

**PROBLEMY NAUK  
MEDYCZNYCH  
I NAUK O ZDROWIU  
TOM 10**

Praca zbiorowa pod redakcją  
Klaudii Pujer

*Exante*

Recenzenci

*dr hab. Joanna Bajerska, prof. UPP*  
*dr Klaudia Pujer*

PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU. TOM 10  
exante.com.pl, wydawnictwoexante.pl, Wrocław 2019

Treść książki jest dostępna na licencji Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)  
Uznanie autorstwa – Użycie niekomercyjne – Bez utworów zależnych 4.0 Międzynarodowe.  
Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Zezwala się na wykorzystanie treści książki  
zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej  
oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstów.

Treść licencji jest dostępna na stronie internetowej:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/pl/legalcode>

**Wersja elektroniczna publikacji jest wersją pierwotną**

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść, formę i styl rozdziałów

***Exante*** Wydawnictwo Naukowe  
dr Klaudia Pujer  
ul. Buforowa 24 lok. 10, 52-131 Wrocław  
WWW: [exante.com.pl](http://exante.com.pl), [wydawnictwoexante.pl](http://wydawnictwoexante.pl)

ISBN 978-83-66187-58-0 (PDF)  
ISBN 978-83-66187-57-3 (oprawa miękka)

**PROBLEMY NAUK  
MEDYCZNYCH  
I NAUK O ZDROWIU  
TOM 10**

Praca zbiorowa pod redakcją  
Klaudii Pujer

*Exante*

# Spis treści

WSTĘP .....	7
<b>1. MANEWR KRISTELLERA – XIX-WIECZNY RELIKT WE WSPÓŁCZESNEJ PRAKTYCE POŁOŻNICZEJ .....</b>	<b>9</b>
Ada Bielejewska	
WPROWADZENIE .....	9
TECHNIKA WYKONANIA.....	9
KONTROWERSJE.....	10
Manewr Kristellera a pęknięcie macicy.....	11
Manewr Kristellera a uszkodzenia okolicy krocza.....	12
Manewr Kristellera a złamanie żeber .....	12
Manewr Kristellera a wypadanie macicy.....	13
Manewr Kristellera a zmiany u noworodka .....	13
PODSUMOWANIE.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	14
<b>2. OKRELIZUMAB W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....</b>	<b>17</b>
Kamila Bołtuć	
WPROWADZENIE .....	17
PATOMECHANIZM I POSTACIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	17
OBJAWY I DIAGNOZA.....	18
KRYTERIA McDONALDA I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA.....	19
SCHEMATY LECZNICZE.....	20
ROLA LIMFOCYTÓW B.....	21
OKRELIZUMAB – TERAPEUTYCZNA NADZIEJA .....	21
PODSUMOWANIE.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23
<b>3. KETAMINA W WALCE Z DEPRESJĄ, CZYLI STARY ANESTETYK W NOWEJ ODSŁONIE .....</b>	<b>25</b>
Robert Dziugiet	
WPROWADZENIE .....	25
CHARAKTERYSTYKA .....	26
Mechanizmy działania przeciwdepresyjnego i stosowanie .....	26
Dawki i formy leku .....	27

Efekty uboczne leku .....	28
WŁAŚCIWOŚCI KETAMINY .....	28
PODSUMOWANIE.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30
4. ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY W UJĘCIU DERMATOLOGICZNYM I KOSMETOLOGICZNYM .....	33
Aleksandra Dagmara Michalska	
WPROWADZENIE.....	33
MATERIAŁ I METODY BADAWCZE.....	33
OBRAZ KLINICZNY I OBJAWY .....	34
LECZENIE I PIELĘGNACJA .....	37
Leczenie .....	37
Pielęgnacja .....	39
PODSUMOWANIE.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40
5. SUPLEMENTY I SUBSTANCJE POCHODZENIA NATURALNEGO WSPOMAGAJĄCE ZAPOBIEGANIE I LECZENIE INFЕКCJI GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH.....	43
Arkadiusz Bociek	
WPROWADZENIE.....	43
PRZEGLĄD LITERATURY .....	44
Cynk .....	44
Witamina C .....	45
Witamina D.....	45
Witamina A .....	46
Probiotyki, immunostymulanty i nieswoiste szczepionki bakteryjne .....	46
Preparaty zawierające <i>Pelargonium sidoides</i> (pelargonię afrykańską).....	47
Czosnek .....	47
Miód.....	48
Preparaty zawierające <i>Echinacea</i> (jeżówkę).....	48
Tradycyjne zioła chińskie .....	48
Leki homeopatyczne .....	49
Inne metody.....	49
PODSUMOWANIE.....	50
BIBLIOGRAFIA.....	50

6. UZUPEŁNIAJĄCE METODY LECZENIA ZESPOŁU JELITA DRAŻLIWEGO ..... 53

Martyna Bociek

WPROWADZENIE .....	53
PRZEGLĄD LITERATURY .....	54
Dieta low-FODMAP i terapia ziołami .....	54
Psychoterapia (hipnoterapia, trening relaksacyjny, metoda psychoterapii afektywnej) .....	55
Aktywność fizyczna (joga) .....	56
Zabiegi zewnętrznego stymulowania ciała (elektroakupunktura i moksycucja, mikropalpacja) .....	57
PODSUMOWANIE.....	58
BIBLIOGRAFIA.....	59



# Wstęp

Oddajemy w ręce Czytelników kolejny, już dziesiąty tom poświęcony wybranym problemom nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Publikacja ma charakter wielowątkowy i składa się z sześciu rozdziałów. Jest efektem współpracy badaczy z różnych krajowych jednostek naukowych – teoretyków i praktyków.

Tom otwiera rozdział pt. *Manewr Kristellera – XIX-wieczny relikw w współczesnej praktyce położniczej* opracowany przez Adę Bielejewską. Opisany po raz pierwszy w 1867 roku manewr Kristellera, polegający na ucisku (manualnym lub za pomocą pasa) na dno macicy podczas drugiego okresu porodu, choć wciąż stosowany, wzbudza liczne kontrowersje. Jest on powiązany w wieloma powikłaniami, brakuje też jednoznacznych dowodów dotyczących jego bezpieczeństwa. Praca ma na celu przybliżenie owego zabiegu położniczego, z wyszczególnieniem naukowych doniesień dotyczących jego możliwych konsekwencji zarówno dla matki, jak i dziecka.

Rozdział drugi pt. *Okrelizumab w leczeniu stwardnienia rozsianego* przygotowała Kamila Bołtuć. Stwardnienie rozsiane (MS) to zapalna autoimmunologiczna choroba ośrodkowego układu nerwowego. Występuje w czterech postaciach, z których najczęstszą jest postać rzutowo-remisyjna (RRMS). Choroba objawia się u młodych dorosłych i występuje w postaci rzutów. Pomimo dostępnych wielu terapii, wciąż nie istnieje lek, który całkowicie zahamowałby rozwój choroby. Okrelizumab jest jedynym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym limfocyty B i spowalniającym rozwój dwóch postaci MS. Z tego powodu jego wprowadzenie na rynek uważane jest za przełom w leczeniu MS. Celem pracy jest omówienie możliwości leczenia stwardnienia rozsianego postaci rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej lekiem okrelizumab, który uzyskał zezwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków i stanowi nową opcję terapeutyczną do walki z MS dla wielu pacjentów.

Robert Dziugiel to autor rozdziału trzeciego pt. *Ketamina w walce z depresją, czyli stary anestetyk w nowej odsłonie*. Z roku na rok przybywa osób chorujących na zaburzenia depresyjne. Rośnie również potrzeba opracowania skuteczniejszych antydepresantów. Większość obecnie stosowanych leków potrzebuje długiego czasu do rozpoczęcia działania. Istnieją również postaci depresji odpornej na leczenie aktualnie dostępnymi lekami. Rozwiązaniem tych problemów wydaje się być dobrze znana w anestezjologii ketamina. W niewielkich dawkach zmniejsza ona nasilenie depresji, myśli samobójczych i co ważne działa w krótkim czasie. Nowa odsłona tego leku rozwija opcje terapeutyczne oraz daje nadzieję dla cierpiących pacjentów.

Aleksandra Dagmara Michalska to autorka rozdziału czwartego pt. *Atopowe zapalenie skóry w ujęciu dermatologicznym i kosmetologicznym*. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry nie została całkowicie poznana. Główne przyczyny występowania i czynniki nasilające to: cechy skóry atopowej, zjawiska immunologiczne, czynniki genetyczne oraz neuro- i psychogenne oraz alergen. Wpływ na wzrost zachorowań ma postępujące



skażenie środowiska. Ze względu na nawrotowy i przewlekły przebieg, zaleca się leczenie ogólne oraz miejscowe i odpowiednią pielęgnację skóry zmienionej chorobowo. Terapia skóry wymaga stałej kontroli objawów chorobowych, zapewnienia pacjentom dobrej jakości życia oraz uniemożliwia zaostrzenia choroby. Celem pracy jest przedstawienie etiopatogenezy atopowego zapalenia skóry: najważniejszych czynników predysponujących oraz czynników egzogennych, wpływających na rozwój choroby, aktualnych metod oraz środków wykorzystywanych w leczeniu i pielęgnacji tej alergicznej choroby przewlekłej.

Rozdział piąty pt. *Suplementy i substancje pochodzenia naturalnego wspomagające zapobieganie i leczenie infekcji górnych dróg oddechowych* przygotował Arkadiusz Bociek. Suplementy diety oraz preparaty pochodzenia naturalnego mogą korzystnie wpływać na leczenie oraz zapobieganie infekcji układu oddechowego. Celem pracy jest podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących skuteczności tych substancji. Za substancje istotnie poprawiające przebieg choroby uznano: cynk, witaminę C, probiotyki, immunostymulanty bakteryjne, preparaty zawierające *Pelargonium sidoides*, czosnek oraz w leczeniu objawowym – miód. Wysoką skuteczność prewencyjną obserwowano także dla fizycznych środków ochrony.

Tom zamyka rozdział szósty pt. *Uzupełniające metody leczenia zespołu jelita drażliwego* autorstwa Martyny Bociek. Zmiany w sposobie żywienia, stosowanie preparatów ziołowych, psychoterapia, aktywność fizyczna w postaci praktyki jogi oraz elektroakupunktura i moksycucja wykazują pozytywne działanie na przebieg zespołu jelita drażliwego. Pacjenci dotknięci tym schorzeniem ze względu na występowanie objawów gastroenterologicznych są narażeni na przewlekły stres, a negatywne emocje wpływają na wzmożone występowanie uporczywych objawów choroby. Celem pracy uczyniono dokonanie przeglądu badań wykazujących korzyści ze stosowania metod dodatkowych we wspomaganiu leczenia zespołu jelita drażliwego.

Intencją niniejszego wydania jest wyeksponowanie aktualnych problemów nauk medycznych oraz nauk o zdrowiu, w tym zwrócenie uwagi na najnowsze rozwiązania z pogranicza nauk, ale też obszary wymagające dalszych opracowań naukowych.

*Klaudia Pujer i Zespół Autorски*

# 1. MANEWR KRISTELLERA – XIX-WIECZNY RELIKT WE WSPÓŁCZESNEJ PRAKTYCE POŁOŻNICZEJ

*Ada Bielejewska*

## Streszczenie

Opisany po raz pierwszy w 1867 roku manewr Kristellera, polegający na ucisku (manualnym lub za pomocą pasa) na dno macicy podczas drugiego okresu porodu, choć wciąż stosowany, wzbudza liczne kontrowersje. Jest on powiązany w wieloma powikłaniami, brakuje też jednoznacznych dowodów na temat jego bezpieczeństwa. Niniejsza praca ma na celu przybliżenie owego zabiegu położniczego, z wyszczególnieniem naukowych doniesień dotyczących jego możliwych konsekwencji zarówno dla matki, jak i dziecka.

Słowa kluczowe: manewr Kristellera, poród, powikłania.

## Wprowadzenie

Manewr (zabieg, rękoczyn) Kristellera jest zabiegiem położniczym, wykonywanym podczas drugiego okresu porodu (trwającego od momentu całkowitego rozwarcia szyjki macicy do chwili urodzenia noworodka [1, s. 386]) celem wspomagania porodu fizjologicznego, skrócenia czasu trwania jego drugiego okresu oraz zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia porodu zabiegowego [2, s. 60–67]. Polega on na zastosowaniu ucisku na dno macicy (ręcznie lub przy użyciu nadmuchiwanego pasa) przez prowadzącego poród, co zwiększa ciśnienie wewnątrzmaciczne, zwiększając tym samym skuteczność skurczów macicy i tłoczni brzusznej podczas parcia [3, s. 79–82]. Celem niniejszej pracy jest przybliżenie techniki wykonania tego rękoczynu oraz opisanie jego możliwych powikłań – zarówno u matki, jak i u dziecka.

## Technika wykonania

W 1867 roku pruski ginekolog-położnik – Samuel Kristeller opublikował wyniki swoich badań nad zastosowaniem rękoczynu zewnętrznego (nazwanego później jego nazwiskiem) stosowanego w przypadku słabej czynności skurczowej mięśnia macicy i tłoczni brzusznej lub braku postępu porodu i konieczności skrócenia czasu jego trwania. Stojąc z boku ułożonej na wznak rodzącej, osoba wykonująca ów zabieg położyć miała obie dłonie na brzuchu ciężarnej w taki sposób, by brzegi małych palców skierowane były ku miednicy, kciuki znajdowały się na przedniej powierzchni, a dłonie obejmowały dno lub brzegi macicy ustawionej w osi kanału rodnego. Po przezskórnym masażu macicy, podczas jej skurczu, należało wywierać stopniowo zwiększający się nacisk na dno macicy skierowany ku dołowi, trwający 5–8 sekund. W razie potrzeby, ucisk

należało powtarzać 10–40 razy, zachowując przerwę 1–3 minuty po każdym uciśnięciu oraz 10–15 min po 10–15 uciśnięciach [4, s. 297–300].

W chwili obecnej, zabieg ten – choć powszechnie stosowany – wykonywany jest na różne sposoby [2, s. 60–67]. Lekarz ginekolog-położnik układa obie dłonie, przedramiona lub łokcie na dnie macicy rodzącej, pod kątem 30–45° do jej kręgosłupa. Rekomendowany jest stały, mocny nacisk skierowany podłużnie ku miednicy [5, s. 123–127], wykonany podczas skurczu, trwający kilka-kilkanaście sekund, możliwy do powtórzenia po upływie kilku minut [3, s. 79–82]. Alternatywą dla rękoczynu jest ułożenie na dnie macicy nadmuchiwanego pasa (ang. *inflatableobstetricbelt*), który podczas każdego skurczu napełnia się powietrzem, wywierając na ciężarną macicę nacisk [2, s. 60–67]. Pasy mogą skrócić czas trwania drugiego okresu porodu [6, s. 951], nie ma jednak dowodów, by w istotny sposób wpływały na okołoporodowy stan noworodka [6, s. 951] lub częstość przeprowadzania porodów zabiegowych [7, s. 1280–1286].

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie rękoczynu Kristellera z 2016 roku głosi, że zabieg ten, poprzedzony oceną sytuacji położniczej, wykonany może być jedynie w przypadku spełnienia następujących warunków: pełne rozwarcie zewnętrznego ujścia szyjki macicy, miednica mniejsza i kanał rodny o prawidłowej budowie, obecność pękniętego pęcherza płodowego, główka płodu ustalona w płaszczyźnie wchodu lub niżej, płód eutroficzny, brak czynników ryzyka dystocji barkowej. Gdy manewr nie przynosi efektu (brak postępowania główki w kanale rodnym), zalecana jest powtórna analiza sytuacji klinicznej oraz rozważenie innego postępowania [3, s. 79–82].

Manewr analogiczny do chwytu Kristellera wykonywany jest przy niemalże każdym cięciu cesarskim podczas wytaczania główki lub miednicy oraz barków płodu [3, s. 79–82]. Zbadano, iż zastosowanie nacisku na dno macicy podczas cięcia cesarskiego obniża średni czas skurczowego przepływu krwi przez aortę, rzut sera, ciśnienie tętnicze krwi oraz tętno w porównaniu do wartości zmierzonych bezpośrednio po nacięciu macicy. Zaobserwowane zmiany hemodynamiczne mogą jednak nie mieć znaczenia klinicznego [8, s. 434–438]. Zabieg ten powoduje także wzrost ciśnienia śródgałkowego u matki, niezależnie od rodzaju znieczulenia (ogólne czy miejscowe) użytego do przeprowadzenia cięcia cesarskiego [9, s. 708–711].

## **Kontrowersje**

Manewr Kristellera ma zarówno swoich zdecydowanych przeciwników, jak i zwolenników. Jest powszechnie uważany za zabieg kontrowersyjny, gdyż brakuje rzetelnych i jednoznacznych dowodów świadczących o jego szkodach lub korzyściach dla matki lub płodu [2, s. 60–67]. Wśród powikłań zabiegu wymienia się m.in.: pęknięcie macicy, poważne uszkodzenia i ból okolicy kroczka, dyspareunie (bolesne stosunki płciowe), porodowe zatrzymanie moczu, uszkodzenia żeber u matki, a także różnego typu zaburzenia u płodu [5, s. 123–127]. Jego skuteczność w kwestii skracania drugiego okresu

porodu również nie jest pewna, gdyż niektóre badania twierdzą, że jego czas trwania pozostaje taki sam [10, s. 320–324], według innych jest on krótszy, niż w przypadku jego niezastosowania [6, s. 951]. Z braku wiarygodnych statystyk nie jest wiadomo, jak często manewr ten wykorzystywany jest w Polsce [3, s. 79–82].

### *Manewr Kristellera a pęknięcie macicy*

Pęknięcie macicy jest zdarzeniem rzadkim (średnia częstość występowania 0,09%), lecz mogącym mieć bardzo poważne konsekwencje. Udowodniono, iż zdarzenie to powoduje zwiększone ryzyko śmierci noworodka w okresie okołoporodowym [11, s. 1208–1214]. Pęknięcie macicy może również skutkować śmiercią matki, np. w wyniku zatoru płynem owodniowym [12, s. 785–788]. Jako jego najczęstszy czynnik ryzyka wymienia się poprzednie zabiegi na macicy (zwłaszcza cięcie cesarskie) [11, s. 1208–1214; 13, s. 309–313]. Sturzenegger i wsp. w swoim badaniu z 2017 roku stwierdzili, że jednym z istotnych czynników ryzyka pęknięcia macicy w przypadku kobiet, które nie przeszły wcześniej operacji macicy, obok wieku matki  $\geq 40$  lat oraz nieprawidłowego umiejscowienia łożyska, jest zastosowanie rękoczynu Kristellera. Dodatkowo, wskazania do jego zastosowania (takie jak przedłużający się drugi okres porodu), są same w sobie czynnikiem ryzyka pęknięcia macicy. U kobiet z wcześniej nieuszkodzoną macicą, u których zastosowano manewr Kristellera, ryzyko pęknięcia macicy zwiększa się pięciokrotnie. Jednakże pęknięcie macicy zaobserwowano tylko u wieloródek [11, s. 1208–1214].

Opublikowano przypadek 29-letniej kobiety w 34. tygodniu ciąży przyjętej do szpitala w celu indukcji porodu z powodu uogólnionego obrzęku płodu. Ponieważ współistniała dystocja barkowa, w trakcie trwania porodu wykonano zabieg Kristellera, w wyniku czego urodził się ważący 4000 g martwy płód. Zaobserwowano utrzymujący się krwotok poporodowy, pilna laparoscopia wykazała krwiak lewego więzadła szerokiego w wieloma punktami krwawienia. Autorzy opisu przypadku postulują, iż główną przyczyną pęknięcia macicy było zastosowanie manewru Kristellera. Co więcej, pęknięcie macicy powinno być brane pod uwagę, gdy ciężarna, u której wykonuje się ów manewr, skarży się na nagły silny ból brzucha [14, s. 170–172]. Opisano także przypadek 30-letniej wieloródki ze spontanicznym porodem w 37. tygodniu ciąży, u której zastosowano w drugim okresie porodu manewr Kristellera z powodu jej wyczerpania i niezdolności do parcia. Około 8 godzin po porodzie u pacjentki zaobserwowano hipotensję ortostatyczną oraz spadek wartości hemoglobiny do 6,5 g/dl (przy przyjęciu 10,7 g/dl), a po 24 godzinach – dalszy spadek wartości hemoglobiny do 4,9 g/dl. Nie zaobserwowano nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych przez pochwę. Po 32 godzinach od porodu wykonano ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, ujawniając dużo wolnego płynu. Następnie wykonano pilną laparotomię, w której wykryto pęknięcie błony surowiczej macicy i zewnętrznej 1/3 grubości ściany macicy, a także krwiak lewego więza-

dła szerokiego. Wśród czynników ryzyka pęknięcia macicy wskazano wykonanie manewru Kristellera, jak i wielorództwo [15, s. 7966].

### *Manewr Kristellera a uszkodzenia okolicy krocza*

W badaniu Matsuo i wsp. przeanalizowano 661 porodów, wśród których w 39 przypadkach zastosowano manewr Kristellera. Zanotowano, iż chwyt ten zwiększa częstość nacinania krocza (76,9% przy wykonaniu manewru vs. 44,9%, gdy manewru nie wykonywano,  $P < 0,001$ ) oraz porodów zabiegowych z użyciem wyciągacza próżniowego (41.0 vs. 3,8%,  $P < 0,001$ ), a także ryzyko poważnego (III lub IV stopnia) pęknięcia krocza podczas porodu (28.1 vs. 4,8%; OR 2,71, 95% CI 1,03-7,15,  $P = 0,045$ ). W przypadku zastosowania zarówno manewru Kristellera, jak i nacięcia krocza lub próżności, ryzyko poważnego pęknięcia krocza wzrastało synergistycznie [16, s.781–786]. Jednakże w opublikowanym później komentarzu do badania autorzy zauważają, że badanie Matsuo i wsp. nie zawierało wszystkich danych (wskazania do manewru Kristellera, jego czas trwania i liczba powtórzeń, prezentacja płodu) potrzebnych do zrozumienia istoty problemu i jednoznacznej interpretacji uzyskanych wyników [17, s. 579–580].

W badaniu przeprowadzonym przez Zetterström i wsp. przeanalizowano 845 porodów, wśród których u 6% kobiet doszło do pęknięcia zwieracza odbytu. Pośród wyłoniionych czynników ryzyka, oprócz m.in. pierworództwa, ciąży przenoszonej, czy nacięcia krocza w linii środkowej, znalazł się manewr Kristellera (OR 4.6, 95% CI 2.3-7.9). Pacjentki, u których doszło do pęknięcia zwieracza odbytu, w późniejszym okresie cierpiały na nietrzymanie stolca i gazów, w większości przypadków o łagodnym nasileniu [18, s. 21–28]. Wpływ tego zabiegu na pęknięcie zwieracza odbytu potwierdzają też inne badania [19, s. 767–772]. Jednakże z badania Sartore i wsp. wynika, że zastosowanie manewru Kristellera wprawdzie zwiększa częstość występowania dyspareunii, bólu krocza oraz nacięcia krocza w linii środkowo-bocznej, lecz nie wpływa ono na częstość występowania nietrzymania moczu lub stolca, obniżenie siły mięśni dna macicy lub zaburzeń statyki narządu rodnego [20, s. 1135–1139].

### *Manewr Kristellera a złamanie żeber*

Opisano przypadek 29-letniej kobiety przyjętej na szpitalny oddział ratunkowy z powodu nasilającego się od chwili porodu (15 dni wcześniej) bólu w klatce piersiowej. Pacjentka twierdziła, że podczas porodu personel szpitala naciskał na jej klatkę piersiową celem ułatwienia porodu (prawdopodobnie wykonano manewr Kristellera). W badaniu fizykalnym zaobserwowano obustronną tkliwość w dolnej części klatki piersiowej, a także w prawym nadbrzuszu. W badaniu RTG klatki piersiowej wykryto złamania 8. i 9. prawego żebra, żeber 9–11 po stronie lewej, a także niewielki krwiak prawej opłucnej [21, s. 8950].

Inny opublikowany przypadek dotyczył 34-letniej pierworódki przyjętej do szpitala

z powodu porodu spontanicznego. Podczas drugiego okresu porodu dwukrotnie wykonano manewr Kristellera (opis przypadku nie podaje żadnych wskazań dla zastosowania tego zabiegu u pacjentki). Po porodzie kobieta skarżyła się na ból klatki piersiowej, założono jednak, iż u jego podstawy leży zmęczenie mięśni związane z parciem. W dziwiącym dniu po porodzie odbyła się konsultacja ortopedyczna, wykonano zdjęcie RTG, które ujawniło złamanie prawego 7. i 8. żebra oraz żebra 8. lewego. Należy pamiętać, że wywierany na dno macicy nacisk ma być skierowany ku osi macicy, a nacisku bezpośrednio na klatkę piersiową powinno się unikać. Autorzy opisu przypadku sugerują, by wykonywać RTG klatki piersiowej u każdej pacjentki skarżącej się na ból klatki piersiowej po przebyciu manewru Kristellera [22, s. 2062].

Publikowane są jedynie informacje na temat nielicznych przypadków urazów klatki piersiowej w następstwie rękoczynów położniczych wykonanych podczas porodów, takich jak manewr Kristellera lub manewr Valsalvy. Prawdopodobnie spowodowane jest to możliwymi konsekwencjami ze strony prawnej, gdyż zdarzenie takie może być traktowane jako błąd medyczny [21, s. 8950].

### *Manewr Kristellera a wypadanie macicy*

28-letnia mieszkanka Nigerii została przywieziona do szpitala miejskiego po tym, jak podczas pierwszego okresu porodu w szpitalu rejonowym wykonano u niej manewr Kristellera, co – zdaniem pracującego tam personelu – miało przyspieszyć poród. Zaraz po zabiegu zaczęła odczuwać potrzebę parcia, a także zauważyła wystającą z pochwy mięsistą masę, której nigdy wcześniej nie widziała. Badanie fizykalne ujawniło wypadanie szyjki macicy, która była obrzęknięta i pokryta grubą warstwą lekko podbarwionej krwią wydzieliny. Płód nie mieścił się w ujściu zewnętrznym szyjki macicy (rozwartym na 3 cm), zatem ciążę rozwiązano poprzez cięcie cesarskie. Próba umieszczenia szyjki macicy w jej prawidłowym położeniu nie powiodła się. Autorzy opisu przypadku wnioskują, że wypadnięcie macicy było skutkiem manewru Kristellera wykonanego w pierwszym okresie porodu, co – według ich badania – nie było wcześniej opisywane [23, s. 194–196].

### *Manewr Kristellera a zmiany u noworodka*

Przebadano 197 rodzących kobiet (wszystkie między 37. a 42. tygodniem ciąży pojedynczej, w położeniu główkowym), które losowo przydzielono do grupy z lub bez wykonywanego manewru Kristellera. Porównywano parametry, takie jak: wartości pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, BE u noworodka (krew na gazometrię pobrana z tętnicy pępowinowej), liczba porodów zabiegowych, śmiertelność wśród matek i noworodków, urazy noworodków oraz przyjęcia dzieci na oddziały intensywnej terapii noworodków. Istotne różnice zanotowano w przypadku średniej pO<sub>2</sub> (niższe w grupie z wykonanym manew-

rem Kristellera) oraz średniej pCO<sub>2</sub> (wyższe w grupie z wykonanym manewrem Kristellera), choć wartości tych parametrów wciąż pozostawały w zakresie właściwych im wartości referencyjnych [11, s. 1208–1214].

W 2016 roku Furrer i wsp. przeanalizowali 9743 porodów (wszystkie o czasie, tj. między 37. a 42. tygodniem ciąży, z ciąż pojedynczych, w położeniu główkowym), badając wpływ manewru Kristellera na stan matki i dziecka zarówno w przypadku porodów spontanicznych, jak i zabiegowych. Odnotowano, że w obu przypadkach manewr ten zwiększa ryzyko wystąpienia dystocji barkowej (dla porodu spontanicznego OR 2,44, CI 95% 1.23-4,84; dla porodu zabiegowego OR 6.88, CI 95% 3.50-13.53), a także częstość występowania kwasicy u noworodka (pH krwi z tętnicy pępowinowej poniżej 7,2) – odpowiednio OR 3.18, CI 95% 2.64-3.82 oraz OR 1.59, CI 95% 1.17-2.16. Manewr Kristellera zastosowany podczas porodu spontanicznego zwiększał również ryzyko otrzymania < 7 punktów w skali Apgar w piątej (OR 2.19, CI 95% 1.04-4.6) oraz dziesiątej minucie życia (OR 3.04, CI 95% 1.17-7.88), a także pęknięcia odbytu u matki (OR 46.25, CI 95% 11.78-181.6) [18, s. 767–772].

## Podsumowanie

Wciąż nie jest jasne, czy stosowanie manewru Kristellera jest bezpieczne. Istnieje duża potrzeba przeprowadzenia wielośrodkowych badań na dużej populacji dotyczących możliwych skutków jego stosowania zarówno u matek, jak i u płodu. Zabiegu tego nie można jednak demonizować – należy pamiętać, iż w wielu krajach rozwijających się cięcie cesarskie czy porody zabiegowe mogą być trudno dostępne, a manewr ten jest często jedyną możliwą opcją pozwalającą na uratowanie życia matki i dziecka. Trzeba pamiętać, by edukować ginekologów-położników nie tylko w zakresie tego, jak poprawnie wykonywać manewr Kristellera, ale także jakie mogą być jego konsekwencje, jak je diagnozować i leczyć.

## Bibliografia

- [1] Ropacka-Lesiak M., Bręborowicz G.H., *Poród prawidłowy* [w:] Bręborowicz G.H. (red.), *Położnictwo i Ginekologia*, T. 1, PZWL, Warszawa 2015.
- [2] Hofmeyr G.J., Vogel JP., Cuthbert A., Singata M., *Fundal Pressure During the Second Stage of Labour*, „Cochrane Database of Systematic Reviews” 2017, no. 3.
- [3] Wielgoś M., Radowicki S., Celewicz Z., Dębski R., Leszczyńska-Gorzela B., Pietrzak B., Szymanowski K., *Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie rękoczynu Kristellera*, „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna” 2016, nr 1.
- [4] Waszyński E., *Zabieg Kristellera – Expressio Fetus, jego geneza i współczesne zastosowanie*, „Ginekologia Polska” 2008, nr 4.

- [5] Hsieh C.H., *To Push or Not to Push? Reflections on the Uterine Fundal Pressure Application in the Second Stage of Labor*, “Hu Li Za Zhi The Journal of Nursing” 2016, no. 4.
- [6] Kang J.H., Lee G.H., Park Y.B., Jun H.S., Lee K.J., Hahn W.B. et al., *The Efficacy and Safety of Inflatable Obstetric Belts for Management of the Second Stage of Labor*, “Journal of Korean Medical Science” 2009. no. 5.
- [7] Cox J., Cotzias C.S., Siakpere O., Osuagwu F.I., Holmes E.P., Paterson-Brown S., *Does an Inflatable Obstetric Belt Facilitate Spontaneous Vaginal Delivery in Nulliparae with Epidural Analgesia?*, “British Journal of Obstetrics and Gynaecology” 1999, no. 12.
- [8] Kim T.Y., Ryu D.H., *The Effect of Fundal Pressure at Caesarean Section On Maternal Haemodynamics*, “Anaesthesia” 2006, nr 5.
- [9] Kurtay A., Ozayar E., Gulec H., Yildiz G., Turkyilmaz E., Yildiz Z. et al., *Effect of Uterine Fundal Pressure on Maternal Intraocular Pressure in Cesarean Delivery*, “Journal of Glaucoma” 2017, no. 8.
- [10] Api O., Emeksiz Balcin M., Ugurel V., Api M., Turan C., Unal O., *The Effect of Uterine Fundal Pressure on the Duration of the Second Stage of Labor: A Randomized Controlled Trial*, “Actaobstetricia et gynecologica Scandinavica” 2009, no. 3.
- [11] Kaczmarczyk M., Sparén P., Terry P., Cnattingius S., *Risk Factors For Uterine Rupture and Neonatal Consequences of Uterine Rupture: A Population-Based Study of Successive Pregnancies in Sweden*, “BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology” 2007, no. 10.
- [12] Hasegawa J., Sekizawa A., Ishiwata I., Ikeda T., Kinoshita K., *Uterine Rupture After the Uterine Fundal Pressure Maneuver*, “Journal of Perinatal Medicine” 2015, no. 6.
- [13] Sturzenegger K., Schäffer L., Zimmermann R., Haslinger C., *Risk factors of Uterine Rupture with a Special Interest to Uterine Fundal Pressure*, “Journal of Perinatal Medicine” 2017, no. 3.
- [14] Wei S.C., Chen C.P., *Uterine Rupture due to Traumatic Assisted Fundal Pressure*, “Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology” 2006, no. 2.
- [15] Kurdoglu M., Kulusari A., Yildizhan R., Adali E., Sahin H.G., *Delayed Diagnosis of an Atypical Rupture of an Unscarred Uterus Due To Assisted Fundal Pressure: A Case Report*, “Cases Journal” 2009, no. 1.
- [16] Matsuo K., Shiki Y., Yamasaki M., Shimoya K., *Use of Uterine Fundal Pressure Maneuver at Vaginal Delivery and Risk of Severe Perineal Laceration*, “Archives of Gynecology and Obstetrics” 2009, no. 5.
- [17] Hoogsteder P.H.J., Pijnenborg J.M.A., *Use of Uterine Fundal Pressure Maneuver at Vaginal Delivery And Risk Of Severe Perineal Laceration*, “Archives of Gynecology and Obstetrics” 2010, no. 3.
- [18] Zetterström J., López A., Anzén B., Norman M., Holmström B., Mellgren A., *Anal Sphincter Tears at Vaginal Delivery: Risk Factors and Clinical Outcome of Primary Repair*, “Obstetrics and Gynecology” 1999, no. 1.
- [19] Furrer R., Schäffer L., Kimmich N., Zimmermann R., Haslinger C., *Maternal and Fetal Outcomes After Uterine Fundal Pressure in Spontaneous and Assisted Vaginal Deliveries*, “Journal of Perinatal Medicine” 2016, no. 7



- [20] Sartore A., De Seta F., Maso G., Ricci G., Alberico S., Borelli M., Guaschino S., *The Effects of Uterine Fundal Pressure (Kristeller Maneuver) on Pelvic Floor Function After Vaginal Delivery*, "Archives of Gynecology and Obstetrics" 2012, no. 5.
- [21] Kouritas V.K., Baloyiannis I., Desimonas N., Daponte A., Kouvaraki M., Hatzitheofilou K., *Rib Fractures with Hemothorax After Labor: A Case Report*, "Cases Journal" 2009, no. 2.
- [22] Matsubara S., Mita F., Kikkawa I., Suzuki M., *Maternal rib fracture after manual uterine fundal pressure*, "Rural Remote Health" 2012, no. 12.
- [23] Tukur J., Omale A.O., Abdullahi H., Datti Z., *Uterine Prolapse Following Fundal Pressure in the First Stage of Labour: A Case Report*, "Annals of African Medicine" 2007, no. 6.

*Autor*  
*Ada Bielejewska*  
*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*  
*Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu*

## 2. OKRELIZUMAB W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

*Kamila Böttuc*

### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (MS) to zapalna autoimmunologiczna choroba ośrodkowego układu nerwowego. Występuje w czterech postaciach, z których najczęstszą jest postać rzutowo-remisyjna (RRMS). Choroba objawia się u młodych dorosłych i występuje w postaci rzutów. Pomimo dostępnych wielu terapii, wciąż nie istnieje lek, który całkowicie zahamowałby rozwój choroby. Okrelizumab jest jedynym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym limfocyty B i spowalniającym rozwój dwóch postaci MS. Z tego powodu jego wprowadzenie na rynek uważane jest za przełom w leczeniu MS.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, leczenie, okrelizumab.

### Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (MS, *Multiple sclerosis*) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powodującą uszkodzenie neuronów i mieliny. Dochodzi do demielinizacji, a tym samym do utraty neuronów zarówno w mózgu, jak i w rdzeniu kręgowym [1, s. 159–75; 2, s. 320; 3, s. 1131–9]. Choruje na nią około 2,5 miliona osób na świecie [1, s. 159–75; 4, s. 545–58]. Najwięcej przypadków osób chorych na MS (>100 przypadków na 100 tys. mieszkańców) odnotowano w Ameryce Północnej, Europie Środkowej i krajach skandynawskich (Szwecji, Norwegii, Danii) [5, s. 1622–36].

Pomimo istnienia wielu zidentyfikowanych czynników ryzyka MS (zarówno genetycznych, jak i środowiskowych), nie udało się jednoznacznie określić bezpośredniej przyczyny choroby. Podkreśla się częstsze występowanie MS u bliźniąt jednojajowych, u osób posiadających gen HLA-DRB1 na chromosomie 6, z niedoborem witaminy D, narażonych na silny stres, po przebytej chorobie wirusowej, a także u osób otyłych i przewlekle palących wyroby tytoniowe [1, s. 159–75; 5, s. 1622–36].

Celem pracy jest omówienie możliwości leczenia stwardnienia rozsianego postaci rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej lekiem okrelizumab, który uzyskał zezwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków i stanowi nową opcję terapeutyczną do walki z MS dla wielu pacjentów.

### Patomechanizm i postaci stwardnienia rozsianego

Stwardnienie rozsiane jest chorobą autoimmunologiczną mediowaną przez limfocyty T CD4+. Rozpoznają one mielinę jako obcą substancję, co powoduje skierowanie przeciwko niej odpowiedzi immunologicznej, a tym samym angaż układu odpornościowego

za pośrednictwem komórek, cytokin i przeciwciał. Dochodzi również do uszkodzenia bariery krew-mózg, co dodatkowo nasila obrzęk, aktywuje makrofagi i wzmacnia działanie cytokin i enzymów niszczących tkankę nerwową. Skutkuje to demielinizacją (uszkodzeniem i rozpadem osłonek mielinowych w ośrodkowym układzie nerwowym) i wtórnym przerostem astrogleju, a w konsekwencji uszkodzeniem aksonów. Kolejne rzuty choroby doprowadzają do coraz mniej skutecznej remielinizacji i promują powstawanie wokół aksonów plak – zmian charakterystycznych dla MS. W miarę postępu choroby ogniska uszkodzenia ulegają powiększeniu, co odpowiada za zanik ośrodkowego układu neurologicznego i nieodwracalny deficyt neurologiczny [1, s. 159–75].

Występują cztery główne postaci MS. Najczęściej występuje postać rzutowo-remisyjna (RRMS, *Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*). Dotyka ona głównie kobiety i charakteryzuje się występowaniem na przemian okresów zaostrzeń i remisji, które mogą trwać nawet miesiącami. W patomechanizmie RRMS biorą udział głównie limfocyty T CD4+ i CD8+. Wtórnie postępująca postać MS (SPMS, *Secondary progressive Multiple Sclerosis*) najczęściej występuje po kilkunastu latach od pierwszego rzutu i z tego powodu traktowana jest jako następstwo RRMS. W niej dochodzi do narastającego i nieodwracalnego pogorszenia stanu pacjenta, nawet pomimo występowania krótkich okresów remisji. Postać MS, która występuje bez okresów remisji i z jednakową częstością u kobiet, jak i mężczyzn oraz wiąże się z stopniowym pogorszaniem stanu neurologicznego chorego określana jest jako pierwotnie postępująca (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*). W jej patogenezie dochodzi do zaburzeń w liczebności: komórek mikrogleju, makrofagów, limfocytów T i B, uszkodzeń mitochondriów oraz narasta stres oksydacyjny. Kolejna postać MS – postępująca z rzutami (PRMS, *Progressive Relapsing Multiple Sclerosis*) charakteryzuje się występowaniem już od pierwszego rzutu choroby większym nasileniem objawów i gorszym rokowaniem [1, s. 159–75; 5, s. 1622–36; 6, s. 97–108].

## Objawy i diagnoza

Stwardnienie rozsiane uważane jest za najczęstszą neurologiczną przyczynę niepełnosprawności u młodych dorosłych. Pierwsze objawy choroby występują między 20 a 30 rokiem życia. Różnią się jednak one w zależności od lokalizacji ognisk demielinizacyjnych i czasu trwania choroby. Do najczęstszych objawów MS należą zaburzenia ruchowe, zawroty głowy, oczopląs, pogorszenie widzenia, utrata czucia, niedowład kończyn bądź ich spastyczność, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu i czynności seksualnych, a także depresja i przewlekłe zmęczenie. W pierwszym rzucie najczęściej występują zaburzenia czucia, niedowład oraz problemy z widzeniem i zawroty głowy. Warto podkreślić, że w łagodnej postaci choroby do poważnych zmian neurologicznych może nie dochodzić przez co najmniej 15 lat. Diagnozę stawia się w oparciu o stan kliniczny pacjenta, gdyż nie ma jednoznacznego markera świadczącego o wystąpieniu choroby. Należy u niego wykazać wystąpienie co najmniej dwóch rzutów choroby, w trakcie

których doszło do uszkodzenia co najmniej dwóch obszarów ośrodkowego układu nerwowego. Pomocne bywa również wykonanie rezonansu magnetycznego (MR) głowy i rdzenia, badanie wzrokowych potencjałów wywołanych oraz zbadanie płynu mózgowo-rdzeniowego [1, s. 159–75; 2, s. 320; 7, s. 78; 8, s. 350–6].

### Kryteria McDonalda i diagnostyka różnicowa

Obecnie do rozpoznania MS stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda z 2010 roku. Kryterium rezonansowe wieloogniskowości (DIS, *dissemination in space*) jest spełnione, gdy obecne są co najmniej dwie zmiany w sekwencji T2, w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (podnamiotowo, podkorowo, okołokomorowo oraz w rdzeniu kręgowym). Kryterium rezonansowe wieloczasowości (DIT, *dissemination in time*) jest spełnione, gdy w sekwencji T2 pojawi się nowa zmiana, nieobecna we wcześniejszych badaniach MR. Kolejną sytuacją, w której spełnione jest kryterium DIT jest wystąpienie bezobjawowych zmian, z których tylko część wzmacnia się (zmiany aktywne) po podaniu środka kontrastowego gadolinu. Pozostała część zmian nie ulega wzmocnieniu (zmiany nieaktywne) [9, s. 76–83].

Stwardnienie rozsiane należy różnicować z chorobami o różnych podłożach. Choroby genetyczne, które należy uwzględnić to m.in. choroba Wilsona, leukodystrofia, choroba Fabry’ego, choroby mitochondrialne, ataksja rdzeniowo-mózdkowa, dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera oraz dziedziczna spastyczna paraplegia. Z chorób zakaźnych należy wykluczyć: przewlekłe zapalenie opon, boreliozę, chorobę Whipple’a, brucelozę, kiłę, tropikalną spastyczną paraparezę, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz listeriozę. Należy również brać pod uwagę choroby o podłożu zapalnym, takie jak: choroba Behceta, neurosarkoidoza, zespół Sjögrena, waskulopatia siatkówkowo-ślimakowo-mózgowa (zespół Susaca), miastenia, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego oraz choroby tkanki łącznej m.in. twardzinę układową i toczenia rumieniowatego układowego. Dodatkowo warto wykluczyć: chłoniaka pochodzącego z ośrodkowego układu nerwowego, guzy mózgu zlokalizowane w okolicy otworu wielkiego czaszki, nowotwory rdzenia kręgowego (gwiaździaki i oponiaki), zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych, płaskopodstawie i jamistość rdzenia. Do zróżnicowania powyższych jednostek chorobowych przydatne będą podstawowe badania, takie jak: morfologia krwi, oznaczenie OB, CRP, stężeń elektrolitów, hormonów TSH, fT3 i fT4, transaminaz, mocznika, kreatyniny oraz wykonanie prób wątrobowych. Warto jednak wykonać rozszerzone badanie sprawdzające układ krzepnięcia, sprawdzić obecność specyficznych przeciwciał: przeciwdziałających (ANA), przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA), przeciw tyreoglobulinie (anty-Tg) i przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO) oraz przeciw *Borrelia burgdorferii* [1, s. 159–75; 5, s. 1622–36; 9, s. 76–83].

## Schematy lecznicze

Obecnie nie istnieje lek, który umożliwiłby pacjentom chorującym na MS całkowite wyleczenie. Z tego powodu leczenie MS skupia się na spowolnieniu tempa progresji niepełnosprawności poprzez wydłużenie okresów remisji, zredukowaniu liczby rzutów choroby i osłabieniu ich ciężkości, a także redukcji liczby nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz ich rozległości. Schematy lecznicze mogą różnić się w zależności od postaci MS oraz zaawansowania choroby [1, s. 159–75; 5, s. 1622–36; 7, s. 78; 9, s. 76–83].

Leczenie powinno zostać wdrożone w przypadku pacjenta z rozpoznanym MS, spełniającym kryteria McDonalda, w trakcie aktywnej postaci choroby bądź już po pierwszym jej rzucie w ciągu ostatnich 12 miesięcy i gdzie obraz kliniczny przemawia za ponownym jego wystąpieniem. Jeśli u pacjenta nie wystąpiły objawowe rzuty choroby, to w aktualnym badaniu MR powinno stwierdzić się nowe zmiany w sekwencji T2 bądź zmiany wzmacniające się w tej sekwencji po podaniu środka kontrastującego. Do zmian w schematach leczenia przydatna jest również skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego (skala EDSS, *Expanded Disability Status Scale*). Leczenie może zostać jednak przerwane w sytuacjach, gdy pacjent nie współpracuje z personelem medycznym, nie przyjmuje leków bądź nie zjawia się na wizyty kontrolne. Dodatkowo odstąpienie od leczenia może nastąpić, gdy u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane a niemożliwe jest włączenie innego schematu leczniczego [9, s. 76–83].

Pierwszym lekiem dopuszczonym do leczenia RRMS był podawany podskórnie i domięśniowo interferon  $\beta$ . Stosowany jest on do dnia dzisiejszego, gdyż badania dowiodły, że osłabia aktywność układu immunologicznego oraz zmniejsza częstość rzutów choroby. Jednak nie hamuje progresji MS oraz ma szereg działań niepożądanych, takich jak depresja, wywołuje objawy grypopodobne, miejscowe reakcje skórne i alergiczne oraz powoduje zaburzenia czynnościowe wątroby. Interferon  $\beta$  oraz octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid stosowane są jako leki pierwszej linii terapeutycznej [3, s. 1131–9; 5, s. 1622–36; 7, s. 78; 9, s. 76–83].

Za leki drugiej linii uważa się natalizumab, fingolimod oraz alemtuzumab. Stosowane są wtedy, gdy leki pierwszego rzutu po 12 miesiącach terapii nie wykazują oczekiwanej skuteczności [9, s. 76–83]. Pierwszy z nich – natalizumab jest ludzkim rekombinowanym przeciwciałem przeciwko integrynie  $\alpha 4$ , który hamuje przedostawanie się limfocytów przez barierę krew-mózg. Podawany jest dożylnie co 4 tygodnie [1, s. 159–75]. Pomimo że zmniejsza on ryzyko stałego postępowania niepełnosprawności i wydłuża czas pomiędzy rzutami, wiąże się z wystąpieniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii wywoływanej przez wirusa Johna Cunninghama (JC) u pacjenta posiadającego przeciwciała przeciwko JC w swoim krwiobiegu. Dodatkowo odpowiedzialny jest za szereg innych działań niepożądanych, takich jak: bóle i zawroty głowy, dreszcze i gorączkę, bóle stawów, nudności i wymioty oraz sprzyja zakażeniom dolnych dróg moczowych [1, s. 159–75; 3, s. 1131–9; 5, s. 1622–36; 6, s. 97–108; 7, s. 78; 10,

s. S54–7]. Fingolimolid jest lekiem immunomodulującym, podawanym doustnie i wiążącym się z receptorami na limfocytach T i B oraz na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego [1, s. 159–75].

Jeśli powyżej wymienione schematy terapeutyczne nie są skuteczne i choroba utrzymuje swój agresywny przebieg, wskazane jest zastosowanie terapii trzeciego rzutu [9, s. 76–83]. Do niej zalicza się zmianę leku na mitoksantron bądź przeszczepienie szpiku lub komórek macierzystych [1, s. 159–75; 5, s. 1622–36; 9, s. 76–83]. Mitoksantron jest antybiotykiem antracyklinowym podawanym pacjentowi jako wlew dożylny raz na 3 miesiące. Wskazany jest w postępujących postaciach MS, jednak jego zastosowanie jest ograniczone ze względu na uszkodzenia narządowe. Wykazuje działanie kardiotoksyczne, zaburza czynność wątroby oraz powoduje leukopenię [1, s. 159–75].

## **Rola limfocytów B**

W ostatnich latach badania potwierdziły tezę, że nie tylko limfocyty T są związane z patomechanizmem MS. U pacjentów z RRMS i PRMS zaobserwowano zwiększoną ilość i aktywność komórek B CD20+ związaną m.in. z ich zdolnością do przemieszczania się pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a innymi strukturami układu immunologicznego. Dodatkowo mają one możliwość aktywacji limfocytów T i produkcji cytokin, co jest kolejnym dowodem na ich udział w patogenezie MS. Z tego powodu rozpoczęto badania nad nowymi, skuteczniejszymi lekami hamującymi rozwój MS, których działanie skupione jest na ograniczaniu aktywności i zmniejszaniu liczebności limfocytów B [11, s. 44–52].

## **Okrelizumab – terapeutyczna nadzieja**

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z limfocytym B wykazującym ekspresję antygenu CD20. Antygen występuje głównie na powierzchni limfocytów pre-B, dojrzałych limfocytów B oraz limfocytów B pamięci. Nie występuje zaś na powierzchni limfocytów pro-B, komórek macierzystych i plazmatycznych. Związywanie okrelizumabu z komórkami B skutkuje zmniejszeniem ilości tych limfocytów w ustroju i w konsekwencji wyzwala odpowiedź immunologiczną organizmu [6, s. 97–108; 12, s. 125–6; 13, s. 1–2; 14, s. 221–34].

Okrelizumab jest pierwszym lekiem, który otrzymał zezwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i leczenia MS, dzięki wykazaniu skuteczności w hamowaniu rozwoju postaci rzutowo-remisyjnej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego [13, s. 1–2; 15, s. 259–61; 16, s. 1093–9; 17; 18, s. 1–6]. Pierwszą dawkę 600 mg należy podać w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych po 300 mg zachowując dwutygodniowy odstęp między podaniem leku. Kolejne dawki 600 mg powinny być podawane dożylnie raz na 6 miesięcy [12, s. 125–6].

Skuteczność okrelizumabu w leczeniu RRMS określano w porównaniu do terapii interferonem  $\beta$ -1a w dwóch badaniach klinicznych III fazy – OPERA I i II. Po badaniu oceniono, że w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali okrelizumab rozwój choroby uległ spowolnieniu, wydłużyły się okresy remisji oraz zmniejszyła się ilość zmian aktywnych w sekwencji T2 w badaniu MR w porównaniu do poprzednio wykonywanych badań. Badanie kliniczne III fazy – ORATORIO miało również ocenić skuteczność okrelizumabu i interferonu  $\beta$ -1a, ale u pacjentów z PPMS. Również w ORATORIO okrelizumab wykazał większą skuteczność w terapii. Spowodował zmniejszenie ilości nowych zmian w sekwencji T2 w badaniu MR i zahamowanie powiększania się zmian wcześniej obecnych, a także zmniejszył utratę tkanki nerwowej mózgu, co może mieć wpływ na spowolnienie rozwoju niepełnosprawności [18, s. 1–6].

Najczęstszymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją roztworu. Reakcje związane z infuzją były łagodne lub średniociężkie, głównie dotyczyły pierwszego wlewu i wiązały się z wystąpieniem świądu, wysypki, podrażnienia gardła i zaczerwienienia. W badaniu OPERA I odnotowano tylko jeden przypadek zagrażającego życiu skurczu oskrzeli, pozostałe reakcje nie zagrażały życiu chorego. Dodatkowo, zaobserwowano częstsze występowanie infekcji podczas podawania okrelizumabu w porównaniu do terapii interferonem  $\beta$ -1a bądź placebo [6, s. 97–108; 11, s. 44–52; 14, s. 221–34; 16, s. 1093–9; 18, s. 1–6; 19, s. 1–12; 20, s. 835–41; 21, s. 1163–72].

Przeciwwskazania do podania okrelizumabu dotyczą nadwrażliwości na jakąkolwiek substancję czynną zawartą w tym leku. Dodatkowo uwzględniają trwające aktualnie zakażenie, silne wyniszczenie i osłabienie odporności, a także aktywny proces nowotworowy [22, s. 2–6].

Nie zostały przeprowadzone badania z użyciem okrelizumabu na kobietach ciężarnych. Jednakże w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach wykazano, że leki obniżające ilość limfocytów B powodowały zmniejszenie ilości tych komórek również u młodych osobników. Dodatkowo działały nefrotoksycznie i powodowały tworzenie się pęcherzyków limfatycznych w szpiku. U dzieci kobiet, które przyjmowały w trakcie ciąży inne leki obniżające ilość limfocytów B również zaobserwowano limfocytopenię oraz spadek liczby tych limfocytów. Biorąc to pod uwagę, kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym okrelizumab zalecana jest antykoncepcja w trakcie leczenia tym preparatem, a także do 6 miesięcy po ostatnim wlewie. Kobietom w trakcie terapii okrelizumabem nie wskazane jest karmienie piersią, ze względu na brak potwierdzenia, że okrelizumab, jak i jego metabolity nie dostają się do mleka matki [6, s. 97–108; 16, s. 1093–9; 20, s. 835–41].

## Podsumowanie

Stwardnienie rozsiane to przewlekła, zapalna choroba, która objawia się u młodych dorosłych. W znacznym stopniu może ograniczyć sprawność pacjenta i utrudnić jego

codzienne funkcjonowanie. Wyróżnia się cztery główne postacie MS. Choroba najczęściej występuje w postaci rzutów, jednak prezentowane objawy oraz ciężkość i czas trwania rzutów są zmienne w zależności od jej postaci. Do zdiagnozowania konieczne jest spełnienie kryteriów McDonald'a oraz wykazanie typowych zmian dla MS w MR. Przydatna również może być ocena płynu mózgowo-rdzeniowego oraz wykonanie badania wzrokowych potencjałów wywołanych. Pomimo wielu lat badań, dokładna patogeneza MS wciąż nie została w pełni poznana, przez co nie ma skutecznej metody, która umożliwiłaby pacjentom pełne wyleczenie. Lekami pierwszej linii w terapii MS są: interferon  $\beta$ , octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid. Jeśli terapia nie przynosi oczekiwanych efektów, przechodzi się na leki o silniejszym działaniu – m.in. natalizumab, fingolimolid, alemtuzumab bądź mitoksantron. W ostatnich latach badania dowiodły, że okrelizumab, czyli rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD20 na powierzchni limfocytów B, wykazuje skuteczność w leczeniu dwóch form MS – postaci rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej. Daje to nadzieję pacjentom na wydłużenie okresów remisji i poprawę jakości życia.

## Bibliografia

- [1] Files D.K., Jausurawong T., Katrajian R., Danoff R., *Multiple Sclerosis*, “Primary Care: Clinics in Office Practice” 2015, no. 42(2), s. 159–75.
- [2] Solaro C., Trabucco E., Messmer Uccelli M., *Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment*, “Current Neurology and Neuroscience Reports”, 2013, no. 13(1), s. 320.
- [3] Menge T., Dubey D., Warnke C., Hartung H., Stüve O., *Ocrelizumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, “Expert Review of Neurotherapeutics” 2016, no. 16(10), s. 1131–9.
- [4] Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A., *Immunopathology of Multiple Sclerosis*, “Nature Reviews Immunology” 2015, no. 15(9), s. 545–58.
- [5] Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., Hemmer B., Ciccarelli O., *Multiple Sclerosis*, “The Lancet” 2018, no. 391(10130), s. 1622–36.
- [6] Bigaut K., De Seze J., Collongues N., *Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis*, “Expert Review of Neurotherapeutics” 2019, no. 19(2), s. 97–108.
- [7] Dargahi N., Katsara M., Tselios T., Androutsou M.-E., de Courten M., Matsoukas J., Apostolopoulos V., *Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update*, “Brain Sciences” 2017, no. 7(12), s. 78.
- [8] Schiess N., Calabresi P.A., *Multiple Sclerosis*, “Seminars in Neurology” 2016, nr 1(212), s. 350–6.
- [9] Bartosik-Psujek H., *Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym*, „Polski Przegląd Neurologiczny” 2012, nr 8(2), s. 76–83.
- [10] Diebold M., Derfuss T., *Immunological Treatment of Multiple Sclerosis*, “Seminars in Hematology” 2016, no. 53, s. S54–7.
- [11] Sorensen P.S., Blinkenberg M., *The Potential Role for Ocrelizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis: Current Evidence and Future Prospects*, “Therapeutic Advances in



- Neurological Disorders” 2016, no. 9(1), s. 44–52.
- [12] Drugs N.E.W., *Efficacy of Ocrelizumab in Relapsing Multiple Sclerosis*, “Australian Prescriber” 2018, nr 41(4), s. 125–6.
- [13] Adler A.I., Knight H., *Ocrelizumab for Primary Progressive Multiple Sclerosis*, “The Lancet Neurology” 2019, no. 4422(19), s. 1–2.
- [14] Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.-P., Hemmer B. et al., *Ocrelizumab Versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*, “New England Journal of Medicine” 2017, no. 376(3), s. 221–34.
- [15] Hohlfeld R., Meinl E., *Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Markers and Mechanisms*, “The Lancet Neurology” 2017, no. 16(4), s. 259–61.
- [16] Frau J., Loreface L., *New Horizons for Multiple Sclerosis Therapeutics: Milestones in the Development of Ocrelizumab*, “Neuropsychiatric Disease and Treatment” 2018, s. 1093–9.
- [17] Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment report: Ocrevus EMEA/H/C/004043/0000* 2017, nr 44 (November 2017).
- [18] Mulero P., Midaglia L., Montalban X., *Ocrelizumab: a New Milestone in Multiple Sclerosis Therapy*, “Therapeutic Advances in Neurological Disorders” 2018, no. 11, s. 1–6.
- [19] Giovannoni G., Hartung H., Hemmer B., Lublin F., Rammohan K.W., Selmaj K., *Ocrelizumab Versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*, “The New England Journal of Medicine” 2016, s. 1–12.
- [20] Gelfand J.M., Cree B.A.C., Hauser S.L., *Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis*, “Neurotherapeutics” 2017, no. 14(4), s. 835–41.
- [21] Jakimovski D., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M., Kolb C., Hojnacki D., Minagar A., Zivadinov R., *Ocrelizumab: a B-cell Depleting Therapy for Multiple Sclerosis*, “Expert Opinion on Biological Therapy” 2017, no. 17(9), s. 1163–72.
- [22] *Ocrevus, INN-Ocrelizumab* n.d.(c), s. 2–6.

*Autor*

*Kamila Bołtuć*

*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*

*Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu*

### 3. KETAMINA W WALCE Z DEPRESJĄ, CZYLI STARY ANESTETYK W NOWEJ ODSŁONIE

Robert Dziugiet

#### Streszczenie

Z roku na rok przybywa osób chorujących na zaburzenia depresyjne. Rośnie również potrzeba opracowania skuteczniejszych antydepresantów. Większość obecnie stosowanych leków potrzebuje długiego czasu do rozpoczęcia działania. Istnieją również postaci depresji odpornej na leczenie aktualnie dostępnymi lekami. Rozwiązaniem tych problemów wydaje się być dobrze znana w anestezjologii ketamina. W niewielkich dawkach zmniejsza ona nasilenie depresji, myśli samobójczych i co ważne działa w krótkim czasie. Nowe odśtona tego leku rozwija opcje terapeutyczne oraz daje nadzieję dla cierpiących pacjentów.

Słowa kluczowe: ketamina, depresja, leczenie, innowacja.

#### Wprowadzenie

Szacuje się że do 2030 roku zaburzenia o typie depresji staną się wiodącą przyczyną pogarszającą jakość życia wśród społeczeństwa [1, ss. 207–11]. Literatura donosi o postaciach tak zwanej depresji odpornej na leczenie TRD (ang. *treatment resistance depression*) [1, ss. 207–11; 2, ss. 380–4; 3, ss. 11–4]. U osób z TRD nie wykazano poprawy stosując nawet do czterech leków z różnych grup, terapii skojarzonych i leczenia wspomagającego [1, ss. 207–11]. Dodatkowo dotychczas stosowane leki charakteryzują się długim czasem osiągnięcia pełnego działania, sięgającego nawet do kilku tygodni [2, s. 92–101]. Ostatnia znacząca innowacja w leczeniu depresji – Prozac, będący selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI (ang. *selective serotonin reuptake*) ma już ponad 30 lat. Obecnie leki z grupy SSRI dominują w farmakoterapii depresji. Jednak działają one po średnio 6–8 tygodniach, a literatura donosi że nawet 30% pacjentów nie odpowiada na leczenie nimi [5, ss. 1–4]. Czas, który środki te potrzebują do rozpoczęcia działania jest zbyt długi, gdyż istnieją pacjenci z ciężkimi postaciami depresji, którzy są zagrożeni np. samobójstwem i potrzebują natychmiastowej pomocy [5, ss. 1–4].

Odkrycie na przełomie XX i XXI w. przeciwdepresyjnych właściwości ketaminy stało się przełomowym wydarzeniem i określane jest jako krok milowy w badaniach nad depresją od ostatniego półwiecza [5, ss. 1–4]. Wykazanie właściwości antydepresyjnych tej substancji stało się niesamowitą okazją do opracowania nowej klasy szybko działających i bezpiecznych leków antydepresyjnych [6, ss. 148–58]. Ketamina jest stosowana w medycynie od wielu lat. Została zatwierdzona przez FDA (ang. *Food and Drug Ad-*

*ministration*) w 1970 roku jako anestetyk. Po prawie 50 latach w 2019 roku jego pochodna – esketamina zostaje zatwierdzona przez właśnie tę agencję i staje się nadzieją dla pacjentów z ciężkimi postaciami depresji [5, ss. 1–4; 7, ss. 1–4].

Ostatnie dwie dekady były szczególnie przełomowe dla poznania właściwości tego leku. Przesłanki o tym, że ketamina wykazuje działanie antydepresyjne zaczęły pojawiać się już prawie dwie dekady temu, a badania rozpoczęto już w latach 90. XX w. [5, |ss. 1–4]. W 2000 roku Berman i wsp. przeprowadzili podwójnie zaślepione badanie z użyciem placebo i ketaminy u chorych z tak zwaną „dużą depresją” – MD (ang. *major depression*). Udowodnili, że w ciągu 72 godzin po podaniu anestetyku objawy depresyjne znacznie ustępowały w stosunku do placebo [8, ss. 351–4]. W 2002 roku zaobserwowano, że stosowanie małych dawek ketaminy przyczyniało się do zmniejszenia zarówno stanu depresyjnego, jak i złagodzenia bólu po interwencji chirurgicznej [9, ss. 114–8]. Również w 2002 roku Yilmaz i wsp. wysnuli przypuszczenia, że antagonizm ketaminy w stosunku receptora N-metylo-D-asparagianianu (NMDA) może przekładać się na jej efekt przeciwdepresyjny [10, ss. 341–4]. Dzisiejsze badania w dalszym ciągu zgłębiają mechanizmy odpowiedzialne za działanie antydepresyjne, jak i mają na celu ustalenie najbardziej optymalnych dawek do leczenia schorzeń o typie depresji [9, ss. 590–597; 10, ss. 1198–202].

Celem niniejszej publikacji jest scharakteryzowanie ketaminy – pierwotnie środka anestezjologicznego jako antydepresantu, stanowiącego nadzieje na lepsze i skuteczniejsze leczenie pacjentów ze schorzeniami psychicznymi.

## Charakterystyka

### *Mechanizmy działania przeciwdepresyjnego i stosowanie*

Ketamina jest niekonkurencyjnym antagonistą receptora NMDA i poprzez swój wpływ na niego powoduje, że ma ona działanie znieczulające. Za jego pośrednictwem powoduje również wzrost aktywności receptorów opioidowych typu  $\mu$ , co przekłada się na efekt przeciwdepresyjny [12, ss. 1198–202]. Niedawno uzyskane wyniki badań pokazują również, że mediatory stanu zapalnego mogą wpływać na występowanie i przebieg ciężkiej depresji. Mogą być one również markerami zarówno depresji, jak i odpowiedzi na jej leczenie [1, ss. 207–11; 12, ss. 1198–202]. Ketamina zmniejsza stężenie mediatorów zapalenia, takich jak IL-6 (interleukina-6), TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor*), czynnik jądrowy- $\kappa\beta$ , aktywator protein-1, cytokin zapalnych oraz aktywność receptorów TLR (ang. *Toll-like receptor*). Obniżenie stężeń i aktywności tych układów koreluje ze zmniejszeniem objawów depresji [1, ss. 207–11; 12, ss. 1198–202]. Dodatkowo ketamina może wykazywać działanie podobne do obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych z grup, takich jak: SSRI, SNRI (ang. *serotoninorepinephrine reuptake inhibitors*), NaSSA (ang. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*) i NDRI (ang. *norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors*). Anestetyk ten przez to

podobne działanie może zwiększać uwalnianie monoamin, takich jak dopamina, serotonina i norepinefryna oraz hamować ich wychwyty zwrotny, czyli działać w podobny sposób jak leki z wyżej wymienionych grup. Możliwe jest również, że przeciwdepresyjne działanie odbywa się za pośrednictwem insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor-1*). Do wzrostu ilości tego mediatora przyczynia się ketamina, jak i leki z grupy SSRI [12, ss. 1198–202].

Ketamina jest modulatorem glutaminergicznym [13, ss. 310–5]. Zaobserwowano, że podawanie tej substancji wywołuje przejściowy wzrost transmisji glutaminergicznej w płatach przedczołowych i w rezultacie prowadzi do wzrostu przewodnictwa w tym rejonie mózgu w ciągu zaledwie 24 godzin od podania [6, ss. 148–58]. Metodą rezonansu magnetycznego wykazano również modyfikacje w aktywności obszarów mózgu odpowiedzialnych za depresję i przetwarzanie emocji po wlewach ketaminy. Zmiany były widoczne w obszarach, takich jak: wyspa, kora przedczołowa, ciało migdałowate i hipokamp. Impulsacja w tych ośrodkach u osób z depresją po wlewach ulegała zmianom i upodobniła się do aktywności tych regionów u osób zdrowych [4, ss. 92–101]. Antydepresyjne właściwości ketaminy badane były też w kontekście atrofii neuronów w wyżej wymienionych regionach. Ketamina poprzez oddziaływanie na receptor NMDA indukuje synaptogenezę i odwraca zanik neuronów głównie w korze przedczołowej i hipokampie, który ma miejsce u osób cierpiących na depresję. Wszystko to odbywa się w ciągu kilku godzin od podania. Zaobserwowane działanie wydaje się być kluczowe, gdyż depresja po części wynika z ograniczonej zdolności mózgu do wytwarzania nowych połączeń między neuronami [5, ss. 1–4].

### *Dawki i formy leku*

W badaniach klinicznych do opanowywania objawów depresji ketamina stosowana jest w niewielkich dawkach, początkowo 0,5 mg/kg we wlewie [2, ss. 380–4; 14; 15, ss. 327–35; 16, ss. 581–3]. Jednak ta droga, jak i droga domięśniowa nie są optymalną drogą podania dla codziennego stosowania [17, ss. 393–8]. Podskórne iniekcje wydają się być dobrą drogą podania leku, chociaż i one mogą być uciążliwe do codziennego stosowania. Najnowsze badania dotyczą również preparatów doustnych, które zdają się nie odbiegać efektywnością od tych stosowanych dożylnie i domięśniowo [14, ss. 1–21; 17, ss. 393–8; 18, ss. 1–29]. Nieduże badania pokazują jednak, że stosowanie tej formy leku może wiązać się z mniejszą odpowiedzią organizmu [3, ss. 11–4]. Dlatego już dzisiaj naukowcy idą o krok dalej i powstają preparaty zawierające pochodną ketaminy – esketamine w postaci aerozolu stosowanego donosowo, które w 2019 roku zostały dopuszczane do obrotu [7, ss. 1–4; 19, ss. 1–51]. Istnieje jednak obawa, co do stosowania ketaminy w warunkach domowych, ze względu na możliwość nadużywania jej przez pacjentów [20, ss. 852–857].

### *Efekty uboczne leku*

Ketamina odpowiednio stosowana jest lekiem stosunkowo bezpiecznym [11, ss. 1; 14, ss. 1–21]. Jednak jak każdy lek posiada działania niepożądane, które w jej przypadku nie są poważne [12, ss. 1198–202; 17, ss. 393–8]. Najczęściej związanym z ketaminą efektem ubocznym jest znana w psychiatrii dysocjacja, podczas której pacjenci doznawali uczucia odrealnienia i halucynacji [5, ss. 1–4; 12, ss. 1198–202; 21]. Naukowcy doszukują się powstawania tych efektów ubocznych w działaniu tych samych mechanizmów, które odpowiedzialne są za efekt przeciwdepresyjny [13, ss. 310–5]. Obecnie, wzorując się na ketaminie, opracowuje się substancje, które są częściowymi agonistami pobudzającymi receptor i nie wywołują wspomnianych efektów psychomimetycznych [5, ss. 1–4]. Oprócz dysocjacji, odnotowano również: przejściowe zwiększanie akcji serca, wzrost ciśnienia krwi, niewyraźne widzenie, nasilenia lęku, pobudzenie i drażliwość. Zwyżki ciśnienia są zwykle niewielkie, dobrze tolerowane i w codziennej praktyce klinicznej nieistotne [21, ss. 1–14; 22, s. 1–27]. Warto podkreślić, że wszystkie objawy zanikają po krótkim czasie od podania leku i nie zaobserwowano żadnych długoterminowych skutków ubocznych jego stosowania [12, ss. 1198–202; 14, ss. 1–21]. W związku z tym, ketamina określana jest jako bezpieczny lek przeciwdepresyjny, nawet dla osób w podeszłym wieku, u których możliwości terapeutyczne są ograniczone [18, ss. 1–29; 23, ss. 1–5]. Dowody sugerują, że ketamina w znacznej mierze nie wchodzi w istotne interakcje z lekami, a gdy do takowych mogłoby dojść, to są one przewidywalne klinicznie. Literatura wskazuje, że leki będące induktorami cytochromu P450 mogą zmniejszać działanie ketaminy, natomiast leki będące jego inhibitorami zwiększać efekty tego antydepresantu [24].

### **Właściwości ketaminy**

W ostatnich latach ketamina przykuła uwagę jako lek, który działa przede wszystkim szybko [17, ss. 393–8]. Wyraźne efekty działania leku można zaobserwować już po jednym dniu leczenia, a utrzymują się one do jednego tygodnia [12, ss. 1198–202; 15, ss. 327–35]. Istnieją również badania, które donoszą o jeszcze szybszych efektach terapeutycznych. Sonia Vidal i wsp. zbadali, czy jednonminutowa iniekcja 0,5 mg/kg przynosi efekt w TRD. Wyniki pokazały, że już po 40 minutach od iniekcji objawy depresji ulegały znacznemu zmniejszeniu [11, ss. 1]. Ketamina w znacznym stopniu zmniejsza nasilenie myśli samobójczych, a randomizowane badania pokazują wyższość ketaminy nad midazolamem. Przewaga występuje zarówno w aspekcie szybkości działania, jak i zmniejszania objawów depresji i wspomnianego wcześniej nasilenia myśli samobójczych [12, ss. 1198–202; 15, ss. 327–35; 25, ss. 1–8]. Jedna dawka może działać efektywnie nawet do kilku dni od podania [5, ss. 1–4].

Niestety nie wszystkie osoby odpowiadają na leczenie za pomocą ketaminy, a efekt jest krótkotrwały i wymaga stosowania dawek podtrzymujących. Nie zmienia to jednak

faktu, że u osób podatnych na terapię, efekty są obiecujące [2, ss. 380–4]. W związku z powyższym, zaleca się indywidualny dobór dawek leku i ich stopniowe zwiększanie, aby utrzymać dobre efekty leczenia i remisję [17, ss. 1–29]. We wcześniej wspomnianym badaniu S. Vidal i wsp. również wykazano, że wraz ze wzrostem czasu przyjmowania leku, wykształca się na niego tolerancja. Spadek myśli samobójczych był znaczny tylko do 7 dnia przyjmowania leków. Już po 4 tygodniach niektórzy pacjenci przestali odpowiadać na dawkę początkową ketaminy [26, ss. 1–33]. Ponadto już każda kolejna dawka leku może przynosić mniejsze efekty w stosunku do pierwszej dawki [27, ss. 112–3]. U pacjentów z ciężkimi postaciami TRD i myślami samobójczymi niezwiększana stopniowo dawka 0,5 mg/kg wydaje się być niewystarczająca do przewlekłego leczenia [26, ss. 1–33]. Wyniki badania S. Vidal i wsp. wyraźnie pokazują, że ta dawka doskonale nadaje się do doraźnego opanowania lęku i myśli samobójczych wśród pacjentów ambulatoryjnych lub przyjętych do szpitala [11, ss. 1]. Ponadto choć lek kojarzony jest z szybko postępującą tolerancją, można trafić na case-raporty temu przeczące. Pokazują one, że nawet 10-miesięczne podawanie ketaminy raz na 1 lub 2 tygodnie przekłada się na prawie 50% obniżenie objawów depresyjnych [16, ss. 581–3]. Również połączenie ketaminy z psychoterapią poznawczo-behawioralną przyczynia się do wydłużenia efektów działania leku [5, ss. 1–4].

Gamble i wsp. udowodnili, że znieczulenie za pomocą ketaminy zapewnia szybszą odpowiedź i remisję po leczeniu depresji za pomocą terapii elektrowstrząsowej w stosunku do znieczulenia przeprowadzonego za pomocą propofolu [28, ss. 636–46]. W innym badaniu Grunebaum i wsp. udowodnili poprawę pamięci u pacjentów otrzymujących ketaminę [25, ss. 1–8]. Wykazano również, że lek przyczynia się do poprawy innych funkcji poznawczych [29, ss. 1–7]. Udowodniono także, że indukcja znieczulenia przeprowadzana za pomocą ketaminy przyczynia się do zmniejszenia depresji pooperacyjnej [30, ss. 232–7]. W związku z powyższym naukowcy już dziś myślą o łączeniu ketaminy z obecnie dostępnymi lekami i terapiami w celu poprawy działania każdej z nich [5, ss. 1–4].

## Podsumowanie

Ketamina, lek znany od prawie półwiecza, anestetyk i modulator glutaminergiczny staje się nową nadzieją w obliczu wyniszczającego i rosnącego na znaczeniu schorzenia psychicznego, jakim jest depresja. Udowodniona została skuteczność ketaminy w leczeniu między innymi depresji odpornej na leczenie, tak zwanej wielkiej depresji i obniżaniu nasilenia myśli samobójczych. Niewątpliwą przewagą tego leku w stosunku do innych zatwierdzonych obecnie antydepresantów jest czas działania farmaceutyku. Efekty można zaobserwować już po 40 minutach od podania, co wydaje się być nieocenione w przypadkach ambulatoryjnych, jak i nagłych. Obecnie do obrotu zostają dopuszczone preparaty do łatwego stosowania. Szybki czas działania leku okupiony jest niestety rów-

nie szybkim pojawianiem się tolerancji na lek. Jednak indywidualne ustalanie i zwiększanie dawek pozwala na utrzymanie zadowalających efektów. Związek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a ewentualne działania uboczne są krótkotrwałe i zwykle łagodne. Właśnie te wyżej wymienione właściwości ketaminy powodują, że przykuwa ona zainteresowanie świata medycznego. Sprawia to również, iż stajemy w obliczu niesamowitej okazji do rozwoju nowych grup leków, mogących dać ulgę w cierpieniu pacjentów psychiatrycznych.

## Bibliografia

- [1] Mu-hong C., Cheng-ta L., Wei-chen L., Chen-jee H., Pei-chi T., *Rapid Inflammation Modulation and Antidepressant Efficacy of a Low-Dose Ketamine Infusion in Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind Control Study*, "Psychiatry Research Journal" 2018, no. 269 (August), s. 207–11.
- [2] Archer S., Chrenek C., Swainson J., *Maintenance Ketamine Therapy For Treatment-Resistant Depression*, "Journal Of Clinical Psychopharmacology" 2018, no. 38(4), s. 380–4.
- [3] Shirawi M.I. Al, Kennedy S.H., Ho K.T., Byrne R., Downar J., *Oral Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Clinical Effectiveness Case Series*, "J Clin Psychopharmacol." 2017, no. 37(4), s. 11–4.
- [4] Reed J.L., Nugent A.C., Furey M.L., Szczepanik J.E., Evans J.W., Zarate C.A., *Neuroimage: Clinical Ketamine Normalizes Brain Activity During Emotionally Valenced Attentional Processing In Depression*, "Neuroimage: Clinical" 2018, no. 20 (May), s. 92–101.
- [5] Weigmann K., *Lucy In The Sky With Ketamine Psychoactive*, "EMBO Reports" 2018, s. 1–4.
- [6] Abdallah C.G., Sanacora G., Duman R.S., Krystal J.H., *The Neurobiology of Depression, Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: Is It Glutamate Inhibition Or Activation?*, "Pharmacology & Therapeutics" 2018, no. 190, s. 148–58.
- [7] Kim J., Farchione T., Potter A., Ph D., Chen Q., Temple R., *Esketamine for Treatment-Resistant Depression – First FDA-Approved Antidepressant in a New Class*, "New England Journal" 2019, s. 1–4.
- [8] Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H., *Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients*, "Biological Psychiatry" 2000, no. 47(4), s. 351–4.
- [9] Kudoh A., Takahira Y., Katagai H., Takazawa T., *Small-Dose Ketamine Improves the Postoperative State of Depressed Patients*, "Anesthesia & Analgesia" 2002, no. 95(1), s. 114–8.
- [10] Yilmaz A., Schulz D., Aksoy A., Canbeyli R., *Prolonged Effect of an Anesthetic Dose of Ketamine on Behavioral Despair*, "Pharmacology Biochemistry And Behavior" 2002, no. 71(1–2), s. 341–4.
- [11] Vidal S., Gex-Fabry M., Bancila V., Michalopoulos G., Warrot D., Jermann F., Dayer A., Sterpenich V., Schwartz S., Vutskits L., Khan N., Aubry J.-M., Kosel M., *Efficacy and Safety of a Rapid Intravenous Injection of Ketamine 0.5 Mg/Kg In Treatment-Resistant*

- Major Depression*, “Journal Of Clinical Psychopharmacology” 2018, no. 38(6), s. 590–597.
- [12] Hirota K., Lambert D.G., *Ketamine and Depression*, “British Journal Of Anaesthesia” 2018, no. 121(6), s. 1198–202.
- [13] Niciu M.J., Shovestul B.J., Jaso B.A., Farmer C., Luckenbaugh D.A., Brutsche N.E., Park L.T., Ballard E.D., Zarate C.A., *Features of Dissociation Differentially Predict Antidepressant Response to Ketamine in Treatment-Resistant Depression*, “Journal Of Affective Disorders” 2018, no. 232, s. 310–5.
- [14] Feifel D., Malcolm B., Boggie D., Lee K., *Low-Dose Ketamine for Treatment Resistant Depression in an Academic Clinical Practice Setting*, “Journal Of Affective Disorders” 2017, s. 1–21.
- [15] Grunebaum M.F., Galfalvy H.C., Choo T., Keilp J.G., Moitra V.K., Parris M.S., Marver J.E., Burke A.K., Milak M.S., Sublette M.E., Oquendo M.A., Mann J.J., *Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial*, “American Journal Of Psychiatry” 2018, no. 175(4), s. 327–35.
- [16] Kwon J.H., Sim W.S., Hong J.P., Song I.S., Lee J.Y., *Intravenous Ketamine Infusion for a Patient With Treatment-Resistant Major Depression: A 10-Month Follow-Up*, “Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics” 2018, no. 43(4), s. 581–3.
- [17] Hartberg J., Garrett-Walcott S., Gioannis A. De, *Impact of Oral Ketamine Augmentation on Hospital Admissions In Treatment-Resistant Depression And PTSD : A Retrospective Study*, “Cross Mark” 2018, s. 393–8.
- [18] George A.D., Gálvez V., Martin D., Kumar D., Hadzi-Pavlovic D., Harper S., Brodaty H., Glue P., Taylor R., Mitchell P.B., Loo C.K., George D., *Pilot Randomized-Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment Resistant Depression*, “The American Journal Of Geriatric Psychiatry” 2017, no. 25(11), s. 1–29.
- [19] Fava M., Liebowitz M., Ravindran A., *Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1)*, “Oxford University Press” 2019, s. 1–51.
- [20] Andrade C., *Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, and at what Frequency?*, “Clinical And Pratical Psychopharmacology” 2017, no. 78 (August), s. 852–857.
- [21] Short B., Fong J., Galvez V., Shelker W., Loo C.K., *Review Side-Effects Associated with Ketamine Use in Depression: A Systematic Review*, “The Lancet Psychiatry” 2017, no. 0366(17).
- [22] Reiff C.R., Johnathan A., Job G.P., Galendez G.C., Garlow J., Saah T.C., Dunlop B.W., Mcdonald W.M., Reiff C.R., Edwards J.A., Dunlop W., Mcdonald W.M., *Blood Pressure Safety of Subanesthetic Ketamine for Depression: A Report On 684 Infusions*, “Journal Of Affective Disorders” 2018, no. 15(236), s. 1–27.
- [23] Medeiros C., Riva-Posse P., *Use of Ketamine in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression*, “Cross Mark” 2017, no. 19(12), S. 1–5.
- [24] Andrade C., *Ketamine for Depression, 4: Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interaction*, “Clinical and Pratical Psychopharmacology” 2017, no. 78 (August), s. 858–861.



- [25] Grunebaum M.F., Ellis S.P., Keilp J.G., Moitra V.K., Cooper T.B., Marver J.E., Burke A.K., Milak M.S., Sublette M.E., Oquendo M.A., Mann J.J., *Ketamine Versus Midazolam in Bipolar Depression with Suicidal Thoughts : A Pilot Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial*, "Wiley Bipolar disorders" 2017 (March), s. 1–8.
- [26] Ionescu D.F., Bentley K.H., Eikermann M., Taylor N., Akeju O., Swee M.B., Pavone K.J., Petrie S.R., Dording C., Mischoulon D., Alpert J.E., Brown E.N., Baer L., Nock M.K., Fava M., Cusin C., *Repeat-Dose Ketamine Augmentation for Treatment-Resistant Depression with Chronic Suicidal Ideation: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial*, "Journal Of Affective Disorders" 2018, s. 1–33.
- [27] Gurnani T., Khurshid K.A., *Role of Ketamine in Severe Depression with Suicidal Ideation – Insights from a Case Study*, "Asian Journal Of Psychiatry" 2018, no. 29 (April 2017), s. 112–3.
- [28] Gamble J.J., Bi H., Bowen R., Weisgerber G., Sanjanwala R., Prasad R., Balbuena L., *Ketamine-Based Anesthesia Improves Electroconvulsive Therapy Outcomes: A Randomized-Controlled Study*, "Canadian Journal Of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie" 2018, no. 65(6), s. 636–46.
- [29] Chen M.-H., Li C.-T., Lin W.-C., Hong C.-J., Tu P.-C., Bai Y.-M., Cheng C.-M., Su T.-P., *Cognitive Function of Patients with Treatment-Resistant Depression After a Single Low Dose of Ketamine Infusion*, "Journal Of Affective Disorders" 2018, no. 241, s. 1–7.
- [30] Jiang M., Hua M., Xiao W., Wang B., Liu L., Li J., *Effect of Intraoperative Application of Ketamine On Postoperative Depressed Mood in Patients Undergoing Elective Orthopedic Surgery*, "Journal Of Anesthesia" 2016, no. 30(2), s. 232–7.

*Autor*

*Robert Dziugiel*

*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*

*Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu*

## 4. ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY W UJĘCIU DERMATOLOGICZNYM I KOSMETOLOGICZNYM

*Aleksandra Dagmara Michalska*

### Streszczenie

Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry nie została całkowicie poznana. Główne przyczyny występowania i czynniki nasilające to: cechy skóry atopowej, zjawiska immunologiczne, czynniki genetyczne oraz neuro- i psychogenne oraz alergeny. Wpływ na wzrost zachorowań ma postępujące skażenie środowiska. Ze względu na nawrotowy i przewlekły przebieg, zaleca się leczenie ogólne oraz miejscowe i odpowiednią pielęgnację skóry zmienionej chorobowo. Terapia skóry wymaga stałej kontroli objawów chorobowych, zapewnienia pacjentom dobrej jakości życia oraz uniemożliwia zaostrzenia choroby.

Słowa kluczowe: atopia, przebieg, objawy, leczenie.

### Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry – określane jest jako przewlekła dermataza zapalna o złożonej etiopatogenezie. Schorzenia o podłożu atopii dotyczą 30% społeczeństwa. Do chorób o podłożu atopii zalicza się m.in.: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, spojówek oraz oskrzeli. Mimo postępu wiedzy, leczenie AZS stanowi nadal problem. Szacuje się, że około 30–60% pacjentów z dermatozami ma zaburzenia depresyjno-lękowe [16, ss. 229–240].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie etiopatogenezy AZS: najważniejszych czynników predysponujących oraz czynników egzogennych, wpływających na rozwój choroby, aktualnych metod oraz środków wykorzystywanych w leczeniu i pielęgnacji tej alergicznej choroby przewlekłej.

### Material i metody badawcze

Dokonano przeglądu 23 doniesień naukowych – artykułów badawczych oraz podglądowych, w których zostały przeanalizowane przyczyny powstawania oraz pielęgnacja skóry z AZS. Zaprezentowane również wyniki badań dotyczące stanu psychicznego pacjentów cierpiących na AZS. W kolejnej części opracowania przedstawiono postępowanie lecznicze – w ujęciu dermatologicznym i kosmetycznym. Rozpatrzono także doniesienia naukowe dotyczące składników aktywnych zawartych w preparatach przeznaczonych do skóry atopowej. Omówione też zasady dotyczące pielęgnacji domowej.

## Obraz kliniczny i objawy

Pierwsze objawy atopowego zapalenia skóry mogą wystąpić w każdym wieku, lecz zwykle rozpoczynają się w okresie wczesnego dzieciństwa – od około 3 miesiąca życia (u większości pacjentów choroba wygasa około 6 roku życia, kiedy dochodzi do nabrania odporności w układzie immunologicznym). Za ich powstawanie odpowiedzialne są w dużej mierze czynniki genetyczne [8, s. 12]. Nieznany jest sposób przekazywania choroby potomstwu. Mówi się o rodzinnej skłonności do nadprodukcji przeciwciał IgE – w odpowiedzi na alergenów (reakcja typu I i typu IV) [10, ss. 74–77]. Statystyki epidemiologiczne podają, że w Polsce z powodu atopii cierpi 4,7–9,2% dzieci, natomiast w grupie dorosłych 0,9–1,4% [18]. AZS jest chorobą o charakterystycznej lokalizacji zmian skórnych na policzkach, kończynach, zgięciach łokciowych, kolanowych i nadgarstkowych oraz na dolnej części szyi [6]. Zmiany mogą rozprzestrzeniać się na klatkę piersiową, kończyny dolne oraz pośladki. Objawia się najczęściej rumieniowymi plamami, z tendencją do lichenizacji [1, ss. 179–187]. Na skutek maceracji dochodzi do zapalenia czerwieni wargowej. Na skórze powiek widnieją przebarwienia. Obserwuje się wzmożoną lichenizację na skórze karku. Szyja chorego ma szarobrązowe zabarwienie [2, ss. 145 – 151]. Do innych objawów można zaliczyć: przerzedzenie bocznych odinków brwi (objaw Herthoga), dodatkowy fałd powieki dolnej (objaw Dennie-Morgana), nawrotowe zapalenie spojówek, rogowacenie przymieszkowe, nietolerancję pokarmów, łupież biały, zapalenie brodawek sutkowych [10, ss. 74–77]. Do objawów AZS w obrębie twarzy należą: występująca w centralnej części twarzy – bladeść, spowodowana skurczem naczyń; objaw „salutującego”, czyli poprzeczna zmarszczka u nasady nosa, pęknięcia i rany w miejscu łączenia płatka ucha z szyją [5, ss. 365–38].

Ze względu na przebieg choroby wyróżnia się atopowe zapalenie skóry u niemowląt, dzieci oraz osób dorosłych. Towarzyszy mu uporczywy i nawrotowy świąd, nasilający się podczas rozgrzania organizmu. Dochodzi do mechanicznego uszkodzenia warstwy rogowej naskórka, co ułatwia przenikanie gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*) i substancji drażniących, które nasilają zmiany skórne. W efekcie wytwarza się błędne koło napędu AZS [3, ss. 114–122]. Wyniki badań wskazują, iż z powodu świądu 65% chorych doświadcza problemów ze snem, które skutkują rozdrażnieniem i wahaniami nastroju [16, ss. 229–240].

Uzewnętrznie AZS nasila się pod wpływem czynników środowiskowych. Często towarzyszą mu inne choroby. Badania dowodzą, że u 35–66% osób chorych pojawia się alergiczny nieżyt nosa. U 30–60% badanych zdiagnozowano astmę oskrzelową. Duży wpływ na rosnącą liczbę diagnozowanych przypadków ma stres, czynniki psychogenne i postępujące zanieczyszczenie środowiska. Choroba ta charakteryzuje się suchością skóry. Jej przyczyną mogą być nieprawidłowa spójność korneocytów, która prowadzi do zwiększenia utraty wody. Stwierdza się również zmiany w składzie lipidów naskórkowych, które chronią ją przed potencjalnymi alergenami. Podstawowym i najszerzej dyskutowanym w literaturze elementem są niedobory filagryny, białka które odpowiada

za przyleganie do siebie komórek powierzchniowej warstwy skóry. Niedobór filagryny jest odpowiedzialny za podwyższenie pH naskórka, czego następstwem jest nadmierna kolonizacja skóry przez *Staphylococcus aureus* i zapoczątkowanie reakcji zapalnej. Zmiany w składzie płaszcza hydrolipidowego skóry sprawiają, że chorzy na AZS są znacznie bardziej narażeni na zakażenia bakteryjne. Wiele innych białek, które wpływają na czynność bariery naskórkowej, których zawartość oraz aktywność u chorych na AZS jest upośledzona, pozostaje nadal w centrum uwagi [11, ss. 131–133].

W przypadku chorych na AZS skóra pozornie zdrowa zdecydowanie różni się od prawidłowej struktury skóry. Charakteryzuje się zmianą odporności komórkowej i naciekiem zapalnym w skórze właściwej. Przewlekły stan zapalny powoduje zwykle remodeling tkankowy, widoczny również w obrębie ognisk przewlekłego stanu zapalnego u chorych na AZS. W obrębie nacieku komórkowego wyraźnie zwiększona jest liczba makrofagów. U chorych na AZS stwierdza się podwyższony poziom oraz wzmożoną aktywność krążących limfocytów T (limf T) [10, ss. 74–77].

Badania przeprowadzone w 2008 r. przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi potwierdzają doniesienia, że nieatrakcyjny wygląd skóry wpływa niekorzystnie na samoocenę pacjentów z AZS, co może skutkować gorszą jakością życia. Zaobserwowano zależność pomiędzy stopniem nasilenia choroby a stopniem ograniczenia jakości funkcjonowania pacjentów w życiu społeczno-zawodowym. W badaniu wzięło udział 112 osób z chorobami alergicznymi skóry, w tym 25 osób z atopowym zapaleniem skóry. Respondentów poproszono o: ocenę stanu zdrowia psychicznego, ocenę obrazu własnej osoby oraz ocenę stanu fizycznego i funkcjonowania w społeczeństwie. Większość badanych była czynna zawodowo – około 73,2%. Pozostałą grupę stanowili studenci, osoby bezrobotne oraz renciści. Zdecydowana większość – 86,6% poza pracą zawodową nie ma kontaktu z innymi ludźmi. 32% badanych zapytanych o ocenę stopnia uciążliwości swojej choroby stwierdziła, iż jest bardzo dokuczliwa. 48% respondentów przyznało, że jest ona uciążliwa. 20% badanych określiło ją jako niezbyt męczącą. Żaden z opiniodawców nie stwierdził, że atopowe zapalenie skóry nie przeszkadza mu w codziennym funkcjonowaniu. Na podstawie prowadzonych badań ustalono, że wśród każdej z badanych grup występują negatywne stany emocjonalne, takie jak: napięcie, wrogość, znużenie, przygnębienie i zakłopotanie.

Chorobom alergicznym skóry towarzyszy również złe samopoczucie psychiczne. Tabela 1 przedstawia stany emocjonalne występujące wśród pacjentów z AZS. W badaniu posłużono się kwestionariuszem ankiety.

**Tabela 1. Zróznicowanie wyników w skali Profilu Nastrojów w grupie badanych z atopowym zapaleniem skóry [w procentach]**

Wynik	Napięcie	Wrogość	Znużenie	Przygnębienie	Wigor	Zakłopotanie	Życzliwość
Wysoki	36,0	52,0	32,0	28,0	28,0	32,0	24,0
Przeciętny	48,0	48,0	52,0	60,0	52,0	56,0	64,0
Niski	16,0	0,0	16,0	12,0	20,0	12,0	12,0

*Źródło:*[17, s. 279–285].

Mówi się, że w niektórych chorobach skóry czynnikiem zakłócającym funkcjonowanie pacjentów nie jest sam stan fizyczny pacjenta, ale czynniki psychologiczne, które uniemożliwiają codzienne funkcjonowanie. Tabela 2 przedstawia najczęstsze problemy w grupie badanych osób.

**Tabela 2. Zakłócenia i problemy spowodowane dermatozą w grupie pacjentów dermatologicznych**

Problem	% osób
Mam przykre dolegliwości	59,82
Nie mogę pracować tak dobrze, jakbym chciał	46,43
Nie mogę być tak szczęśliwy, jakbym chciał	43,75
Mam trudności w życiu codziennym	42,85
Nie jestem zdolny do pracy	30,36
Ograniczyłem życie towarzyskie	29,46

*Źródło:*[17, s. 279–285].

Ponad połowa (59,82%) respondentów skarży się na przykre dolegliwości, a 46,43% uważa, że z powodu choroby nie może skutecznie pracować. Okazało się również, iż 30,36% nie jest zdolna do pracy. Duży odsetek badanych (29,46%) ograniczył życie towarzyskie. Prawie 43% doświadcza problemów w życiu codziennym. Prawie połowa badanych (43,75%) –nie jest szczęśliwa. Ostatnią z mierzonych przez autorów badania wielkości była jakość życia. Posłużono się polską wersją językową Dermatology Life Quality Index (DLQI). Najwyższy średni wynik odnotowano m.in. wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, aż 10,56. Wynika z tego, że w porównaniu z innymi chorobami alergicznymi skóry AZS – jest chorobą, która w najmniejszym stopniu obniża jakość życia [7, ss. 279 –285].

## Leczenie i pielęgnacja

Atopowe zapalenie skóry ze względu na nawrotowy i przewlekły przebieg oraz złożoną etiopatogenezę wymaga leczenia ogólnego, miejscowego oraz uzupełniającego. Jeśli stwierdzono czynniki uczulające, leczenie będzie polegało na ich eliminacji [10, ss. 74–77].

Leczenie ogólne obejmuje leki: immunosupresyjne, przeciwhistaminowe (cyklosporynę oraz glikokortykosteroidy) oraz neuro- i psychotropowe [11, ss. 131–133]. W leczeniu miejscowym korzystne działanie wykazują preparaty kortkosteroidowe oraz immunosupresyjne. W przypadku nadkażenia stosuje się antyseptyki: kąpiele w nadmanganianie potasu oraz pielęgnowanie miejscowe płynnymi mydłami antyseptycznymi. W ostrych stanach wskazane jest wdrożenie antybiotykoterapii – erytromycyny, tetracykliny [15, ss. 170–176].

Obserwuję się również poprawę w przypadku zastosowania fotochemioterapii (PUVA) oraz naświetlania za pomocą dłuższych lub krótszych promieni nadfioletowych (UVA, UVB) [1, ss. 179–187].

Duże znaczenia ma również edukacja dotycząca diety chorego. Należy informować o konieczności eliminacji z diety produktów zaostrzających objawy choroby. Są to m.in.: mleko krowie, żółte sery, jaja kurze, ryby, ostre przyprawy, orzechy włoskie, czekolada i kakao, niektóre owoce cytrusowe. Nie można pominąć także produktów zbożowych, zawierających gluten oraz konserwanty i barwniki stosowane przy produkcji żywności [21, ss. 80–88].

### *Leczenie*

Celem leczenia AZS jest odbudowa płaszczka hydro-lipidowego skóry. Przy pielęgnacji skóry atopowej należy uwzględnić skłonność do odczynów alergicznych i podrażnień. Natłuszczanie w atopii ma podstawowe znaczenie. Konieczna jest specjalistyczna pielęgnacja w domu. Kluczowa jest pomoc ze strony specjalistów. Stosowane do pielęgnacji preparaty powinny mieć postać emulsji [19, ss. 20–23]. Pierwszymi substancjami, które zastosowano w preparatach do pielęgnacji skóry chorych był m.in.: owies koloidalny oraz produkty na bazie wazeliny. Według badań przeprowadzonych przez Food and Drug Administration 20 substancji ma działanie ochronne. Wśród nich znalazły się m.in.: dimetikon (1–30%), olej mineralny (50–100% lub 30–35%, kiedy jest stosowany w połączeniu z owsem koloidalnym), wazelina (20–100%), dwuwęglan sodu, masło kakaowe (50–100%), gliceryna (20–45%) i lanolina (12,5–50,0%). Zaobserwowano, iż owies koloidalny zastosowany w odpowiednich ilościach wykazuje właściwości ochronne, a także wycisza powstałe podrażnienia i świąd występujące w przebiegu wyprysku [22, ss. 49–68].

Ponadto udowodniono, że maści barierowe są jedynie pomocne w ochronie przed penetracją alergenów i zakażeniami bakteryjnymi, jednak nie chronią całkowicie. Przeprowadzono badania dotyczące maści zapewniających ochronę w grupie dzieci od 6 m.ż. do 18 r.ż. Przez 28 dni stosowano EpiCream i 0,05% propionian flutikazonu. Wykazano, że najsilniejszym działaniem ochronnym, uniemożliwiającym penetrację charakteryzującą się parafina i wosk pszczeli. Badania te potwierdzają znaczenie składników maści i kremów ochronnych oraz rolę doboru emolientów [22, ss. 49–68].

Od 2000 roku przeprowadzono ponad dwadzieścia badań, których celem była ocena skuteczności preparatów zawierających w składzie emolienty. Udział w badaniu wzięli chorzy ze średnim stopniem nasilenia AZS. Preparaty stosowano 2–3 razy dziennie przez okres 6–7 tygodni. Uzyskane wyniki potwierdziły jedynie, iż stosowanie preparatów emolienacyjnych wzmacnia barierę naskórkową i poprawia ogólną kondycję skóry. Systematyczne stosowanie preparatów nawilżająco – natłuszczających ogranicza potrzebę stosowania glikokortykosteroidów [23, ss. 398–403]. Konieczne jest również, aby preparaty spełniały wymogi dotyczące ograniczenia ilości substancji zapachowych i konserwujących [18].

Przy tego typu skórze nie należy wprowadzać kosmetyków z olejkami eterycznymi bądź silnie pachnącymi substancjami ziołowymi. Miejsc, gdzie widoczne są stany zapalne nie należy dodatkowo podrażniać, w tym aplikować substancji zawierających kwasy, detergenty czy alkohol. W okresie wiosenno-letnim, aby uniknąć powstawania stanów zapalnych, zalecany jest krem z filtrem ochrony przeciwsłonecznej – minimum 30 SPF [13, ss. 58–71].

W procesie leczenia choroby zaleca się utrzymywanie higieny całego ciała. Szczególnie ważne są dłonie i paznokcie [22, ss. 49–68].

W celu ograniczenia napadowego uczucia świądu należy:

- unikać syntetycznych, nieprzewiewanych materiałów (zalecane jest noszenie ubrań bawełnianych lub takich, które nie będą utrudniały dostępu powietrza);
- unikać wyziębienia i przegrzania organizmu;
- prać ubrania w środkach przeznaczonych dla alergików w wodzie min. 60°C;
- ograniczyć aktywność fizyczną;
- uciskać skórę palcem/grzbietem paznokcia (zalecane jest jako alternatywa dla drapania/pocierania);
- odbywać kąpiele w wodzie nieprzekraczającej temperatury 34°C (kąpiel powinna trwać 15–20 min);
- nie suszyć skóry poprzez pocieranie, a po kąpielach użyć odpowiednich preparatów,
- stosować preparaty o pH około 5,5 – najbardziej optymalne dla skóry,
- kąpać się z dodatkami olejów naturalnych/mineralnych [16, ss. 229–240].

## Pielęgnacja

Zabiegi wykonywane u pacjenta ze skórą atopową powinny być specjalnie dla niego dobrane. Wdrożenie nowych preparatów pielęgnacyjnych powinno być poprzedzone próbą alergiczną, która polega na nałożeniu preparatu na wewnętrzną powierzchnię ramienia lub za uchem. Przed przystąpieniem do wykonania zabiegu w gabinecie kosmetologicznym należy wykonać wywiad, który powinien zawierać pytania dotyczące:

- wykonywanego zawodu;
- występujących chorób i zażywanych leków;
- używek;
- stylu życia (diety, wysiłku fizycznego oraz sposobu spędzania wolnego czasu);
- pielęgnacji specjalistycznej/ codziennej [12, ss. 172–178].

W pielęgnacji skóry atopowej w gabinecie lub udzielając informacji dotyczącej pielęgnacji domowej należy poinformować o zakazie złuszczenia mechanicznego (mikrodermabrazja, peelingi ziarniste i peelingi typu gommage). Polecane peelingi to hydrokwas o niskim stężeniu i wysokim pH – działające nawilżająco), oksybracja oraz preparaty opierające się na działaniu enzymów roślinnych [20]. W okresach zaostrzeń AZS poleca się stosowanie maści zawierających wazelinę, które tworzą film okluzyjny i tym samym chronią skórę przed wnikaniem alergenów i wyparowywaniem wody [9, ss. 47–51].

Pacjenci mogą zauważyć poprawę po kąpielach słonecznych. Promieniowanie UVA działa przeciwzapalnie na skórę. Hamuje aktywność komórek Langerhansa. W miesiącach zimowych skóra jest znacznie bardziej sucha, tym samym również ulega podrażnieniom. Dochodzi również do zwiększonego wydzielania potu, co może skutkować zaostrzeniem zmian skórnych [14].

## Podsumowanie

W pracy przedstawiono etiologię występowania AZS, omówiono główne zasady leczenia tej przypadłości oraz te dotyczące pielęgnacji skóry zmienionej chorobowo. Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi dokonano analizy zdrowia psychicznego pacjentów z AZS. Chorobom o podłożu atopii bardzo często towarzyszy występowanie depresji oraz myśli samobójczych. Chorzy postrzegają siebie jako nieatrakcyjnych. Atopowe zapalenie skóry oddziałuje niekorzystnie na wiele aspektów życia chorego. Wymaga dużo poświęcenia i wytrwałości ze strony chorego i opiekunów. Jednym z najważniejszych czynników zapobiegającym nawrotom choroby jest edukacja pacjenta dotycząca właściwej pielęgnacji naskórka i unikania czynników drażniących. Aktualne doniesienia mówią o roli przywracania i naprawy funkcji bariery naskórkowej za pomocą emulsji, poprzez uzupełnianie niedoboru ceramidów i nienasyconych kwasów tłuszczowych, wyrównanie pH skóry oraz zahamowa-



nie przeznaskórkowej utraty wody. Badania pokazują, że codzienne stosowanie preparatów zawierających mocznik i ceramidy minimum dwa razy dziennie zapobiega nawrotom AZS. Dobór zabiegów dla skóry atopowej stanowi w dalszym ciągu wyzwanie dla specjalistów pracujących w gabinetach kosmetycznych i dermatologicznych.

## Bibliografia

- [1] Jabłońska S, Majewski S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
- [2] Kupryś-Lipińska I., Elgalal A., Kuna P., *Epidemiologia atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego*, „Pneumonologia i Alergologia” 2009, nr 2, s. 145–151.
- [3] Millan M., Mijas J., *Atopowe zapalenie skóry – patomechanizm, diagnostyka, postępowanie lecznicze, profilaktyka*, „Nowa Pediatria” 2007, nr 4, s. 114–122.
- [4] Ruszkowska L., *Atopowe zapalenie skóry u niemowląt*, „Postępy Neonatologii” 2018, nr 1, s. 65–68.
- [5] Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gliński W., Samochocki A., Jenerowicz D., *Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2010, t. 27, nr 5, s. 365–38.
- [6] <https://www.medistore.com.pl/zdrowie/atopowe-zapalenie-skory> (dostęp: 10.07.2019).
- [7] *Latopic. Pierwszy krok w alergii pokarmowej i atopowym zapaleniu skóry*, [https://www.biomed.pl/wp-content/uploads/2018/01/682f\\_latopic\\_emo-lienty\\_ulotka\\_b5\\_2016-02-23\\_druk\\_2-1.pdf](https://www.biomed.pl/wp-content/uploads/2018/01/682f_latopic_emo-lienty_ulotka_b5_2016-02-23_druk_2-1.pdf) (dostęp: 10.07.2019).
- [8] Nowicki R., *ABC atopowego zapalenia skóry. AZS w pytaniach i odpowiedziach*, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015.
- [9] Nowicka D., *Dermatologia. Podręcznik dla studentów kosmetologii*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2007.
- [10] Adamski Z., Kaszuba A., *Dermatologia dla kosmetologów*, Edra Urban & Partner, Wrocław 2017.
- [11] Martini M.C., *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- [12] Jaroszevska B., *Kosmetologia*, Wydawnictwo Atena, Warszawa 1975.
- [13] Dylewska-Grzelakowska J., *Zabiegi pielęgnacyjne ciała*, Wydawnictwo Szkolne i Pedagogiczne, Warszawa 2013.
- [14] Nowicka D., *Diagnostyka kosmetyczna – studium przypadków*, [http://www.beautyofscience.pl/sites/default/files/download/arttykul\\_LNESpa3.pdf](http://www.beautyofscience.pl/sites/default/files/download/arttykul_LNESpa3.pdf) (dostęp: 13.07.2019).
- [15] Bożek A., Dzienniak A., Foks A., Kucharczyk J., Maciejczek J., Marcak M., Więckiewicz G., *Metody leczenia atopowego zapalenia skóry*, „Medycyna Rodzinna” 2014, nr 4, s. 170–176.
- [16] Filipka K., Zalewska I., Ciesielska N., Sokołowski R., Podhorecka M., Zukow W., *Rola pielęgniarki w opiece nad pacjentem z atopowym zapaleniem skóry*, „Journal of Education, Health and Sport” 2016, no. 1, s. 229–240.

- [17] Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Potocka A., Świerczyńska-Machura D., Dudek W., Pałczyński C., *Czynniki psychologiczne w przebiegu chorób alergicznych skóry*, „Medycyna Pracy” 2008, nr 4, s. 279–285.
- [18] <https://www.bepanthen.pl/pl/wszystko-o-skorze/egzema/atopowe-zapalenie-skory/> (dostęp: 17.07.2019).
- [19] Welz-Kubiak K., Reich A., *Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry*, „Forum Dermatologicum” 2016, nr 1, s. 20–23.
- [20] Krajewska J., *Pielęgnacja skóry atopowej*, „Lek w Polsce” 2015, nr 2, vol. 25, s. 44–48.
- [21] Gackowska M., *Atopowe zapalenie skóry – wskazówki diagnostyczno-żywnieniowe*, „Food Forum” 2017, nr 19, s. 80–88.
- [22] Mack Correa C., Nebus J., *Leczenie chorych na atopowe zapalenie skóry: rola emolientów*, „Dermatologia po Dyplomie” 2013, nr 4, s. 49–68.
- [23] Kamińska E., *Rola emolientów w atopowym zapaleniu skóry u dzieci*, „Developmental Period Medicine” 2018, nr 4, s. 398–403.

*Autor*  
*dr Aleksandra Michalska*  
*kosmetolog*



## 5. SUPLEMENTY I SUBSTANCJE POCHODZENIA NATURALNEGO WSPOMAGAJĄCE ZAPOBIEGANIE I LECZENIE INFEKCCI GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Arkadiusz Bociek

### Streszczenie

Suplementy diety oraz preparaty pochodzenia naturalnego mogą wpływać korzystnie na leczenie i zapobieganie infekcji układu oddechowego. Celem pracy jest podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących skuteczności tych substancji. Za substancje istotnie poprawiające przebieg choroby uznano: cynk, witaminę C, probiotyki, immunostymulanty bakteryjne, preparaty zawierające *Pelargonium sidoides*, czosnek oraz w leczeniu objawowym – miód. Wysoką skuteczność prewencyjną obserwowano także dla fizycznych środków ochrony.

Słowa kluczowe: cynk, witaminy, probiotyki, preparaty ziołowe, immunostymulanty.

### Wprowadzenie

Infekcje górnych dróg oddechowych (URTI, ang. *upper respiratory tract infections*) zwane też potocznie przeziębieniami, należące do ostrych infekcjach układu oddechowego (ARTI, ang. *acute respiratory tract infections*) są jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych, z którymi pacjenci zgłaszają się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Szacuje się, że dorosły człowiek zapada na URTI średnio od 2 do 4 razy w ciągu roku, natomiast dzieci w wieku szkolnym nawet do 10 razy w ciągu roku [1, ss. 25–34].

Większość URTI stanowią łagodne infekcje o etiologii wirusowej, trwające od 7 do 10 dni z największym nasileniem objawów około 3 doby i z tendencją do samoograniczenia. Rozpoznanie choroby stawiane jest zwykle na podstawie objawów klinicznych, a dokładna etiologia zachorowania pozostaje nieustalona. W znamienitej większości wypadków szczegółowa diagnostyka nie znajduje bowiem uzasadnienia, ze względu na brak możliwości zastosowania leczenia przyczynowego. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi URTI są: rinowirusy, koronawirusy, wirus RSV (*respiratory syncytial virus*), wirusy grypy i paragrypy [1, ss. 25–34].

Objawy URTI typowo dzieli się na wczesne oraz późne. Do wczesnych zalicza się: ból głowy i gardła, uczucie rozbicia, złe samopoczucie, dreszcze, kichanie i gorączkę. Objawami późnymi są: nieżyt i obturacja nosa, kichanie, kaszel, bóle mięśniowe, gorączka i dreszcze. U dzieci występować mogą również drgawki gorączkowe związane z szybko narastającą gorączką [1, ss. 25–34].

Istnieje bardzo duża liczba substancji, w tym preparatów pochodzenia naturalnego, co do których podejrzewa się, że mogą one wykazywać pozytywne skutki w kontekście

zmniejszenia zachorowalności na URTI, złagodzenia objawów infekcji oraz skrócenia czasu jej trwania. Grupę takich substancji można określić jako immunostymulanty. Wśród powyższych wymienić należy m.in. cynk, witaminy A, C i D, probiotyki, zioła chińskie, zioła *Echinacea* (jeżówki) i *Pelargonium sidoides* (pelargonii afrykańskiej), czosnek oraz preparaty homeopatyczne [2, ss. 1–68].

W związku z bardzo dużą częstością i uciążliwością URTI wciąż poszukiwane są nowe sposoby na ograniczenie ich zachorowalności oraz poprawę ich przebiegu oraz skrócenie czasu występowania objawów.

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących skuteczności zapobiegania i leczenia URTI przez substancje o domniemanym korzystnym wpływie na ich przebieg. W niniejszym przeglądzie skupiono się na suplementach i preparatach pochodzenia naturalnego o udowodnionej skuteczności wspomagającej leczenie oraz na tych najczęściej stosowanych, pomimo braku dowodów na ich skuteczność. Leków typowo stosowanych w leczeniu objawowym URTI, takich jak: leki przeciwgorączkowe, wykrztuśne i mukolityczne, przeciwkaszlowe, obkurczające naczynia błony śluzowej dróg oddechowych, czy glikokortykosteroidy nie uwzględniono, z uwagi na jasne wskazania co do ich stosowania w określonych przypadkach oraz udowodnioną skuteczność w tychże przypadkach.

## Przegląd literatury

Do przeglądu wyselekcjonowano wysokiej jakości prace o charakterze metaanalizy oraz w dalszej kolejności randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized control trial*) celem uzyskania możliwie najbardziej obiektywnych wyników. Za źródło literatury przyjęto bazy MEDLINE, Cochrane Library oraz Google Scholar.

### *Cynk*

Skuteczność suplementacji cynku w zapobieganiu i leczeniu URTI została oceniona w metaanalizie przeprowadzonej przez Singh i wsp. [3, ss. 1–90]. Na podstawie analizy 16 badań terapeutycznych z udziałem łącznie 1387 pacjentów oraz 2 badań prewencyjnych z udziałem 394 pacjentów, wyciągnięto konkluzję, że cynk suplementowany w dawce  $\geq 75$  mg dziennie istotnie skracał czas trwania URTI, obniżał liczbę pacjentów z objawami po 7 dniach choroby oraz częstość absencji w szkole, a także konieczność stosowania antybiotyku. Zaobserwowano skrócenie czasu występowania takich objawów, jak nieżyt i przekrwienie błony śluzowej nosa oraz bólu gardła. Tendencja do całościowego złagodzenia objawów choroby nie została potwierdzona w analizie statystycznej, jednakże odnotowano istotne złagodzenie nasilenia kaszlu. Zaobserwowano także zmniejszenie zachorowalności na przeziębienie w grupie suplementującej cynk w dawce 10–30 mg dziennie o około 1/3. Formami o udowodnionej skuteczności były pastylki do ssania oraz syrop zawierające cynk. Pozytywne efekty dotyczyły zarówno

dzieci, jak i dorosłych. Obserwowanymi objawami niepożądanymi były przede wszystkim zły smak oraz nudności, szczególnie przy stosowaniu pastylek do ssania. Mechanizmu działania leczniczego cynku upatruje się w jego zdolności do hamowania replikacji wirusów [3, ss. 1–90].

W kolejnej metaanalizie przeprowadzonej przez Gulani i wsp. [4, ss. 1–51] sprawdzono, czy profilaktyczne przyjmowanie preparatów cynku przez dzieci do 5 roku życia obniża częstość występowania zapalenia ucha środkowego jako powikłania URTI. Do analizy włączono 12 RCT z łączną liczbą 6820 pacjentów. Wykazano, że dzienna suplementacja cynku elementarnego w postaci syropu w dawce 10 mg dla niemowląt i 20 mg dla dzieci starszych zmniejszała istotnie liczbę epizodów zapalenia ucha środkowego oraz czas trwania objawów. Jedynym istotnym obserwowanym objawem niepożądanym były wymioty po przyjęciu preparatu [4, ss. 1–51].

Ponadto, w metaanalizie opartej na 6 RCT z łączną liczbą 5193 uczestników Lassi i wsp. [5, ss. 1–39] wykazali istotny spadek zapadalności i chorobowości zapalenia płuc (mogącego stanowić powikłanie po URTI) u dzieci w wieku 2–59 miesięcy, u których suplementowano cynk w postaci syropu w dawce 10 mg tygodniowo [5, ss. 1–39].

### *Witamina C*

Z metaanalizy przeprowadzonej przez Hemilä i wsp. [6, ss. 1–103] z wykorzystaniem 29 RCT na łącznej grupie 11306 uczestników wynika, że profilaktyczna suplementacja witaminą C w dawce  $> 0,2$  g/dobę nie zmniejszała zapadalności na URTI, ale istotnie skracała czas trwania przeziębienia oraz redukowała nasilenie występujących objawów zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, a także zmniejszała liczbę dni nieobecnych w pracy/szkole. Przyjmowanie dawki terapeutycznej  $> 0,2$  g/dobę w okresie choroby redukowało jedynie liczbę dni nieobecnych w pracy/szkole, bez wpływu na długość trwania choroby i nasilenie objawów. Jednocześnie nie wykazano istotnej korzyści z przyjmowania dawek  $> 2$  g/dobę. Przypuszcza się jednak, że u dorosłych może występować korzyść z przyjęcia jednorazowej dawki nasycającej w wysokości 8 g na początku terapii. Pomimo braku istotnych działań niepożądanych terapii witaminą C, szczególnie duże jej dawki należy przyjmować z ostrożnością [6, ss. 1–103]. Na podstawie 5 RCT z 598 uczestnikami, stanowiących podgrupę w powyższej analizie, należy ponadto stwierdzić, że szczególne korzyści z suplementacji witaminy C mogą odnieść osoby wystawione czasowo na duże obciążenie fizyczne i niską temperaturę (np. maratończycy, sportowcy zimowi, żołnierze), u których ryzyko zachorowania na URTI zostało w ten sposób zredukowane nawet o ok. połowę [6, ss. 1–103].

### *Witamina D*

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Martineau i wsp. [7, ss. 1–14] z uwzględnieniem 25 RCT na grupie 11321 pacjentów, w przedziale wiekowym od 0 do

95 lat, stwierdzić należy, że witamina D przyjmowana profilaktycznie codziennie lub raz w tygodniu obniża zachorowalność na ARTI, a w szczególności na URTI. Jednocześnie wykazano brak skuteczności witaminy D podawanej w postaci jednej wysokiej dawki lub jedynie raz w miesiącu. Korzystne efekty suplementacji były szczególnie silnie wyrażone u osób, u których stwierdzono początkowo niedobór 25-hydroksycholekalcyferolu (metabolitu witaminy D), ale występowały również u osób z prawidłowym stężeniem tej substancji. Spośród wszystkich grup wiekowych największą skuteczność suplementacji obserwowano w przedziale wiekowym od roku do 16 lat. Bez względu na zastosowaną metodę podania, nie zaobserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych wynikających z zastosowanej suplementacji witaminy D [7, ss. 1–14].

### *Witamina A*

Według metaanalizy przeprowadzonej przez Chen i wsp. [8, ss. 1–46] na podstawie 10 RCT na grupie 33179 dzieci do 7 roku życia, na chwilę obecną brak jest dowodu na skuteczność stosowania witaminy A w ARTI u osób zdrowych, z prawidłowym poziomem tej substancji w organizmie. Niektóre badania wskazują jednak na zmniejszenie zachorowalności na zakażenia dolnych dróg oddechowych dzięki suplementacji witaminy A u dzieci niedożywionych, przy jednoczesnym wskazaniu na zwiększenie częstości zachorowań u dzieci zdrowych, u których tę witaminę suplementowano [8, ss. 1–46]. Ze względu na ten dość zaskakujący wynik, suplementację witaminą A zaleca się wyłącznie u dzieci niedożywionych.

### *Probiotyki, immunostymulanty i nieswoiste szczepionki bakteryjne*

Metaanaliza przeprowadzona przez Hao i wsp. [9, ss. 1–69] na podstawie 12 RCT obejmujących 3720 pacjentów pozwoliła stwierdzić, że przyjmowanie probiotyku w dawce dziennej  $10^9$ – $10^{10}$  jednostek tworzących kolonię (CFU, ang. *colony-forming units*) przez co najmniej 7 dni pozwala obniżyć o blisko połowę zachorowalność na URTI, a także zredukować liczbę epizodów URTI w ciągu roku, czas trwania objawów choroby, czas nieobecności w pracy/szkole oraz obniżyć częstość konieczności zastosowania antybiotyku. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych efektów niepożądanych. Opiswane efekty obserwowano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych oraz osób w wieku podeszłym. W omawianych badaniach wykorzystywane były szczepy: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* 8700:2, *Lactobacillus rhamnosus* (GG lub HN001), *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus bulgaricus* OLL 073R-1, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus thermophilus* OLS 3059, *Bifidobacterium lactis* BB-12, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium animalis* oraz *Bifidobacterium longum* SP 07/3 [9, ss. 1–69].

Jak wykazano w metaanalizie przeprowadzonej przez Del-Rio-Navarro i wsp.

[2, ss. 1–68] z wykorzystaniem 35 RCT z udziałem 4060 dzieci, również inne niż probiotyki immunostymulanty pochodzenia bakteryjnego, takie jak prebiotyki czy fragmenty martwych komórek bakteryjnych lub bakterie liofilizowane pozwalały obniżyć liczbę epizodów URTI, nawet o około połowę w ciągu roku. Szczególnie dobrze udokumentowano skuteczność nieswoistej szczepionki OM-85 BV [10, ss. 2042–9] zawierającej liofilizowane komórki bakteryjne: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis* i *Aerococcus viridans* oraz D-53 [11, ss. 173–8] składającej się z proteoglikanów błony komórkowej *Klebsiella pneumoniae* i rybosomów bakteryjnych pochodzących od *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Streptococcus pyogenes* [2, ss. 1–68].

### Preparaty zawierające *Pelargonium sidoides* (pelargonię afrykańską)

W metaanalizie przeprowadzonej przez Timmer i wsp. [12, ss. 1–93] opartej na 8 RCT o łącznej liczbie pacjentów z ARTI równej 1772, zaobserwowano, że preparaty zawierające *Pelargonium sidoides* w przypadku przeziębienia u dorosłych wykazywały nieistotny statystycznie trend do zmniejszenia ryzyka utrzymywania się choroby powyżej 5 dni oraz istotnie obniżały ryzyko utrzymywania się choroby po 10 dniach, a także skutecznie zwalczały takie objawy, jak nieżyt i obrzęk błony śluzowej nosa i istotnie zmniejszały liczbę dni nieobecnych w pracy [12, ss. 1–93].

W przypadku zapalenia oskrzeli zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, preparaty te istotnie obniżały ryzyko niewyzdrowienia w ciągu 7 dni oraz skutecznie leczyły takie objawy, jak kaszel i odkrztuszanie wydzieliny. Dodatkowo, u dorosłych o ponad połowę redukowały ryzyko niewyzdrowienia na zapalenie zatok przynosowych w ciągu 21 dni i skutecznie zwalczały takie objawy, jak nieżyt nosa i ból głowy [12, ss. 1–93].

U dzieci zarówno preparaty płynne, jak i w postaci tabletek wykazywały istotną skuteczność przy znacznie większej efektywności postaci płynnych, natomiast u dorosłych swoje istotne działanie potwierdziły jedynie formy płynne. Ponadto, obserwowano efekty niepożądane – przede wszystkim objawy żołądkowo-jelitowe [12, ss. 1–93].

### Czosnek

Na podstawie jedynego dostępnego RCT oceniającego skuteczność czosnku w zapobieganiu i leczeniu URTI przeprowadzonego przez Josling [13, ss. 189–93] z udziałem 146 ochotników wynika, że stosowanie czosnku pozwala skutecznie obniżyć zachorowalność na URTI oraz liczbę epizodów choroby w trakcie obserwacji, skrócić czas występowania objawów i zmniejszyć częstość absencji w pracy [13, ss. 189–93]. Do wyników tych należy podejść jednak z ostrożnością, ze względu na relatywnie niewielką próbę.



## Miód

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Oduwole i wsp. na podstawie 2 RCT o łącznej liczbie uczestniczących dzieci równej 265 [14, ss. 1–42] oraz badania RCT wykonanego przez Cohen i wsp. z udziałem 300 dzieci [15, ss. 465–71] można wyciągnąć wniosek, że preparaty oparte na miodzie są skuteczne w łagodzeniu kaszlu nocnego u dzieci cierpiących z powodu ARTI, poprawiając jednocześnie jakość snu pacjentów [14, ss. 1–42; 15, ss. 465–71]. Efekt nie różnił się istotnie w zależności od typu miodu (eukaliptusowy, cytrusowy oraz z rodziny *Labiatae*), a zalecana dawka wynosiła 10 g na 30 minut przed udaniem się na spoczynek [15, ss. 465–71]. Skuteczność miodu była porównywalna z zastosowaniem dekstrometorfanu, a większa, niż przy zastosowaniu difenhydraminy [14, ss. 1–42]. Nie zaobserwowano istotnego wzrostu liczby wystąpień efektów niepożądanych [14, ss. 1–42; 15, ss. 465–71].

Ponadto, na podstawie RCT przeprowadzonego przez Ali Raeessi i wsp. [16, ss. 325–30], w którym uczestniczyło 97 dorosłych, wyciągnąć można wniosek, że kawa z miodem ma silniejsze działanie lecznicze w przypadku przetrwałego kaszlu poinfekcyjnego, aniżeli prednizolon (należący do glikokortykosteroidów), czy gwajafenezyna (lek wykrztuśny) [16, ss. 325–30].

## Preparaty zawierające *Echinacea* (jeżówkę)

W oparciu o metaanalizę przeprowadzoną przez Karsch-Völk i wsp. [17, ss. 1–90] na podstawie 24 RCT, na łącznej grupie 4631 pacjentów obejmujących porównanie 33 preparatów zawierających *Echinacea* w odniesieniu do placebo, należy stwierdzić, że preparaty te redukowały ryzyko zachorowania na URTI o ok. 10–20%. Wykazano także tendencję do skracania czasu występowania objawów oraz ich nasilenia, szczególnie powyżej 5 dni od rozpoczęcia choroby, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie zaobserwowanych efektów niepożądanych. Niemniej jednak trendy te ze względu na bardzo dużą heterogeniczność badań nie zostały potwierdzone w analizie statystycznej [17, ss. 1–90]. Można zatem wywnioskować, że preparaty zawierające *Echinacea* mają umiarkowany potencjał w zapobieganiu i leczeniu URTI, jednak ze względu na znaczną różnorodność niezwykle trudno jest go jednoznacznie wykazać. Potrzebne są dalsze badania porównujące konkretne preparaty lub części roślin, celem wyselekcjonowania z tej grupy najskuteczniejszych leków ziołowych i porównania ich w RCT z placebo.

## Tradycyjne zioła chińskie

Metaanaliza przeprowadzona przez Zhang i wsp. [18, ss. 1–115] z uwzględnieniem 17 badań z łączną grupą 3212 pacjentów z URTI pozwoliła wyciągnąć konkluzję, że zioła chińskie mają potencjalne działanie skracające czas występowania i nasilenie objawów choroby, jednak ze względu na brak badań porównujących poszczególne prepa-

raty z placebo (jako wspólnego punktu odniesienia dla wszystkich badań) zamiast z innymi ziołami chińskimi, nie można jednoznacznie określić stopnia ich skuteczności, ani wskazać któregośkolwiek z testowanych preparatów jako szczególnie efektywnego [18, ss. 1–115].

Podobnie metaanaliza przeprowadzona przez Huang i wsp. [19, ss. 1–53] analizująca dane z 12 badań obejmujących 1954 pacjentów cierpiących z powodu zapalenia gardła wskazała na potencjalny korzystny efekt płynący z wykorzystania ziół chińskich u tych pacjentów. Niemniej także w tym przypadku brak było RCT z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, przez co nie można było udowodnić statystycznie skuteczności ziół chińskich, ani wskazać najbardziej efektywnych preparatów w tej grupie [19, ss. 1–53].

Również popularnie stosowany w Chinach preparat ziołowy *Astragalus* (Huang qi, traganek) nie został zbadany w RCT porównującym jego skuteczność z placebo, co uniemożliwiło rzetelną ocenę efektów stosowania tego preparatu [20, ss. 1–31].

### *Leki homeopatyczne*

Metaanaliza obejmująca 8 badań z udziałem 1562 dzieci przeprowadzona przez Hawke i wsp. [21, ss. 1–79] wykazała brak istotnego wpływu leków homeopatycznych na zachorowalność i częstość nawrotów ARTI, konieczność stosowania antybiotyków, czas trwania i nasilenie objawów, czas nieobecności w pracy/szkole oraz jakość życia bez względu na to, czy zastosowane leczenie było leczeniem ogólnym homeopatycznym, czy leczeniem zindywidualizowanym dostosowanym do pacjenta. Zgłoszone zostały jedynie pomniejsze efekty niepożądane leczenia [21, ss. 1–79]. Na podstawie powyższych wyników należy stwierdzić, że nie istnieją jakiegokolwiek wskazania do stosowania leków homeopatycznych w leczeniu i profilaktyce ARTI ze względu na udowodniony brak ich skuteczności oraz marginalne ryzyko wystąpienia efektów ubocznych.

### *Inne metody*

W oparciu o dane z 67 RCT uwzględnionych w metaanalizie przeprowadzonej przez Jefferson i wsp. [22, ss. 1–160] należy wskazać, że niezwykle skuteczne w zapobieganiu ARTI są metody fizyczne, takie jak dezynfekcja pomieszczeń, częste mycie rąk, noszenie maseczki chirurgicznej lub zastosowanie maseczki N95, noszenie rękawic, okularów lub gogli oraz odzieży ochronnej, a także mycie nosa [22, ss. 1–160]. Powyższe metody pozwalały skutecznie zminimalizować ryzyko zakażenia, a ich połączenie z dużym prawdopodobieństwem zapewni lepszą ochronę przed ARTI niż jakakolwiek inna powszechnie dostępna metoda.

Metaanaliza wykonana przez Grande i wsp. [23, ss. 1–68] z uwzględnieniem 11 RCT obejmujących 904 dorosłych wykazała, że ćwiczenia fizyczne o umiarkowanej intensywności trwające od 30 do 45 minut nie wpływają istotnie na liczbę epizodów ARTI

w ciągu roku oraz intensywność objawów. Zaistniały trendy do zmniejszania zachorowalności na ARTI oraz skrócenia czasu występowania objawów, ale nie uzyskały one istotności statystycznej. Istotnie zmniejszyła się jedynie średnia liczba dni na epizod choroby [23, ss. 1–68]. Należy zatem wskazać, że ćwiczenia fizyczne mogą mieć minimalne pozytywne działanie profilaktyczne i lecznicze w ARTI, a z pewnością nie są w tym kontekście przeciwwskazane.

Ze względu na znaczną utratę płynów w trakcie ARTI, jednym z typowych zaleceń jest również wzmoczone ich przyjmowanie. W literaturze brak jest jednak na chwilę obecną dowodów w postaci RCT na korzyści wynikające z tego zalecenia [24, ss. 1–18].

## Podsumowanie

Z powyższego przeglądu należy wyciągnąć wniosek, że wybrane suplementy i preparaty pochodzenia naturalnego, m.in. te należące do grupy immunostymulantów, mogą istotnie wspomagać leczenie i zapobieganie ostrym infekcjom układu oddechowego (ARTI), a w szczególności infekcjom górnych dróg oddechowych (URTI).

Wśród związków o potwierdzonej w badaniach skuteczności w leczeniu i zapobieganiu URTI wymienić należy: cynk, witaminę C, probiotyki i inne immunostymulanty pochodzenia bakteryjnego, preparaty zawierające *Pelargonium sidoides* oraz czosnek. Ponadto, miód wykazywał istotne działanie przeciwkaszlowe w leczeniu objawowym.

W zapobieganiu transmisji ARTI bardzo wysoką skuteczność mają fizyczne środki ochrony, takie jak preparaty dezynfekcyjne, odzież ochronna, rękawice, okulary lub gogle oraz maseczki, a także wzmoczona higiena rąk i nosa.

Potencjalne, ograniczone korzyści mogą wynikać z przyjmowania preparatów zawierających *Echinacea* oraz tradycyjnych ziół chińskich, w tym *Astragalus*, jednak na chwilę obecną brak na to jednoznacznych dowodów. Podobnie, również z regularnych ćwiczeń fizycznych o umiarkowanym nasileniu może wynikać nieznaczna korzyść w kontekście profilaktyki ARTI, jednak dowody z badań są niewystarczające.

Brak skuteczności w zapobieganiu i/lub leczeniu URTI wykazano dla suplementacji witamin A i D oraz leków homeopatycznych.

## Bibliografia

- [1] Pokorski M., *Pulmonary infection*, Springer, Opole 2015, s. 25–34.
- [2] Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J., *Immuno-stimulants for Preventing Respiratory Tract Infection in Children*, “Cochrane Database of Systematic Reviews”, 2006 (4), s. 1–68.
- [3] Singh M., Das R.R., *Zinc for the Common Cold*, “Cochrane Database of Systematic Reviews”, 2013 (4), s. 1–90.
- [4] Gulani A., Sachdev H.S., *Zinc Supplements for Preventing Otitis Media*, “Cochrane Database of Systematic Reviews”, 2014 (6), s. 1–51.
- [5] Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A., *Zinc Supplementation for the Prevention of Pneumonia*

- in Children Aged 2 Months to 59 Months*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2016 (12), s. 1–39.
- [6] Hemilä H., Chalker E., *Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2013, no. 3(3), s. 1–103.
- [7] Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S., Ganmaa D., Ginde A.A., Goodall E.C., Grant C.C., Griffiths C.J., Janssens W., Laaksi I., Manaseki-Holland S., Mauger D., Murdoch D.R., Neale R. et al., *Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data*, “BMJ” 2017, no. 356, s. 1–14.
- [8] Chen H., Zhuo Q., Yuan W., Wang J., Wu T., *Vitamin A for Preventing Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children Up to Seven Years Of Age*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2008 (1), s. 1–46.
- [9] Hao Q., Dong B.R., Wu T., *Probiotics for Preventing Acute Upper Respiratory Tract Infections*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2015(9), s. 1–69.
- [10] Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H., *Immunostimulation with OM-85 in Children with Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract: A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study*, “Chest” 2002, no. 122(6), s. 2042–9.
- [11] Revillard J.P., Millet I., Lafont S., Normier G., Dussourd D’Hinterland L., *In Vitro Cell Activating Properties of the Composite Ribosomal Vaccine D53*, “Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz” 2009, no. 82 (suppl 2), s. 173–8.
- [12] Timmer A., Günther J., Motschall E., Rucker G., Antes G., Kern W., *Pelargonium Sidoides Extract for Treating Acute Respiratory Tract Infections*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2013 (10), s. 1–93.
- [13] Josling P., *Preventing the Common Cold With a Garlic Supplement: A Double-Blind, Placebo-Controlled Survey*, “Advances In Natural Therapy” 2001, nr 18(4), s. 189–93.
- [14] Oduwole O., Meremikwu M.M., Oyo-Ita A., Udoh E.E., *Honey for Acute Cough in Children*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2012, no. 21(3), s. 1–42.
- [15] Cohen H.A., Rozen J., Kristal H., Laks Y., Berkovitch M., Uziel Y., Kozer E., Pomeranz A., Efrat H., *Effect of Honey on Nocturnal Cough and Sleep Quality: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study*, “Pediatrics” 2012, no. 130(3), s. 465–71.
- [16] Ali Raessi M., Aslani J., Raessi N., Gharaie H., Karimi Zarchi A.A., Raessi F., *Honey Plus Coffee Versus Systemic Steroid in the Treatment of Persistent Post-Infectious Cough: A Randomised Controlled Trial*, “Primary Care Respiratory Journal” 2013, no. 22(3), s. 325–30.
- [17] Karsch-Völk M., Barrett B., Kiefer D., Bauer R., Ardjomand-Woelkart K., Linde K., *Echinacea for Preventing and Treating the Common Cold*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2014 (4), s. 1–90.
- [18] Zhang X., Wu T., Zhang J., Yan Q., Xie L., Liu G.J., *Chinese Medicinal Herbs for the Common Cold*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2007 (1), s. 1–115.
- [19] Huang Y., Wu T., Zeng L., Li S., *Chinese Medicinal Herbs for Sore Throat*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2012 (3), s. 1–53.
- [20] Su G., Chen X., Liu Z., Yang L., Zhang L., Stålsby Lundborg C., Wen Z., Guo X., Qin X., Liang J., Liu X., *Oral Astragalus (Huang qi) for Preventing Frequent Episodes of Acute Respiratory Tract Infection In Children*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2016, no. 2015(11), s. 1–31.

- [21] Hawke K., van Driel M.L., Buffington B.J., McGuire T.M., King D., *Homeopathic Medicinal Products for Preventing and Treating Acute Respiratory Tract Infections in Children*, “Cochrane Database of Systematic Reviews”, 2018(4), s. 1–79.
- [22] Jefferson T., Del Mar C.B., Dooley L., Ferroni E., Al-Ansary L.A., Bawazeer G.A., van Driel M.L., Nair S., Jones M.A., Thorning S., Conly J.M., *Physical Interventions to Interrupt or Reduce the Spread of Respiratory Viruses*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2011, no. CD006207(7), s. 1–160.
- [23] Grande A.J., Keogh J., Hoffmann T.C., Beller E.M., Del Mar C.B., *Exercise Versus No Exercise for the Occurrence, Severity and Duration of Acute Respiratory Infections*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2015(6), s. 1–68.
- [24] Guppy M.P., Mickan S.M., Del Mar C.B., Thorning S., Rack A., *Advising Patients to Increase Fluid Intake for Treating Acute Respiratory Infections*, “Cochrane Database of Systematic Reviews” 2011 (2), s. 1–18.

*Autor*  
*Arkadiusz Bociek*  
*Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach*  
*Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu*

## 6. UZUPEŁNIAJĄCE METODY LECZENIA ZESPOŁU JELITA DRAŻLIWEGO

Martyna Bociek

### Streszczenie

Zmiany w sposobie żywienia, stosowanie preparatów ziołowych, psychoterapia, aktywność fizyczna w postaci np. praktyki jogi oraz elektroakupunktura i moksycucja wykazują pozytywne działanie na przebieg zespołu jelita drażliwego. Pacjenci dotknięci tym schorzeniem ze względu na występowanie objawów gastroenterologicznych są narażeni na przewlekły stres, a negatywne emocje wpływają na wzmożone występowanie uporczywych objawów choroby. Celem pracy uczyniono dokonanie przeglądu badań wykazujących korzyści ze stosowania metod dodatkowych we wspomaganiu leczenia zespołu jelita drażliwego.

Słowa kluczowe: akupunktura, ziołolecznictwo, joga, psychoterapia, low-FODMAP.

### Wprowadzenie

Powszechnie uważa się, że zespół jelita drażliwego (IBS, ang. *irritable bowel syndrome*) jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych układu pokarmowego i występuje aż u 10–15% populacji [1, ss. 406–13]. Patofizjologia tego schorzenia nie jest dobrze poznana, a przyczyn występujących objawów poszukuje się w osobniczej nadwrażliwości trzewnej, uwarunkowaniach genetycznych, zmianach w składzie flory bakteryjnej jelit, funkcjonalnych zmianach w mózgu oraz zaburzeniach psychospołecznych [2, ss. 81–96; 3, ss. 408–13]. Schorzenie to charakteryzuje się występowaniem objawów gastroenterologicznych, w kombinacjach odmiennych u każdego chorego. Najczęściej występują jednak nawracające ból brzucha oraz zaburzenia rytmu wypróżnień, bez zmian strukturalnych i biochemicznych w obrębie układu pokarmowego [3, ss. 408–13; 4, ss. 1946–54]. Choroba może przebiegać na trzy sposoby: zespół jelita drażliwego z dominującymi zaparciami (IBS-C, ang. *constipation-predominant*), biegunką (IBS-D, ang. *diarrhea-predominant*) i postacią mieszaną z występującą na przemian biegunką i zaparciami (IBS-M, ang. *alternating diarrhea and constipation*). Rozpoznanie dokonuje się na podstawie wytycznych rzymskich IV [2, ss. 81–96].

Nie wynaleziono terapii skutecznie leczącej IBS. Najczęściej leczenie polega na wprowadzeniu zmian dietetycznych dostosowanych do objawów występujących u pacjenta, stosowaniu probiotyków, psychoterapii oraz leczeniu farmakologicznym, które ma na celu złagodzenie objawów nieustępujących po zmianie sposobu żywienia [2, ss. 81–96; 5, ss. 1351–60]. Ważne jest wsparcie psychologiczne, gdyż przebieg choroby często związany jest z występowaniem depresji, a uciążliwe objawy gastroenterologiczne obniżają samoocenę i jakość życia pacjentów [6, ss. 712–21].

Brak skutecznego leczenia przyczynowego sprawił, że zaczęto poszukiwać metod uzupełniających rutynowo stosowany schemat leczenia. W literaturze oceniającej to zagadnienie można znaleźć prace udowadniające skuteczność zmiany w sposobie żywienia i zastosowania diety low-FODMAP (FODMAP, ang. *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) [7, ss. 203–11; 8, ss. 447–59] oraz doustnego stosowania ziół i preparatów zawierających olejki eteryczne mających na celu redukcję bólu, zmniejszenie dyskomfortu w okolicy jamy brzusznej, częstości występowania skurczów oraz biegunek [4, ss. 1946–54; 9, ss. 1056–62]. Olejki roślinne można wykorzystywać także zewnętrznie poprzez stosowanie ich w postaci ciepłych okładów na brzuchu [10, ss. 22–31].

Pomocna przy zredukowaniu objawów żołądkowo-jelitowych może być pomoc psychologiczna. Dziedziny psychoterapii (metoda psychoterapii afektywnej, hipnoterapia oraz trening relaksacyjny) zmniejszają stres wywołujący lub nasilający objawy gastroenterologiczne, pomagają określać, wyrażać emocje [11, ss. 38–43], uczyć przerywać negatywne myślenie przez wyobrażania pozytywnych obrazów, relaksują [12, ss. 712–20], a ponadto redukują ból i dyskomfort występujący w układzie pokarmowym [5, ss. 1351–60; 8, ss. 447–59; 13, ss. 20–31; 14, ss. 470–7].

Praktykowanie każdej aktywności fizycznej, a przede wszystkim jogi, która uwzględnia medytację i ćwiczenia oddechowe, działa łagodząco na występowanie objawów żołądkowo-jelitowych, niweluje stres psychiczny i napięcie emocjonalne [7, ss. 203–11; 15, ss. 244–53; 16, ss. 176–88].

Powszechnie stosowane w medycynie chińskiej zabiegi zmniejszają ból brzucha, częstość oddawania stolca, wzdęcia i inne objawy gastroenterologiczne występujące w IBS. U niektórych pacjentów odnotowano skuteczność elektroakupunktury i moksybcji [17; 18, ss. 500–11; 19, ss. 855–65; 20, ss. 402–10]. Zabiegiem wykonywanym w gabinetach fizjoterapeutycznych jest mikrofizjoterapia polegająca na mikromasażu okolic, w których pojawia się ból i dyskomfort [21].

Obecnie nie znaleziono metody pozwalającej wyleczyć IBS, a proponowany schemat leczenia dietetycznego, farmakologicznego i psychologicznego nie zawsze jest skuteczny, co przyczyniło się do rozpoczęcia poszukiwania metod uzupełniających tradycyjne leczenie. W związku z tym, w niniejszej pracy dokonano przeglądu badań wykazujących korzyści ze stosowania metod dodatkowych we wspomaganie leczenia zespołu jelita drażliwego. Do przeglądu wykorzystano prace badawcze opublikowane na przestrzeni lat 2012–2018. Źródłem literatury były bazy MEDLINE oraz Google Scholar.

## Przegląd literatury

### *Dieta low-FODMAP i terapia ziołami*

Badania wykazały pozytywny wpływ zastosowania diety low-FODMAP, czyli ubogiej w fermentujące węglowodany, na występowanie objawów gastroenterologicznych

u pacjentów z IBS. Dieta ta coraz częściej jest stosowana jako leczenie pierwszego rzutu w chorobie i polega na wykluczeniu z jadłospisu produktów słabo wchłanianych i zwiększających fermentację w jelicie, produkcję gazów oraz poszerzenie średnicy jelita, a w rezultacie wywołujące dyskomfort [8, ss. 447–59]. Do produktów takich zalicza się m.in. fruktozę występującą w owocach i warzywach (np. jabłkach, wiśniach, gruszkach, szparagach), słodzikach i alkoholach, laktozę znajdującą się w mleku krowim i kozim oraz przetworach mlecznych, fruktany i galaktooligosacharydy znajdujące się w roślinach strączkowych, ziarnach zbóż i ryżu, orzechach i niektórych owocach oraz warzywach, a także poliole obecne w substancjach słodzących, owocach i warzywach. Poszczególne związki mogą występować w tych samych produktach [22, ss. 189–91]. Stosowanie diety low-FODMAP wpływa na zmniejszenie objawów żołądkowo-jelitowych [8, ss. 447–59].

W kolejnym badaniu wykazano korzystne działanie substancji IQP-CL-101, która składa się z kurkuminoidów, olejków pochodzących z różnych gatunków kurkumy i olei rybnych działających przeciwzapalnie, olejku kminkowego i mięty pieprzowej wywołujących efekt przeciwskurczowy i witamin D<sub>3</sub>, B<sub>1</sub> i B<sub>9</sub>. Pacjenci przyjmowali po 2 kapsułki przed lub w trakcie posiłku. Terapia IQP-CL-101 wykazała działanie łagodzące ból oraz poprawiające trawienie, co przyczynia się do polepszenia jakości życia pacjentów chorujących na IBS, niezależnie od jego typu [9, ss. 1056–62].

W terapii IBS-C skutecznością odznaczały się chińskie mieszanki ziół w postaci tabletek, w których skład wchodziły: korzeń piwonii chińskiej, pomarańcza gorzka, magnolia lekarska, mandarynka, lukrecja, rabarbar dłoniasty i *Atractylodes lancea*, których 8-tygodniowe przyjmowanie spowodowało zmniejszenia napięcia mięśni podczas defekacji oraz zmianę formy stolca, lecz nie wykazało zmniejszenia bólu brzucha [4, ss. 1946–54].

Zewnętrzne stosowanie gorących okładów z kminku w 20–30 minutowych codziennych sesjach przez 3 tygodnie spowodowało większe subiektywne korzyści w odczuwaniu objawów choroby przez pacjentów [10, ss. 22–31].

### *Psychoterapia (hipnoterapia, trening relaksacyjny, metoda psychoterapii afektywnej)*

Stosowanie psychoterapii najczęściej ma na celu dotarcie do podświadomości pacjenta i za pomocą różnych metod wywołanie pożądaných zmian obejmujących m.in. uzyskanie większej kontroli nad funkcjonowaniem układu pokarmowego, relaksację obniżającą odczuwany poziom stresu oraz nauczenie metod zmniejszających poziom negatywnych emocji, które mogłyby być wykorzystywane na co dzień, poza gabinetem terapeutycznym [8, ss. 447–59; 11, ss. 38–43; 13, ss. 20–31].

Wiele badań wykazuje pozytywny wpływ hipnoterapii skierowanej na funkcjonowanie jelit na zmniejszenie objawów choroby. Podczas sesji grupowych lub indywidual-



nych doświadczony terapeuta indukuje hipnozę, podczas której używa sugestii, a ilustrowanie obrazami skierowanymi do podświadomości wpływa na zwiększenie kontroli nad funkcjonowaniem układu pokarmowego oraz normalizację ruchu jelit, a ponadto redukuje ból i dyskomfort brzucha [13, ss. 20–31]. Możliwe jest także stosowanie hipnoterapii domowej, podczas której pacjent w warunkach domowych odtwarza nagranie zajęć z terapeutą i ulega hipnozie. Codzienne słuchanie nagrań wykazało długotrwałe korzystne działanie na redukcję objawów jelitowych, ale także zminimalizowanie lęku, depresji, a więc polepszenie jakości życia i wzmocnienie poczucia własnej wartości [8, ss. 447–59; 14, ss. 470–7]. Hipnoterapia domowa ogranicza koszty leczenia IBS [8, ss. 447–59] i wykazuje pozytywne działanie zarówno na dorosłych, jak i na dzieci [5, ss. 1351–60].

Kolejną metodą wspomagającą proces leczenia IBS jest trening relaksacyjny oraz trening w zakresie samoświadomości emocjonalnej i ekspresji. Trening relaksacyjny został opracowany w celu przeciwdziałania skutkom stresu, jakimi są zaburzenie regulacyjnego działania między mózgiem a jelitami, pobudzenie fizjologiczne oraz nasilenie bólu. Trening relaksacyjny przy pomocy ćwiczeń oddechowych, a także ukierunkowanymi wyobrażeniami ma za zadanie zmniejszyć negatywny nastrój pacjenta oraz nadmierne pobudzenie fizjologiczne, co wiąże się z niwelowaniem objawów IBS. Treningi relaksacyjne mogą być wykonywane na co dzień samodzielnie w domu lub na podstawie nagrań audio. Emocjonalna świadomość i terapia ekspresyjna zostały opracowane, aby pomóc pacjentom zidentyfikować i nauczyć ich jak wyrażać uczucia oraz rozwiązać konflikty emocjonalne. Sesje przebiegają z wykorzystaniem różnych ćwiczeń, np. odgrywanie ról, bezpośrednie wyrażanie uczuć. Zajęcia te pomagają zredukować stres poprzez edukację na temat związku między negatywnymi przeżyciami i emocjami a występowaniem objawów somatycznych. Wykazano, że zastosowanie tych metod poprawiło samopoczucie pacjentów chorych na IBS [11, ss. 38–43].

Metoda psychoterapii afektywnej jest techniką wykorzystywania obrazów mentalnych w celu wywołania relaksu. Ćwiczenia polegają na kreowaniu pozytywnych obrazów, zastosowaniu muzyki oraz wsłuchaniu się w instrukcje wydane przez psychoterapeutę, które zostały specjalnie opracowane do leczenia dyskomfortu i bólu oraz w celu przerywania stresujących myśli i negatywnych odczuć. Wykazano, że metoda ta zmniejsza objawy IBS poprzez harmonizowanie odczuwania emocji i poprawia w ten sposób jakość życia pacjentów [12, ss. 712–20].

### *Aktywność fizyczna (joga)*

Każda aktywność fizyczna wykazuje korzystny wpływ na zmniejszenie stresu i polepszenie nastroju u osób ją podejmujących. Szczególnie polecana w IBS aktywnością jest joga. Te powszechnie stosowane ćwiczenia mają wpływ nie tylko na ciało (przyjmowanie określonych pozycji wzmacniających), ale także na umysł za pomocą asan (specjalnych pozycji ciała wykorzystywanych do medytacji) i pranayamy (rytmicznej

kontroli oddechu). Są często wykorzystywane w celu wyciszenia, zmniejszenia napięcia emocjonalnego, zredukowania stresu i bólu oraz poprawienia jakości snu. Ćwiczenia wykonywane pod kontrolą wyspecjalizowanego w tej dziedzinie instruktora dobierane są tak, aby pomagały wejść w stan harmonii między ciałem i umysłem. W praktyce jogi ważne jest precyzyjne, świadome przyjęcie określonej pozycji jogicznej oraz kontrolowanie oddechu, by korzystnie wpływać na funkcjonowanie organizmu i kontrolę nad myślami oraz emocjami. Wyniki badań dowodzą, że u części pacjentów cierpiących na IBS i regularnie praktykujących jogę, dolegliwości gastroenterologiczne (zaparcia, nudności, ból, nadwrażliwość trzewna) uległy zmniejszeniu, a samo wykonywanie ćwiczeń uważa się za bezpieczną dla nich aktywność fizyczną. Pozytywne skutki praktykowania jogi zauważono już po kilku sesjach trwających 75–90 minut, 2 razy w tygodniu. Część badanych pacjentów deklarowała chęć dalszego wykonywania ćwiczeń [15, ss. 244–53; 23, ss. 253–60]. Odnotowano zmniejszenie odczuwania dolegliwości związanych z IBS zarówno u dorosłych pacjentów, jak i młodzieży, wykorzystujących jogę do zniwelowania stresu w życiu codziennym [7, ss. 203–11]. Nie tylko praktyka jogi wpływa pozytywnie na zmniejszenie występowania objawów gastroenterologicznych u pacjentów cierpiących na IBS, ale także spacer na świeżym powietrzu. Osoby regularnie spacerujące zgłosiły zmniejszenie ogólnych objawów choroby, bólu brzucha oraz polepszenie nastroju. Większość z badanych osób wyraziła chęć dalszego regularnego spacerowania. Zarówno joga, jak i spacer działają pozytywnie na zmniejszenie objawów powodowanych przez IBS [16, ss. 176–88].

### *Zabiegi zewnętrznego stymulowania ciała (elektroakupunktura i moksybuacja, mikropalpacja)*

Medycyna dalekowschodnia wyróżnia dwie metody oddziałujące na zmniejszenie objawów IBS – elektroakupunktura, czyli zmodyfikowana akupunktura i moksybuacja, które powodują lepsze ukrwienie stymulowanych miejsc, a zatem wpływają na lepsze funkcjonowanie tkanek w tej okolicy. Elektroakupunktura polega na wprowadzeniu igły w odpowiednie miejsce na ciele w tkankę skórną i podskórną a następnie stymulowanie jej elektrycznie [17].

Moksybuacja to przypiekanie odpowiednich punktów na skórze, zwykle tych wykorzystywanych w akupunkturze, za pomocą nagrzanego patyczka składającego się głównie z bylicy pospolitej tak, aby pacjent poczuł ciepło, ale nie został oparzony [3, ss. 408–13].

Przeprowadzono wiele badań [17; 18, ss. 500–11; 19, ss. 855–65] sprawdzających wpływ tych zabiegów na samopoczucie pacjentów z IBS. Część wykazała pozytywny wpływ stosowania elektroakupunktury i moksybuacji w łagodzeniu bólu brzucha w IBS-D i IBS-C, jednakże moksybuacja skuteczniej zmniejsza częstotliwość biegunek w IBS-D [17; 19, ss. 855–65] oraz może zmniejszać ból w obrębie końcowego odcinka jelita

grubego [18, ss. 500–11], a elektroakupunktura wykazała większą od moksycucji poprawę w zmniejszeniu zaparć w IBS-C [20, ss. 402–10]. Ponadto, obie metody uzyskują dobre efekty terapeutyczne w leczeniu bólu brzucha, dyskomfortu i innych objawów żołądkowo-jelitowych oraz zmniejszają depresję i lęk występujący u pacjentów [17; 19, ss. 855–65]. Terapie te działają lepiej u osób, które świadomie poddają się zabiegom i nie negują możliwego skutecznego działania na organizm.

Przeprowadzono badanie z dziedziny fizjoterapii, które polegało na mikropalpacji brzucha w celu rozpoznania zmian w strukturach w obrębie układu pokarmowego, a następnie mikromasażu w celu poprawy ukrwienia i natlenienia tkanek miękkich wpływających na stymulację gojenia stanów zmienionych zapalnie. Badanie dowiodło skuteczność terapii i zmniejszenie objawów somatycznych, lecz zostało wykonane na relatywnie małej, 61-osobowej grupie osób chorujących na IBS [21].

## **Podsumowanie**

Metody uzupełniające schemat leczenia ISB mogą przynieść korzyści w walce z objawami choroby.

Dobrym działaniem bezpośrednio zmniejszającym powstawanie objawów gastroenterologicznych jest stosowanie diety low-FODMAP ograniczającej fermentację w jeli- tach i ryzyko powstawania niekorzystnych reakcji chemicznych i metabolicznych w obrębie układu pokarmowego.

Wysoką skutecznością w poprawie funkcjonowania pacjentów z IBS jest psychoterapia. Metody hipnoterapii i treningu relaksacyjnego poprawiają kontrolowanie pracy układu pokarmowego oraz uczą radzenia sobie ze stresem, który jest jednym z czynników nasilających manifestację objawów choroby. Ponadto koszty terapii nie są wysokie, dzięki możliwości wykonywania ich w domu, a edukacja w zakresie sposobów przerywania negatywnych stanów emocjonalnych umożliwia włączenie ich do życia codziennego.

Praktykowanie jogi jest kolejnym sposobem niwelowania stresu, dzięki ćwiczeniom, które pomagają wsłuchać się „w siebie” i rozpoznać czynniki przyczyniające się do występowania objawów. Stosowanie jogi powoduje rozluźnienie napięć emocjonalnych oraz wpływa na poprawę samopoczucia, tym samym zmniejszając objawy choroby indukowane stresem.

Skutecznością w zmniejszeniu występowania objawów IBS wykazały się także metody zewnętrznej stymulacji skóry, które powodują lepszy przepływ krwi przez tkanki, choć naj lepiej działają u osób samodzielnie je wybierających.

## Bibliografia

- [1] McDonald E., Teets R., Ortiz C., Gilchrist C., Waltermaurer E., Perez E., Kligler B., *A Randomized Trial of a Group-Based Integrative Medicine Approach Compared to Waitlist Control on Irritable Bowel Syndrome* *SyIn conclusion, micro-physiotherapy has a significant effect on IBS symptoms. Manual techniques should therefore be considered for, "EXPLORE"*, 2018, no. 14(6), s. 406–13.
- [2] Sultan S., Malhotra A., *Irritable Bowel Syndrome*, "Annals of Internal Medicine" 2017, no. 166(11), s. 81–96.
- [3] Bao C., Zhang J., Liu J., Liu H., Wu L., Shi Y., Li J., Hu Z., Dong Y., Wang S., Zeng X., Wu H., *Moxibustion Treatment for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial*, "BMC Complementary and Alternative Medicine" 2016, no. 16, s. 408–13.
- [4] Bensoussan A., Kellow J.E., Bourchier S.J., Fahey P., Shim L., Malcolm A., Boyce P., *Efficacy of a Chinese Herbal Medicine in Providing Adequate Relief of Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial*, "Clinical Gastroenterology and Hepatology" 2015, no. 13(11), s. 1946–54.
- [5] Gulewitsch M.D., Schlarb A.A., *Comparison of Gut-Directed Hypnotherapy and Unspecific Hypnotherapy as Self-Help Format in Children and Adolescents with Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome*, "European Journal of Gastroenterology & Hepatology" 2017, no. 29(12), s. 1351–60.
- [6] Lovell R.M., Ford A.C., *Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis*, "Clinical Gastroenterology and Hepatology" 2012, no. 10(7), s. 712-21.
- [7] Schumann D., Langhorst J., Dobos G., Cramer H., *Randomised Clinical Trial: Yoga Vs a Low-FODMAP Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome*, "Alimentary Pharmacology & Therapeutics" 2018, no. 47(2), s. 203–11.
- [8] Peters S.L., Yao C.K., Philpott H., Yelland G.W., Muir J.G., Gibson P.R., *Randomised Clinical Trial: The Efficacy of Gut-Directed Hypnotherapy Is Similar to That of the Low FODMAP Diet for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome*, "Alimentary Pharmacology & Therapeutics" 2016, no. 44(5), s. 447–59.
- [9] Alt F., Chong P.-W., Teng E., Uebelhack R., *Evaluation of Benefit and Tolerability of IQP-CL-101 (Xanthofen) in the Symptomatic Improvement of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blinded, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial*, "Phytotherapy Research" 2017, no. 31(7), s. 1056–62.
- [10] Lauche R., Janzen A., Lüdtkke R., Cramer H., Dobos G., Langhorst J., *Efficacy of Caraway Oil Poultices in Treating Irritable Bowel Syndrome – A Randomized Controlled Cross-Over Trial*, "Digestion" 2015, no. 92(1), s. 22–31.
- [11] Holmes H.J., Thakur E.R., Carty J.N., Ziadni M.S., Doherty H.K., Lockhart N.A., Schubiner H., Lumley M.A., *Ambivalence Over Emotional Expression and Perceived Social Constraints as Moderators of Relaxation Training and Emotional Awareness And Expression Training for Irritable Bowel Syndrome*, "General Hospital Psychiatry" 2018, no. 53, s. 38–43.

- [12] Boltin D., Sahar N., Gil E., Aizic S., Hod K., Levi-Drummer R., Niv Y., Dickman R., *Gut-Directed Guided Affective Imagery As an Adjunct to Dietary Modification in Irritable Bowel Syndrome*, “Journal of Health Psychology” 2015, no. 20(6), s. 712–20.
- [13] Flik C.E., Laan W., Zuithoff N.P.A., van Rood Y.R., Smout A.J.P.M., Weusten B.L.A.M., Whorwell P.J., de Wit N.J., *Efficacy of Individual and Group Hypnotherapy in Irritable Bowel Syndrome (IMAGINE): A Multicentre Randomised Controlled Trial*, “The Lancet Gastroenterology & Hepatology” 2019, no. 4(1), s. 20–31.
- [14] Rutten J.M.T.M., Vlieger A.M., Frankenhuis C., George E.K., Groeneweg M., Norbruis O.F., Tjon a Ten W., van Wering H.M., Dijkgraaf M.G.W., Merkus M.P., Benninga M.A., *Home-Based Hypnotherapy Self-exercises vs Individual Hypnotherapy With a Therapist for Treatment of Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, or Functional Abdominal Pain Syndrome*, “JAMA Pediatrics” 2017, no. 171(5), s. 470–7.
- [15] Evans S., Lung K.C., Seidman L.C., Sternlieb B., Zeltzer L.K., Tsao J.C.I., *Iyengar Yoga for Adolescents and Young Adults With Irritable Bowel Syndrome*, “Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition” 2014, no. 59(2), s. 244–53.
- [16] Shahabi L., Naliboff B.D., Shapiro D., *Self-Regulation Evaluation of Therapeutic Yoga and Walking for Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study*, “Psychology, Health & Medicine” 2016, no. 21(2), s. 176–88.
- [17] Zheng H., Li Y., Zhang W., Zeng F., Zhou S.-Y., Zheng H.-B., Zhu W.-Z., Jing X.-H., Rong P.-J., Tang C.-Z., Wang F.-C., Liu Z.-B., Wang S.-J., Zhou M.-Q., Liu Z.-S., Zhu B., *Electroacupuncture for Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Or Functional Diarrhea*, “Medicine” 2016, no. 95(24).
- [18] Zhu Y., Wu Z., Ma X., Liu H., Bao C., Yang L., Cui Y., Zhou C., Wang X., Wang Y., Zhang Z., Zhang H., Jia H., Wu H., *Brain Regions Involved in Moxibustion-Induced Analgesia in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study*, “BMC Complementary and Alternative Medicine” 2014, no. 14, s. 500–11.
- [19] Zhao J., Lu J., Yin X., Chen X., Chen Y., Tang W., Jin X., Wu L., Bao C., Wu H., Shi Y., *Comparison of Electroacupuncture and Moxibustion on Brain-Gut Function in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial*, “Chinese Journal of Integrative Medicine” 2015, no. 21(11), s. 855–65.
- [20] Zhenzhong L., Xiaojun Y., Weijun T., Yuehua C., Jie S., Jimeng Z., Anqi W., Chunhui B., Yin aa Lu Zhenzhong S., Chun-hui B., Yin S., *Comparative Effect of Electroacupuncture and Moxibustion on the Expression of Substance P and Vasoactive Intestinal Peptide in Patients with Irritable Bowel Syndrome*, “J Tradit Chin Med” 2015, no. 35(4), s. 402–10.
- [21] Grosjean D., Benini P., Carayon P., *Managing Irritable Bowel Syndrome: The Impact of Micro-Physiotherapy*, “Journal of Complementary and Integrative Medicine” 2017, no. 14(2).
- [22] Scarlata K., *Low FODMAP Diet: What Your Patients Need to Know*, “The American Journal of Gastroenterology” 2018, no. 114(2), s. 189–91.
- [23] Evans S., Seidman L.C., Lung K., Sternlieb B., Zeltzer L.K., *Yoga for Teens With Irritable Bowel Syndrome*, „Holistic Nursing Practice” 2018, no. 32(5), s. 253–60.

*Autor*

*Martyna Bociak*

*Wyższa Szkoła Ekonomii, Prawa i Nauk Medycznych*

*im. prof. Edwarda Lipińskiego w Kielcach*

*Wydział Nauk Medycznych*



*Exante* Wydawnictwo Naukowe  
dr Klaudia Pujer  
ul. Buforowa 24 lok. 10, 52-131 Wrocław  
WWW: [exante.com.pl](http://exante.com.pl), [wydawnictwoexante.pl](http://wydawnictwoexante.pl)

ISBN 978-83-66187-58-0 (PDF)  
ISBN 978-83-66187-57-3 (oprawa miękka)