zarówno pod kątem możliwych zanieczyszczeń środowiskowych, jak również w celu zminimalizowania działań niepożądanych i uniknięcia niekorzystnych interakcji z lekami lub ze składnikami diety.

Zmniejszamy ryzyko MIAŻDŻYCY przez odżywianie



albo tylko TŁUSTO (umiarkowanie)

śniadania / obiadokolacje

minimum 3 godzinny odstęp

	wędliny	+ mało chleba
	szyńka	+ mało ziemniaków
	mięso	+ śliwki, pomidory, owoce, warzywa
	zupy	+ ruch to zdrowie

albo tylko SŁODKO (umiarkowanie)

minimum 3 godzinny odstęp

	+ śliwki, pomidory, owoce, warzywa
	+ ruch to zdrowie

po 19⁰⁰ – TYLKO np.: orzechy migdały, kefir, owoce warzywa

ustalić dzień BEZMIĘSNY (np. piątek)

	ryby, twarogi, sery, jajka, pierogi, kefiry, maślanka, mleko, przetwory mleczne (zupy mleczne)
---	---

Wyniki badań



Opracował: D.S. i D.R.

Inspiracją do opracowania plakatu o wpływie sposobu żywienia na zmniejszenie poziomu cholesterolu były uzyskane wyniki badań laboratoryjnych z badania krwi mojej i mego męża.

Z uwagi na wysoki poziom cholesterolu w 2009 r. rozpoczęto stosować znany już sposób żywienia polegający na unikaniu łączenia w czasie jednego posiłku produktów mięsnych i słodkich. Ograniczono konsumpcję chleba, ziemniaków, soli oraz ograniczono słodzenie herbaty cukrem. Starano się zachować min. 3-godzinny odstęp czasowy między spożywaniem produktów mięsnych i produktów słodkich. Stosowaliśmy jeden cały dzień bezmięsny, spożywając rybę, twarogi, jajka, z małą ilością chleba oraz pierogi serowo-owocowe a nawet cały dzień prawie na słodko. Jednocześnie spożywano warzywa i owoce ze szczególnym uwzględnieniem zwiększonej ilości śliwek. Również w tym okresie dużo czasu spędzaliśmy na powietrzu (chodzenie, pływanie). Uzyskane w sierpniu 2010 r. wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły słuszność stosowanego sposobu odżywiania się.

mgr farm. Danuta Samojułuk, mgr farm. Dorota Samojułuk-Różycka



mgr farm. Ewa Materac

ul. Kasztanowa 15, 98-300 Wieluń

e-mail: ewa17m@gmail.com

ZASTOSOWANIE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3 I OMEGA-6 W PROFILAKTYCE I TERAPII CHOROÓB

Streszczenie

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. Polyunsaturated fatty acids - PUFA) tworzą dwie główne rodziny: omega-3, którą reprezentuje kwas α -linolenowy (ALA) i omega-6, której prekursorem jest kwas linolowy (LA).

Kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu człowieka. Pełnią rolę strukturalną, wchodząc w skład fosfolipidów błon komórkowych. Stanowią niezbędny składnik budulcowy tkanki nerwowej (kora mózgu, synapsy) i fotoreceptorów siatkówki oka. Ponadto uczestniczą w regulacji procesów biochemicznych i fizjologicznych poprzez syntezę eikozanoidów tj.: prostacykliny (PGI), prostaglandyny (PGE), tromboksanów (TXA) i leukotrienów (LT).

W randomizowanym badaniu GISSI - Heart Failure (2008), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, przyjmujących kwasy omega-3 w postaci estrów etylowych (łącznie EPA+DHA) w dawce 1 gram na dobę, zredukowano ryzyko śmierci całkowitej o 9 %, a hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych o 8%. Nie wykazano zmniejszenia częstości nagłych zgonów, które zaobserwowano w starszym badaniu GISSI - Prevenzione (1999).

Kwasy tłuszczowe omega-3 mają istotne znaczenie w zapobieganiu pierwotnej i wtórnej chorobie niedokrwiennej serca poprzez działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe oraz korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy. Opublikowane w 2007 roku randomizowane badanie JELIS wykazało, iż przyjmowanie 1,8 g EPA (omega-3) wraz ze statyną redukuje o 19% wystąpienie zdarzeń wieńcowych u pacjentów z hipercholesterolemią. Mechanizm hipolipemicznego działania polega na redukcji stężenia trójglicerydów w osoczu krwi na drodze hamowania ich resyntezy w ścianie jelit i wątrobie oraz zwiększania katabolizmu w procesie β -oksydacji.

Przeciwzapalne i przeciwalergiczne działanie kwasów omega-3 związane jest przede wszystkim z ich wpływem na hamowanie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Kwasy omega-3, rywalizując z omega-6 o enzymy w szlaku przemian metabolicznych, w efekcie wpływają na zmniejszenie syntezy PGE₂ i LTB₄, a także interleukiny 1 (IL-1) i tumor necrosis factor (TNF) - silnych mediatorów procesów zapalnych, stymulują zaś syntezę IL-2 i transformującego czynnika wzrostu beta (TGF) - cytokin o właściwościach przeciwzapalnych.

Kwas α -linolenowy (GLA, omega-6), którego bogatym źródłem jest olej z nasion wiesiołka i ogórecznika, znalazł zastosowanie w dermatologii jako środek nawilżający, poprawiający elastyczność i gęstość skóry.

Kwas arachidonowy (AA, omega-6) stosowany jest w mleku modyfikowanym dla wcześniaków i niemowląt karmionych pokarmem sztucznym w celu zapewnienia prawidłowego rozwoju funkcji poznawczych, ostrości widzenia oraz prawidłowego tempa wzrostu.

"Profilaktyka i leczenie w nadwadze i otyłości"

Problem nadwagi i otyłości dotyczy 50-65% ludności. W Polsce 52% ludności ma nadmierną masę ciała. Otyłość najogólniej rzecz biorąc jest to zwiększenie masy ciała prowadzące do nadmiernej zachorowalności i umieralności. Oznacza równocześnie zwiększenie ilości całkowitego tłuszczu w organizmie. Przy określaniu stopnia i charakteru otyłości niezbędne jest pomiar obwodu pasa lub stosunku obwodu talii do obwodu bioder (WHR). Na podstawie wskaźnika WHR można podzielić otyłość na: typ androidalny (brzuszy lub męski) WHR większy niż 0,85 u kobiet i 0,96 u mężczyzn i typ gynoidalny (pośladkowy lub żeński) WHR mniejszy niż 0,85 u kobiet i 0,95 u mężczyzn. Nadwagę i otyłość można określić na podstawie współczynnika BMI (z ang. body mass index) co oznacza iloraz masy ciała w kg i kwadrat wysokości człowieka. Interpretacja wyników wg norm WHO: < 18,5 - niedowaga, 18,6-24,9 - prawidłowa waga, 25-29,9 - nadwaga, >30 - otyłość.

Przyczyny rozwoju otyłości: czynniki genetyczne, środowiskowe, biologiczne, farmakologiczne (leki), psychologiczne.

Otyłość zwiększa ryzyko śmiertelności poprzez rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę typu II, rozwój raka, rozwój chorób układu oddechowego, poprzez występowanie zapalenia kości i stawów, problemy skórne, zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego.

Leczenie otyłości: leczenie dietetyczne, leczenie farmakologiczne, stosowanie zabiegów chirurgicznych na przewodzie pokarmowym, tkankowa analiza pierwiastków, regularna aktywność fizyczna.

Profilaktyka otyłości: prawidłowo zaplanowany jadłospis, regularna aktywność fizyczna.

Leczenie dietetyczne w chorobie cywilizacyjnej

XXI wieku - otyłości

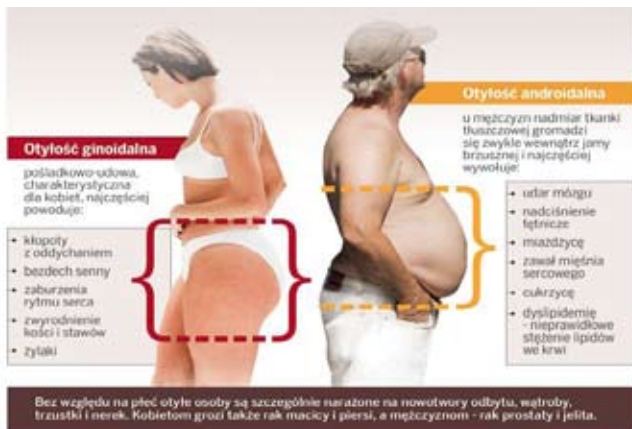
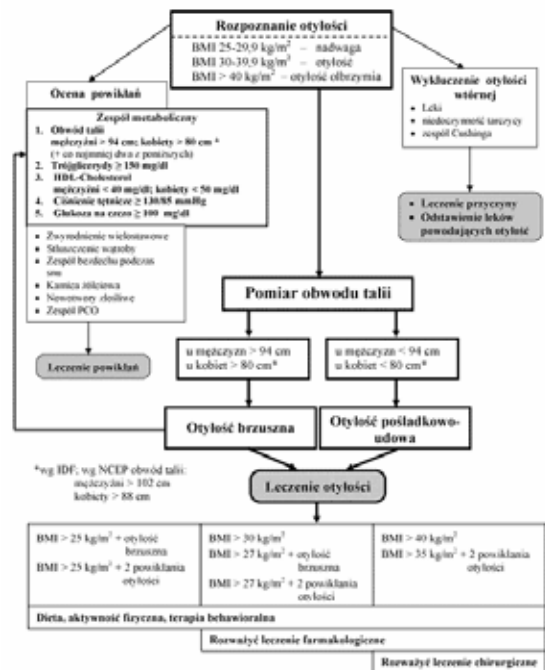
Justyna Kaźmierczak, Katarzyna Mołęda-Krawiec, Adam Krawiec
Katedra Higieny, Bioanalizy i Ochrony Środowiska
Wydział Farmaceutyczny Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Kasztanowa 3A, 41-200 Sosnowiec

VI MIĘDZYNARODOWA
KONFERENCJA
NAUKOWO-SZKOLENIOWA
FARMACEUTÓW
WARSZAWA 25-27 LISTOPADA 2010 r.
SESJA PLAKATOWA

Otyłość jest wieloczynnikowo uwarunkowaną chorobą, na której występowanie mają wpływ min. czynniki metaboliczne, psychologiczne i środowiskowe. Leczenie otyłości wymaga wielokierunkowego, kompleksowego współdziałania specjalistów różnych dziedzin: lekarzy, dietetyków, psychologów. Jednym z podstawowych składowych terapii otyłości jest prawidłowe postępowanie dietetyczne prowadzące do redukcji masy ciała pacjenta. Blisko 90% przypadków otyłości stanowi otyłość pierwotna wynikająca z długo utrzymującego się dodatniego bilansu energetycznego połączonego z brakiem aktywności fizycznej. Redukcja masy ciała już o 10% powoduje poprawę zaburzeń metabolicznych takich jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, zespół bezdechu sennego, choroba niedokrwienna serca, dna moczanowa i innych. Dietetyk diagnozuje otyłość pacjenta na podstawie badań antropometrycznych obejmujących pomiar wzrostu i masy ciała a także obwodów talii i bioder. Można także dokonać pomiaru faldów skórno-tuszczykowych. Uzyskane podczas pomiarów wartości służą do obliczenia wskaźnika BMI (body mass index), którego wartość pozwala określić czy waga pacjenta jest prawidłowa czy też cierpi on na nadwagę lub otyłość.

Zgodnie z zaleceniami Instytutu Żywności i Żywienia dieta ubogoenergetyczna, jaką stosujemy w leczeniu otyłości powinna odznaczać się deficytem energetycznym rzędu od 500 do 1000 kcal w stosunku do całkowitej przemiany materii pacjenta. Kaloryczność diety powinna być ustalana indywidualnie w oparciu o szereg czynników takich jak wiek pacjenta, jego stan zdrowia i inne. Najczęściej proponowana kaloryczność diet ubogoenergetycznych waha się pomiędzy 1000-1500 kcal na dzień (1000-1200 kcal na dzień dla kobiet, 1200-1500 kcal na dzień dla mężczyzn). Stosowanie diet o kaloryczności poniżej 1000 kcal na dzień może prowadzić do obniżenia tempa przemian metabolicznych i wystąpienia niedoborów.

W ostatnim czasie obserwuje się dużą popularność diet niskowęglowodanowych. Podkreśla się występujące w tych dietach szybki spadek masy ciała, poprawę wrażliwości na insulinę, zmniejszone odczucie głodu spowodowane ketozą. Należy jednak zauważyć, że poza szkodliwością ketozy diety wysokotuszczone stosowane przez dłuższy okres mogą prowadzić do ubytku wapnia z kości zwiększając ryzyko osteoporozy, zwiększając ryzyko wystąpienia miażdżycy, powodując przekraczanie norm cholesterolu, retinolu, żelaza przy jednoczesnym niedoborze potasu, magnezu, wapnia i witaminy C.



Jadłospis powinien być ponadto łatwy w przygotowaniu, atrakcyjny i dostosowany do możliwości ekonomicznych pacjenta. Powinien uczyć prawidłowych nawyków żywieniowych i stanowić model żywienia w przyszłości. Sporządzone przed dietą jadłospis oparty o założenia diety ubogoenergetycznej powinien uwzględniać w miarę możliwości preferencje smakowe pacjenta (w ramach produktów zalecanych w diecie). Dzięki temu pacjent ma większą motywację do działania i rzadziej odstępuje od przedmiotowych mu zaleceń. Należy przekazać go, że zdrowa dieta może być dietą smaczną i istnieje dzięki temu większa szansa, że uda nam się wyrobić w nim dobre nawyki żywieniowe gwarantujące w przyszłości utrzymanie prawidłowej masy ciała.

Dieta dla osób otyłych może być również ustalana w oparciu o wymieniki (porcje produktów), które mają taką samą wartość energetyczną. W celu ułatwienia układania jadłospisu produkty podzielono na następujące grupy: zbożowe, warzywa, owoce, mięsne, mleczne, tłuszczowe. W każdej z wymienionych grup jeden wymienik ma określoną liczbę kalorii. Przykładowo w diecie o kaloryczności 1300 kcal należy spożyć: 5 wymieników zbożowych, 4 warzywa, 3 owoce, 4 mięsne, 3 tłuszczowe i 3 mleczne. Na podstawie znajomości wielkości i kaloryczności produktów w poszczególnych grupach pacjent przekalkuluje czasie sam układa sobie jadłospis.(5)

Opieka dietetyka powinna obejmować wizyty kontrolne badające postępy w redukcji wagi. Informacje zwrotne otrzymane od pacjenta umożliwiają wprowadzenie zmian do stworzonego jadłospisu tak, aby był on możliwie najlepiej dostosowany do pacjenta. Utrata wagi jest procesem długotrwałym, dlatego też monitorowanie postępów pacjenta w terapii jest niezbędne.

Przykładowy, jednodniowy jadłospis diety 1200 kcal

Śniadanie
Serok wijski 3% z wkręconym ogórkiem kiszonym, szczyptkiem lub pomidorem (1/2szt) i szczyptkiem (przyprawy do smaku), 2 kromki pieczywa razowego (lub ze słonecznikiem)

Przekąska
Jogurt naturalny z łyżką serniczką i 3 suszonymi morelami, 2 wafle ryżowe

Obiad
Zapiekanka z kaszy, warzyw i mięsa (1/2 szklanki kaszy gryczanej ugotować i wymieszać z jajkiem, filetem kurczaka ugotować i pokroić w kostkę, cebulą i warzywa (1/3 opakowania mrożony) dusić, wszystkie składniki wymieszać dodać przyprawy i zapiekać w piekarniku)

Kolacja
Salatka: 6 rzodkiewek, 1/2 dużego zielonego ogórka, sałata lodowa (dowolna ilość), łyżeczka nasion słonecznika, skroplone 2 łyżeczkami oleju lub oliwy, kromka pieczywa razowego z plasterkiem wędliny drobowej (lub polejowej)

Piramida Zdrowego Żywienia



Źródła

- Zywność człowieka: pod red. Jana Gawęckiego i Lecha Hymnowickiego; aut. Stanisław Berger [i in.]. Warszawa: Wydaw. Naukowe PWN, 2000
- Otyłość, żywienie, aktywność fizyczna, zdrowie Polaków: red. Mirosław Janusz, aut. rozdz. Agnieszka Barysz [i in.]. Warszawa: Inst. Żywności i Żywienia, 2006
- Zaborska-Markiewicz, Barbara (1938-). Nauka i praktyka w leczeniu otyłości / Barbara Zaborska-Markiewicz. Kraków: Archi-Plus, 2005
- www.izz.waw.pl
- Zaborska-Markiewicz, Barbara (1938-). Żodiak: Barbara Zaborska-Markiewicz. Kraków: Archi-Plus, 2004
- Suchocka Z., „Otyłość przyczyny i leczenie”, Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego A.M we Wrocławiu, 2003 rok
- Szećkiel A., „Choroby Wewnętrzne”, 2005 rok

dr n. farm. M. Jędrzejczak, mgr farm. E. Błońska, mgr farm. M. Jędrzejczak
z apteki dr n. farm. Marka Jędrzejczaka w Kielcach,
ul. Żeromskiego 38

WPLYW KRENOTERAPII WODĄ SIARCZKOWĄ ZE ŹRÓDŁA „WIESŁAWA” Z UZDROWISKA BUSKO ZDRÓJ NA GOSPODARKE LIPIDOWĄ U PACJENTÓW Z MIAŻDŻYCĄ (PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA).

Jak wynika z licznych badań klinicznych, epidemiologicznych i doświadczalnych hipercholesterolemia jest jednym z głównych czynników zagrożenia miażdżycą i chorobą wieńcową. Wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu, a szczególnie jego frakcji aterogennej LDL, zachorowalność i umieralność na miażdżycę rośnie. [Anderson T. i WSP. 1995, Goszcz A. i WSP. 1997].

Woda siarczkowa jest stosowana w balneologii głównie do zabiegów kąpielowych, które działają regenerująco na tkankę łączną, czyli sprzyjają leczeniu przewlekłych chorób reumatoidalnych i choroby zwyrodnieniowej stawów. Ponadto mają działanie odtruwające w zatruciach metalami ciężkimi, jak ołów, arsen, bizmut, rtęć oraz powodują spadek kwasu moczowego w surowicy krwi (leczenie i profilaktyka dny moczanowej). Wskazaniemi do leczenia tymi wodami są również niektóre przewlekłe choroby skóry np.: łuszczyca, trądzik, dermatozy itp. (Jankowiak J. 1970, Lisik R. i wsp. 2010).

Krenoterapia jest to picie wody leczniczej przez określony czas, dozowanej co do ilości, temperatury, czasu w stosunku do posiłku i zgodnie z zaleceniami lekarskimi. Woda o naturalnym składzie mineralnym działa intensywniej niż sztucznie przygotowany roztwór o podobnym składzie, jest więc znacznie bardziej wartościowa.

Goszcz A., Kostka-Trąbka E., Grodzińska L. i wsp. podawali chorym z podwyższonymi wartościami cholesterolu i (lub) trójglicerydów we krwi trzy razy dziennie po 50ml na 30 minut przed głównymi posiłkami, przez 4 tygodnie wodę siarczkową. Przed rozpoczęciem kuracji pitnej oraz po jej zakończeniu wykonywano rutynowe badania laboratoryjne. Ponadto u badanych chorych wykonywano badania aktywności fibrynolitycznej osocza, wrażliwość agregacyjną płytek krwi, samoistną agregację płytek krwi oraz liczbę grup –SH w osoczu. Autorzy w oparciu o uzyskane wyniki badań doszli do wniosków, że kuracja pitna wodą siarczkową obniża stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i frakcji LDL cholesterolu, powoduje wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza, hamuje agregację płytek krwi, zarówno spontaniczną jak i indukowaną ADP lub indukowaną kolagenem, zwiększa ilość grup –SH w osoczu. Wydaje się zatem, że kuracja chorych z hiperlipidemią, wodą siarczkową z Uzdrowiska Busko Zdrój jest korzystnym uzupełnieniem leczenia dietetycznego i farmakologicznego.

Wstępna ocena kuracji pitnej wodą siarczkową ze źródła „Zuzanna” Las Winiarski k. Buska Zdroju u pacjentów z hiperlipidemią.

Przesłanką do podjęcia powyższych badań były pozytywne wyniki uzyskane przez Goszcz A., Kostkę-Trąbkę E., Grodzińską L., Sławińskiego M., Biedronia K., Jachyma R., Kucharskiego K., i Gryglewskiego R. (1995).

Badaniem w systemie picia wody siarczkowej, zabutelkowanej, w domu pacjenta, objęto 47 osób z długotrwałą hiperlipidemią. Wodę leczniczą mineralną ze źródła „Zuzanna” chorzy stosowali trzy razy dziennie po 50ml na pół godziny przed każdym z trzech podstawowych posiłków przez okres 30 dni. Przed i po zakończonej kuracji pitnej, chory udawał się do laboratorium analityki medycznej w celu wykonania rutynowych badań w tym związanych z profilem lipidowym. Po doustnej 30-dniowej kuracji wodą siarczkową odnotowano spadek stężenia cholesterolu o 26,00% ($p < 0,01$), stężenia trójglicerydów o 35,00% ($p < 0,01$) i stężenia LDL cholesterolu o 15% ($p < 0,05$). Frakcja cholesterolu HDL wzrosła o 4,00%, wzrost ten nie był statystycznie istotny.

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że woda siarczkowa ze źródła „Zuzanna” Las Winiarski w doustnej kuracji u chorych z hiperlipoproteinemią obniża stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu. Odnotowano również nieistotny statystycznie wzrost stężenia HDL. Woda siarczkowa butelkowana ze źródła „Zuzanna” Las Winiarski posiada właściwości prewencyjne w miażdżycy podobnie jak woda siarczkowa ze źródła „Wiesława” w Busku Zdroju (Goszcz A. i wsp. 1995) i może być w przyszłości rozprowadzana w butelkach typu PET o poj. 0,5l (Jędrzejczak M. 2005).

VI MIĘDZYNARODOWA
 KONFERENCJA
 NAUKOWO-SZKOLENIOWA
 FARMACEUTÓW
 WARSZAWA 25-27 LISTOPADA 2010 r.
SPONSORZY



GEDEON RICHTER



GlaxoSmithKline



TEVA POLSKA®



sanofi aventis

Zdrowie przede wszystkim



zdrowie najważniejsze



KAMSOFT

APOTEX
 ADVANCING GENERICS



Servier Polska jest firmą farmaceutyczną opierającą swoją strategię na działalności naukowo-badawczej oraz edukacyjnej, współpracy ze środowiskiem lekarskim, farmaceutycznym oraz dziennikarskim. Firma organizuje liczne warsztaty dla lekarzy i farmaceutów, upowszechnia literaturę naukową, współpracuje z towarzystwami naukowymi prowadzi szkolenia i sympozja oraz aktywnie uczestniczy w ważnych wydarzeniach naukowych w kraju i na świecie. Wspiera polską naukę poprzez granty naukowe dla młodych, zdol-



nych naukowców oraz program dla studentów kierunków medycznych i farmaceutycznych pod hasłem „Akademia Servier”.

Od lat firma Servier zaangażowana jest w prowadzenie akcji profilaktyczno-edukacyjnych dla pacjentów pod wspólnym hasłem Servier w Trosce o Twoje Zdrowie. Podejmując działania o charakterze edukacyjnym pragnie jednocześnie zachęcić Polaków do systematycznego wykonywania badań diagnostycznych.

Akcja „Servier – przyjaciel w cukrzycy”, Forum Przeciw Depresji oraz „Servier dla serca” to działania, których celem jest edukacja na temat schorzeń stanowiących istotny problem społeczny, ich profilaktyki, a także udzielanie praktycznych wskazówek dotyczących życia z różnymi chorobami przewlekłymi.

Zakończona w listopadzie ósma edycja akcji profilaktyczno-edukacyjnej Servier dla Serca, której celem jest ocena pacjentów pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz edukacja zdrowotna objęła swym zasięgiem również dzieci.

Pod hasłem „Mamo, Tato, dbajmy o serce!” został uruchomiony pilotażowy program edukacyjny dotyczący profilaktyki chorób układu sercowo – naczyniowego „Szkoła Servier”.

Do programu zostało zaproszonych 150 szkół z miast znajdujących się na trasie Kardjologicznej Poradni Servier. W Serdecznych Lekcjach wzięło udział ponad 2000 dzieci. Więcej informacji na temat akcji oraz profilaktyki chorób układu krążenia można znaleźć na stronie www.dbajoserce.pl.



Współpraca naukowa, a także wspieranie edukacji zdrowotnej jest przykładem dobrze rozumianego biznesu. W uznaniu tych wysiłków w 2005 roku firma Servier Polska otrzymała status Partnera Forum Odpowiedzialnego Biznesu.

Firma Servier angażuje również media do aktywnej edukacji zdrowotnej pacjentów organizując konkurs dla dziennikarzy, pod nazwą „Kryształowe



Pióra”. Ideą konkursu organizowanego od 2006 roku jest budowanie i pogłębianie świadomości społecznej na temat zagrożeń związanych z chorobami cywilizacyjnymi. W tym roku zakończyła się V edycja konkursu w kategorii „Profilaktyka nadciśnienia tętniczego i chorób serca” oraz II edycja konkursu w kategorii „Depresja - przełamać tabu”. Po raz pierwszy wyłoniono zwycięzców w nowej kategorii: „Cukrzyca – wygrać z postępem choroby.

Za swoje dokonania firma Servier otrzymała wiele nagród i wyróżnień w środowisku medycznym, jako dowód rzetelnego i konsekwentnego działania na rzecz rozwoju praktycznej medycyny i farmacji. Firma ma na swoim koncie tytuły Partnera Polskiej Kardiologii w latach 2002-2009, partnera Polskiej Diabetologii w 2004 czy Partnera Polskiej Hipertensjologii w 2004 i 2006 roku.

Środowisko farmaceutyczne uhonorowało firmę tytułem Przyjaciela Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w 2004 i 2007 roku, Strażnika Wielkiej Pieczęci Aptekarskiej w 2006 roku oraz Mecenasa Samorządu Aptekarskiego w 2008. Farmaceuci docenili jakość produktów oferowanych przez firmę na rynku polskim, przyznając Laur Farmacji za innowacyjność formy peryndoprylu 5mg oraz za lek – iwabradynę.

W czerwcu 2010 roku firma Servier otrzymała Europejski Laur Farmacji, najbardziej prestiżowe odznaczenie w środowisku farmaceutycznym.

Aktualne informacje o działalności firmy Servier oraz obecnie prowadzonych akcjach profilaktyczno-edukacyjnych można znaleźć na stronie internetowej www.servier.pl ■

Materiał nadesłany przez firmę Servier



KRKA jest jednym z wiodących, światowych, generycznych przedsiębiorstw farmaceutycznych. Jej produkty obecne są w 70 krajach świata. Koncentruje się na tworzeniu i sprzedaży wysokiej jakości leków odtwórczych – produktów leczniczych na receptę, produktów bez recepty, kosmetyków i preparatów weterynaryjnych - bezpiecznych, skutecznych i przystępnych cenowo.

KRKA-POLSKA jest częścią międzynarodowej korporacji, a na polskim rynku istnieje już prawie 40 lat. Oferuje szeroki i różnorodny asortyment produktów. W 2001 roku powstała w Warszawie wytwórnia leków Krka, będąca jedną z najnowocześniejszych fabryk w Polsce. Jej otwarcia dokonało dwóch prezydentów – słoweński i polski. Produkowane są ty wyroby niesterylne w postaci stałej (tabletki i tabletki powlekane). Są to najczęściej stosowane formy na świecie.

Produkcja odbywa się w systemie trzymianowym i obejmuje wszystkie fazy procesu: naważanie, granulację, tabletkowanie, powlekanie, pakowanie. Fabryka KRKA, działająca według standardów Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), ma możliwość wyprodukowania 10 000 opakowań produktów leczniczych w ciągu jednej godziny. Dziś KRKA-POLSKA nie jest tylko krajowym producentem, jej wyroby eksportowane są do wielu krajów Europy.

Wzajemny szacunek, zaufanie i wsparcie są podstawą naszych relacji ze środowiskiem medycznym i farmaceutycznym. Świadomość odpowiedzialności wobec społeczeństwa mobilizuje nas do podejmowania działań społecznych.

Większość oferowanych przez KRKA preparatów to produkty lecznicze wydawane z przepisu lekarza. Główne obszary działania firmy skupiają się wokół kardiologii, psychiatrii, gastrologii, antybiotykoterapii i urologii. W ostatnich latach rośnie także znaczenie preparatów bez recepty (które wielokrotnie były wyróżniane i nagradzane przez konsumentów), a także farmaceutyków stosowanych w weterynarii.

W ten sposób z sukcesem łączymy działania biznesowe z wypełnianiem naszej misji – Życ zdrowym życiem. ■

Materiał nadesłany przez firmę KRKA



Właściwości hipolipemiczne karczocha zwyczajnego

W leczeniu zmian miażdżycowych duże znaczenie ma właściwa suplementacja diety, mająca na celu ograniczenie działania czynników miażdżycowych. Jednym z nich jest podwyższony poziom cholesterolu we krwi. Hipercholesterolemia jest nieprawidłowością metaboliczną. W profilaktyce utrzymania właściwego stężenia cholesterolu w organizmie pomocne są substancje roślinne. Jedną z nich jest karczoch zwyczajny (*Cynara scolymus*).

Miażdżycowe stwardnienie tętnic (miażdżyca, arterioskleroza) jest stanem chorobowym zaliczanym do grupy chorób zwyrodnieniowych (degeneracyjnych) z charakterystycznymi zmianami w obrębie ściany naczyń tętnicznych, które noszą nazwę blaszek lub płytek miażdżycowych. Zmiany te zachodzą w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic, głównie w aorcie, tętnicach wieńcowych i mózgowych, rzadziej w tętnicach kończyn. Etiopatogeneza miażdżycy nie jest w pełni poznana. Do promotorów jej powstania i rozwoju zaliczamy najczęściej hipercholesterolemię, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, niewłaściwy sposób odżywiania, zaburzenia krzepnięcia krwi, a także stres. Prawdopodobnie istotną rolę w patogenezie miażdżycy odgrywa także czynnik infekcyjny (bakterie z rodzaju *Chlamydia* lub nanobakterie). Miażdżyca tętnic występuje częściej u mężczyzn oraz nasila się z wiekiem.

Karczoch zwyczajny (*Cynara scolymus*) w stanie naturalnym występuje w Północnej Afryce, na Wyspach Kanaryjskich oraz w Południowej Europie. Roślina jest uprawiana w wielu krajach Euro-

py, w tym także i w Polsce jako roślina spożywcza (zmięśniałe kwiatostany) oraz dla potrzeb przemysłu farmaceutycznego (liście i szczytowe pędy).

Skład chemiczny

Liście karczochów zawierają duże ilości kwasów fenolowych

m.in. kwas kawowy, pochodne kwasów mono- oraz dikawoilochinowego. Do tej ostatniej grupy należy kwas 1,3-dikawoilochinowy, który jest prekursorem do powstania (w trakcie procesu ekstrakcji) **cynaryny**. Ponadto w substancji roślinnej obecne są laktony seskwiterpenowe (cyanopikryna), flawonoidy (cynarozyd,



skolymozyd), triterpeny (taraksasterol), związki mineralne oraz kwasy organiczne.

Wskazania

Substancję roślinną używaną w medycynie stanowią świeże lub wysuszone liście karczocha (*Folium Cynarae scolymi*) oraz przygotowane z nich przetwory galenowe.

Pomimo wielowiekowej tradycji stosowania karczocha w medycynie ludowej, jego właściwości terapeutyczne zostały potwierdzone stosunkowo niedawno. Badania naukowe wykazały celowość zastosowania tej substancji roślinnej w zakresie działania żółciopędnego i żółciotwórczego (*cholagogum* i *cholereticum*), zaburzeń trawienia (*stomachicum*), w hipercholesterolemii oraz w zespole drażliwego jelita. Liście karczocha stosuje się także przy braku łaknienia.

Uważa się, że za właściwości obniżające stężenie trójglicerydów i cholesterolu we krwi odpowiedzialna jest cynaryna. Po raz pierwszy jej zdolności obniżania poziomu cholesterolu u ludzi udokumentowano w 1970 roku. Późniejsze, randomizowane badania kliniczne prowadzone przez Bundego i wsp. nad oceną wpływu ekstraktu z liści karczocha na obniżenie poziomu cholesterolu w osoczu krwi wykazały korzystną różnicę istotną statystycznie po 12 tygodniowej kuracji. Badaniami objęto grupę 131 dorosłych z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią. Poziom cholesterolu całkowitego zmniejszył się w grupie leczonej o 4,2%, zaś zwiększył w grupie kontrolnej z o średnio 1,9%. Poprawie uległo także samopoczucie leczo-

nych osób o 11%, zaś w grupie kontrolnej o 9%.

Działanie hipolipemiczne cynaryny odbywa się głównie poprzez:

- hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie,
- zwiększenie eliminacji cholesterolu z żółcią,
- nasiloną przemianę cholesterolu do kwasów żółciowych.

Oprócz właściwości obniżających poziom cholesterolu nie bez znaczenia są właściwości antyoksydacyjne i diuretyczne karczocha. Substancję tą można stosować w zespole nerczycowym.

Nalewka i wino z karczocha

W literaturze można także znaleźć wiele przepisów polecających karczoch jako dodatek do potraw. w codziennym pożywieniu.

Proste w wykonaniu przepisy na nalewkę i wino z ziela lub liści karczocha podaje Lewkowicz-Mosiej w książce „Domowe porady ziołowe”.

Nalewkę można sporządzić zalewając 100 g suszonego i rozdrobnionego ziela karczocha 200 g 40% alkoholu, następnie należy odstawić na 15 dni, często wstrząsając. Po odcedzeniu pić po 10-30 kropli w kieliszku wody, kilka razy dziennie godzinę przed posiłkiem.

Wino przygotowujemy zalewając 50 g świeżych liści karczocha litrem białego, wytrawnego wina. Całość odstawiamy na 8 dni, po tym okresie odcedzamy i pijemy po małym kieliszku, 3 lub 4 razy dziennie przed jedzeniem jako środek żółciopędny, przeciwmiażdżycowy i moczopędny.

Dawkowanie

Karczoch wchodzi w skład wielu mieszanek i preparatów ziołowych. Dawka dzienna wynosi 6,0 g odpowiednio przygotowanego surowca. ■

dr n farm. Tomasz Baj
adiunkt

*Katedra i Zakład Farmakognozji,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie*

Piśmiennictwo:

- Bundy R. wsp.: Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phyto-medicine*. 15(9), 668-75, 2008,
- Lamer-Zarawska E. [red.]: *Fitoterapia i leki roślinne w geriatryi*, PZW, Warszawa, 2009.
- Lewkowicz-Mosiej T.: *Domowe porady ziołowe*. Świat Książki, Warszawa, 2006.
- Menghini i wsp.: Antiproliferative, protective and antioxidant effects of artichoke, dandelion, turmeric and rosemary extracts and their formulation. *Int J Immunopathol Pharmacol.*, 23(2):601-10, 2010.
- Van Wyk B.E. Wink M.: *Rośliny lecznicze świata*. MedPharm Polska, Wrocław, 2008.





O miążdżycy

Miażdżycy to przewlekła choroba, podczas której w błonie wewnętrznej tętnic gromadzą się wysepkowato cząsteczki cholesterolu i innych lipidów. Z czasem ogniska te ulegają zwapnieniu, co prowadzi do miażdżycowego stwardnienia tętnic i tworzenia się w tym miejscu zakrzepów. Miażdżycy to choroba występująca niezwykle często, zwłaszcza w społeczeństwach zachodnich. U jej podstaw leży między innymi otyłość. Otyłość dotyczy tak wielu z nas, że lekarze od dawna mówią o epidemii. Otyłość dotyczy niestety także dzieci, których ilość w ostatniej dekadzie dramatycznie zwiększyła się. Po wszechnie wiadomo, że wzrost spożycia owoców, warzyw oraz wody mineralnej, jak i zwiększona aktywność fizyczna doskonale stan ten poprawiają, ale jak zmusić do tego dzieci? Pomóc nam mogą – uwaga – gry komputerowe! Naukowcy z San Diego na łamach najnowszego wydania *American Journal of Preventive Medicine* (styczeń 2011) opublikowali randomizowane badania przeprowadzone na grupie ponad 150 nastolatków w wieku 10-12 lat, regularnie grających w specjalnie opracowaną, przygodową grę komputerową, motywującą do zmiany przyzwyczajzeń żywieniowych. W tym samym czasie grupa kontrolna grała w podobne, popularne gry sieciowe. W grupie dzieci poddanych działaniu przesłania gry specjalnie opracowa-

nej, zauważono wzrost spożycia owoców i warzyw o 2/3 dziennie, co jednak i tak nadal jest niewystarczające, ale daje nam chociaż nadzieję [1].

O zdrowie dbać muszą nie tylko dzieci, ale i dorośli – to wiemy wszyscy. Zdrowie to zdrowy tryb życia, aktywność fizyczna i zdrowa dieta. O stanie zdrowia i zagrożeniu chorobami informuje nas m.in. wskaźnik BMI (ang. Body Mass Index) - współczynnik, który obliczamy dzieląc masę ciała podaną w kilogramach przez wzrost podniesiony do kwadratu (podany w metrach). Jest on na tyle interesujący, iż bardzo często publikowane są szeroko zakrojone prace z nim związane. Motywacją do dbania o prawidłową wartość tkanki tłuszczowej w naszym ciele niech będą badania opublikowane na łamach ostatniego wydania *The New England Journal of Medicine*. Badaniami objęto szeroką populację osób w wieku 19-84 lat. Wyniki wyraźnie pokazują, po raz kolejny zresztą, iż wysoki wskaźnik BMI, a co za tym idzie nadwaga i otyłość, wiążą się ściśle z wysokim ryzykiem śmierci na skutek chorób krążenia oraz chorób nowotworowych [2].

Złoty środek jednak to nie ciągła dieta beztłuszczowa, bezwęglowodanowa i z niską zawartością kalorii, ale zdrowe, racjonalne odżywianie. Ciągłe ograniczanie

kalorii powoduje molekularne zmiany w mózgu, co sprawia że stajemy się bardziej podatni na stres, a po zakończeniu kolejnej diety obżeramy się – informują naukowcy na łamach najnowszego wydania *Journal of Neuroscience*. Wyniki te pomagają wytłumaczyć zniechęcony przez wszystkich efekt jo-jo, jaki ma miejsce po wielu kolejnych dietach odchudzających. Jest powszechnie znanym, iż niskokaloryczna, dobrze zbilansowana dieta pomaga przedłużyć życie w zdrowiu i cieszyć się dobrą figurą. Naukowcy na czele z Tracy Bale, neurologiem z University of Pennsylvania w Filadelfii, chcieli wiedzieć jednak, jak ciągle ograniczenia kalorii w dłuższej perspektywie wpływają na jakość życia. U myszy będących przewlekle na diecie zauważono wyższy poziom stresu. Okazało się iż stężenie hormonu wyzwalającego kortykotropinę (CRF) było zdecydowanie niższe w części mózgu odpowiedzialnej za tłumienie odpowiedzi na generowany stres. Tak więc zmniejszając aktywność CRF zwalnimy w mózgu reakcję na stres. Myszy będące na diecie miały niższy poziom tworzonych metylowanego DNA, odpowiedzialnego za prawidłową ekspresję genów. Proces ten został całkowicie zablokowany u myszy będących na diecie i nie zmieniło się to nawet dwa miesiące po jej zakończeniu. Te molekularne zmiany odpowiadały zwiększo-

nej wrażliwości na stres, ale tym samym szybciej reagowały na lek blokujący hormon odpowiedzialny za stymulowanie apetytu [3]. W zdrowej diecie nie powinno zabraknąć napoi serwatkowych, które obniżają podwyższone ciśnienie tętnicze krwi młodych mężczyzn i kobiet, obniżając tym samym ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz chorób serca – informacje takie opublikowała Susan Fluegel z Uniwersytetu Stanowego w Waszyngtonie na łamach *International Dairy Journal*. Obniżają one także stężenie cholesterolu! Badania prowadzone były na grupie osób w wieku 18-26 lat, naukowcy są jednak pewni, iż podobne wyniki obserwowane będą w grupie ludzi starszych [4]. W profilaktyce chorób serca od dawna stosowany jest też kwas acetylosalicylowy. To, że aspiryna zmniejsza liczbę incydentów niedokrwiennych wiemy nie od dziś. Zgodnie ze standardami kardiologicznymi podajemy ją w jednej małej dawce raz dziennie, co hamuje tworzenie tromboksanu A₂, nie hamując prostacykliny. Okazuje się, że takie małe dawki aspiryny stosowane przez długie lata, nie tylko chronią przed zawałem serca, ale także przed rozwojem nowotworów, zwłaszcza jelita grubego. Takie rewelacje opublikował grudniowy *The Lancet* [5].

Miażdżyca tętnic prowadząca do zmian zakrzepowych leży u podłoża występowania udaru mózgu. Okazuje się, iż z pomocą przychodzi nam kwas dekozaheksaenowy (DHA), zaliczany do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. DHA jest szczególnie istotny dla prawidłowego funkcjonowania

mózgu. Wpływa też na zdolności umysłowe, stanowi budulec do produkcji hormonów szczęścia, tj. serotoniny i dopaminy. Badania wykazują, że osoby cierpiące na zaburzenia emocjonalne oraz ciężkie depresje mają bardzo niski poziom kwasu DHA we krwi. Niski poziom kwasów tłuszczowych w mózgu prowadzi do ekspresji szeregu chorób neurodegeneracyjnych jak np. płasawica Huntingtona. DHA ma także zdolność selektywnego niszczenia komórek nowotworowych bez szkody dla komórek zdrowych. Wiąże się to ze zwiększeniem produkcji wolnych rodników i utlenianiem lipidów w chorych komórkach, co niszczy ich DNA i inaktywuje enzymy. Jego główne źródło stanowią tłuste ryby morskie, jak łosoś, tuńczyk, makrela, sardynki, śledź. Naukowcy z Uniwersytetu Stanu Luizjana w Nowym Orleanie testowali na szczurach przydatność składnika rybiego tłuszczu w terapii udaru mózgu. Okazuje się, iż szybko podany DHA zaraz po udarze (do 3-5 godzin) redukuje nawet do 60% obszar niszczonego mózgu. Dodatkowo związek ten ograniczał też obrzęk mózgu.

Okazuje się także, iż dożylnie podanie protein, które biorą udział w rozkładzie trójglicerydów może w przyszłości pomóc w leczeniu dziedzicznej hipertriglicydemii, a co za tym idzie miażdżycy – informują naukowcy na łamach *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Badania przeprowadzono na genetycznie modyfikowanych myszach, u których brak jest apolipoproteiny (apo)A-V, odpowiedzialnej za polepszenie aktywności lipazy lipoproteinowej, enzymu niezbędnego do rozkładu trójglicerydów.

Zwierzętom zapewniono wysoki poziom trójglicerydów we krwi a następnie podano (apo)A-V. Zaobserwowano bardzo szybki spadek poziomu trójglicerydów, który utrzymywał się przez cały czas leczenia, na koniec którego odnotowano spadek aż o 87%! [6]. To samo czasopismo przynosi radosne wieści dla tych, którzy umiłowali sobie kawę i herbatę. Wykazano, iż picie umiarkowanych ilości obu napojów nie tylko nie zagraża sercu, ale nawet obniża zapadalność na choroby serca. Picie więcej niż sześć filiżanek herbaty dziennie wiąże się z 36 procentowym obniżeniem ryzyka chorób serca w porównaniu do osób pijących mniej jak jedną filiżankę herbaty dziennie. Jeśli obniżymy spożycie herbaty do 3-6 filiżanek dziennie, ryzyko to spada o 45%. Jeśli zaś chodzi o kawę, to przy 2-4 filiżankach dziennie ryzyko spada o 20% w porównaniu do osób spożywających mniej jak dwie lub więcej jak cztery filiżanki kawy. Dowiedziano też, iż spożycie obu napojów nie predysponuje do wystąpienia udaru mózgu. Warto dodać, iż grupa pod kierownictwem prof. Van der Schouw przebadala ponad 37 000 pacjentów uskarżających się na problemy z układem krążenia [7].

Obok miażdżycy bardzo często występującym schorzeniem jest choroba Alzheimera, a obie dolegliwości - o dziwo - są w pewien sposób ze sobą powiązane! Christiane Reitz i jego koledzy z Instytutu Taub Columbia University, New York, celem znalezienia związku pomiędzy wysokim stężeniem lipidów we krwi, a chorobą Alzheimera przebadali 1.130 osób starszych. Badaniem ▶

►objęto osoby powyżej 65 r.ż., u których dotąd nie zdiagnozowano demencji o stężeniu cholesterolu HDL powyżej 55 mg/dl. Okazało się, iż duże stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości HDL w osoczu, zwanego dobrym cholesterolem, wiąże się ściśle z obniżeniem ryzyka zapadalności na chorobę Alzheimera! [8]

Jak wiemy bardzo popularną grupą leków stosowaną w obniżaniu poziomu cholesterolu są statyny. Nowsze badania wskazują, że statyny mogą powodować inne, istotne korzyści dla zdrowia, a mianowicie obniżają ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych takich jak zapalenie płuc i posocznica. Naukowcy z University of California, San Diego School of Medicine and Skaggs School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences jako pierwsi podjęli próbę wyjaśnienia w jaki sposób statyny wyraźnie pobudzają krwinki białe do fagocytozy. Swoje wyniki opublikowali w listopadowym wydaniu *Cell Host & Microbe*. Zaskakujące jest to, iż statyny nie powodują wzmożonego wykorzystania wyspecjalizowanych komórek krwi do wychwytu bakterii, a raczej stymulują fagocyty do uwolnienia "pozakomórkowych pułapek" - specjalistycznych wstęp włókien opartych na DNA z wbudowanymi peptydami antybakteryjnymi i enzymami zdolnymi do wabienia i zabijania bakterii zanim rozprzestrzenia się w organizmie. Naukowcy wysnuli hipotezę, iż statyny mogą wspierać organizm w samooczyszczaniu się z infekcji. Przeprowadzono dodatkowe badania na myszach zainfekowanych antybiotykoopornym szczepem *Staphylococcus aureus* – po-

pularnej bakterii odpowiedzialnej za zarówno infekcje skóry jak i zagrażające życiu zapalenie opon mózgowych i posocznice. Myszy leczone dodatkowo statynami były bardziej odporne na infekcję, a fagocyty z nich izolowane były bardziej efektywne w niszczeniu bakterii. Prosta ekspozycja izolowanych białych krwinek na statyny znacznie wzmacnia ich zdolności bakteriobójcze. Każdorazowo wiąże się to z dodatkowym wyrzutem „zewnątrkomórkowych pułapek” [9].

Na koniec warto wspomnieć, iż zgodnie z wynikami szwedzkich naukowców opublikowanymi w grudniowym wydaniu *Journal of Internal Medicine* ryzyko wystąpienia ataku serca u osób cierpiących na schorzenia serca wzrasta o 60% u pacjentów, u których dodatkowo zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów. Największe ryzyko występuje w pierwszych kilku latach po zdiagnozowaniu RZS. Badaniami objęto ponad 7 tysięcy pacjentów leczących się na to schorzenie, podczas gdy grupa kontrolna wynosiła ponad 37000 osób [10]. ■

dr n. farm.

Krystyna Skalicka-Woźniak

adiunkt

*w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji
z Pracownią Roślin Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie*

Piśmiennictwo:

[1.] Baranowski T. et al. Video game play, child diet, and physical activity behavior change - a randomized clinical trial. *Am J Prev Med*, 2011, 40, doi: 10.1016/j.amepre.2010.09.029

[2.] Gonzalez A.B. et al. Body-Mass Index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363:2211-2219.

[3.] Pankevich D.E. et al. Caloric restriction experience reprograms stress and orexigenic pathways and promotes binge eating. *J Neurosci* 2010, 30(48):16399-16407; doi:10.1523/JNEUROSCI.1955-10.2010

[4.] Fluegel S.M. et al. Whey beverages decrease blood pressure in prehypertensive and hypertensive young men and women. *Int Dairy J* 2010, 20, 11, 753-760

[5.] Rothwell P.M. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(10)62110-1

[6.] Shu X. et al. Intravenous injection of apolipoprotein A-V reconstituted high-density lipoprotein decreases hypertriglyceridemia in apoav^{-/-} mice and requires glycosylphosphatidylinositol-Anchored high-density lipoprotein-binding protein 1. *Arterioscl Throm Vas*, 2010;30:2504-2509

[7.] de Koning Gans J.M. et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arterioscl Throm Vas*. 2010, 30:1665-1671

[8.] Reitz C. et al. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2010;67:1491-1497 doi:10.1001/archneurol.2010.297

[9.] Chow O.A. et al. Statins Enhance Formation of Phagocyte Extracellular Traps. *Cell Host & Microbe* 2010, 8(5):445 – 454

[10.] Holmqvist M.E. et al. Rapid increase in myocardial infarction following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Int Med* 2010, 268, 578-585 doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x

