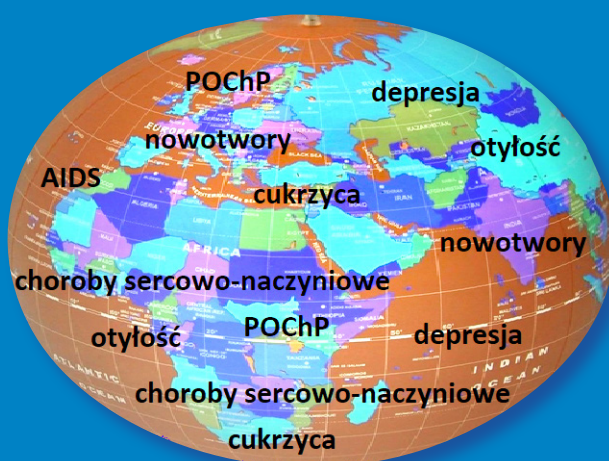


WYBRANE ASPEKTY DIAGNOSTYKI, PROFILAKTYKI I LECZENIA CHORÓB CYWILIZACYJNYCH CZĘŚĆ I

Redakcja naukowa
MAGDALENA KWAŚNIEWSKA
KAMILA PASTERNAK-MNICH



WYBRANE ASPEKTY DIAGNOSTYKI, PROFILAKTYKI I LECZENIA CHORÓB CYWILIZACYJNYCH CZĘŚĆ I

SELECTED ASPECTS OF DIAGNOSTICS,
PREVENTION AND TREATMENT
CIVILIZATION DISEASES
PART I

Redakcja naukowa

MAGDALENA KWAŚNIEWSKA¹ 

KAMILA PASTERNAK-MNICH² 

¹ Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

magdalena.kwasniewska@umed.lodz.pl

² Klinika Rehabilitacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

kamila.pasternak@umed.lodz.pl

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKCJA JĘZYKOWA

Anna Sikorska, Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Anna Sikorska, Magdalena Kokosińska

REDAKCJA I KOREKTA ABSTRAKTÓW ANGIELSKICH

Katarzyna Kraska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

WYBRANE ASPEKTY DIAGNOSTYKI, PROFILAKTYKI I LECZENIA CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH, CZĘŚĆ I
Łódź 2021

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-963099-3-8

WYDANIE PIERWSZE



© 2021. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Spis treści

Wprowadzenie (dr n.med. Kamila Pasternak-Mnich, dr hab. n.med. Magdalena Kwaśniewska).....	5
Ocena wartości diagnostycznej indeksu kostka–ramię u osób po 60 roku życia (Edyta Piechocka-Wochniak, Elizaveta Fife, Łukasz Kroc, Katarzyna Smyj, Bartłomiej Sołtysik, Tomasz Kostka).....	7
Wtórna profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego na przykładzie nadciśnienia tętniczego (Katarzyna Wielemborek-Musiał, Dawid Krakowiak, Grzegorz Polakowski, Beata Siedlecka, Anna Lipert)	20
Polimorfizmy genetyczne w farmakoterapii kardiologicznej (Anna Wojtczak).....	31
Znaczenie farmakogenetyki w leczeniu wybranych chorób cywilizacyjnych (Anna Wojtczak)	40
Poczucie koherencji a subiektywna ocena zdrowia wśród studentów i pracowników uczelni medycznej w czasie pandemii (Jarosław Rakoczy, Magdalena Kostyła, Klaudia Tabąła, Magdalena Wrzesińska)	49

Wprowadzenie

Choroby cywilizacyjne od lat pozostają głównym problemem zdrowia publicznego w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia choroby cywilizacyjne są przyczyną ponad 80% wszystkich zgonów, najczęstszą zaś przyczyną zgonów w Polsce są nadal choroby układu sercowo-naczyniowego. Co prawda od początku lat 60. ubiegłego stulecia statystyki opisujące umieralność z przyczyn kardiologicznych w naszym kraju uległy poprawie, ale nadal są one odpowiedzialne za 45,1% ogółu zgonów. Co ważne, sytuacja epidemiologiczna w tym zakresie jest wprawdzie lepsza niż w większości krajów postsocjalistycznych, ale znacznie gorsza od przeciętnych statystyk w krajach Unii Europejskiej. Poważnym problemem jest nadal wysoka umieralność przedwczesna, zwłaszcza w odniesieniu do krajów tzw. starej Unii.

Wśród wielu przyczyn rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wymienia się nadal niedostateczną profilaktykę i kontrolę w zakresie głównych czynników ryzyka kardiologicznego, takich jak palenie tytoniu, nieprawidłowy sposób żywienia, otyłość, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, siedzący tryb życia czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Obserwujemy stale zwiększające się rozpowszechnianie się otyłości i zaburzeń metabolicznych zarówno u dorosłych, jak i dzieci, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń węglowodanowych i cukrzycy, a także stłuszczeniowej choroby wątroby. Nie bez znaczenia dla całości obrazu epidemiologicznego jest również poziom leczenia, w tym skuteczna nowoczesna farmakoterapia uwzględniająca indywidualne potrzeby pacjenta.

Do grupy chorób cywilizacyjnych zaliczane są również zaburzenia psychiczne, które według danych WHO stanowią jeden z głównych problemów zdrowotnych na świecie. Wśród mieszkańców Europy dotyczą one około 27 % osób. Szacuje się, że w Polsce zaburzenia psychiczne są przyczyną blisko połowy podejmowanych prób samobójczych. Wielu badaczy podkreśla fakt, iż obecna sytuacja epidemiologiczna niesie za sobą wiele negatywnych konsekwencji ekonomicznych i społecznych oraz przyczynia się do wzrostu częstotliwości występowania problemów związanych ze zdrowiem psychicznym.

Niniejsza monografia obejmuje różnorodne zagadnienia związane z prewencją i leczeniem tej grupy chorób. Autorzy zwracają uwagę zarówno na konieczność intensyfikacji promocji zdrowia i zapobiegania otyłości u dzieci w wieku szkolnym, jak również przedstawiają rolę właściwie prowadzonej diagnostyki i profilaktyki, w rozwoju chorób kardiometabolicznych u osób dorosłych, w tym także seniorów. Ponadto w dalszej części monografii opisane są ponadto także aspekty farmakogenetyczne i znaczenie polimorfizmów genetycznych w farmakologii kardiologicznej. Autorzy przedstawiają również zagrożenia związane z przyjmowaniem suplementów diety i leków stosowanych w terapii chorób sercowo-naczyniowych i innych chorób cywilizacyjnych. Poruszono też zagadnienia dotyczące zawartości związków bioaktywnych zawartych w jadalnych roślinach z rodziny Asteraceae m.in. o właściwościach antyoksydacyjnych, hipotensyjnych, przeciwzapalnych, które znajdują szerokie zastosowanie w profilaktyce wielu chorób cywilizacyjnych. Na zakończenie poruszono zagadnienia związane z opracowaniem skutecznych metod identyfikacji osób najbardziej zagrożonych wystąpieniem problemami emocjonalnymi i psychicznymi związanymi z pandemią oraz problem definiowania kierunków działań w zakresie umacniania potencjału zdrowia psychicznego na podstawie oceny poziomu poczucia koherencji i subiektywnej oceny stanu zdrowia wśród członków społeczności akademickiej.

Należy podkreślić, że sukces w redukcji ryzyka chorób cywilizacyjnych jest uwarunkowany wieloczynnikowo. Wydaje się oczywiste, że poprawę sytuacji epidemiologicznej w tym zakresie mogą zapewnić jedynie wielosektorowe działania, obejmujące promocję zdrowia u najmłodszych, wczesną diagnostykę i modyfikację czynników ryzyka u osób dorosłych, w tym starszych, oraz indywidualne podejście do leczenia już istniejących zaburzeń.

dr n.med. Kamila Pasternak-Mnich
dr hab. n.med. Magdalena Kwaśniewska

Wykaz skrótów

- ALD** – alkoholowa choroba wątroby (ang. *alcoholic liver disease*)
- BMI** - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
- CRP** – białko CRP (ang. *C-reactive protein*)
- CVD** – choroby o podłożu sercowo-naczyniowym, (ang. *cardiovascular disease*)
- DILIN** – ang. *Drug-Induced Liver Injury Network*
- DM** – cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*)
- DPWG** – Holenderska Grupa Robocza ds. Farmakogenetyki (ang. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*)
- FDA** – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food Drug Administration*)
- FFA** – wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids*)
- FS** – zespół kruchości (ang. *Frailty Syndrome*)
- GRRs** – zasoby odpornościowe (ang. *generalized resistance resources*)
- HDL** – lipoproteina wysokiej gęstości, frakcja cholesterolu (ang. *high-density lipoprotein*)
- HIV** – wirus upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
- H-MRS** – protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego
- HR** – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
- HSC** – komórki gwiaździste, komórki Ito (ang. *hepatic stellate cells*)
- ISM** – Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *International Society of Hypertension*)
- IL-6** – interleukina-6 (ang. *interleukin-6*)
- MAFLD** – stłuszczeniowa choroba wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną (ang. *metabolic dysfunction associated fatty liver disease*)
- MCP-1** – czynnik chemotaktyczny monocytów-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*)
- MHO** – metabolicznie zdrowe osoby otyłe (ang. *metabolically healthy obese*)
- MRI** – magnetyczny rezonans jądrowy
- mtDNA** – mitochondrialny DNA
- NAFLD** – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*)
- NASH** – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis*)
- NEDD4L** – ang. *neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like*
- PAD** – choroby tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*)
- PAI-1** – inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*)
- PEAR** – ang. *Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses*
- PM** – wolni metabolizerzy (ang. *poor metabolizers*)
- RBP-4** – białko wiążące retinol 4 (ang. *retinol-binding protein 4*)
- ROS** – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*)
- SNP** – polimorfizm jednego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*)
- SOC** – poczucie koherencji (ang. *sense of coherence*),
- TF** – czynnik tkankowy (ang. *tissue factor*)
- TG** – trójglicerydy
- TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu-β (ang. *transforming growth factor-β*)
- TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)
- CPR** – Centrum Powiadamiania Ratunkowego
- GUS** – Główny Urząd Statystyczny
- ONA** – Operator Numeru Alarmowego
- KGP** – Komenda Główna Policji
- WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
- PTSD** – Zespół Stresu Pourazowego (ang. *Post Traumatic Stress Disorder*)

OCENA WARTOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ INDEKSU KOSTKA-RAMIĘ U OSÓB PO 60 ROKU ŻYCIA

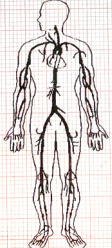
THE ASSESSMENT OF THE ANKLE-BRACHIAL INDEX DIAGNOSTIC VALUE IN PEOPLE OVER 60 YEARS OF AGE

Edyta Piechocka-Wochniak* , Elizaveta Fife , Łukasz Kroc ,
Katarzyna Smyj , Bartłomiej Sołtysik , Tomasz Kostka 

Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
elizaveta.fife@umed.lodz.pl, lukasz.kroc@umed.lodz.pl, katarzyna.smyj@umed.lodz.pl,
bartlomiej.soltysik@umed.lodz.pl, tomasz.kostka@umed.lodz.pl

* e-mail: edyta.piechocka-wochniak@umed.lodz.pl, tel.+48 42 639 32 45

ID:	DATE/TIME: 2020/09/06 09:08:58			
NAME:				
HEIGHT: 157.0cm	WEIGHT: 56.0kg	SEX: FEMALE	AGE: 84YRS	
BMI: 22.7kg/m ²				
L-120.0cm = L1 61.0cm + L2 32.0cm + L3 27.0cm (AF: 47.0cm)				
TEST	ITEM	RESULT	STANDARD	COMMENTS
STIFFNESS OF ARTERY	R-CAVI	(9.8)	~9.0 9.6±0.9	Vascular age cannot be calculated. Art. occlusion may cause low CAVI.
	L-CAVI	9.5		Estimated age of artery is 75-79.
BLOCKAGE OF ARTERY	R-ABI	0.74	0.9~1.3	Mild-to-moderate peripheral disease.
	L-ABI	0.91		Borderline. (equivocal)

HR : 67 (bpm)		LB (mmHg)
RB (mmHg)		BP (S/D): 133/ 69
BP (S/D): 148/ 74		PP : 64 MAP: 111
PP : 74 MAP: 109		
RA (mmHg)	LA (mmHg)	
BP (S/D): 110/ 63	BP (S/D): 135/ 64	
PP : 47 MAP: 88	PP : 71 MAP: 103	
R-ABI : 0.74		L-ABI : 0.91
R-CAVI : (9.8)		L-CAVI : 9.5

VS-1500 (No. 01553) EN YMD V04-02 [CAVI: Cardio Ankle Vascular Index]

Streszczenie: Choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*, PAD) jest schorzeniem powszechnie pojawiającym się u seniorów. W 80% przypadków przebiega bezobjawowo i z tego powodu jest niediagnozowana. Indeks kostka–ramię (ang. *ankle-brachial index*, ABI) jest badaniem oceniającym stan tętnic obwodowych. Pomiar ten pozwala na określenie stopnia zaawansowania zmian hemodynamicznych badanych naczyń, będących następstwem zmian miażdżycowych. ABI daje możliwość określenia odległego ryzyka następstw naczyniowo-sercowych i naczyniowo-mózgowych na wczesnym bezobjawowym etapie choroby. U osób starszych pomiar wskaźnika kostka–ramię może być istotnym prognostykiem zaburzeń funkcji poznawczych i pogarszania się stanu funkcjonalnego.

Słowa kluczowe: indeks kostka–ramię, choroba tętnic obwodowych, zaburzenia funkcji poznawczych

Abstract: Peripheral arterial disease (PAD) is a common disease in elderly. In 80% of cases, it is asymptomatic and therefore underdiagnosed. The ankle-brachial index (ABI) is a method that allows to assess the condition of peripheral arteries. The ABI manages to determine the advancement of hemodynamic changes in the examined vessels, resulted from atherosclerosis. Moreover, the ABI allows to establish the long-term risk of cardiovascular and cerebrovascular consequences in the early asymptomatic stage of the disease. In older adults, ABI measurement may play a role as a significant predictor of cognitive dysfunction and functional decline.

Keywords: ankle-brachial index, peripheral arterial disease, cognitive dysfunction

Wprowadzenie

Indeks kostka–ramię (ABI) jest powszechnie dostępnym badaniem oceniającym stan tętnic obwodowych. Ocena ABI jest nieinwazyjnym pomiarem, dla PAD (choroba tętnic obwodowych) potwierdzonej angiograficznie jego czułość wynosi $\geq 90\%$, a swoistość 95% (Criqui 2001). Pomiar ten wykorzystuje się do określania stopnia zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych badanych naczyń, może być narzędziem w diagnostyce różnicowej dolegliwości bólowych kończyn dolnych pojawiających się podczas wysiłku. Wskaźnik kostka–ramię jest określany jako prognostyk ryzyka wystąpienia w przyszłości chorób o podłożu sercowo-naczyniowym (ang. *cardiovascular disease*, CVD) i zaburzeń czynnościowych, poza tym może służyć do oceny ewolucji miażdżycy w kończynach dolnych (Aboyans i in., 2012; Norgren i in., 2007; Smith i in., 2003). U osób starszych powinien być niezbędnym, przesiewowym narzędziem służącym do określenia stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych kończyn dolnych na wczesnym, bezobjawowym etapie choroby. Szczególnie ważne jest to u pacjentów z podwyższonym ryzykiem odległych powikłań (Smith i in., 2003).

1. Indeks kostka–ramię

ABI jest ilorazem ciśnienia tętniczego skurczowego mierzonego na tętnicy grzbietowej stopy lub piszczelowej tylnej i ciśnienia tętniczego skurczowego mierzonego na tętnicy ramiennej. W celu obliczenia ABI dokonuje się pomiaru ciśnienia tętniczego skurczowego na kończynach dolnych i górnych. Badanie wykonuje się przy pomocy sfigmomanometru i dopplera. Pierwszy pomiar wykonuje się na tętnicach ramiennych, a następny na tętnicach kończyn dolnych. Przy obliczeniach pod uwagę bierze się wyższą z uzyskanych wartości (Łęgosz 2018). Prawidłowa wartość ABI zawiera się w przedziale 1,0–1,3. Wartość 0,9–0,99 jest graniczna, natomiast wyniki ABI $< 0,9$ i $> 1,3$ uznaje się za nieprawidłowe. W zależności od prowadzonej analizy na danej grupie badawczej autorzy mogą przyjmować inny zakres wartości. Królczyk i in. (2019) wykonali przegląd chorych objętych badaniem PolSenior i przyjęli podział pacjentów według wyników ABI $> 1,4$, 0,9–1,4, $< 0,9$ (Królczyk i in., 2019). Z uwagi na dotychczas nieustalony punkt optymalnego odcięcia dla patologicznego ABI wynik poniżej 0,9 uznano jako potwierdzenie toczącego się procesu niedokrwiennego w kończynach dolnych (Smith i in., 2003).

Wykonanie indeksu kostka–ramię jako badania przesiewowego celem zdiagnozowania PAD zaleca się u:

- wszystkich osób z dolegliwościami bólowymi w zakresie kończyn dolnych spowodowanymi wysiłkiem fizycznym,
- wszystkich chorych w wieku 70 lat i starszych bez względu na obecność czynników ryzyka,
- wszystkich pacjentów w przedziale wiekowym 50–69 lat z obecnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, tj. cukrzyca, palenie tytoniu,
- wszystkich chorych z 10–20-procentowym ryzykiem wg wskaźnika Framingham (Norgren i in., 2007).

ABI jest badaniem nieinwazyjnym, jednak istnieją sytuacje, w których należy podejść z rozwagą do wykonania pomiaru. Należy wziąć pod uwagę zmiany troficzne podudzi, rany otwarte i przed przystąpieniem do wykonania badania założyć specjalistyczne opatrunki. W przypadku nieodległych zabiegów wymagających umieszczenia pomostu naczyniowego nie zaleca się wykonywania pomiaru z uwagi na możliwości wystąpienia powikłań w postaci zakrzepu w miejscu wszczepionego pomostu. Pomiar ABI jest zazwyczaj badaniem niebolesnym, jednak w niektórych sytuacjach wypełnianie mankietu może sprawiać ból, co jednoznacznie wiąże się z zaprzestaniem badania (Aboyans i in., 2012).

Na wartość i autentyczność wyniku indeksu kostka–ramię może mieć wpływ:

- jakość wykonanego pomiaru,
- sposób wykonanego badania – np. samodzielny czy automatyczny,

- wysiłek fizyczny przed wykonaniem badania,
- okres pozostania w spoczynku przed wykonaniem badania,
- używanie nikotyny przed wykonaniem badania,
- spożycie kofeiny przed wykonaniem badania (Casey i in., 2019).

1.1. Wiek a pomiar indeksu kostka–ramię

W analizie wskaźnika kostka–ramię należy uwzględnić wiek pacjenta. W wyniku postępującego procesu starzenia się można przewidywać wzrost wartości ABI, co związane jest z usztywnianiem się naczyń tętniczych. Jednak niektóre przeprowadzone badania wskazują na regresję indeksu kostka–ramię względem wieku (Aboyans i in., 2012). Biorąc pod uwagę badanie przeprowadzone przez Królczyka i in. (2019), gdzie średni wiek badanej populacji wynosił 74,7 lat, stwierdzono, iż ABI poniżej 0,9 częściej odnotowano u osób starszych (78,8 vs. 73,4 lat, $p < 0,0001$) w porównaniu z badaną populacją z prawidłowym wynikiem ABI. Keven i in. (2017) zbadali 457 starszych pacjentów: 72,2% w wieku 65–74 lat, 26% w wieku 75–84 lat, a 1,8% w wieku 85 lat i więcej. U 43 badanych stwierdzono wartość ABI poniżej 0,9 – u 26 pacjentów (60,4%) w przedziale wiekowym 65–74 lat, 15 osób (34,9%) 75–84-letnich i 2 pacjentów (4,7%) powyżej 85 roku życia.

1.2. Płeć a pomiar indeksu kostka–ramię

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, iż wyniki wskaźnika ABI u mężczyzn były średnio o 0,07 wyższe w porównaniu z populacją żeńską (Aboyans i in., 2012; Hiatt i in., 1995; Keven i Durmaz, 2017; Smith i in., 2003).

1.3. Wysiłek fizyczny a pomiar indeksu kostka–ramię

Nieprawidłowy ABI po wysiłku stwierdza się, gdy:

- następuje spadek ciśnienia tętniczego skurczowego o > 30 mmHg mierzonego na kostce,
- wartość ABI obniża się o $> 5\%$ lub o $> 20\%$ w porównaniu z pomiarem ABI w spoczynku,
- wartość ABI wynosi $< 0,90$ (Armstrong i in., 2017; Tehan i in., 2018).

Alqahtani i in. (2018) przeprowadzili analizę wyników ABI po wysiłku fizycznym u starszych pacjentów palących tytoń z rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Analiza ta wykazała obniżoną wartość wskaźnika kostka–ramię. Średni wiek badanej populacji wynosił 70,3 lat. Wykazano, iż spadek ABI o 20% w trakcie wysiłku fizycznego prognozuje PAD i może mieć wpływ na większe ryzyko zgonu. Przewlekła obturacyjna choroba płuc, nikotynizm oraz starszy wiek są związane z większym obniżeniem wskaźnika kostka–ramię podczas wysiłku fizycznego (Alqahtani i in., 2018). Tehan i in. (2018) dokonali analizy wartości diagnostycznej w rozpoznawaniu choroby tętnic obwodowych za pomocą pomiaru wskaźnika kostka–ramię w spoczynku i po wysiłku fizycznym oraz oddziaływania cukrzycy na pomiar ABI. Badano trzy kryteria nieprawidłowego ABI powysiłkowego (redukcję ABI o $> 20\%$, $ABI \leq 0,90$ i spadek ciśnienia tętniczego skurczowego o > 30 mmHg mierzonego na kostce). Wykazano, że wartość diagnostyczna pomiaru indeksu kostka–ramię w wykrywaniu choroby tętnic obwodowych wykonanego po wysiłku fizycznym w stosunku do ABI bez wysiłku nie uległa istotnej poprawie. Szczególną uwagę zwrócono na uważne interpretowanie wyników wskaźnika kostka–ramię w populacji ze zdiagnozowaną cukrzycą, gdyż wartości wykonywanych pomiarów zarówno w spoczynku, jak i po wysiłku fizycznym charakteryzują się obniżoną wartością diagnostyczną, a tym samym mogą przyczynić się do nierozpoznania PAD. Na podstawie przeprowadzonej analizy nieprawidłowego ABI powysiłkowego stwierdzono, że czułość dla punktu odcięcia $ABI \leq 0,90$ wyniosła 70,76%, natomiast 60,94% – dla prognozy redukcji ABI o $> 20\%$. Próg $ABI < 0,90$ po wysiłku fizycznym pod względem czułości nie wykazał znaczącej różnicy u osób z cukrzycą w stosunku do populacji bez cukrzycy. Stwierdzono, że czułość indeksu kostka–ramię po wprowadzonym wysiłku fizycznym uległa poprawie zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez niej. Wartość diagnostyczna do rozpoznania choroby tętnic obwodowych nie była istotnie wyższa w stosunku do

pomiaru ABI wykonanego w spoczynku (Tehan i in., 2018). Armstrong i in. (2017) dokonali oceny przydatności indeksu kostka–ramię po wysiłku fizycznym w populacji osób podejrzewanych o PAD. Badana grupa pacjentów stanowiła 619 osób w średnim wieku $64,2 \pm 11,2$ lat. $ABI < 0,9$ w spoczynku uznano za nieprawidłowy. Średni spoczynkowy ABI wyniósł $1,11 \pm 0,11$ po stronie prawej, $1,12 \pm 0,11$ po stronie lewej, natomiast średni najniższy wynik ABI wynosił $1,01 \pm 0,13$. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego ABI po wysiłku fizycznym występowało u pacjentów z nieprawidłowo najniższym ABI w spoczynku. Dokonano analizy trzech pomiarów dla nieprawidłowego ABI powysiłkowego, gdzie przyjęto następujące progi: $ABI < 0,90$, spadek wartości ABI o $> 5\%$ i $> 20\%$ w porównaniu z pomiarem wskaźnika kostka–ramię w spoczynku. Najniższe ABI spoczynkowe było najsilniejszym predyktorem nieprawidłowego ABI po wysiłku.

1.4. Choroba tętnic obwodowych (PAD) a pomiar indeksu kostka–ramię

PAD jest jednostką chorobową powszechnie pojawiającą się u seniorów. U chorych z obniżonym wynikiem ABI istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych i podwyższonej śmiertelności. PAD w 80% przypadków przebiega bezobjawowo i z tego powodu jest niediagnozowana (Bergiers i in., 2011). Choroba tętnic obwodowych jest następstwem toczących się zmian miażdżycowych. W populacji ogólnej występuje w 12–14%, z czego 20% to osoby powyżej 75 roku życia (Hiatt i in., 1995). Zmiany miażdżycowe lokalizują się głównie w tętnicy udowej i tętnicy podkolanowej, dotyczą również tętnicy strzałkowej, piszczelowej oraz tętnic biodrowych i aorty. Spośród całej populacji z PAD 10% wykazuje objawy pod postacią chromania przestankowego, 50% pacjentów odczuwa niesprecyzowane dolegliwości bólowe kończyn dolnych, a 40% nie zgłasza objawów niedokrwienia (Łęgosz 2018). Wynik ABI poniżej 0,9 można uznać za podstawę rozpoznania choroby tętnic obwodowych u osób bez towarzyszących objawów chorobowych. Na podstawie wykonanego pomiaru indeksu kostka–ramię PAD można podzielić na postać łagodną ($ABI 0,7–0,9$), umiarkowaną ($ABI 0,5–0,69$), ciężką ($ABI < 0,5$) (Alzamora i in., 2007). Występowanie choroby tętnic obwodowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. W czasie dziesięcioletniej analizy populacji 565 osób z PAD, gdzie średni wiek wyniósł 66 lat, względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny stanowiło 3,1, natomiast w przebiegu chorób układu krążenia wyniosło 5,9 i 6,6 dla choroby niedokrwiennej serca (Aronow 2007). Obniżona wartość indeksu kostka–ramię może być wczesnym wskaźnikiem PAD w porównaniu z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a zarazem wpływać na wczesne wdrożenie leczenia miażdżycy (Alzamora i in., 2007).

1.5. Migotanie przedsionków, choroba niedokrwiennej serca a pomiar indeksu kostka–ramię

Mašanauskienė i in. (2011) w przeprowadzonej analizie badanych z chorobami sercowo-naczyniowymi i towarzyszącym migotaniem przedsionków (AF) wykazali, iż wartość ABI była niższa w porównaniu z chorymi bez migotania przedsionków. Stwierdzono, że utrwalone migotanie przedsionków było związane z chorobą tętnic obwodowych (OR 2,5; 95% CI 1,3–4,2). Prawdopodobieństwo wystąpienia wartości $ABI < 0,9$ wzrastało z następującymi czynnikami ryzyka: AF (OR 2,2; 95% CI 1,3–3,8), udar niedokrwiennej (OR 2,3; 95% CI 1,3–4,2), wiek > 69 lat (OR 2,4; 95% CI 1,3–1,7), zawał mięśnia sercowego (OR 2,4; 95% CI 1,1–5,5) (Mašanauskienė i in., 2011). Papa i in. (2013) dokonali oceny wskaźnika kostka–ramię u starszych osób z chorobą niedokrwiennej serca. Średni wiek objętej badaniem populacji wyniósł 77,4 lat. Wartość $ABI < 0,9$ wiązała się ze stopniem zaawansowania choroby wieńcowej i była wysokim prognostykiem powikłań sercowo-naczyniowych (Papa i in., 2013). Kim i in. (2015) stwierdzili u chorych po wszczępieniu stentu uwalniającego lek DES, iż obniżony poziom indeksu kostka–ramię wiązał się z gorszą prognozą wyników sercowo-naczyniowych (Kim i in., 2015).

1.6. Udar niedokrwiennej mózgu a pomiar indeksu kostka–ramię

Pan i in. (2019) wykazali, że u osób starszych grubość blaszki tętnicy szyjnej była związana z wynikiem indeksu kostka–ramię. Wartość wskaźnika $ABI < 1,0$ korelowała częściej z występowaniem hipoechogenicznej blaszki miażdżycowej. Autorzy konkludują, że dzięki łatwo dostępnej,

nieinwazyjnej i skutecznej metodzie diagnostycznej, jaką jest indeks kostka–ramię, może ona być dobrym prognostykiem w wykrywaniu sztywnych blaszek miażdżycowych i jednocześnie wczesnym badaniem przesiewowym dla bezobjawowych osób z podwyższonym ryzykiem mózgowo-naczyniowym i sercowo-naczyniowym (Pan i in., 2019).

1.7. Cukrzyca a ocena indeksu kostka–ramię

Cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*, DM) jest chorobą metaboliczną będącą jednym z czynników ryzyka PAD. DM to schorzenie ogólnoustrojowe, które wywołuje zmiany w zakresie układów makro- i mikronaczyniowych. Wśród populacji chorującej na cukrzycę stwierdza się wysoki odsetek osób z chorobą tętnic obwodowych, a określenie stopnia jej zaawansowania za pomocą dostępnych badań przesiewowych stwarza problem diagnostyczny. Związane jest to ze zwapnieniami i zmianami miażdżycowymi tętnic obwodowych, co wpływa na wynik pomiaru wskaźnika kostka–ramię. ABI w przypadku cukrzycy może dawać wyniki fałszywie prawidłowe (Abouhamda i in., 2019). Abouhamda i in. (2019) stwierdzili, iż analiza pomiaru indeksu kostka–ramię w przypadku cukrzycy jest niediagnostyczna, co związane jest z istotnymi zmianami naczyniowymi, które wpływają na wysokie lub prawidłowe wartości pomiarów wskaźnika kostka–ramię. Chuter i in. (2020) zasugerowali, że w populacji chorych z cukrzycą badanie ABI ma obniżoną czułość, natomiast podwyższoną swoistość w śledzeniu postępu stwierdzonej choroby tętnic obwodowych. Na podstawie przeglądu prac naukowych wykazali, iż dla PAD z towarzyszącą cukrzycą, pomiar ABI jako wartość diagnostyczna wykazał się swoistością w przedziale 58–97%, natomiast czułość zawierała się w przedziale 29–100%. Stwierdzili, że skuteczność wskaźnika kostka–ramię jest ograniczona we wczesnym etapie diagnozowania choroby tętnic obwodowych (Chuteri i n., 2020). Natomiast Hua i in. (2016) ocenili zależność ABI z pojawieniem się cukrzycy. Populacja z obniżoną wartością ABI ($\leq 0,90$) i z ABI w przedziale 0,91–1,00 wykazywała wyższe o 30–40% ryzyko rozwinęcia cukrzycy w stosunku do badanej grupy osób, której wyniki zawierały się w przedziale 1,10–1,20 (Hua i in., 2016).

1.8. Ból neuropatyczny u chorych z cukrzycą ocena indeksu kostka–ramię

Chevtchouk i in. (2017) badali u osób po 60 roku życia częstość występowania bólu neuropatycznego. U pacjentów z bólem neuropatycznym wartość indeksu kostka–ramię była $> 1,3$, co wiązano ze sztywnością tętnic. Arteriopatia cukrzycowa lokalizuje się w dystalnych naczyniach kończyn dolnych. Współwystępowanie PAD z neuropatią cukrzycową może wpływać na diagnostykę z uwagi na maskowanie objawów chromania przestankowego i dolegliwości bólowych w spoczynku związanych z niedokrwieniem kończyn dolnych. Tylko $\frac{1}{3}$ chorych z dodatnim wywiadem cukrzycy wykazuje dolegliwości związane z chromaniem przestankowym. Pomimo, że ABI $> 1,3$ nie koreluje z wiarygodną oceną niedokrwienia, wskaźnik ten wiąże się z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

1.9. Zaburzenia funkcji poznawczych a pomiar indeksu kostka–ramię

Guerchet i in. (2011) wykazali korelację obniżonej wartości ABI $< 0,9$ z zaburzeniami funkcji poznawczych i otępieniem. Wu PH i in. (2019) przeprowadzili badanie mające na celu ocenę związku między wartością indeksu kostka–ramię a zaburzeniami funkcji poznawczych u 136 hemodializowanych chorych w średnim wieku 59,3 lat. Poziom ABI związany był z zaburzeniami funkcji poznawczych. Osoby z niską wartością indeksu kostka–ramię były częściej w podeszłym wieku, a także z dodatnim wywiadem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, nikotynizmu, niedożywienia, niedokrwistości oraz hipotensji związanej z hemodializą. W badaniach neuroobrazowych badanej populacji z przewlekłą chorobą nerek stwierdzono uszkodzenia w zakresie krążenia mózgowego, co wiązało się ze spadkiem perfuzji mózgowej i stresem oksydacyjnym w przebiegu zmian miażdżycowych, czego następstwem były zmiany neurodegeneracyjne. Zaobserwowano związek niskiego ABI z zanikiem kory w płatach ciemieniowych, skroniowych oraz płacie potylicznym i limbicznym. Zmiany te mogą tłumaczyć związek między zaburzeniami funkcji poznawczych

a obniżoną wartością wskaźnika kostka–ramię. Hilal i in. (2014) w grupie 278 osób w wieku ≥ 60 lat, wykazali korelację zaburzeń funkcji poznawczych z obniżoną wartością indeksu kostka–ramię, ale bez związku ABI ze zmianami niedokrwiennymi oraz miażdżycowymi w badaniach neuroobrazowych. Niski ABI wiązał się z obecnością zwężeń naczyń wewnątrzczaszkowych. Wang i in. (2016) ocenili związek między pomiarem indeksu kostka–ramię a zaburzeniami funkcji poznawczych w populacji chińskiej. Badana grupa w wieku ≥ 40 lat stanowiła 3048 osób. U 161 osób stwierdzono niski ABI, a u 154 osób rozpoznano zaburzenia funkcji poznawczych. Obniżony poziom ABI korelował z nieprawidłowością w zakresie funkcji poznawczych. Związek był istotny w populacji bez nadciśnienia tętniczego (OR 4.924, 95% CI 1.860–13.035) oraz w populacji z cukrzycą (OR 6.393, 95% CI 2.431–16.810).

Wiek, płeć, wykształcenie nie miały istotnego wpływu na współzależność niskiego ABI z funkcjami poznawczymi. Tarraf i in. (2018) zbadali populację Latynosów w przedziale wiekowym 45–74 lata pod kątem zaburzeń funkcji poznawczych związanych ze wskaźnikiem ABI. Grupa badawcza stanowiła 7991 osób. Wykazano, iż obniżony i podwyższony pomiar indeksu kostka–ramię może być predyktorem początkowych zmian w zakresie funkcji poznawczych jako następstwo toczących się procesów hemodynamicznych w naczyniach tętniczych związanych z miażdżycą i zwiększoną sztywnością naczyń. Shaik i in. (2017) analizowali zależności pomiaru ABI z funkcjami poznawczymi przy współistniejących zaburzeniach neurodegeneracyjnych i mózgowo-naczyniowych. Pacjentami z obniżonym ABI były głównie osoby starsze, płci żeńskiej, nisko wykształcone, obciążone cukrzycą. Obniżony indeks kostka–ramię był skorelowany ze zmianami wewnątrzczaszkowymi pod postacią zwężeń naczyniowych oraz z udarami korowymi i lakunarnymi. Niski ABI korelował z zaburzeniami funkcji poznawczych w obecności chorób neurodegeneracyjnych i naczyniowo-mózgowych. Desormais i in. (2018) ocenili populację z Afryki Środkowej wykazując zwiększoną częstość występowania upośledzonych funkcji poznawczych u badanych z obniżonym wskaźnikiem kostka–ramię ($ABI \leq 0.90$) i zwiększonym ($ABI \geq 1.40$).

Palenie, płeć żeńska i wiek to czynniki również mające związek z zaburzeniami funkcji poznawczych. Moon i in. (2019) analizowali zależność wskaźnika ABI z magazynowaniem β -amyloidu ($A\beta$) w tkance mózgowej u starszych osób z niezaburzonymi funkcjami poznawczymi. Populacja Azjatów objęta badaniem stanowiła 256 osób w przedziale wiekowym 55–90 lat. Podwyższony poziom wskaźnika kostka–ramię był związany ze zwiększonym odkładaniem $A\beta$ w mózgu głównie u osób z nosicielstwem APOE $\epsilon 4$. Stwierdzono, że usztywnienie naczyń jest przyczyną przebudowy, a co za tym idzie upośledzonego funkcjonowania naczyń krążenia mózgowego, co w następstwie oddziałuje na klirens β -amyloidu w tkance mózgowej, przyczyniając się do odkładania beta-amyloidowych blaszek. Zasugerowano, że podwyższony poziom wskaźnika ABI wiąże się ze zmianami hemodynamicznymi naczyń tętniczych pod postacią miażdżycy i usztywnienia, co w konsekwencji prowadzi do odkładania β -amyloidu w mózgu głównie u nosicieli APOE $\epsilon 4$.

1.10. Funkcjonowanie osób starszych a ocena indeksu kostka–ramię

KuoHk i in. (2008) wykazali, iż PAD jest związana z funkcjonowaniem osób w starszym wieku. Zaobserwowano niekorzystny związek siły kończyn dolnych i dynamiki poruszania się z chorobą tętnic obwodowych. Korelację PAD z IADL (skala złożonych czynności dnia codziennego) wiązano z patologicznymi procesami naczyniowo-mózgowymi. Nie stwierdzono związku PAD z ADL (skala podstawowych czynności życiowych), co wiązano z limitem pytań dotyczącym ruchu kończyn dolnych. Zaznaczono, że obniżony wynik indeksu kostka–ramię identyfikuje zmiany miażdżycowe, a tym samym może być wykorzystany w prewencji upośledzenia funkcjonalnego osób starszych (Bergiers i in., 2011). McDermott i in. (2013) u 1566 osób w przedziale wiekowym 70–89 lat wykazali, że 14% badanych miało stwierdzoną chorobę tętnic obwodowych, u 49% stwierdzono obniżone wartości wskaźnika ABI, ale mieszczące się w zakresie wartości referencyjnych. Niższe wartości indeksu kostka–ramię korelowały z większymi zaburzeniami funkcjonalnymi. Martinez-Amezcuca i in. (2018) stwierdzili, że obniżone wartości pomiaru ABI wykazują korelację z pogarszaniem się w zakresie funkcjonowania fizycznego i osłabieniem. Objawy te mogą być sygnałem zbliżającego się inwalidztwa, dlatego ważne jest, aby jak najwcześniej rozpocząć identyfikację osób narażonych.

1.11. Zespół kruchości a ocena indeksu kostka–ramię

Zespół kruchości (ang. *Frailty Syndrome*, FS) jest stanem, na który składa się zmęczenie, osłabienie, utraty masy ciała, spadek aktywności fizycznej oraz spowolnienie chodu. Rozpoznanie uznaje się za pewne, jeżeli zostaną spełnione przynajmniej 3 z 5 wymienionych objawów. Za prawdopodobną przyczynę dolegliwości wymienia się sarkopenię, przewlekłe zapalenia, spadek aktywności fizycznej, zaburzenia hormonalne. Zespół ten przyczynia się do zwiększonej podatności na choroby, spadku odporności, upadków i zwiększonej śmiertelności.

W populacji osób powyżej 65 roku życia występuje z częstotliwością 4–59%, która rośnie wraz z wiekiem (Krzysiński, 2014). Wśród czynników oddziałujących na FS wymienia się miażdżycę i sztywność naczyń tętniczych. Z wiekiem następuje spadek masy mięśniowej, co wiąże się z pogorszeniem ukrwienia tkanki mięśniowej, co po części przypisuje się zmianom hemodynamicznym w zakresie naczyń tętniczych. Utrata masy mięśniowej przyczynia się do ciągu następstw z nią związanych, wśród których wymienia się spadek masy ciała, spowolnienie chodu, zmniejszenie siły uścisku ręki, upadki, inwalidztwo, śmierć. Za jedną z przyczyn spadku masy mięśniowej można uznać miażdżycę. Xue Q i in. (2019) dostrzegli związek między miażdżycą a występowaniem FS. Populacja objęta badaniem stanowiła 171 osób w przedziale wiekowym 60–96 lat. Badani byli podzieleni na 3 grupy (osoby z zespołem kruchości, osoby obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia FS w przyszłości i zdrowych). Okazało się, że u pacjentów z FS wskaźnik kostka–ramię był obniżony w porównaniu z pozostałymi grupami. Wykazano korelację zespołu kruchości z CVD, co może mieć istotne znaczenie w grupie *zwiększonego ryzyka*, gdzie FS może być uważany za jeden z odwracalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (USPSTF, 2018).

1.12. ABI u osób starszych

PAD jest wysokiego stopnia predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych. Jest jednostką chorobową, która w początkowym etapie może nie wykazywać objawów chorobowych, co wiąże się z tym, że rozwija się w sposób niekontrolowany i prowadzi do poważnych powikłań zdrowotnych. Dlatego ważna jest szybka diagnostyka, wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz zastosowanie modyfikacji stylu życia, co przyczyni się do zahamowania na wczesnym etapie powikłań w zakresie chorób sercowo-naczyniowych oraz zmian hemodynamicznych naczyń tętniczych prowadzących do upośledzenia sprawności funkcjonalnej, a w dalszym etapie inwalidztwa.

Przedstawione powyżej badania naukowe określają indeks kostka–ramię jako jedną z przesiewowych metod oceny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. Jednak istnieją doniesienia, które podważają zasadność wykonywania pomiaru ABI w diagnostyce CVD (Force i in., 2018). Guirguis-Blake i in. (2018) dokonali analizy i przeglądu publikacji dotyczących zasadności wykonywania pomiaru wskaźnika kostka–ramię jako badania przesiewowego służącego do diagnostyki PAD. Stwierdzono, że przeanalizowane badania nie wskazują na efektywność wskaźnika ABI jako jedyne badania przesiewowe. Zwrócono uwagę na brak dowodów o charakterze pośrednim i bezpośrednim dla pomiaru ABI jako badania przesiewowego dla choroby tętnic obwodowych w niewyselekcjonowanych populacjach, które nie ujawniają objawów chorobowych. Analizowane badania wykazywały się niską czułością w identyfikacji osób bezobjawowych, które mogą odnieść korzyść z leczenia PAD lub CVD. W dokonanym przeglądzie nie uwzględniono jednak innych badań przesiewowych, a tym samym ich wartości diagnostycznej. Dotyczyło to pomiaru wskaźnika kostka–ramię wykonanego w sposób automatyczny, pomiaru TBI (wskaźnik paluch–ramię), nie uwzględniono metody badania ABI powysiłkowego, która może wykazywać korzystne wartości diagnostyczne u pacjentów bez objawów chorobowych.

Wg wytycznych American College of Cardiology i American Heart Association wykonanie przesiewowego badania ABI zaleca się:

- w populacji poniżej 50 roku życia z dodatnim wywiadem w kierunku cukrzycy i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka miażdżycy,
- w populacji w wieku 50 lat i starszych z obecnymi czynnikami ryzyka miażdżycy lub dodatniego wywiadu rodzinnego PAD, u pacjentów z podwyższonym ryzykiem, w tym u populacji w 65 roku życia i starszych (Gerhard-Herman i in., 2017).

Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej w 2015r. wydało zalecenia dotyczące wykonania pomiaru ABI:

- przy braku obecności czynników ryzyka w kierunku PAD nie zaleca się używania pomiaru ABI jako badania przesiewowego,
- przy braku dodatniego wywiadu chorobowego, dodatnich objawów w badaniu przedmiotowym charakterystycznych dla choroby tętnic obwodowych nie zaleca się używania pomiaru ABI jako badania przesiewowego,
- zasadne natomiast jest wykonanie pomiaru ABI jako badania przesiewowego u osób powyżej 70 roku życia, z dodatnim wywiadem w kierunku cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowej lub nikotynizmu (Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, 2015).

2. Wnioski

Indeks kostka–ramię to nieinwazyjne, proste i powszechnie dostępne badanie. Jest jedną z metod służącą do szybkiej diagnostyki zmian miażdżycowych na wczesnym bezobjawowym etapie choroby. Dzięki temu pozwala zapobiegać powikłaniom chorób sercowo- i mózgowo-naczyniowych, a także upośledzeniu funkcjonalnemu osób starszych. Badanie to nie wymaga dużego nakładu finansowego, dlatego powinno być pierwszorzędnym przeglądem przesiewowym przede wszystkim w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej i oddziałach geriatrycznych. Jak każde badanie ma zalety i wady, gdyż może dawać wyniki fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie. Dlatego należy zawsze wykazywać się rozważnym podejściem do interpretacji wyników, mając na uwadze wytyczne, wywiad, choroby współistniejące, objawy, czynniki ryzyka chorób sercowo- i mózgowo-naczyniowych. Na szczególną uwagę zasługuje to, że wskaźnik kostka–ramię może być ważnym predyktorem w diagnostyce zaburzeń funkcji poznawczych i upośledzenia funkcjonalnego osób w podeszłym wieku.

Bibliografia

- Abouhamda A., Alturkstani M., Jan Y. 2019. Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review. *SAGE Open Medicine* 7(2). DOI: <https://doi.org/10.1177%2F2050312119835038>.
- Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., Diehm C., Fowkes F.G.R., Hiatt W.R., Jönsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D. 2012. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 126(24), str. 2890–2909. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fcb>.
- Alqahtani K.M., Bhangoo M., Vaida F., Denenberg J.O., Allison M.A., Criqui M.H. 2018. Predictors of Change in the Ankle Brachial Index with Exercise. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 55(3), str. 399–404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.12.004>.
- Alzamora M.T., Baena-Díez J.M., Sorribes M., Forés R., Toran P., Vicheto M., Pera G., Reina M.D., Albaladejo C., Llussà J., Bundó M., Sancho A., Heras A., Rubiés J., Arenillas J.F. 2007. Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health* 7, nr artykułu 348. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-348>.





- Armstrong D.W.J., Tobin C., Matangi M.F.. 2017. Predictors of an abnormal postexercise ankle brachial index: Importance of the lowest ankle pressure in calculating the resting ankle brachial index. *Clinical Cardiology* 40(11), str. 1163–1168. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.22808>.
- Aronow W.S. 2007. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clinical Interventions in Aging* 2(4), str. 645–654. DOI: <https://doi.org/10.2147/cia.s2412>.
- Bergiers S., Vaes B., Degryse J. 2011. To screen or not to screen for peripheral arterial disease in subjects aged 80 and over in primary health care: a cross-sectional analysis from the BELFRAIL study. *BMC Family Practice* 12, nr artykułu 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-39>.
- Casey S., Lanting S., Oldmeadow C., Chuter V. 2019. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research* 12, str. 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13047-019-0350-1>.
- Chevtchouk L., Silva M.H.S.D., Nascimento O.J.M.D 2017. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 75(8), str. 533–538. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170084>.
- Chuter V.H., Searle A., Barwick A., Golledge J., Leigh L., Oldmeadow C., Peterson B., Tehan P., Twigg S.M. 2020. Estimating the diagnostic accuracy of the ankle-brachial pressure index for detecting peripheral arterial disease in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 38(2), nr artykułu e14379. DOI: [10.1111/dme.14379](https://doi.org/10.1111/dme.14379).
- Criqui M.H. 2001. Systemic atherosclerosis risk and the mandate for intervention in atherosclerotic peripheral arterial disease. *American Journal of Cardiology* 88(7B), str. 43–47. DOI: [10.1016/s0002-9149\(01\)01881-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01881-1).
- Desormais I., 2018. Ankle-Brachial Index: An Ubiquitous Marker of Cognitive Impairment-The EPIDEMCA Study. *Angiology*, 69(6), 497-506. DOI: [10.1177/0003319717736608](https://doi.org/10.1177/0003319717736608).
- Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshe N.R., Corriere M.A., Drachman D.E., Fleisher L.A., Fowkes F.G.R., Hamburg N.M., Kinlay S., Lookstein R., Misra S., Mureebe L., Olin J.W., Patel R.A.G., Regensteiner J.G., Schanzer A., Shishehbor M.H., Stewart K.J., Treat-Jacobson D., Walsh M.E. 2017. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135(12), str. 726–779. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.007).
- Guerchet M., Aboyans V., Nubukpo P., Lacroix P., Clément J.P., Preux P.M. 2011. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis* 216(2), str. 251–257. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.024](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.024).
- Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Redmond N., Lin J.S. 2018. Screening for Peripheral Artery Disease Using the Ankle-Brachial Index: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 320(2), str. 184–196. DOI: [10.1001/jama.2018.4250](https://doi.org/10.1001/jama.2018.4250).
- Hiatt W.R., Hoag S., Hamman R.F..1995. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 91(5), str. 1472–1479. DOI: [10.1161/01.cir.91.5.1472](https://doi.org/10.1161/01.cir.91.5.1472).
- Hilal S., Saini M., Tan C.S., Catindig J.A., Dong Y.H., Leon L.B., Niessen W.J., Vrooman H., Wong T.Y., Chen C., Venketasubramanian N., Ikram M.K. 2014. Ankle-brachial index, cognitive impairment and cerebrovascular disease in a Chinese population. *Neuroepidemiology* 42(2), str. 131–138. DOI: [10.1159/000357372](https://doi.org/10.1159/000357372).
- Hua S., Loehr L.R., Tanaka H., Heiss G., Coresh J., Selvin E., Matsushita K. 2016. Ankle-brachial index and incident diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), nr artykułu 163. DOI: [10.1186/s12933-016-0476-4](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0476-4).
- Keven A., Durmaz M.S. 2017. The importance of community screening of asymptomatic elderly for peripheral arterial disease by Doppler ultrasound and ankle-brachial index. *Journal of Ultrasonography* 17(71), str. 235–240. DOI: [10.15557/JoU.2017.0034](https://doi.org/10.15557/JoU.2017.0034).
- Kim H.L., Seo J.B., Chung W.Y., Zo J.H., Kim M.A., Kim S.H. 2015. Prognostic value of the ankle-brachial index in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Journal of Atherosclerosis Thrombosis* 22(1), str. 27–37. DOI: [10.5551/jat.24406](https://doi.org/10.5551/jat.24406).
- Królczyk J., Piotrowicz K., Chudek J., Puzianowska-Kuźnicka M., Mossakowska M., Szybalska A., Grodzicki T., Skalska A., Gąsowski J. 2019. Clinical examination of peripheral arterial disease and ankle-brachial index in a nationwide cohort of older subjects: practical implications. *Aging Clinical and Experimental Research* 31(10), str. 1443–1449. DOI: [10.1007/s40520-018-1095-6](https://doi.org/10.1007/s40520-018-1095-6).

- Krzesiński P., Niedolaz K., Piotrowicz K., Gielerak G. 2014. Przydatność oceny wskaźnika kostka–ramię w praktyce klinicznej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 8(3), str. 117–126.
- Kuo H.K., Yu Y.H. 2008. The relation of peripheral arterial disease to leg force, gait speed, and functional dependence among older adults. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 63(4), str. 384–390. DOI: [10.1093/gerona/63.4.384](https://doi.org/10.1093/gerona/63.4.384).
- Łęgosz P., Krzowski B., Płatek A., Ryś A., Semczuk K., Szymański F., Małydk P. 2018. Zespół kruchości w gabinecie lekarza praktyka-o czym należy pamiętać?. *Folia Cardiologica* 13(2), str. 137–143. DOI: [10.5603/FC.2018.0025](https://doi.org/10.5603/FC.2018.0025).
- Martinez-Amezcuca P., Matsushita K., Simonsick E.M., Ferrucci L., Schrack JA. 2018. Fatigability and functional performance among older adults with low-normal ankle-brachial index: Cross-sectional findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Atherosclerosis* 272, str. 200–206. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.037](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.037).
- Masanauskienė E., Naudziūnas A. 2011. Comparison of ankle-brachial index in patients with and without atrial fibrillation. *Medicina* 47(12), str. 641–645.
- McDermott M.M., Applegate W.B., Bonds D.E., Buford T.W., Church T., Espeland M.A., Gill T.M., Guralnik J.M., Haskell W., Lovato L.C., Pahor M., Pepine C.J., Reid K.F., Newman A. 2013. Ankle brachial index values, leg symptoms, and functional performance among community-dwelling older men and women in the lifestyle interventions and independence for elders study. *Journal of the American Heart Association* 2(6), nr artykułu e000257. DOI: [10.1161/JAHA.113.000257](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000257).
- Moon S.W., Byun M.S., Yi D., Lee J.H., Jeon S.Y., Lee Y., Kee B.S., Lee D.Y., KBASE Research Group. 2019. The Ankle-Brachial Index Is Associated with Cerebral beta-Amyloid Deposition in Cognitively Normal Older Adults. *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 74(7), str. 1141–1148. DOI: [10.1093/gerona/gly157](https://doi.org/10.1093/gerona/gly157).
- Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.; TASC II Working Group., Bell K., Caporusso J., Durand-Zaleski I., Komori K., Lammer J., Liapis C., Novo S., Razavi M., Robbs J., Schaper N., Shigematsu H., Sapoval M., White C., White J., Clement D., Creager M., Jaff M., Mohler E 3rd., Rutherford R.B., Sheehan P., Sillesen H., Rosenfield K. 2007. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 45 Supplement, str. S1–S75. DOI: [10.1016/j.ejvs.2006.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024).
- Pan F.F., Xu C.C., Hu T.J., Fu G.X., Zhong Y. 2019. Carotid plaque formation is associated with ankle-brachial index in elderly people. *Aging Clinical and Experimental Research* 32(11), str. 2217–2223. DOI: [10.1007/s40520-019-01415-z](https://doi.org/10.1007/s40520-019-01415-z)
- Papa E.D., Helber I., Ehrlichmann M.R., Alves C.M., Makdisse M., Matos L.N., Borges J.L., Lopes R.D., Stefanini E., Carvalho A.C. 2013. Ankle-brachial index as a predictor of coronary disease events in elderly patients submitted to coronary angiography. *Clinics (Sao Paulo)* 68(12), str. 1481–1487. DOI: [10.6061/clinics/2013\(12\)02](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(12)02).
- Shaik M.A., Venketasubramanian N., Cheng C.Y., Wong T.Y., Vrooman H., Ikram M.K., Hilal S., Chen C. 2017. Ankle brachial index, MRI markers and cognition: The Epidemiology of Dementia in Singapore study. *Atherosclerosis* 263, str. 272–277. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002).
- Smith F.B., Lee A.J., Price J.F., van Wijk M.C., Fowkes F.G. 2003. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *Journal of Vascular Surgery* 38(6), str.1323–1330. DOI: [10.1016/s0741-5214\(03\)01021-8](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)01021-8).
- Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group (SVSLEGWG), Conte M.S., Pomposelli F.B., Clair D.G., Geraghty P.J., McKinsey J.F., Mills J.L., Moneta G.L., Murad M.H., Powell R.J., Reed A.B., Schanzer A., Sidawy A.N. 2015. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery* 61(3 Supplement), str. 2–41. DOI: [10.1016/j.jvs.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009).
- Tarraf W., Criqui M.H., Allison M.A., Wright C.B., Fornage M., Daviglius M., Kaplan R.C., Davis S., Conceicao A.S., González H.M. 2018. Ankle brachial index and cognitive function among Hispanics/Latinos: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Atherosclerosis* 271, str. 61–69. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.016).

- Tehan P.E., Barwick A.L., Sebastian M., Chuter V.H. 2018. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vascular Medicine* 23(2), str. 116–125. DOI: [10.1177/1358863X17751259](https://doi.org/10.1177/1358863X17751259).
- The US Preventive Services Task Force (USPSTF) members. 2018. Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *American Family Physician* 98(12). Dostępne online: <https://www.aafp.org/afp/2018/1215/afp20181215od1.pdf> (dostęp: 20.11.2021).
- Wang A., Jiang R., Su Z., Jia J., Zhang N., Wu J., Chen S., Zhao X. 2016. A low ankle-brachial index is associated with cognitive impairment: The APAC study. *Atherosclerosis* 255, str. 90–95. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.005).
- Wu P.H., Lin Y.T., Wu P.Y., Huang J.C., Chen S.C., Chang J.M., Chen H.C. 2019. A Low Ankle-Brachial Index and High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Are Associated with Poor Cognitive Function in Patients Undergoing Hemodialysis. *Disease Markers*, 19, str. 9421352. DOI: [10.1155/2019/9421352](https://doi.org/10.1155/2019/9421352).
- Xue Q., Qin M.Z., Jia J., Liu J.P., Wang Y. 2019. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. *Clinical Interventions in Aging* 14, str. 735–742. DOI: [10.2147/CIA.S195109](https://doi.org/10.2147/CIA.S195109).

WTÓRNA PROFILAKTYKA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO NA PRZYKŁADZIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR
DISEASES ON THE EXAMPLE OF ARTERIAL
HYPERTENSION

Katarzyna Wielemborek-Musiał¹ , Dawid Krakowiak²,
Grzegorz Polakowski³ , Beata Siedlecka⁴ ,
Anna Lipert^{3*} 

¹ Zakład Koordynowanej Opieki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
katarzyna.wielemborek-musiał@umed.lodz.pl

² Wyższa Szkoła Biznesu i Nauk o Zdrowiu w Łodzi

³ Zakład Medycyny Sportowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
grzegorz.polakowski@umed.lodz.pl

⁴ Zakład Koordynowanej Opieki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
beata.siedlecka@umed.lodz.pl

* e-mail: anna.lipert@umed.lodz.pl, tel. +48 501 863 778



Streszczenie: Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią największą liczbę zachorowań i są przyczyną 46% wszystkich zgonów w Polsce. Najczęściej występującą jednostką chorobową wśród chorób układu krążenia jest nadciśnienie tętnicze. Celem badania było określenie profilu społecznego osób z nadciśnieniem tętniczym, ich nawyków żywieniowych oraz wiedzy na temat choroby, co posłuży do usprawnienia wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych. **Materiał i metody.** Badanie przeprowadzono wśród 100 respondentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym metodą sondażu diagnostycznego techniką ankiety z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza. **Wyniki.** 78% badanych była świadoma powikłań sercowo-naczyniowych wynikających z nadciśnienia tętniczego oraz potrafiła wskazać prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. 89% badanych osób przyjmowało systematycznie leki przeciwnadciśnieniowe. 75% ankietowanych miało stwierdzoną nadwagę lub otyłość oraz problemy z nadmiarem podskórnej tkanki tłuszczowej. Większość respondentów posiadała świadomość na temat właściwego żywienia, jednak nie zmieniła nieprawidłowych nawyków żywieniowych oraz nie podejmowała aktywności fizycznej. **Wnioski.** Zaleca się wprowadzenie wtórnej profilaktyki i edukacji zdrowotnej wśród osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, profilaktyka wtórna, choroby układu krążenia

Abstract: Cardiovascular diseases constitute the largest number of diseases and cause 46% of all deaths in Poland. The most common disease among cardiovascular diseases is arterial hypertension. The aim of the study was to determine the social profile of people with arterial hypertension, their eating habits and knowledge about the disease, which will be used to improve secondary prevention of cardiovascular diseases. **Material and methods.** The study was conducted among 100 respondents diagnosed with arterial hypertension. It was a diagnostic survey using a questionnaire technique with the use of a specially designed questionnaire. **Results.** 78% of the respondents were aware of cardiovascular complications resulting from arterial hypertension and were able to indicate the correct values of blood pressure. 89% of the surveyed people were taking antihypertensive medications systematically. 75% of the respondents were overweight or obese and had problems with excessive subcutaneous fat. Most of the respondents were aware of proper nutrition, but did not change their inappropriate eating habits and did not undertake physical activity. **Conclusions.** It is recommended to introduce secondary prophylaxis and health education among people with diseases of the cardiovascular system.

Key words: arterial hypertension, secondary prevention, cardiovascular diseases

Wprowadzenie

Każdego roku u coraz większej liczby osób stwierdza się choroby sercowo-naczyniowe, przy czym większość z tych pacjentów ma nadciśnienie tętnicze. W Polsce liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przekroczyła 9 mln osób. Odpowiednia profilaktyka prowadząca do obniżenia zachorowalności na nadciśnienie tętnicze oraz profilaktyka wtórna powikłań sercowo-naczyniowych jest potrzebna nie tylko dla zdrowia ludzi, poprawy jakości życia, wydłużenia lat życia, ale także ze względu na obciążenie finansowe państwa oraz systemu ochrony zdrowia.

Nadciśnienie tętnicze (NT) w znacznym stopniu przyczynia się do konieczności zwiększania wydatków na ochronę zdrowia. Według specjalistów z International Society of Hypertension (ISH) skutki ekonomiczne, spowodowane wartościami ciśnienia tętniczego odbiegającymi od optymalnych sięgają w skali świata około 370 mld USD. Stanowi to około 10% ogółu wydatków na ochronę zdrowia. Wiadomo także, że nawet niewielkie korzystne zmiany ciśnienia tętniczego w populacji przyczyniają się do znaczących oszczędności krajów (Więcek i in., 2018).

Rozwojowi NT można zapobiegać przede wszystkim poprzez wpływ na uwarunkowania środowiskowe. Najskuteczniejszą metodą uniknięcia lub opóźnienia rozwoju NT jest prewencja pierwotna. Polega ona głównie na dążeniu do normalizacji masy ciała przez zachowanie racjonalnych zaleceń żywieniowych, ograniczeniu spożycia soli, tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, zwiększenie spożycia warzyw i zwiększenie aktywności fizycznej co najmniej do 5 razy w tygodniu po 30 minut oraz na zrezygnowaniu z nałogów: zaprzestaniu palenia tytoniu oraz ograniczeniu spożycia alkoholu. Odreagowanie stresu jest również nadrzędnym zaleceniem dla wszystkich pacjentów. Często we wstępnej fazie nadciśnienia leczenie niefarmakologiczne przynosi pożądane efekty (Tykarski 2018; Widecka 2011; Piepoli 2016). W ramach prewencji wtórnej późnej (trzeciorzędowej) można wymienić działania terapeutyczne skierowane do osób z rozpoznaną chorobą, których celem jest zapobieżenie lub przynajmniej odsunięcie w czasie niekorzystnych następstw choroby, tj. powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

Pomimo licznych działań profilaktycznych oraz podwyższenia standardu życia w Polsce cały czas wzrasta liczba osób z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania była charakterystyka profilu osoby z nadciśnieniem tętniczym, co pozwoli na zaplanowanie właściwych interwencji profilaktycznych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego, oraz lepszej ich skuteczności.

1. Materiały i metody

W badaniu wzięło udział 100 respondentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego z województwa łódzkiego. Badanie przeprowadzono metodą sondażu diagnostycznego techniką ankiety z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza. Ankieta miała charakter anonimowy i zawierała 27 pytań dotyczących danych socjodemograficznych i wybranych wskaźników antropometrycznych, wiedzy z zakresu profilaktyki nadciśnienia tętniczego, podejmowanej aktywności fizycznej oraz nawyków żywieniowych, szczególnie istotnych w nadciśnieniu tętniczym. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Microsoft Office Excel 2007. Rozkład badanych zmiennych był normalny, w związku z tym wyniki przedstawiono jako wartości średnie wraz z odchyleniami standardowymi (SD) z uwzględnieniem wieku oraz płci. Częstość występowania zmiennych w badanej grupie przedstawiono jako wartości procentowe.

2. Wyniki

Badaniem objęto 74 kobiety i 26 mężczyzn w wieku $42,7 \pm 8,7$ lat. Wśród respondentów największą grupę stanowiły osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze od mniej niż 5 lat (42%), następnie od 5 do 10 lat (27%), od 10 do 15 lat (14%), powyżej 15 lat (17%).

U większości ankietowanych (75%) wskaźnik masy ciała (BMI) był nieprawidłowy, w tym otyłość I lub II stopnia stwierdzono u 21% osób, otyłość III stopnia stwierdzono u 4% osób, nadwaga występowała u 27% badanych osób, natomiast 24% ankietowanych miało prawidłową masę ciała. Tylko u 1% badanych osób stwierdzono niedowagę.



Rycina1. Występowanie sytuacji stresowych wśród osób z nadciśnieniem tętniczym.

Najwięcej osób z nadciśnieniem tętniczym twierdzi, że codziennie doznaje sytuacji stresowych.



Rycina 2. Ocena częstotliwości spożywania alkoholu u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Większość respondentów (60%) zadeklarowała spożywanie alkoholu w ilości powyżej 25 g/dobę maksymalnie do kilku razy w roku. 37% zadeklarowało, że spożywa taką ilość alkoholu kilka razy w miesiącu, a jedynie 3% – kilka razy w tygodniu.



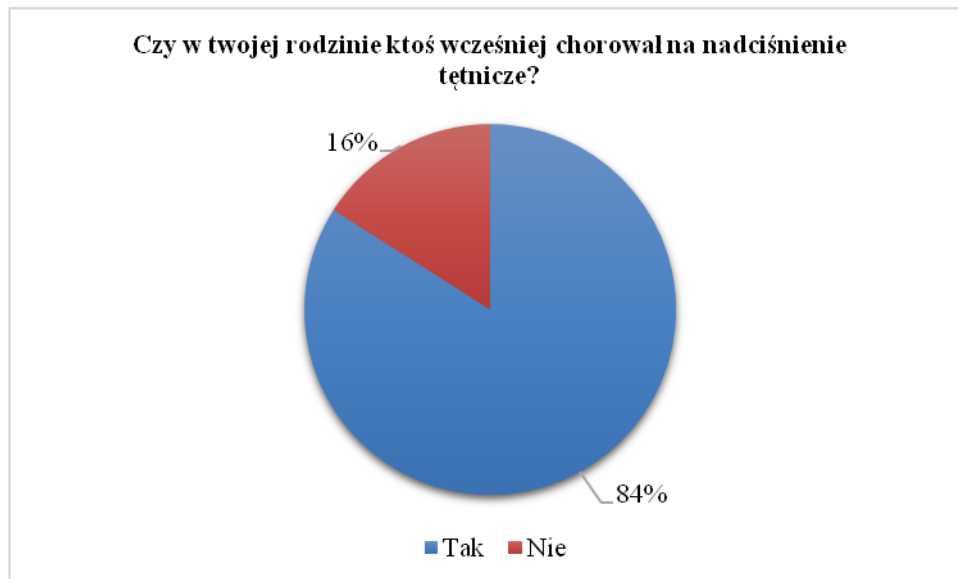
Rycina 3. Ocena żywienia osób z nadciśnieniem tętniczym.

Większość ankietowanych jako produkty, które spożywają najczęściej, wskazało kolejno jaja (74 osoby), chude mięsa (65 osób), przetwory mleczne i masło (64 osoby), owoce sezonowe (57 osób).



Rycina 4. Ocena stosowania przypraw wzmacniających smak.

Wśród ankietowanych aż 73 osoby deklarują, że jedzenie nie przyprawione solą będzie dla nich zbyt mało wyraziste w smaku, a spożycie sodu w ich diecie jest powyżej normy, co wpływa na podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi.



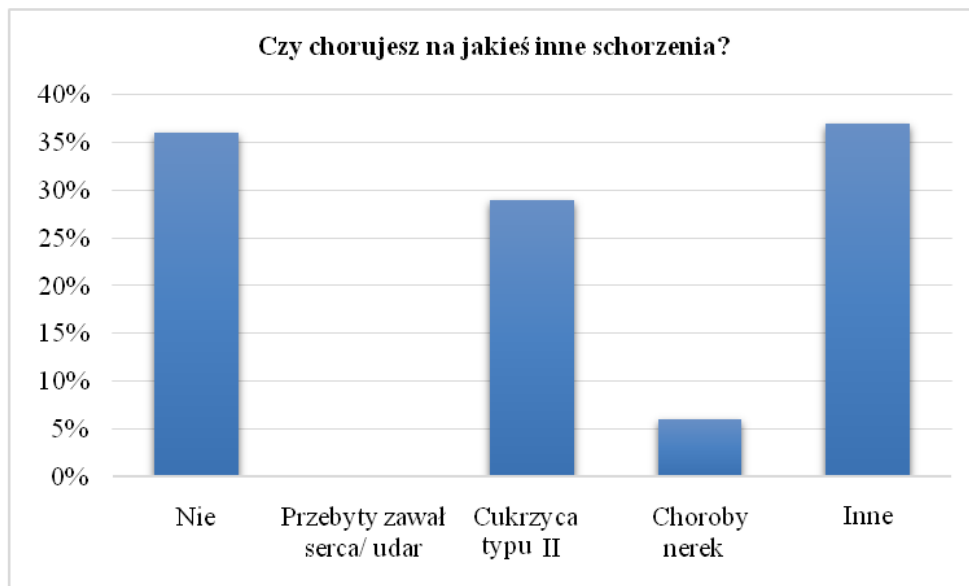
Rycina 5. Ocena predyspozycji genetycznych u osób ankietowanych.

Zdecydowana większość ankietowanych (84 osoby) zadeklarowała posiadanie w rodzinie osoby, która wcześniej chorowała na nadciśnienie tętnicze. Może się to wiązać z predyspozycjami genetycznymi lub z wysokim rozpowszechnieniem tej choroby ogólnie w populacji.



Rycina 6. Ocena stylu życia ankietowanych.

Najwięcej ankietowanych (38 osób) zadeklarowało spacer jako regularną formę aktywności, inne rodzaje aktywności fizycznej to kolejno: jazda na rowerze – 16%, gimnastyka – 15%, ćwiczenia na siłowni – 11%, bieganie – 8%, ćwiczenia na maszynach stacjonarnych typu rowerek, orbitrek – 6%, pływanie – 3%. Aż 32% badanych zadeklarowało brak jakiegokolwiek regularnego wysiłku fizycznego.



Rycina 7. Ocena korelacji nadciśnienia tętniczego z innymi chorobami.

Wśród ankietowanych (29%) najczęstszą współistniejącą chorobą jest cukrzyca typu II. Wśród innych chorób współwystępujących przy nadciśnieniu tętniczym respondenci wymieniali: cukrzycę typu I (11 osób), insulinooporność (4 osoby), niedoczynność tarczycy (w tym 7 z powodu choroby Hashimoto) zadeklarowało 9 osób, nadczynność tarczycy 1 osoba, na częste migreny skarży się 5 osób, 2 osoby zadeklarowały astmę, niewydolność serca, zespół policystycznych jajników.

W badaniu analizowano również wiedzę respondentów na temat wartości prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi. 51% badanych wskazało prawidłowe wartości ciśnienia, natomiast 49% podało wartości wyższe niż uznawane za prawidłowe.

3. Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze bywa nazywane „cichym zabójcą”, ponieważ nie daje wyraźnych objawów klinicznych. Może więc pozostać niewykryte przez lata, a przez ten czas przyczynić się do poważnych zaburzeń i stwarzać zagrożenie dla życia. Jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju powikłań w obszarze układu sercowo-naczyniowego, które dotyczą przede wszystkim serca oraz naczyń krwionośnych. Zalicza się do nich przerost lewej komory mięśnia sercowego, który występuje u około 12–30% chorych na nadciśnienie. Wynika to z predyspozycji do rozwoju tego powikłania ze względu na pracę w warunkach zwiększonego obciążenia ciśnieniowego i/lub objętościowego (Januszewicz 2009). Kolejnym istotnym powikłaniem jest miażdżycy, a z nią wiążą się zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Warto też wspomnieć o mikroalbuminurii, która stanowi wczesny objaw uszkodzenia nerek. Ponadto już w latach 90. XX wieku wykazano, że mikroalbuminuria w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym daje większe ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, hiperlipidemii, chorób naczyń obwodowych oraz udaru mózgu, w porównaniu z pacjentami z samym nadciśnieniem tętniczym i normalnym poziomem albumin (Januszewicz 2009; Agrawal i in. 1999). Według WHO nadciśnienie odpowiada za około 13% zgonów wśród światowej populacji i stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Stwierdzono także, że powoduje większe problemy ze zdrowiem niż palenie papierosów czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jak wynika z badań Kearney i in. z 2005 roku, które były wykonywane w 40 krajach, już wtedy nadciśnienie występowało u 26,4% populacji, co odpowiadało 972 mln przypadków, a prognoza na 2025 rok to 29,2% populacji, co przy ogólnoswiatowej rosnącej liczbie ludności wynosi około 1,65 mld ludzi (Williams i in., 2018; Prejbisz i in. 2017; Kearney i in., 2005; NFZ 2019).

Przy nadciśnieniu tętniczym w aspekcie zmiany stylu życia oraz kontroli masy ciała wytyczne przy zapobieganiu są podobne do tych stosowanych przy leczeniu. Im bardziej pacjent świadomy jest

swojej choroby, posiada większą wiedzę o niej i jej powikłaniach oraz jest skłonny do zmian, tym łatwiej osiągnąć korzystny efekt zdrowotny. Dlatego właśnie, w celu zebrania danych nie tylko o rozpowszechnieniu danej choroby, ale także wyciągnięcia wniosków o wiedzy pacjentów, powstają projekty takie jak NATPOL, NATPOL PLUS, WOBASZ oraz POLCARD SENIOR, które pomagają ustalić, jakimi czynnikami spowodowane jest postępowanie powikłań choroby (Drygas 2016; Ezatti 2017; Małyżko i in., 2019; Suligowska i in., 2014). Pozwala to określić, jaką rolę w leczeniu odgrywają czynniki modyfikowalne u pacjentów, takie jak brak wiedzy o podstawowych wartościach kryteriów chorób sercowo-naczyniowych. Wprowadzenie programów profilaktyki zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, daje możliwość wczesnego wykrycia nadciśnienia tętniczego, a także wczesnych powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednocześnie odsetek pacjentów świadomych obecności nadciśnienia tętniczego i konieczności jego kontroli rośnie powoli i nie dotyczy wszystkich chorych, a głównie tych w prewencji wtórnej. Obecnie uważa się, że korzystny wpływ na świadomość i motywację pacjentów mają przygotowane w przystępny sposób materiały edukacyjne udostępnione w prasie, gabinetach lekarskich czy aptekach (Wojciechowska i in., 2014; Zdrojewski i in., 2015). W praktyce klinicznej można zidentyfikować dwie główne przyczyny złej kontroli nadciśnienia tętniczego – nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta (brak współpracy) oraz inercję terapeutyczną lekarzy (Tykarski i in., 2019; Tykarski i in., 2016; JNC 7, 2003; Eckel i in., 2013).

Większość czynników związanych z niewłaściwym stylem życia, które charakteryzują pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych. Nacisk na modyfikację czynników ryzyka daje możliwość zapobiegania powikłaniom nadciśnienia tętniczego (Gibała i in., 2016; Mancina i in., 2013).

4. Wnioski

Osoby z nadciśnieniem tętniczym charakteryzują nieprawidłowa masa ciała, doznawanie codziennego stresu, nadmierne spożycie soli oraz niedostateczna aktywność fizyczna. Ponadto są to pacjenci, którzy mają w rodzinie bliskiego z nadciśnieniem tętniczym, co może się wiązać z ogólnym częstym występowaniem nadciśnienia tętniczego w populacji i dziedziczeniem genetycznym. Osoby z nadciśnieniem tętniczym są świadome ryzyka związanego z tym schorzeniem, a także rozwoju innych chorób sercowo-naczyniowych, jednak nie podejmują wystarczających działań w celu zmodyfikowania stylu życia. Istnieje zatem potrzeba wtórnej profilaktyki i edukacji zdrowotnej wśród osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Bibliografia

- Luft F.C., Agrawal B. 1999. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 33 (Supl. 1), str.11–15. DOI: [10.1097/00005344-199900001-00003](https://doi.org/10.1097/00005344-199900001-00003).
- Drygas W., Słońska Z. 2016. Program POLKARD MEDIA „Pamiętaj o Sercu”. W: Kopeć G., Jankowski P., Pająk A., Drygas W. (red.) *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków, str. 123–128.
- Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S., Lee I.M., Lichtenstein A.H., Loria C.M., Millen B.E., Nonas C.A., Sacks F.M., Smith S.C Jr., Svetkey L.P., Wadden T.A., Yanovski S.Z., Kendall K.A., Morgan L.C., Trisolini M.G., Velasco G., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Sellke F.W., Shen W.K., Smith S.C. Jr., Tomaselli G.F., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 129(25), Suppl. 2, str. 76–99. DOI: [10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1).
- Ezatti M., NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 2017. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 389(10064), str. 37–55. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).

- Gibała M., Janowski G.J. 2016. Znaczenie diety w prewencji oraz wyrównaniu nadciśnienia tętniczego. *Choroby Serca i Naczyn* 13(4), str. 265–270.
Dostępne online: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/42160/36696 (dostęp: 20.11.2021).
- Januszewicz A. 2009. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Wyd. 5. Medycyna Praktyczna, Kraków.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365, str. 217–223. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
- Małyżko J., Mastej M., Banach M., Tykarski A., Narkiewicz K., Hoffman P., Jankowski P., Nowicki M.P., Tomasiak T., Windak A., Olszanecka A., Motyl A., Nowak D., Skowron Ł., Tomaszewski M., Beaney T., Xia X., Nillson P., Poulter N.R., Jóźwiak J. 2019. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? – Europe. *European Heart Journal* 21(Suppl. D), str. 97–100. DOI: [10.1093/eurheartj/suz067](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz067).
- Mancia G., Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. 2013. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska* 71(Supl. III), str. 27–118. DOI: [10.5603/KP.2013.0177](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0177).
- Narodowy Fundusz Zdrowia. 2019. NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze. Dostępne online: <https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/7352/1/nadcisnienie-tetnicze-raport-nfz-2019-small.pdf> (dostęp: 22.11.2021).
- Piepoli M.F. 2016. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 74(9), str. 821–936. DOI: [10.5603/KP.2016.0120](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0120).
- Prejbisz A., Januszewicz A., Kabata M. 2017. Pomiary ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim metody, interpretacja i zastosowanie w praktyce. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków, str. 10–155.
- JNC 7. 2003. Prewencja, wykrywanie, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. 2003. Siódmy raport Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Dostępne online: <https://www.mp.pl/artykuly/15234,prewencja-wykrywanie-diagnostyka-i-leczenie-nadcisnienia-tetniczegosiódmy-raport-joint-national-committee-on-prevention-detection-evaluation-and-treatment-of-high-blood-pressure-jnc-7-2003> (dostęp: 22.11.2021).
- Suligowska A., Gajewska M., Stokwiszewski J., Gaciong Z., Bandosz P., Wojtyniak B., Rutkowski M., Cianciara D., Wyrzykowski B., Zdrojewski T. 2014. Niedostateczna wiedza Polaków na temat kryteriów nadciśnienia tętniczego i jego powikłań – wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie Tętnicze* 18(1), str. 9–18. Dostępne online: https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/viewFile/39589/27464 (dostęp: 22.11.2021).
- Tykarski A., Podolec P., Kopeć G., Pająk A., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Zdrojewski T., Kozek E., Naruszewicz M., Windak A., Stańczyk J., Undas A., Opala G., Drygas W., Grodzicki T., Musiał J. i in. 2016. Wytyczne Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący nadciśnienia tętniczego. W: Podolec P. (red.) Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Liszki.
- Tykarski A., Krzysztof J., Filipiak, Januszewicz A., Litwin M., Narkiewicz K., Prejbisz A., Ostalska-Nowicka D., Widecka K., Kostka-Jeziorny K. 2019. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 5(1), str. 1–86.
- Widecka M., Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. 2011. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie tętnicze* 15(2), str. 55–80.
- Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Narkiewicz K., Cudnoch-Jędrzejewska A., Litwin M., Prejbisz A. 2018. Nadciśnienie tętnicze: Patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków, str. 20–600.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C.,

- Aboyans V., Desormais I. 2018. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 4(2), str. 49–142. Dostępne online: <https://ptkardio.pl/wytyczne/1-wytyczne-escesh-dotyczace-postepowania-w-nadcisnieniu-tetniczym> (dostęp: 22.11.2021).
- Wojciechowska M.E.I. 2014. Prophylaxis of arterialhypertension. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 20(4), str. 370–373. DOI: [10.5604/20834543.1132038](https://doi.org/10.5604/20834543.1132038).
- Zdrojewski T., Wierucki Ł., Rutkowski M., Balwicki Ł., Szczęch R., Zarzečna-Baran M., Grodzicki T., Januszewicz A., Narkiewicz T., Głuszek J. 2015. Polski Projekt 400 Miast 2003–2008 – program wyrównujący dysproporcje zdrowotne powstałe podczas transformacji w Polsce. W: Kopeć G., Jankowski P., Pająk A., Drygas W. (red.) *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*, Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków, str. 147–155.

POLIMORFIZMY GENETYCZNE W FARMAKOTERAPII KARDIOLOGICZNEJ

GENETIC POLYMORPHISMS
IN CARDIAC PHARMACOTHERAPY

Anna Wojtczak 

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Pracownia Farmakologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

e-mail: anna.wojtczak@umed.lodz.pl



Streszczenie: Polimorfizmy genetyczne obecne w genomie przyczyniają się do zróżnicowanej efektywności zastosowanej farmakoterapii w kardiologii. Wyjaśnieniem międzyosobniczych różnic w odpowiedzi na leki zajmuje się farmakogenetyka. Popularyzacja wiedzy o znaczeniu polimorfizmów genetycznych i korzyści zastosowania farmakogenetyki w praktyce klinicznej może poprawić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorób układu krążenia.

Słowa kluczowe: leki kardiologiczne, farmakogenetyka, polimorfizm genetyczny

Abstract: Genetic polymorphisms present in the genome contribute to the differentiated effectiveness of the applied pharmacotherapy in cardiology. Pharmacogenetics explains the interindividual differences in response to drugs. Popularization of knowledge about the importance of genetic polymorphisms and the benefits of pharmacogenetics in clinical practice may improve the effectiveness and safety of cardiovascular disease treatment.

Keywords: cardiac drugs, pharmacogenetics, genetic polymorphisms

Wprowadzenie

Wiele wyników badań wskazuje na udział czynników genetycznych w odpowiedzi na farmakoterapię chorób układu krążenia. Różnice w skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwie, ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, mogą być konsekwencją obecności polimorfizmów genetycznych. Polimorfizm genetyczny to obecność przynajmniej dwóch alleli jednego genu, przy czym częstość występowania w populacji rzadziej występującego allela jest nie mniejsza niż 1%. Dominującą zmianą w sekwencji DNA jest polimorfizm jednego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP). Badaniem polimorfizmów genetycznych i wyjaśnianiem międzyosobniczych różnic w odpowiedzi na leki zajmuje się farmakogenetyka. Polimorficzne geny mogą determinować zmiany zarówno farmakodynamiczne, związane z mechanizmem działania leku, jak i w parametrach farmakokinetycznych, wpływając na losy leku w organizmie. Najczęściej zmiany dotyczą genów kodujących enzymy odpowiedzialne za metabolizm leków lub genów determinujących transportery lekowe (Daly 2017).

1. Antagoniści receptora beta-adrenergicznego (beta-blokery)

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne to jedne z najczęściej stosowanych substancji w terapii chorób układu krążenia. Polimorfizm genu kodującego izoenzym CYP2D6 wpływa na metabolizm beta-blokerów, między innymi metoprololu. Obecność zmutowanych alleli genu *CYP2D6* powoduje zmniejszoną aktywność enzymatyczną. Osoby będące nosicielami dysfunkcyjnych alleli mogą być narażone przez to na częstsze działania niepożądane towarzyszące leczeniu (Ingelman-Sundberg, 2005).

Metoprolol, kardioselektywny beta-adrenolityk, jest jednym z głównych substratów tego enzymu. W badaniach farmakogenetycznych wiele uwagi poświęcono polimorfizmowi genu *CYP2D6* i jego wpływie na farmakokinetykę i farmakodynamikę metoprololu. CYP2D6 pozostaje głównym czynnikiem determinującym stężenie metoprololu w osoczu podczas terapii. Wolni metabolizerzy (ang. *poor metabolizers*, PM) wykazują znacznie wyższe stężenia metoprololu w osoczu. Przez wyższe stężenia metoprololu i dłuższy okres półtrwania u osób będących nosicielami zmutowanych alleli istnieje najczęściej ryzyko bradykardii czy hipotonii. W jednej z bardzo znaczących prac przyczyniających się do rozwoju farmakogenetyki, wykazano istotne wydłużenie okresu półtrwania metoprololu wolnych metabolizerów w porównaniu z osobami o niezaburzonym metabolizmie (PM 7,5 godz. vs EM 2,8 godz.). Badacze zwracali uwagę również na związek uzyskanych rezultatów z działaniem leku, a mianowicie na spadek częstości pracy serca i skłonność do niepożądanego bradykardii. Objawy te występowały dużo częściej i były silniej wyrażone u PM. Ponadto odnotowano, że metoprolol w dużych stężeniach w surowicy może tracić kardioselektywność, co naraża chorych o wolnym metabolizmie leku na charakterystyczne dla nieselektywnych β -adrenolityków działania niepożądane, m.in. skurcz oskrzeli (Lennard i in., 1982).

Koytchev i in. (1998) badali wpływ dysfunkcyjnego allelu na farmakokinetykę metoprololu. Wyniki tego badania również wykazały zależność pomiędzy genotypem CYP2D6 a stężeniem metoprololu w osoczu. Ponadto badacze wskazali na istotną korelację między zmniejszeniem częstości pracy serca a stężeniem metoprololu. Potwierdzają to wyniki pracy, w której Rau i in. (2009) podczas długotrwałego leczenia metoprololem wykazali 6-krotnie wyższe stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym u osób PM w porównaniu z osami z niezmiennym genotypem. W badaniach własnych Wojtczak i in. (2014) także potwierdzono, że chorzy o genotypach warunkujących wolny metabolizm mieli znacząco wyższe stężenie metoprololu w surowicy niż chorzy o genotypie szybkiego utleniania (168,22 ng/ml, SD \pm 5,61 vs 92,25 ng/ml, SD \pm 36,78). Wykazane zależności były istotne statystycznie (test NIR najmniejszych istotnych różnic $p = 0,0009$). Zależność pomiędzy genotypem CYP2D6 a występowaniem działań niepożądanych przy stosowaniu metoprololu była przedmiotem badań Wuttke i in. (2002). Badacze odkryli statystycznie istotne, około 5-krotne zwiększenie ryzyka

działań niepożądanych u osób wolno metabolizujących lek. Były to niepożądane objawy zarówno swoiste dla β -adrenolityków, jak na przykład objawowa bradykardia, jak i reakcje niespecyficzne, przede wszystkim nudności lub inne symptomy ze strony przewodu pokarmowego. Hamadeh i in. (2014) w późniejszych badaniach także podkreślali zależności pomiędzy genotypem i stężeniem leku a działaniami niepożądanymi, zwłaszcza bradykardią.

Podobne rezultaty zaobserwowano w przypadku karwedilolu. Baudhuin i in. (2010) oceniali znaczenie polimorfizmu CYP2D6 dla leczenia karwedilolem chorych z niewydolnością serca. Chorzy, którzy prezentowali typ wolno metabolizujący genu *CYP2D6*, osiągnęli znacząco wyższe stężenia karwedilolu.

Wiele wyników badań sugeruje przydatność określenia genotypu CYP2D6 przy ustaleniu właściwej dawki stosowanego leku beta-adrenolitycznego. Obecność polimorficznych zmian genu kodującego enzym CYP2D6 i wyniki badań wskazujące wpływ genotypów na kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo terapii metoprololem przyczyniły się do powstania konkretnych rekomendacji. Między innymi Holenderska Grupa Robocza ds. Farmakogenetyki (ang. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG) założona przez Królewskie Holenderskie Stowarzyszenie Farmaceutów (niderl. *Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie*, *The Royal Dutch Pharmacists Association*, KNMP) formalnie zaleca określenie genotypu CYP2D6 przy rozpoczęciu leczenia metoprololem (DPWG 2016).

2. Propafenon – lek antyarytmiczny

Polimorfizmy genetyczne u chorych przyjmujących leki antyarytmiczne mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych, często w postaci kolejnych arytmii. Znaczenie badań farmakogenetycznych odnotowano między innymi w przypadku propafenonu, który jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6. Ponadto propafenon jest jednocześnie silnym inhibitorem CYP2D6. U osób będących wolnymi metabolizerami dochodzi do znacznego upośledzenia przemiany propafenonu do jego metabolitu 5-hydroksypropafenonu, dlatego też w takich przypadkach propafenon osiąga wysokie stężenia w surowicy. Labbe i in. (2000) wykazali znacznie zwiększone stężenia propafenonu i meksyletyny u osób PM. Potwierdzają to między innymi badania z polskiego ośrodka. Badania fenotypu oksydacji CYP2D6 wśród chorych z migotaniem przedsionków leczonych propafenonem przeprowadzone przez Jaźwińską-Tarnawską i in. (2006) wykazały wyższe stężenia propafenonu u chorych o typie wolnego metabolizera. Wysokie stężenia propafenonu predysponują do wystąpienia działań niepożądanych, między innymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wraz ze wzrostem stężenia propafenonu w surowicy zwiększa się także możliwość wystąpienia niepożądanego działania proarytmogennego. Osoby będące wolnymi metabolizerami przyjmujące standardowe dawki propafenonu są bardziej narażone na arytmie (Darbar i Roden, 2006).

3. Statyny – inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA

Inhibitory reduktazy HMG-CoA, zwane powszechnie statynami, stosowane są w leczeniu hipolipemicznym, a także, z uwagi na swoje plejotropowe działanie, w prewencji chorób układu krążenia, zwłaszcza tych, których patomechanizm związany jest z dysfunkcją śródbłonna. Metabolizm statyn zachodzi w wątrobie na drodze utleniania przy udziale kompleksu izoenzymów CYP3A4/5 oraz w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Polimorfizm genu kodującego CYP3A4/5 może mieć istotny wpływ na skuteczność działania obniżającego poziom lipidów, przy czym w większości przypadków obecność mutacji zwiększa efektywność terapii hipolipemicznej. Potwierdzeniem są między innymi wyniki przedstawionych badań. Kajinami i in. (2004) wykazali większą skuteczność leczenia atorwastatyną wśród nosicieli zmutowanego allela *CYP3A4*3* niż u nosicieli alleli *CYP3A4*1B* i *CYP3A4*17* (Kajinami i in., 2004). Natomiast Gao i in. (2008) podczas leczenia atorwastatyną odnotowali statystycznie istotne obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu wśród homozygot

zmutowanych o genotypie CYP3A4*1G/CYP3A4*1G w porównaniu z osobami bez mutacji. Podobnej zależności nie wykazano podczas leczenia symwastatyną – w tym przypadku obecność zmutowanego allela nie miała wpływu na skuteczność terapii. Wariant allelu CYP3A5*3 nadaje niską lub niewykrywalną ekspresję CYP3A5 w wyniku pojedynczej mutacji punktowej w intronie 3 genu CYP3A5 (c.6986A > G, rs776746) (Hustert i in., 2001). W jednej z prac Fiegenbaum i in. (2005) wykazali, że metabolizm atorwastatyny, lowastatyny i simwastatyny był znacząco niższy u osób posiadających co najmniej jeden prawidłowy allel CYP3A5*1 (ekspresyjny) w porównaniu z pacjentami, u których występował allel zmutowany.

W odniesieniu do metabolizmu statyn przez izoenzym CYP2C9, w publikacji przygotowanej przez Lin i in. (2015), badacze ocenili związek polimorfizmów genetycznych CYP2C9 ze skutecznością i bezpieczeństwem rozuwastatyny u pacjentów z hiperlipidemią. W wynikach pracy podkreślono, że pacjenci ze zmutowanym genotypem (CYP2C9*1 / *3 lub *3 / *3) wykazywali silniejsze działanie obniżające poziom cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w porównaniu z pacjentami o genotypach typu dzikiego bez dysfunkcyjnych alleli (Lin i in., 2015).

Wei i in. (2015) postulują, że polimorfizm oksydoreduktazy P450 (POR)*28 ma wpływ na stopień obniżenia poziomu lipidów przez atorwastatynę. Ze względu na fakt, iż POR*28 jest związana z większym wpływem na lipidy osocza (w szczególności na cholesterol całkowity i frakcję LDL), polimorfizm może być odpowiedzialny za znaczną zmienność międzyosobniczą w sile działania hipolipemicznego atorwastatyny u danych chorych. Oprócz oceny skuteczności leczenia statynami, w zależności od polimorfizmu genetycznego, istotnym wydaje się być także zagadnienie dotyczące ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Mirošević Skvrce i in. (2013) zauważyli, że obecność jednego lub dwóch zmutowanych alleli CYP2C9 (*2 lub *3) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych nawet 2,5-krotnie.

4. Kłopidogrel – inhibitor agregacji trombocytów

Kłopidogrel jest inhibitorem agregacji płytek krwi. Lek blokuje receptor płytkowy i dalszą aktywację kompleksu receptora glikoproteinowego IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Kłopidogrel należy do proleków, co oznacza, że aby wykazywał właściwe działanie lecznicze, wymagany jest (wręcz konieczny) sprawnie przebiegający metabolizm. Aktywny metabolit kłopidogrelu powstaje w wątrobie na drodze utleniania z udziałem głównie izoenzymu CYP2C19. Obecność zmutowanych alleli zmniejszających aktywność enzymatyczną może obniżyć skuteczność terapeutyczną kłopidogrelu. Z drugiej strony zbyt duża aktywność enzymów może spowodować nadmierne działanie przeciwplatek podnoszące ryzyko krwawień. W badaniach uwzględniających polimorfizm genu CYP2C19 zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko niepowodzeń terapeutycznych oraz wystąpienia poważnych powikłań – zawału mięśnia sercowego, udaru czy zgonu – u chorych będących wolnymi metabolizatorami (PM). Allel CYP2C19*1 (allel dziki) odpowiada za w pełni funkcjonujący metabolizm, natomiast allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieaktywne. Inne allele związane z całkowitym lub częściowo zredukowanym metabolizmem występują rzadziej i są to: CYP2C19*4, *5, *6, *7 oraz *8. Pacjenci z osłabioną oksydacją, czyli wolnym metabolizmem leku, mają dwa z ww. alleli. Częstość występowania genotypów warunkujących wolny metabolizm CYP2C19 wynosi około 2% w populacji białej, 4% w populacji czarnej i 14% w populacji żółtej (Desta i in., 2002). Natomiast obecność allela CYP2C19*17 łączy się ze zwiększoną transkrypcją genu, a tym samym – ze zwiększoną aktywnością enzymu. Nadmierna aktywność skutkuje nasilonym działaniem kłopidogrelu i tym samym podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym oczywiście krwawienia. Sibbing i in. (2010) potwierdzają powyższe obserwacje w wynikach swojej pracy. Natomiast Collet i in. (2009) odnotowali nieskuteczność terapii kłopidogrelem wśród chorych z mutacją warunkującą wolny metabolizm. Badacze zaobserwowali aż o 5,38-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (śmierć, zawał serca niezakończony zgonem, rewaskularyzacja) u pacjentów posiadających allel CYP2C19*2.

Badanie TRITON-TIMI 38 prowadzone było przez Mega i in. (2009) na grupie 1477 chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Naukowcy wykazali, że nosiciele przynajmniej jednego allele dysfunkcyjnego genu *CYP2C19* mieli istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi będącymi homozygotami dzikimi: 12,1% vs 8%; HR 1,53 p = 0,01 (HR, ang. *hazard ratio*, iloraz ryzyka). Chorzy ci byli także trzykrotnie częściej narażeni na wystąpienie zakrzepicy w stencie (2,6% vs 0,8%; HR 3,09; p = 0,02). Podobne wyniki uzyskali Simon i in. (2009), którzy zbadali grupę 2208 chorych z zawałem mięśnia sercowego. Ryzyko wystąpienia poważnego incydentu sercowego było prawie dwukrotnie wyższe u chorych z dwoma zmutowanymi allelami w porównaniu z homozygotami dzikimi i była to zależność istotna statystycznie (21% vs 13,3%; HR 1,98; p = 0,003). W podgrupie pacjentów, u których wykonano koronaroplastykę wieńcową w trakcie hospitalizacji (n = 1535), ryzyko to było jeszcze wyższe (HR 3,58; p = 0,005).

Wobec różnych doniesień płynących z badań farmakogenetycznych w 2010 roku FDA (ang. *Food Drug Administration*) zaleciła umieszczenie ostrzeżenia w ulotce informacyjnej leków zawierających klopidoogrel. Zaleca się rozważenie zastosowania innych leków przeciwplatek u wolnych metabolizerów. Można zatem stwierdzić, że dla skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii klopidoogrelem niezbędne jest przeprowadzenie badania farmakogenetycznego w połączeniu z analizą farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (FDA Drug Safety Communication, 2010).

5. Tiazydy – leki moczopędne

Diuretyki z grupy tiazydów są przyjmowane przez chorych między innymi w przewlekłej terapii nadciśnienia tętniczego. Ponieważ tiazydy w nerkach wpływają na gospodarkę sodem, zainteresowania badaczy zwróciły się w kierunku wariantów genetycznych NEDD4L (ang. *neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like*), który kontroluje ekspresję białka w kanale sodowym dystalnego kanalikula nerkowego. Svensson-Färbom i in. (2011) badali wpływ obecności allele G (polimorfizm *rs4149601G/A*) na obniżenie ciśnienia krwi i ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u ponad 5 tysięcy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Obserwacja obejmowała okres sześciu miesięcy. U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi nosiciele allele G mieli większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Badacze zaobserwowali również (już podczas dłuższej obserwacji, bowiem przez okres ponad czterech lat), że nosiciele allele G byli mniej narażeni na zdarzenia sercowo-naczyniowe w porównaniu z homozygotami typu dzikiego nie posiadającymi allele polimorficznego. Zatem obecność polimorfizmu NEDD4L determinuje skuteczność leczenia hipotensyjnego z wykorzystaniem diuretyków, zarówno pod względem obniżenia ciśnienia krwi, jak i ochrony przed chorobami układu krążenia. Podobne obserwacje odnotowano w badaniu PEAR (ang. *Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses*) (Johnson i in., 2009).

Podsumowanie

Odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie farmakologiczne może być w znaczący sposób modyfikowana przez polimorfizmy genetyczne. Prowadzenie badań farmakogenetycznych oraz uwzględnianie ich wyników w złożonym procesie opieki nad chorym kardiologicznym może przynieść wiele korzyści klinicznych i stanowić podstawę do indywidualizacji leczenia. Tak szeroko rozpatrywana terapia kardiologiczna może także przyczynić się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorób układu krążenia.

Bibliografia

- Baudhuin L.M., Miller W.L., Train L., Bryant S., Hartman K.A., Phelps M., Larock M., Jaffe A.S. (2010). Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology* 106(3), str. 402–408. DOI: [10.1016/j.amjcard.2010.03.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.041).
- Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensimon G., Funck-Brentano Ch., Montalescot G. 2009. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 373, str. 309–317. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)61845-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61845-0).
- Daly A.K. 2017. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. *British Medical Bulletin* 124, str. 65–79. DOI: [10.1093/bmb/ldx035](https://doi.org/10.1093/bmb/ldx035).
- Darbar D., Roden D.R. 2006. Pharmacogenetics of antiarrhythmic therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 7(12), str. 1583–1590. DOI: [10.1517/14656566.7.12.1583](https://doi.org/10.1517/14656566.7.12.1583).
- Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. 2002. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clinical Pharmacokinetics*. 41, str. 913-58. DOI: [10.2165/00003088-200241120-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-200241120-00002).
- Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). 2016. Pharmacogenetic Guidelines. Dostępne online: <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0006235.PDF> (dostęp: 11.03.2021).
- FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. 2010. Dostępne online: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-reduced-effectiveness-plavix-clopidogrel-patients-who-are-poor> (dostęp: 11.03.2021).
- Fiegenbaum M., da Silveira F.R., Van der Sand C.R., Van der Sand L.C., Ferreira M.E.W., Pires R.C., Hutz M.H. 2005. The role of common variants of *ABCB1*, *CYP3A4*, and *CYP3A5* genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 78, str. 551–558. DOI: [10.1016/j.clpt.2005.08.003](https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.08.003).
- Gao Y., Zhang L., Fu Q. 2008. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64, str. 877–82. DOI: [10.1007/s00228-008-0502-x](https://doi.org/10.1007/s00228-008-0502-x).
- Hamadeh I.S., Langaee T.Y., Dwivedi R., Garcia S., Burkley B.M., Skaar T.C., Chapman A.B., Gums J.G., Turner S.T., Gong Y., Cooper-DeHoff R.M., Johnson J.A. 2014. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 96(2), str.175–81. DOI: [10.1038/clpt.2014.62](https://doi.org/10.1038/clpt.2014.62).
- Hustert E., Haberl M., Burk O., Wolbold R., He Y.Q., Klein K., Nuessler A.C., Neuhaus P., Klattig J., Eiselt R., Koch I., Zibat A., Brockmöller J., Halpert J.R., Zanger U.M., Wojnowski L. 2001. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 11, str. 773–779. DOI: [10.1097/00008571-200112000-00005](https://doi.org/10.1097/00008571-200112000-00005).
- Ingelman-Sundberg M. 2005. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics* 5, str. 6–13. DOI: [10.1038/sj.tpj.6500285](https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500285).
- Jaźwińska-Tarnawska E., Orzechowska-Juzwenko K., Niewiński P. 2006. Skuteczność terapii w aspekcie genetycznie uwarunkowanego metabolizmu leków. *Problemy Terapii Monitorowanej* 17, str. 231–237.
- Johnson J.A., Boerwinkle E., Zineh I., Chapman A.B., Bailey K., Cooper-DeHoff R.M., Gums J., Curry R.W., Gong Y., Beitelshes A.L., Schwartz G., Turner S.T. 2009. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: Rationale and design of the Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses (PEAR) study. *American Heart Journal* 157, str. 442–449. DOI: [10.1016/j.ahj.2008.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.11.018).
- Kajinami K., Brousseau M.E., Ordovas J.M., Schaefer E.J. 2004. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology* 93, str. 104–107. DOI: [10.1016/j.amjcard.2003.08.078](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.078).

- Koytchev R., Alken R.G., Vlahov V., Kirkov V., Kaneva R., Thyroff-Friesinger U., Rehak E. 1998. Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 54, str. 469–474. DOI: [10.1007/s002280050495](https://doi.org/10.1007/s002280050495).
- Labbe L., O'Hara G., Lefebvre M., Lessard E., Gilbert M., Adedoyin A., Champagne J., Hamelin B., Turgeon J. 2000. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between mexiletine and propafenone in human beings. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 68, str. 44–57. DOI: [10.1067/mcp.2000.108023](https://doi.org/10.1067/mcp.2000.108023).
- Lennard M.S., Silas J.H., Freestone S., Ramsay L.E., Tucker G.T., Woods H.F. 1982. Oxidation phenotype – a major determinant of metoprolol metabolism and response. *The New England Journal of Medicine* 307, str. 1558–1560. DOI: [10.1056/NEJM198212163072505](https://doi.org/10.1056/NEJM198212163072505).
- Lin J., Zhang Y., Zhou H., Wang X., Wang W. 2015. CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy. *Clinical Laboratory* 61, str. 1317–1324. DOI: [10.7754/clin.lab.2015.150123](https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150123).
- Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Hockett R.D., Brandt J.T., Walker J.R., Antman E.M., Macias W., Braunwald E., Sabatine M.S. 2009. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine* 360, str. 354–362. DOI: [10.7754/clin.lab.2015.150123](https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150123).
- Mirošević Skvrce N., Bozina N., Zibar L., Barisic I., Pejnovic L., MacolicSarinic V. 2013. CYP2C9 and ABCG2 polymorphisms as risk factors for developing adverse drug reactions in renal transplant patients taking fluvastatin: A case-control study. *Pharmacogenomics* 14, str. 1419–1431. DOI: [10.2217/pgs.13.135](https://doi.org/10.2217/pgs.13.135).
- Rau T., Wuttke H., Michels L.M., Werner U., Bergmann K., Kreft M., Fromm M.F., Eschenhagen T. 2009. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 85(3), str.269–72. DOI: [10.1038/clpt.2008.218](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.218).
- Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J., Morath T., Schömig A., von Beckerath N., Kastrati A. 2010. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 121, str. 512–518. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194).
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L. 2009. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine* 360, str. 363–375. DOI: [10.1056/NEJMoa0808227](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808227).
- Svensson-Farbom P., Wahlstrand B., Almgren P., Dahlberg J., Fava C., Kjeldsen S., Hedner T., Melander O. 2011. A functional variant of the nedd4l gene is associated with beneficial treatment response with beta-blockers and diuretics in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 29, str. 388–395. DOI: [10.1097/HJH.0b013e3283410390](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283410390).
- Wei K.K., Zhang L.R. 2015. Interactions between CYP3A5*3 and POR*28 polymorphisms and lipid lowering response with atorvastatin. *Clinical Drug Investigation* 35, str. 583–591. DOI: [10.1007/s40261-015-0317-3](https://doi.org/10.1007/s40261-015-0317-3).
- Wojtczak A., Wojtczak M., Skrętkowicz J. 2014. The relationship between plasma concentration of metoprolol and CYP2D6 genotype in patients with ischemic heart disease. *Pharmacological Reports* 66, str. 511–514. DOI: [10.1016/j.pharep.2013.12.010](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.12.010).
- Wuttke H., Rau T., Heide R., Bergmann K., Böhm M., Weil J., Werner D., Eschenhagen T. 2002. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2, str. 429–37. DOI: [10.1067/mcp.2002.127111](https://doi.org/10.1067/mcp.2002.127111).

ZNACZENIE FARMAKOGENETYKI W LECZENIU WYBRANYCH CHORÓB CYWILIZACYJNYCH

THE IMPORTANCE OF PHARMACOGENETICS IN THE TREATMENT OF SELECTED CIVILISATION DISEASES

Anna Wojtczak 

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Pracownia Farmakologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

e-mail: anna.wojtczak@umed.lodz.p



Streszczenie: Pomimo wielu dostępnych możliwości farmakoterapii chorób cywilizacyjnych istnieje znaczna międzyosobnicza zmienność odpowiedzi na leki, zarówno pod względem ich skuteczności, jak i toksyczności. Farmakogenetyka ma na celu spersonalizowanie doboru leków i ich dawkowania, aby zapewnić osiągnięcie maksymalnych korzyści klinicznych przy zminimalizowaniu działań niepożądanych. Artykuł wskazuje na znaczenie farmakogenetyki w terapii wybranych chorób cywilizacyjnych.

Słowa kluczowe: choroby cywilizacyjne, farmakogenetyka

Abstract: Despite the many options for pharmacotherapy of civilisation diseases are available, but there is significant inter-individual variation in drugs response, including both, efficacy and toxicity. Pharmacogenetics aims to personalize medication choice and dosage to ensure that maximum clinical benefit is achieved whilst side effects are minimized. The article sheds light on the significance of pharmacogenetics in the therapy of selected civilisation diseases.

Keywords: civilisation diseases, pharmacogenetics

1. Farmakogenetyczna personalizacja farmakoterapii chorób cywilizacyjnych

Pod pojęciem chorób cywilizacyjnych, zwanych także chorobami stylu życia, rozumiemy grupę powszechnie występujących chorób niezakaźnych mających wspólny mianownik, a mianowicie: życie we współczesnej cywilizacji. Galopujący postęp nauki, przemysłu, rozwój technologiczny i ekonomiczny ułatwiają, wręcz wymuszają, zmianę stylu życia człowieka w krajach wysoce rozwiniętych. Niestety powstałe nawyki nie wpływają korzystnie na zdrowie i ogólną kondycję organizmu. Etiopatogeneza chorób cywilizacyjnych jest ściśle związana z narażeniem na stres, ze stosowaniem wysokokalorycznej, źle zbilansowanej diety, z niską aktywnością fizyczną, z paleniem tytoniu i zanieczyszczeniem środowiska. Do chorób cywilizacyjnych należą:

- choroby układu krążenia, zwłaszcza miażdżyca, niewydolność serca, choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, udar, alergie wziewne i pokarmowe,
- choroby układu oddechowego: astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- otyłość i zespół metaboliczny, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, choroba wrzodowa, osteoporoza, nowotwory,
- choroby układu nerwowego, w tym nerwice, otępienie, depresja i lęki (Kitajewska i in., 2014).

Choroby cywilizacyjne stanowią ogromnie zagrożenie dla współczesnego społeczeństwa. Przyczyniają się do zwiększonej umieralności, niepełnosprawności, częstszej konieczności hospitalizacji i znaczącego pogorszenia jakości życia. Konsekwencją chorób cywilizacyjnych jest konieczność przewlekłej farmakoterapii, nierzadko prowadzącej do polipragmazji, częstsza nieobecność w pracy i szeroko rozumiane straty finansowe – zarówno w wymiarze indywidualnym, jak i społecznym.

Postępy w leczeniu chorób cywilizacyjnych, w tym także w farmakoterapii, nie zawsze przekładają się jednak na zadowalające efekty terapeutyczne, nie wspominając już o prewencji. Nieskuteczność działań leczniczych jest związana z różną odpowiedzią pacjentów na podawane leki. A przecież właściwe, skuteczne leczenie jest bardzo ważne. Priorytetem jest osiągnięcie wysokiej efektywności zastosowanych leków z jednoczesnym niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Nowoczesna farmakoterapia bazuje na zdobyczach stale rozwijającej się biologii molekularnej i na postępie w badaniach genetycznych, także tych, które dotyczą zależności pomiędzy genami a odpowiedzią na dane leki. Nauką zajmującą się tym obszarem badań jest farmakogenetyka.

Farmakogenetyka wyjaśnia międzyosobnicze różnice w odpowiedzi na lek wynikające z wpływu genów na parametry farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. Najczęściej zmiany dotyczą genów kodujących enzymy odpowiedzialne za metabolizm leków lub genów determinujących transportery lekowe. Różnice w sile działania farmakologicznego tego samego leku u poszczególnych osób na poziomie molekularnym tłumaczy się występowaniem polimorfizmu genetycznego. Polimorfizm genetyczny spowodowany jest występowaniem w danej populacji więcej niż jednego allele w tym samym locus chromosomu i jest efektem zmian sekwencji DNA. Zmiany te często dotyczą miejsc różniących się pojedynczym nukleotydem – polimorfizm pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) (Mancinelli i in., 2000).

Zmiany polimorficzne genów odpowiedzialnych za enzymy metabolizujące leki umożliwiają wyróżnienie w populacji czterech fenotypów warunkujących różną szybkość biotransformacji. Są to: ultraszybcy metabolizerzy (ang. *ultrarapid metabolizers*, UM) posiadający zwielowokrotnione allele danego genu, szybcy metabolizerzy (ang. *extensivemetabolizers*, EM) o dwóch prawidłowo funkcjonalnych allelach, pośredni metabolizerzy (ang. *intermediatemetabolizers*, IM), którzy mają jeden allel aktywny, a drugi dysfunkcyjny, oraz wolni metabolizerzy (ang. *poormetabolizers*, PM) o dwóch dysfunkcyjnych allelach lub z uszkodzonym genem (Ingelman-Sundberg i in., 2007).

Chorzy UM wymagają wyższych dawek leków, gdyż ich bardzo szybkie tempo metabolizmu powoduje nieskuteczność standardowej dawki i brak efektu leczniczego. Natomiast wolni metabolizerzy (PM) narażeni są na działania niepożądane po standardowych dawkach, ponieważ

osiągają większe stężenia stosowanych leków – stąd konieczność redukcji dawki. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku proleków. Dla skutecznego działania prolek wymaga sprawnie zachodzącego metabolizmu. W przypadku wolnych metabolizerów metabolizm może okazać się niewystarczający, aby prolek mógł osiągnąć stężenie terapeutyczne. Osoby ultraszybko metabolizujące proleki mogą być narażone na nasilone działanie tych preparatów i zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Zatem uwzględnienie czynników genetycznych i ich wpływu na leczenie chorób cywilizacyjnych pozwoli na lepsze dopasowanie farmakoterapii do potrzeb pacjenta, a więc przyczynia się do indywidualizacji leczenia i poprawia skuteczność kliniczną.

2. Farmakogenetyka i choroby układu krążenia

Znaczenie badań farmakogenetycznych w leczeniu chorób układu krążenia jest dobrze znane. Szczególnie polimorfizmy związane z procesami biotransformacji, a zwłaszcza utleniania leków z udziałem izoenzymów cytochromu P-450 jest częstym tematem badań. Jeden z lepiej poznanych polimorfizmów dotyczy genu kodującego enzym CYP2D6, który metabolizuje między innymi leki blokujące receptor beta-adrenergiczny. Obecność zmutowanych alleli genu *CYP2D6* powoduje zmniejszoną aktywność enzymatyczną. Polimorfizm wpływa na skuteczność i przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania beta-blokerów. Metoprolol, który jest często stosowany w leczeniu pacjentów kardiologicznych, u wolnych metabolizerów osiąga wysokie stężenia w surowicy w porównaniu do osób o prawidłowym metabolizmie (Blake i in., 2013). W pracy Rau i in. (2009) podczas długotrwałego leczenia metoprololem wykazali 6-krotnie wyższe stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym u osób o typie PM w porównaniu do osób z niezmiennym genotypem. Wraz z wysokim stężeniem metoprololu wyraźnie zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Szczególnie tendencja do bradykardii u chorych będących wolnymi metabolizerami jest wyraźnie zaznaczona. Bijl i in. (2009) przedstawiają związek zmutowanych wariantów genu kodującego CYP2D6 z wolną czynnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym. Hamadeh i in. (2014) w późniejszych badaniach także podkreślali zależności pomiędzy genotypem, stężeniem leku, a działaniami niepożądanymi, zwłaszcza bradykardią. Także w przypadku innego beta-blokera – karwedilolu, zauważono wpływ polimorfizmu na leczenie. Baudhuin i in. (2010) oceniali znaczenie polimorfizmu CYP2D6 na leczenie karwedilolem chorych z niewydolnością serca. Chorzy, którzy prezentowali typ wolno metabolizujący genu *CYP2D6* osiągnęli znacząco wyższe stężenia karwedilolu.

Enzym CYP2D6 jest także odpowiedzialny za metabolizm leku antyarytmicznego – propafenonu, który jednocześnie jest silnym inhibitorem tego enzymu. Chorzy będący wolnymi metabolizerami są narażeni na wysokie stężenie propafenonu w surowicy ze względu na upośledzony proces biotransformacji leku. Wysokie stężenia propafenonu predysponują do wystąpienia działań niepożądanych, między innymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wraz ze wzrostem stężenia propafenonu w surowicy zwiększa się także możliwość wystąpienia niepożądanego działania proarytmogennego. Osoby będące wolnymi metabolizerami, przyjmując standardowe dawki propafenonu, są bardziej narażone na zaburzenia rytmu serca (Darbar i Roden, 2006).

Antagonista receptora dla angiotensyny II - losartan, wykorzystywany w terapii nadciśnienia tętniczego, jest substratem innego izoenzymu również często podlegającemu zmianom polimorficznym - CYP2C9. Na skutek biotransformacji leku w wątrobie przy udziale CYP2C9, powstaje jego aktywny metabolit oznaczany E-3174. U osób, u których wykryto obecność alleli zmutowanych genu kodującego enzym CYP2C9 i będących przez to wolnymi metabolizerami, zaobserwowano zmniejszone działanie hipotensyjne losartanu. Znacząco niskie stężenia metabolitu E-3174 obserwowano u homozygot o genotypie *CYP2C9**3/*3. Badacze podkreślali, że stosunek AUC (AUC, *area under the curve*) losartanu do AUC aktywnego metabolitu był aż 30-krotnie wyższy w porównaniu do osób bez zmutowanych alleli (Yasar i in., 2002).

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (HMG-CoA), zwane powszechnie statynami, są metabolizowane w wątrobie przy udziale izoenzymów CYP3A4/5. Polimorfizm genu kodującego

CYP3A4/5 może mieć istotny wpływ na skuteczność działania hipolipemicznego, przy czym w większości przypadków obecność mutacji zwiększa efektywność terapii. Kajinami i in. (2004) wykazali większą skuteczność leczenia atorwastatyną wśród nosicieli zmutowanego allela CYP3A4*3 niż u nosicieli alleli CYP3A4*1B i CYP3A4*17. Natomiast Gao i in. (2008) podczas leczenia atorwastatyną odnotowali statystycznie znamienne obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu wśród homozygot zmutowanych CYP3A4*1G/CYP3A4*1G w porównaniu z osobami, które nie były nosicielami mutacji. Zależności pomiędzy polimorfizmem, a obniżeniem lipidów badacze nie wykazali podczas leczenia simwastatyną. W tym przypadku obecność zmutowanego allela nie miała wpływu na skuteczność terapii.

3. Farmakogenetyka i cukrzyca

Badania farmakogenetyczne leków stosowanych w terapii cukrzycy nadal nie są zbyt liczne. Metformina jest najczęściej stosowanym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, rekomendowanym lekiem pierwszego wyboru. Wpływ polimorfizmów genetycznych na leczenie metforminą można upatrywać w genach kodujących transportery dla leku: SLC22A1 dla OCT1 (*organiccation transporter 1*) i SLC22A2 dla OCT2 (*organiccation transporter 2*) oraz SLC47A1 kodujący transporter MATE1 (*multidrug and toxinextrusion 1 protein*). Zmiany te mają istotny wpływ na farmakokinetykę metforminy. U nosicieli alleli R61C, G401S, 420del, G465R, które warunkują upośledzoną funkcję transportera OCT1, stwierdzono wyższe maksymalne stężenie metforminy w osoczu i mniejszą objętość dystrybucji (Shu i in., 2008). W pracy autorstwa Kleinberger i in. (2015) badacze wykazali, że niektóre warianty genu SLC22A1 (rs12208357, rs34130495, rs34059508 i rs72552763) przyczyniły się do większej skuteczności leczenia metforminą. Natomiast w pracy Dujic i in. (2015) wykazano, że hamowanie transportu metforminy do hepatocytów przy udziale OCT1 na skutek zmian polimorficznych, zwiększa jej stężenie w jelitach i może sprzyjać wystąpieniu działań niepożądanych. Większą efektywność leczenia metforminą wyrażoną w obniżeniu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) odnotowano u chorych z allelem C (rs 2289669) w genie SLC2A2 kodującym transporter GLUT2. (Florez, 2017) Zwiększona skuteczność leczenia metforminą wykazano także w związku z polimorfizmem genu SLC4A1 kodującym MATE1 (Zhou i in., 2016). W badaniu oceniającym etap wydalania metforminy z ustroju, Song i in. (2008) odnotowali zmniejszony klirens nerkowy metforminy przy obecności polimorficznych alleli c.596C>T, c.602C>T, c.808G>T genu kodującego OCT2.

Odpowiedź chorych na leczenie pochodnymi sulfonilomocznika (SU), do których należą m.in. gliklazyd czy glicemipiryd, również może podlegać wpływom genetycznym. Metabolizm tej grupy leków zachodzi przy udziale izoenzymu CYP2C9 cytochromu P-450. Nosiciele co najmniej jednego zmutowanego allelu*2 lub *3 genu CYP2C9 wykazują zmniejszoną aktywność enzymu. Chorzy, u których stwierdzono obecność alleli *2 i *3 lepiej odpowiadali na terapię pochodnymi sulfonilomocznika, choć obecność allelu*3 związany był z większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. (Meybodi i in., 2017) Wśród pacjentów, którzy otrzymywali glicemipiryd, Suzuki i in. (2006) stwierdzili większą redukcję hemoglobiny glikowanej i wyższe stężenia glicemipirydu w osoczu u osób z genotypem *1/*3 w porównaniu z homozygotami typu dzikiego*1/*1. U osób z genotypem *1/*3 całkowity klirens glicemipirydu był zmniejszony a okres półtrwania leku był dłuższy. Natomiast zmniejszona skuteczność leczenia pochodnymi sulfonilomocznika może być związana z genami kodującymi podjednostki kanału potasowego (KCNJ11 i ABCC8), który bierze udział w mechanizmie działania pochodnych sulfonilomocznika. Chorzy z wariantami E23K (zamiana kwasu glutaminowego na lizynę) w genie KCNJ11 i S1369A (zamiana seryny na alaninę) w genie ABCC8 gorzej odpowiadali na farmakoterapię pochodnymi sulfonilomocznika, przez co leczenie nie było wystarczająco skuteczne (Kleinberger i in., 2015).

W przypadku nowszych leków przeciwcukrzycowych takich jak gliptyny – inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), nadmienić należy, że zróżnicowana reakcja chorych na te leki może wynikać z obecności polimorfizmu genu receptora GLP-1. Han i in. (2016) badając wariant rs3765467

receptora, opisali większą redukcję hemoglobiny glikowanej, a tym samym lepszą skuteczność leczenia, u pacjentów, którzy byli nosicielami allelu A.

4. Farmakogenetyka i depresja

Farmakoterapia depresji wymaga wielokierunkowych działań i indywidualnego doboru preparatów. Nie jest to zadanie proste, ponieważ jedynie niewielki odsetek chorych uzyskuje poprawę po terapii jednym lekiem, a znaczna grupa chorych potrzebuje terapii wielolekowej. Wiele stosowanych leków w terapii depresji jest metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P-450 takie jak: CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 (Pużyński, 2009).

W badaniach Lin i in. (2010) wykazali wpływ polimorfizmu genu kodującego enzymu CYP1A2 na odpowiedź pacjentów na leczenie paroksetyną i escitalopramem. Uwzględnienie obecności zmutowanych alleli pozwoliło zwiększyć skuteczność terapii (Lin i in., 2010). Metabolizm escitalopramu uzależniony jest jednak w większym stopniu od izoenzymu CYP2C19. Wyniki badania Rudberg i in. (2008) dowiodły zależność stężenia leku od obecności zmutowanych alleli. Chorzy z dwoma allelami *CYP2C19* *17 mieli o 42% mniejsze stężenie escitalopramu w porównaniu do chorych o genotypie z dwoma allelami funkcyjnymi. Obecność allelu *CYP2C19* *17 bowiem, warunkuje przyspieszony metabolizm. Tak więc u tych osób terapia była mniej skuteczna (Rudberg i in., 2008). Polimorfizm *CYP2C19* ma także znaczenie przy leczeniu maklobemidem. Yu i in. (2001) wykazali zwiększoną biodostępność leku u chorych będących wolnymi metabolizerami. Wolny metabolizm w tym przypadku może zwiększyć skuteczność leczenia.

Badacze podkreślają w swoich pracach, iż obecność polimorfizmów genów kodujących enzymy odpowiedzialne za metabolizm leków przeciwdepresyjnych silnie koreluje z występowaniem działań niepożądanych. Już dawno odnotowano, iż polimorfizm *CYP2D6* ma wpływ na stężenie w osoczu wenlafaksyny. Lessard i in. (1999) opisali związek wolnego metabolizmu osób o wolnym typie metabolizmu z nasileniem toksycznego działania wenlafaksyny na układ sercowo-naczyniowy. Polimorfizm *CYP2D6* odgrywa także istotną rolę w metabolizmie leków z grupy TLPD (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). U wolnych metabolizerów leczonych standardowymi dawkami leków często można zaobserwować objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (między innymi: suchość w ustach, drżenia mięśni, depresja OUN), co wynika z podwyższonych stężeń tych leków w surowicy, znacząco przekraczających zakres terapeutyczny. Celem podniesienia bezpieczeństwa terapii należy redukować dawki leków TLPD u wolnych metabolizerów, na przykład przy stosowaniu dezipraminy dawka terapeutyczna powinna być zmniejszona do 1/3 standardowej dawki początkowej (Vandel i in., 2007).

Podsumowanie

Zainteresowanie medycyną spersonalizowaną prowadzi do prób wytworzenia indywidualnego planu prewencji i leczenia chorób cywilizacyjnych dla danego chorego. Taka strategia postępowania może pozwolić na osiągnięcie najlepszych efektów terapii przy maksymalnym ograniczeniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Poznanie, dzięki farmakogenetyce, polimorfizmów genetycznych wpływających na własności farmakokinetyczne i farmakologiczne substancji leczniczych, umożliwia większą modyfikację oraz dopasowanie leczenia – skutecznego i bezpiecznego dla chorego.

Bibliografia

- Baudhuin L.M., Miller W.L., Train L., Bryant S., Hartman K.A., Phelps M., Larock M., Jaffe A.S. 2010. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology* 106(3), str. 402–408. DOI: [10.1016/j.amjcard.2010.03.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.041).
- Bijl M.J., Visser L.E., van Schaik R.H.N., Kors J.A., Witteman J.C.M., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H.Ch. 2009. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 85(1), str. 45–50. DOI: [10.1038/clpt.2008.172](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.172).
- Blake C.M., Kharasch E.D., Schwab M., Nagele P. 2013. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 94(3), str. 394–399. DOI: [10.1038/clpt.2013.96](https://doi.org/10.1038/clpt.2013.96).
- Darbar D., Roden D.R. 2006. Pharmacogenetics of antiarrhythmic therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 7(12), str. 1583–1590. DOI: [10.1517/14656566.7.12.1583](https://doi.org/10.1517/14656566.7.12.1583).
- Dujic T., Zhou K., Donnely L.A., Tayendale R., Pamer C.N.A., Pearson E.R. 2015. Association of Organic Cation Transporter 1 with Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes* 64(5), str. 1786–1793. DOI: [10.2337/db14-1388](https://doi.org/10.2337/db14-1388).
- Florez J.C. 2017. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia* 60(9), str. 1648–1655. DOI: [10.1007/s00125-017-4335-y](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4335-y).
- Gao Y., Zhang L., Fu Q. 2008. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64(9), str. 877–82. DOI: [10.1007/s00228-008-0502-x](https://doi.org/10.1007/s00228-008-0502-x)
- Hamadeh I.S., Langae T.Y., Dwivedi R., Garcia S., Burkley B.M., Skaar T.C., Chapman A.B., Gums J.G., Turner S.T., Gong Y., Cooper-DeHoff R.M., Johnson J.A. 2014. Impact of CYP2D6 polymorphisms on clinical efficacy and tolerability of metoprolol tartrate. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 96(2), str. 75–81. DOI: [10.1038/clpt.2014.62](https://doi.org/10.1038/clpt.2014.62).
- Han E., Sun Park H., Kwon O., Choe E.Y., Wang H.J., Lee Y.H., Lee S.H., Kim Ch.H., Kim L.K., Kwak S.H., Park K.S., Kim Ch.S., Kang E.S. 2016. A genetic variant in GLP1R is associated with response to DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Medicine* 95(44), str. 1–6. DOI: [10.1097/MD.00000000000005155](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005155).
- Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. 2007. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics* 116(3), str. 496–526. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2007.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004).
- Kajinami K., Brousseau M.E., Ordovas J.M., Schaefer E.J. 2004. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology* 93(1), str. 104–107. DOI: [10.1016/j.amjcard.2003.08.078](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.078).
- Kitajewska W., Szelaż W., Kopański Z., Maslyak Z., Sklyarov I. 2014. Choroby cywilizacyjne i ich prewencja. *Journal of Clinical Healthcare* 1, str. 3–7.
- Kleinberger J.W., Pollin T.I. 2015. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1346(1), str. 45–56. DOI: [10.1111/nyas.12757](https://doi.org/10.1111/nyas.12757).
- Lessard E., Yessine M.A., Hamelin B.A., O'Hara G., LeBlanc J., Turgeon J. 1999. Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardio-vascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics* 9(4), str. 435–443.
- Lin K.M., Tsou H.H., Tsai I.J., Hsiao M.Ch., Hsiao Ch.F., Liu Ch.Y., Shen W.W., Tang H.S., Fang Ch.K., Wu Ch.S., Lu S.Ch., Kuo H.W., Liu S.Ch., Chan H.W., Hsu Y.T., Tian J.N., Liu Y.L. 2010. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with treatment response to the antidepressant paroxetine. *Pharmacogenomics* 11(11), str. 1535–1543. DOI: [10.2217/pgs.10.128](https://doi.org/10.2217/pgs.10.128).
- Mancinelli L., Cronin M., Sadée W. 2000. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *The AAPS Journal* 2(1), str. 29–41. DOI: [10.1208/ps020104](https://doi.org/10.1208/ps020104).
- Meybodi H.R.A., Hasanzad M., Larijani B. 2017. Path to Personalized Medicine for Type 2 Diabetes Mellitus: Reality and Hope. *Acta Medica Iranica* 55(3), str. 166–174.

- Pużyński S. 2009. Leki przeciwdepresyjne oraz inne metody terapii biologicznej. W: Pużyński S. (red.) Depresje i zaburzenia afektywne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 147–208.
- Rau T., Wuttke H., Michels L.M., Werner U., Bergmann K., Kreft M., Fromm M.F., Eschenhagen T. 2009. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 85(3), str. 269–72. DOI: [10.1038/clpt.2008.218](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.218).
- Rudberg I., Mohebi B., Hermann M., Refsum H., Molden E. 2008. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83(2), str. 322–327. DOI: [10.1038/sj.clpt.6100291](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100291).
- Shu Y., Brown C., Castro R.A., Shi R.J., Lin E.T., Owen R.P., Sheardown S.A., Yue L., Burchard E.G., Brett C.M., Giacomini K.M. 2008. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83(2), str. 273–280. DOI: [10.1038/sj.clpt.6100275](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100275).
- Song I.S., Shin H.J., Shim E.J., Jung W.Y., Shon J.H., Shin J.G. 2008. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 84(5), str. 559–62. DOI: [10.1038/clpt.2008.61](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.61).
- Suzuki K., Yanagawa T. 2006. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 72(2), str. 148–154. DOI: [10.1016/j.diabres.2005.09.019](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.09.019).
- Vandel P., Talon J.M., Haffen E., Sechter D. 2007. Pharmacogenetics and drug therapy in psychiatry—the role of CYP2D6 polymorphism. *Current Pharmaceutical Design* 13(2), str. 241–250. DOI: [10.2174/138161207779313704](https://doi.org/10.2174/138161207779313704).
- Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Dorado P., Llerena A., Sjöqvist F., Eliasson E., Dahl M.L. 2002. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 71(1), str. 89–98. DOI: [10.1067/mcp.2002.121216](https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121216).
- Yu K.S., Yim D.S., Cho J.Y., Park S.S., Park J.Y., Lee K.H., Jang I.J., Yi S.Y., Bae K.S., Shin S.G. 2001. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69(4), str. 266–273. DOI: [10.1067/mcp.2001.114231](https://doi.org/10.1067/mcp.2001.114231).
- Zhou K., Pedersen H.K., Dawed A.Y., Pearson E.R. 2016. Pharmacogenomics in diabetes mellitus: insights into drug action and drug discovery. *Nature Reviews Endocrinology* 12(6), str. 337–346. DOI: [10.1067/mcp.2001.114231](https://doi.org/10.1067/mcp.2001.114231).

POCZUCIE KOHERENCJI A SUBIEKTYWNA OCENA ZDROWIA WŚRÓD STUDENTÓW I PRACOWNIKÓW UCZELNI MEDYCZNEJ W CZASIE PANDEMII

THE SENSE OF COHERENCE AND THE SUBJECTIVE
ASSESSMENT OF HEALTH AMONG STUDENTS
AND EMPLOYEES OF THE MEDICAL UNIVERSITY
DURING A PANDEMIC

Jarosław Rakoczy* , Magdalena Kostyła ,
Klaudia Tabąła , Magdalena Wrzesińska 

Zakład Rehabilitacji Psychospołecznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
magdalena.kostyla@umed.lodz.pl, klaudia.tabala@gmail.com,
magdalena.wrzesinska@umed.lodz.pl

* e-mail: jaroslaw.rakoczy@umed.lodz.pl



Streszczenie: Pomimo wdrażania skutecznej profilaktyki, rozwoju diagnostyki i interwencji terapeutycznych, od lat 80. XX wieku obserwuje się stały wzrost liczby masowych zachorowań na choroby zakaźne. Wszystkie te sytuacje kryzysowe nadal stanowią poważne zagrożenie dla globalnego bezpieczeństwa zdrowotnego i przyczyniają się do wzrostu częstotliwości pojawiania się problemów związanych ze zdrowiem psychicznym. Interwencje psychologiczne podczas pandemii powinny rozpocząć się od opracowania i weryfikacji skutecznych metod identyfikacji osób najbardziej zagrożonych wystąpieniem problemów emocjonalnych związanych z pandemią. Głównym celem pracy jest ocena poziomu poczucia koherencji oraz jego związku z subiektywną oceną stanu zdrowia wśród studentów i pracowników uczelni medycznej. **Materiał i Metody.** W badaniu uczestniczyły 144 osoby w wieku od 19 do 62 lat ($30,5 \pm 10,76$). W ankiecie internetowej, oprócz pytań o dane socjodemograficzne, zawarto także polską adaptację Kwestionariusza Orientacji Życiowej (SOC-29). **Wyniki.** Pracownicy uczelni uzyskali istotnie wyższe wyniki w zakresie ogólnego poziomu poczucia koherencji, a także zrozumiałości i sensowności w porównaniu ze studentami. W grupie badanych subiektywne oceny zdrowia psychicznego i jakości snu okazały się istotnie niższe w porównaniu z subiektywnymi ocenami zdrowia fizycznego. Ocena zdrowia psychicznego w grupie studentów była istotnie niższa w porównaniu z oceną pracowników uczelni. **Wnioski.** Uzyskane wyniki dowodzą zasadności opierania działań w zakresie promowania zdrowia psychicznego wśród społeczności akademickiej na koncepcji salutogenezy. Projektowanie krótkich, łatwo dostępnych interwencji psychologicznych wobec osób narażonych na stres związany z rozprzestrzenianiem się choroby zakaźnej, a następnie empiryczna weryfikacja ich efektywności stanowią istotny obszar działań naukowych związany zarówno z aktualnymi, jak i przewidywanymi wyzwaniami zdrowotnymi współczesności.

Słowa kluczowe: salutogeneza, poczucie koherencji, promocja zdrowia, subiektywna ocena stanu zdrowia, stres, pandemia

Abstract: Despite the implementation of effective prophylaxis, the development of diagnostics and therapeutic interventions, a steady increase in the number of mass cases of infectious diseases has been observed since the 1980s. All these emergencies continue to pose a serious threat to global health security and contribute to an increase in the frequency of mental health problems. Psychological interventions during a pandemic should begin with developing and verifying effective methods of identifying those most at risk for developing pandemic-related emotional problems. The main goal of this study is to assess the level of the sense of coherence and its relationship with the subjective assessment of health among students and employees of a medical university.

Materials and Methods. The study included 144 people aged 19 to 62 (30.5 ± 10.76). In the online survey, in addition to questions about sociodemographic data, the Polish adaptation of the Life Orientation Questionnaire (SOC-29) was also included.

Results. University employees obtained significantly higher results in terms of the general level of the sense of coherence, as well as comprehensibility and meaningfulness compared to students. In the group of respondents, subjective assessments of mental health and sleep quality turned out to be significantly lower compared to subjective assessments of physical health. Mental health assessment in the group of students was significantly lower compared to university employees.

Conclusion. The obtained results support the conviction that it is justified to base activities in the field of mental health promotion among the academic community on the concept of salutogenesis. Designing short, easily accessible psychological interventions for people exposed to stress related to the spread of infectious disease and then empirical verification of their effectiveness is an important area of scientific activities related to both current and anticipated health challenges.

Keywords: salutogenesis, sense of coherence, health promotion, subjective health assessment, stress, pandemic

Wprowadzenie

Ogniska nowych bądź nawracających chorób zakaźnych są w dalszym ciągu wyzwaniem i poważnym problemem zdrowia publicznego. Pomimo wdrażania skutecznej profilaktyki, rozwoju diagnostyki i interwencji terapeutycznych, od lat 80. XX wieku obserwuje się stały wzrost liczby masowych zachorowań na choroby zakaźne (Smith i in., 2014). Przykładami współczesnych epidemii są: HIV/AIDS, ptasia i świńska grypa, Ebola, SARS, MERS, a aktualnie COVID-19. W związku z występującą przy tych chorobach wysoką śmiertelnością wszystkie te sytuacje kryzysowe nadal stanowią poważne zagrożenie dla globalnego bezpieczeństwa zdrowotnego i przyczyniają się do wzrostu częstotliwości problemów związanych ze zdrowiem psychicznym (Morganstein i in., 2017). Najczęściej występującymi stanami psychologicznymi będącymi konsekwencją zagrożenia związanego z epidemią chorób zakaźnych są: zaburzenia lękowe, zaburzenia depresyjne, bezsenność i PTSD (Tucci i in., 2017). Wskazuje się także, że kobiety, osoby młodsze oraz osoby o słabej jakości snu są bardziej narażone na problemy ze zdrowiem psychicznym w okresie pandemii (Schäfer i in., 2020).

Podczas walki z pandemią spowodowaną wirusem COVID-19, wiele krajów podjęło decyzję o ograniczeniu swobody mieszkańców i korzystania z różnego rodzaju usług. Obecne ograniczenia¹ w codziennym funkcjonowaniu społecznym skutkują pogarszającą się sytuacją ekonomiczną państw oraz poszczególnych osób i ich rodzin. Można zauważyć niepokojące wskaźniki w zakresie bezrobocia, mniejszy albo zerowy dochód, zmniejszenie premii, przymusowe niepłatne urlopy, mniejszą efektywność zawodową związaną z opieką nad dziećmi (Statistics Poland, 2020), które, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio wpływają na relacje międzyludzkie i zdrowie psychiczne. Pandemia oraz związana z nią „infodemia”, czyli szybkie rozprzestrzenianie się mylnych informacji dotyczących bieżącej sytuacji (Zarocostas, 2020), mogą powodować lęk (Liu i in., 2020), ataki paniki, zespół stresu pourazowego (Douglas i in., 2020), problemy ze snem (Altena i in., 2020; Jahrami i in., 2021), poczucie beznadziejności (Khan i in., 2020), nadużywanie substancji psychoaktywnych (Liu i in., 2020; Wei i Shah, 2020), depresję i stres (Liu i in., 2020). W okresie obecnej pandemii zauważono także wyższe wskaźniki przemocy domowej i nadużyć seksualnych (Bradbury-Jones i Isham, 2020; Kofman i Garfin, 2020; Sacco i in., 2020). Do podobnych wniosków doszli również autorzy polskich badań (Talarowska i in., 2020), którzy wskazali gorsze codzienne funkcjonowanie, brak satysfakcji z pracy, poczucie wyczerpania, napięcia, gorszy sen wśród społeczeństwa. Wymienione wyżej negatywne konsekwencje doświadczania pandemii mogą zwiększać ryzyko zaburzeń psychicznych, co jest związane również ze wzrostem ryzyka samobójstw (Gunnel, 2020; Sher, 2020).

Uniwersytety nie tylko zapewniają edukację oraz dają możliwość zatrudnienia, ale także biorą udział w umacnianiu dobrostanu akademickiej oraz lokalnej społeczności (Dooris, 2017). Realizacja działań ukierunkowanych na promocję zdrowia w tym środowisku powinna obejmować holistyczną perspektywę zdrowia, co jest powiązane z umacnianiem potencjału zdrowia i reorientacją w kierunku kształtowania pozytywnych zachowań zdrowotnych w aspekcie codziennego życia studenckiego oraz pracowników uczelni (Okanagan Charter, 2015).

Zastosowanie koncepcji salutogenezy rekomendowane jest w trakcie tworzenia i wdrażania programów prozdrowotnych na uniwersytetach (Dooris, 2017). Teoria salutogenezy uwzględnia dwie główne zmienne, tj. poczucie koherencji (ang. *sense of coherence*, SOC) oraz zasoby odpornościowe (ang. *generalized resistance resources*, GRRs). Te ostatnie są warunkiem wstępnym dla rozwoju SOC poprzez m.in. identyfikację zasobów pozwalających na tworzenie koherentnego (spójnego) funkcjonowania oraz przeciwdziałania różnym czynnikom stresowym (Antonovsky, 1979). Istotne jest, aby każdy rozwinął umiejętności rozpoznania, korzystania z zasobów w realizacji zamierzonych celów, co pomoże ludziom polepszyć ich jakość życia i dobrostan. GRRs są powiązane ze zmiennymi kulturowymi, społecznymi i środowiskowymi, a ich przykłady to m.in. czynniki genetyczne, wiedza,

¹ Dane na dzień 26.05.2020.

poziom inteligencji, emocje, poczucie kontroli, wsparcie społeczne, finanse. SOC wyraża stopień, w jakim dana osoba ma trwałe, ale jednocześnie dynamiczne poczucie, że:

- bodźce pochodzące ze środowiska wewnętrznego i zewnętrznego w toku jej życia są ustrukturyzowane, przewidywalne i wytłumaczalne (zrozumiałość),
- dostępne są zasoby, które pozwalają sprostać wymaganiom stawianym przez te bodźce (zaradność),
- wymagania te są wyzwaniem wartymi inwestycji i zaangażowania (sensowność).

W programach promujących zdrowie szczególną uwagę zwraca się na pomoc studentom w rozwoju umiejętności skutecznego radzenia sobie z codziennymi wymaganiami związanymi z funkcjonowaniem na uczelni, a także w życiu osobistym (Dooris, 2017). Umacnianie potencjału zdrowotnego w środowisku studenckim (Dooris, 2017) odgrywa zasadniczą rolę w kształtowaniu ich przyszłego życia, ponieważ wczesna dorosłość to kluczowy okres, w którym kształtują się nawyki zdrowotne, własny wizerunek i relacje społeczne. Należy również zaznaczyć, że około trzy czwarte wszystkich zaburzeń psychicznych w życiu rozpoczyna się w wieku około 20 lat (Kessler i in., 2007). Na tej podstawie można zdefiniować potrzebę rozwoju działań promujących zdrowie psychiczne studentów, ponieważ na tym etapie życia proces uczenia się rozpoznawania i wykorzystywania zasobów niezbędnych do rozwoju osobistego i zawodowego może okazać się najbardziej efektywny (Bíró i in., 2019).

Współcześnie organizacje tworzące miejsca pracy powinny inspirować do działania oraz umożliwiać pracownikom korzystanie ze swoich pełnych możliwości. Zadaniem każdej organizacji jest także tworzenie warunków pracy umożliwiających dostęp do zasobów, które będą motywować pracowników do wykonywania obowiązków zawodowych oraz samorozwoju (Pijpker i in., 2018; Vogt i in., 2016). W teorii salutogenezy rozwój zdrowia i dobrego samopoczucia jest procesem uczenia się przez całe życie, a miejsce pracy jest jednym z kluczowych systemów pozwalających na identyfikację i rozwój GRRs, co jednocześnie ma związek ze wzmocnieniem poczucia koherencji. Potwierdzono, że pracownicy o silnym SOC są świadomi swoich zasobów niezbędnych do radzenia sobie z zapotrzebowaniem na pracę i mają skłonność do wybierania bardziej efektywnych strategii radzenia sobie w sytuacjach kryzysowych (Lindström i Eriksson, 2010, 2011).

Zgodnie z zaleceniami (Taylor, 2019) interwencje psychologiczne podczas pandemii powinny rozpocząć się od opracowania i weryfikacji skutecznych metod identyfikacji osób najbardziej zagrożonych wystąpieniem problemów emocjonalnych związanych z pandemią. Aby zdefiniować kierunki działań w zakresie umacniania potencjału zdrowia psychicznego w środowisku społeczności akademickiej w okresie pandemii, niezbędne jest zatem uzyskanie informacji pozwalających na charakterystykę funkcjonowania psychospołecznego studentów oraz pracowników uczelni w sytuacji kryzysowej. W związku z powyższym głównym celem niniejszej pracy jest ocena poziomu poczucia koherencji oraz jego związku z subiektywną oceną stanu zdrowia wśród studentów i pracowników uczelni medycznej przy uwzględnieniu takich zmiennych jak wiek, płeć oraz status na uczelni.

1. Materiały i metody

Pomiędzy 1 a 8 maja 2020 r. do pracowników oraz studentów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi rozestana została ankieta internetowa, na którą zdecydowały się odpowiedzieć 144 osoby. Dominowały wśród nich kobiety (82,6%). Wiek badanych zawierał się w przedziale od 19 do 62 lat, a jego średnia wynosiła 30,5 roku (SD = 10,76).

Mężczyźni i kobiety w badanej grupie nie różnili się istotnie wiekiem (Tabela 1). Liczba pracowników oraz studentów w badanej grupie była prawie identyczna i wynosiła odpowiednio 70 i 69 osób. Dodatkowo pięć osób (3,5%) zadeklarowało bycie jednocześnie pracownikami i studentami uczelni. W analizach porównujących pracowników i studentów osoby te zostały pominięte. Średnia wieku dla pracowników wynosiła 38,8 roku (SD = 9,88) i była istotnie wyższa od średniej wieku w grupie badanych studentów, która wynosiła 22,2 roku (SD = 2,17); $t(137) = 13,57$, $p < 0,0001$.

W ankiecie internetowej, oprócz pytań o dane socjodemograficzne: wiek, płeć, stan cywilny, miejsce zamieszkania oraz status na uczelni (student vs pracownik), zawarto także polską adaptację (Koniarek i in., 1993) Kwestionariusza Orientacji Życiowej (SOC-29) autorstwa A. Anotonovsky'ego (1997). Na skalę tę składa się ogólny wynik poczucia koherencji oraz jego trzy wymiary, tj. zrozumiałość (PZR), zaradność (PZ) i sensowność (PS). Kwestionariusz składa się z 29 pytań. Odpowiedź na każde punktowana jest od 1 do 7. Obliczanie wyników polega na zsumowaniu punktacji odpowiedzi zgodnie z kluczem. Wyniki w skali ogólnej SOC-29 mogą zawierać się od 29 do 203 pkt., podskali poczucia zrozumiałości (PZR) – od 11 do 77 pkt., podskali poczucia zaradności (PZ) – od 10 do 70 pkt., natomiast podskali poczucia sensowności (PS) – od 8 do 56 pkt. Przyjmuje się, że średnie wyniki dla osób funkcjonujących prawidłowo to około 120–130 punktów (Potoczek, 2011). Polska wersja SOC-29 cechuje się wysoką rzetelnością wewnętrzną (Dudek, 1993). Współczynnik alfa Cronbacha dla danych uzyskanych w opisywanym badaniu wynosi 0,91.

Trzy pozycje ankiety badawczej dotyczyły subiektywnych ocen związanych ze zdrowiem:

- zdrowia fizycznego („Określ na poniższej skali aktualny stan swojego zdrowia fizycznego”),
- zdrowia psychicznego („Określ na poniższej skali aktualny stan swojego zdrowia psychicznego”),
- jakości snu („Określ na poniższej skali aktualną jakość Twojego snu”).

Powyższych ocen badani dokonywali na siedmiostopniowej skali (1–7), której lewy kraniec (ocena 1) był opisany jako ocena „bardzo zła”, natomiast kraniec prawy (ocena 7) – jako ocena „bardzo dobra”. Wyższy wynik oznaczał wyższą deklarowaną jakość życia w zakresie ocenianego aspektu samopoczucia. Wprawdzie wartość pomiaru za pomocą pojedynczej skali może budzić zastrzeżenia od strony psychometrycznej, ale w obszarze badań dotyczących jakości życia takie podejście zdaniem wielu badaczy znajduje uzasadnienie (Gill i Feinstein, 1994) i okazuje się wartościowym predyktorem umieralności (Idler i Benyamini, 1997), dysfunkcji w zakresie zdrowia, trudności korzystania z opieki zdrowotnej (de Terte i in., 2014). Cappelleri i in. (2009) potwierdzili dobre właściwości psychometryczne pomiaru subiektywnej jakości snu przy pomocy pojedynczej skali w populacji osób leczonych z powodu zespołu fibromialgii. Zsumowane samooceny trzech aspektów zdrowia (fizycznego, psychicznego oraz jakości snu) składają się na wskaźnik Subiektywnej Oceny Zdrowia (SOZ), który charakteryzuje się zadowalającą spójnością wewnętrzną (alfa Cronbacha = 0,69). W analizach statystycznych uwzględniono zarówno wynik całościowy SOZ, jak i oceny w zakresie trzech skal, z których się składa.

W celu sprawdzenia istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami i pomiarami z uwzględnieniem wieku, płci oraz statusu na uczelni (student vs pracownik) zastosowano test *t*-Studenta oraz analizę wariancji w układzie z powtarzanimi pomiarami. Analizy post-hoc przeprowadzono z zastosowaniem testu Scheffego. Siłę zależności pomiędzy zmiennymi obliczono za pomocą współczynnika korelacji *r* Pearsona. Jako kryterium istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/125/20/KE).

2. Wyniki

2.1 Ocena poczucia koherencji

Badani uzyskali wynik SOC na poziomie blisko 125 punktów, a najwyższy wynik uzyskano w zakresie zaradności w porównaniu z pozostałymi skalami. Pomimo że mężczyźni uzyskali wyższy wynik w zakresie poczucia koherencji w porównaniu z kobietami, to różnice te nie były istotne statystycznie (Tabela 1). Pracownicy uczelni uzyskali istotnie wyższe wyniki w zakresie ogólnego poziomu poczucia koherencji, a także zrozumiałości i sensowności w porównaniu ze studentami (Tabela 2).

Tabela 1. Charakterystyka poczucia koherencji z uwzględnieniem wieku w grupach badanych kobiet i mężczyzn.

Zmienne	Ogółem (n = 144)		Płeć				t	p
	M	SD	Mężczyźni (n = 25)		Kobiety (n = 119)			
			M	SD	M	SD		
Wiek (lata)	30,5	10,76	29,4	11,45	30,8	10,65	0,59	0,555
SOC-29	124,9	24,60	130,0	20,03	123,9	25,40	-1,14	0,255
Zrozumiałość	38,6	12,18	41,3	11,53	38,0	12,29	-1,21	0,227
Zaradność	42,2	12,39	44,9	11,27	41,6	12,58	-1,22	0,226
Sensowność	37,4	13,41	37,4	13,23	37,4	13,51	0,01	0,988

Tabela 2. Charakterystyka poczucia koherencji z uwzględnieniem wieku w grupie studentów i pracowników.

Zmienne	Ogółem (n = 144)		Status na uczelni*				t	p
	M	SD	Studenci (n = 69)		Pracownicy(n = 70)			
			M	SD	M	SD		
Wiek (lata)	30,5	10,76	22,2	2,17	38,8	9,88	-13,57	0,000
SOC-29	124,9	24,60	118,0	23,74	133,0	22,76	-3,81	0,000
Zrozumiałość	38,6	12,18	35,7	12,06	41,5	12,00	-2,81	0,006
Zaradność	42,2	12,39	40,3	11,59	44,4	12,90	-1,95	0,053
Sensowność	37,4	13,41	34,3	14,60	41,3	10,04	-3,30	0,001

*5 osób, które w czasie badania były jednocześnie studentami i pracownikami uczelni, pominięto w tej analizie

2.2. Charakterystyka subiektywnej oceny zdrowia

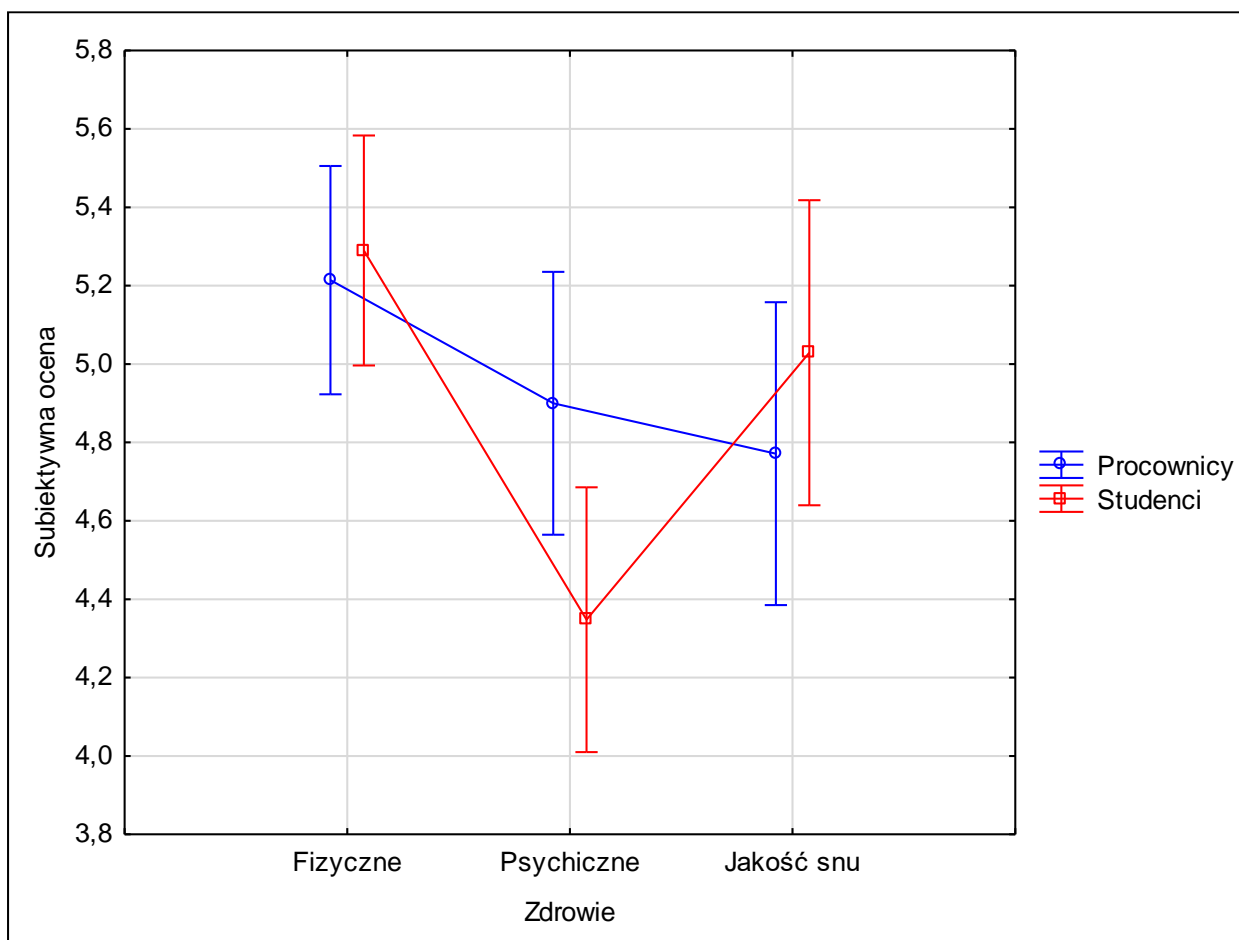
W ogólnej grupie badanych subiektywne oceny zdrowia psychicznego i jakości snu okazały się istotnie niższe w porównaniu z subiektywnymi ocenami zdrowia fizycznego; $F(2,274) = 11,345$, $p < 0,0001$. Analizy post-hoc z użyciem testu Scheffego potwierdziły istotność różnicy pomiędzy ocenami zdrowia fizycznego a zdrowia psychicznego ($p < 0,001$) oraz jakości snu ($p = 0,03$).

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie subiektywnej oceny stanu zdrowia oraz w poszczególnych jego wymiarach (Tabela 3). Poziom oceny SOZ nie różnicował także studentów i pracowników. Jednak ocena zdrowia psychicznego w grupie studentów była istotnie niższa w porównaniu z pracownikami ($t = -2,29$; $p = 0,023$). Wyniki testu Scheffego (post-hoc) odnośnie do statystycznej istotności różnic w ramach ocen poszczególnych aspektów zdrowia przez studentów wykazały, że ocena zdrowia psychicznego studentów jest istotnie niższa zarówno wobec oceny zdrowia fizycznego ($p < 0,001$), jak i jakości snu ($p = 0,024$). W grupie pracowników różnice pomiędzy ocenami poszczególnych aspektów SOZ nie okazały się istotne statystycznie (Wykres 1).

Tabela 3. Charakterystyka subiektywnych ocen zdrowia z uwzględnieniem wieku w grupach badanych kobiet i mężczyzn.

Zmienne	Ogółem (n = 144)		Płeć				t	p
	M	SD	Mężczyźni (n = 25)		Kobiety (n = 119)			
			M	SD	M	SD		
Wiek (lata)	30,5	10,76	29,4	11,45	30,8	10,65	0,59	0,555
ZdrowieFizyczne	5,2	1,25	5,0	1,17	5,2	1,27	0,71	0,481
ZdrowiePsychiczne	4,6	1,47	4,6	1,41	4,6	1,49	-0,11	0,909
JakośćSnu	4,8	1,66	4,6	1,71	4,9	1,65	0,91	0,367
SOZ*	14,6	3,46	14,2	3,40	14,7	3,48	0,64	0,522

*Subiektywna Ocena Zdrowia



Wykres 1. Subiektywne oceny zdrowia fizycznego, psychicznego i jakości snu w grupach pracowników i studentów*.

*5 osób, które w czasie badania były jednocześnie studentami i pracownikami uczelni pominięto w tej analizie

1.3 Związek pomiędzy poczuciem koherencji a subiektywną oceną zdrowia

W ogólnej grupie badanych poczucie koherencji istotnie korelowało z ocenami wszystkich badanych wymiarów zdrowia (tj. fizycznych, psychicznych i jakości snu). Najsilniejsze korelacje zaobserwowano pomiędzy poziomem poczucia koherencji a subiektywną oceną poziomu zdrowia psychicznego. Subiektywna ocena zdrowia psychicznego najsilniej związana była z zaradnością ($r = 0,49$) i sensownością ($r = 0,42$), a wyraźnie słabiej ze zrozumiałością ($r = 0,28$) (Tabela 4).

U mężczyzn subiektywna ocena zdrowia (SOZ) nie była związana z poczuciem koherencji, natomiast u kobiet związek ten był statystycznie istotny. Subiektywna ocena zdrowia psychicznego u mężczyzn powiązana była z kolei z poczuciem sensowności, natomiast u kobiet – z poczuciem zaradności (Tabela 5).

W przypadku zarówno studentów, jak i pracowników uczelni zauważa się istotną korelację pomiędzy poczuciem koherencji a SOZ. W obydwu grupach najsilniejszy związek odnotowano pomiędzy poczuciem koherencji a oceną zdrowia psychicznego (Tabela 6). Na podstawie analizy związków podskala SOC-29 oraz aspektów SOZ można stwierdzić, że ocena zdrowia psychicznego w grupie studentów była wyraźnie pozytywnie związana z poczuciem zaradności ($r = 0,63$), natomiast w grupie pracowników – z poczuciem sensowności ($r = 0,33$).

Tabela 4. Związek pomiędzy poczuciem koherencji a subiektywną oceną zdrowia (ogółem).

Zmienne	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Wiek (lata)	-							
2. SOC	0,42*	-						
3. Zrozumiałość	0,25*	0,52*	-					
4. Zaradność	0,22*	0,67*	0,26*	-				
5. Sensowność	0,33*	0,55*	0,20*	0,40*	-			
6. Zdrowie fizyczne	0,07	0,31*	0,12	0,23*	0,12	-		
7. Zdrowie psychiczne	0,26*	0,64*	0,28*	0,49*	0,42*	0,42*	-	
8. Jakość snu	-0,05	0,27*	0,18*	0,23*	0,12	0,44*	0,43*	-
9. SOZ (suma 6,7,8)	0,11	0,52*	0,25*	0,40*	0,28*	0,75*	0,78*	0,82*

Tabela 5. Związek pomiędzy poczuciem koherencji a subiektywną oceną zdrowia w grupach kobiet i mężczyzn.

Zmienne	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Wiek (lata)	-	0,43*	0,31	-0,02	0,21	-0,11	0,15	-0,16	-0,05
2. SOC	0,42*	-	0,54*	0,40*	0,32	-0,07	0,45*	0,34	0,34
3. Zrozumiałość	0,24*	0,51*	-	0,05	0,28	-0,04	0,19	-0,02	0,05
4. Zaradność	0,28*	0,71*	0,29*	-	0,60*	-0,33	0,14	0,11	-0,00
5. Sensowność	0,35*	0,60*	0,19*	0,37*	-	-0,01	0,42*	0,18	0,26
6. Zdrowie fizyczne	0,10	0,37*	0,16	0,34*	0,14	-	0,26	0,49*	0,70*
7. Zdrowie psychiczne	0,28*	0,67*	0,30*	0,55*	0,42*	0,45*	-	0,51*	0,76*
8. Jakość snu	-0,03	0,27*	0,23*	0,27*	0,11	0,43*	0,42*	-	0,88*
9. SOZ (suma 6,7,8)	0,14	0,55*	0,298	0,49*	0,28*	0,76*	0,79*	0,81*	-

*p<0,05; Uwaga! Korelacje pod przekątną dotyczą kobiet (n=119), natomiast korelacje nad przekątną, mężczyzn (n=25)

Tabela 6. Związek pomiędzy poczuciem koherencji a subiektywną oceną zdrowia w grupach studentów i pracowników uczelni.

Zmienne	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Wiek (lata)	-	0,46*	0,17	0,22	0,36*	0,19	0,29*	0,01	0,20
2. SOC	0,07	-	0,43*	0,53*	0,65*	0,24*	0,50*	0,23	0,41*
3. Zrozumiałość	-0,07	0,52*	-	0,13	0,11	0,02	0,12	0,11	0,11
4. Zaradność	-0,06	0,77*	0,33*	-	0,55*	0,10	0,28*	0,13	0,22
5. Sensowność	0,06	0,40*	0,18	0,22	-	0,14	0,33*	0,13	0,25*
6. Zdrowie fizyczne	0,06	0,44*	0,29*	0,41*	0,10	-	0,47*	0,31*	0,72*
7. Zdrowie psychiczne	-0,03	0,69*	0,36*	0,63*	0,34*	0,40*	-	0,46*	0,81*
8. Jakość snu	-0,03	0,33*	0,29*	0,33*	0,09	0,52*	0,39*	-	0,80*
9. SOZ (suma 6,7,8)	-0,01	0,62*	0,40*	0,58*	0,23	0,77*	0,76*	0,83*	-

*p < 0,05; Uwaga: korelacje pod przekątną dotyczą grupy studentów (n = 69), natomiast korelacje nad przekątną – grupy pracowników (n = 70). Osób, które w momencie badania były jednocześnie pracownikami i studentami uczelni, nie uwzględniono w analizie (n = 5).

3. Dyskusja

Średni wynik poczucia koherencji w badanej grupie był zbliżony do poziomu wyników obserwowanych u osób funkcjonujących prawidłowo (Potoczek, 2011). Amirkhan i Greaves (2003) zbadali mechanizmy, dzięki którym SOC może przynosić korzyści w kierunku umacniania zdrowia. Wyodrębnili oni mechanizm percepcyjny i behawioralny. Mechanizm percepcyjny odnosi się do tego, że ludzie postrzegają stresujące wydarzenia jako bardziej zrozumiałe, łatwiejsze do opanowania i istotne z różnych względów dla określonej osoby. Mechanizm behawioralny powoduje, że ludzie są bardziej skłonni do walki niż ucieczki w konfrontacji ze stresorami życiowymi. Badacze potwierdzili również, że ten ostatni mechanizm radzenia sobie skutecznie zapobiega depresji i chorobom związanym ze stresem.

W naszym badaniu kobiety uzyskały nieco niższy wynik poczucia koherencji w porównaniu z mężczyznami, jednak różnice te okazały się nieistotne statystycznie. Wyniki te są zgodne z poprzednimi doniesieniami. W badaniach populacyjnych wykazano, że kobiety charakteryzują się niższym poziomem poczucia koherencji w porównaniu z mężczyznami. Z kolei zarówno mężczyźni, jak i kobiety z silnym poczuciem koherencji podejmują częściej zachowania prozdrowotne w porównaniu z osobami o niskim SOC (Wainwright i in., 2007).

Istnieje jeszcze niewiele doniesień wskazujących na różnice pomiędzy doświadczaniem stresu w zależności od płci w okresie pandemii. Wstępne badania potwierdzają jednak wyższy poziom stresu doświadczanego przez kobiety w okresie izolacji społecznej w porównaniu z mężczyznami. Można założyć, że jest to związane z nieznanymi jeszcze czynnikami. Jednak przewiduje się, że kobiety są bardziej narażone na sytuacje stresowe podczas izolacji, ponieważ mogą być nadmiernie obciążone obowiązkami związanymi z opieką nad dziećmi (Schäfer i in., 2020). Chińskie badania (Liu i in., 2020) pokazały, że o 7% więcej kobiet doświadczyło objawów stresu pourazowego, szczególnie w pierwszym miesiącu wybuchu epidemii w tym kraju. Najczęściej pojawiającymi się objawami w tej grupie kobiet były reminiscencje dysocjacyjne, negatywne zmiany w zakresie myślenia lub nastroju oraz nadmierne pobudzenie.

W omawianym tutaj badaniu pracownicy w porównaniu ze studentami uzyskali wyższe wyniki ogólnego poczucia koherencji, a także w poszczególnych jego wymiarów. Jedynie w zakresie poczucia zaradności (PZ) wyniki pracowników nie okazały się istotnie wyższe od wyników studentów. Dane te są zgodne z poprzednimi doniesieniami wskazującymi, że poczucie koherencji jest kształtowane przez całe życie i w miarę osiągania dojrzałości mamy szansę na uzyskanie coraz większej biegłości w umiejętnościach rozpoznawania oraz wykorzystywania dostępnych zasobów. Antonovsky (1979) uważał, że poczucie koherencji jest względnie trwałe, a rozwija się ono między okresem dzieciństwa a 30 rokiem życia. Twierdził także, że tylko głęboka zmiana wpływów społecznych lub kulturowych, warunków życia, takich jak emigracja, narodziny dziecka, zmiany stanu cywilnego lub zatrudnienia mogą wpływać na poziom SOC. Na tej podstawie można przyjąć, że okres pandemii może być kolejnym czynnikiem modyfikującym poziom poczucia koherencji. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga jednak dalszych badań.

Należy także zaznaczyć, że część pracowników i studentów uczelni medycznych ciągle jeszcze odgrywa ważną rolę w procesach związanych z opieką medyczną w czasie pandemii. Są oni zatem szczególnie narażeni nie tylko na czynniki biologiczne, ale także na rozwój zaburzeń we wszystkich wymiarach zdrowia. Badania potwierdzają, że poczucie koherencji jest predyktorem dobrego samopoczucia pracowników opieki zdrowotnej, a zastosowanie programów zdrowotnych ukierunkowanych na rozwój SOC poprzez kształtowanie umiejętności rozpoznawania i wykorzystywania dostępnych zasobów w różnych sferach życia zmniejsza ryzyko zaburzeń psychicznych u personelu medycznego oraz chroni przed negatywnymi psychologicznymi konsekwencjami związanymi ze sprawowaniem opieki nad chorymi (Lim i in., 2018; Vaandrager i Koelen, 2013; Pijpker i in., 2018). Psychologiczne interwencje uwzględniające kształtowanie poczucia koherencji są obiecującym prognostykiem zmniejszania zaburzeń zdrowia psychicznego

wśród personelu medycznego i rekomenduje się je do wdrożenia w placówkach medycznych (Del-Pino-Casado i in., 2019; Schäfer i in., 2018). Na podstawie tych doniesień można zdefiniować kierunek dalszych interwencji psychologicznych w środowisku medycznym w okresie pandemii i po jej zakończeniu. Warto już teraz podejmować pilotażowe działania w zakresie promocji zdrowia oparte na rozwoju poczucia koherencji wśród kadry medycznej, aby przygotować programy zdrowotne, które będą wzmacniać zdrowie w okresie postpandemicznym.

Subiektywne oceny zdrowia psychicznego i jakości snu okazały się istotnie niższe w porównaniu z oceną funkcjonowania fizycznego. Wstępne polskie badania (Talarowska i in., 2020) wskazują, że w okresie pandemii u około ¼ badanych osób istnieje duże prawdopodobieństwo występowania zaburzeń psychicznych, a jedna dziesiąta zgłaszała pojawianie się myśli samobójczych. Wyniki badania wskazują również na wyższy poziom napięcia, mniejszą satysfakcję z podejmowanych aktywności oraz poczucie wyczerpania, gorszy sen w porównaniu z okresem sprzed rozprzestrzenienia się SARS CoV-2 (Talarowska i in., 2020). Odpowiednia jakość oraz ilość snu są uważane za niezbędne czynniki służące zachowaniu dobrego zdrowia psychicznego, funkcjonowania poznawczego oraz fizycznego (Tremblay i in., 2016; Australian Department of Health, 2017). Metaanaliza dotycząca zdrowia psychicznego i zachowań zdrowotnych wskazuje, że bezsenność oraz innego rodzaju kłopoty ze snem, w tym jego zła jakość, są powiązane z ryzykiem objawów depresyjnych albo depresji oraz innych zaburzeń psychicznych (np. zaburzeń lękowych czy choroby afektywnej dwubiegunowej) (Firth i in., 2020). Higiena snu jest również istotna w kontekście funkcjonowania akademickiego, ponieważ dobra jakość snu może mieć pozytywny wpływ na uczenie się i funkcjonowanie poznawcze studentów (uwagę, pamięć, podejmowanie decyzji) (Kamdar i in., 2004; Stickgold, 2005).

Należy podkreślić, że studenci ocenili swoje funkcjonowanie w sferze zdrowia psychicznego statystycznie istotnie niżej w porównaniu z pracownikami uczelni. Z punktu widzenia perspektywy rozwojowej nietrudno dostrzec, że sytuacja drastycznego ograniczenia kontaktów społecznych bardziej zagraża realizacji celów rozwoju, które są kluczowe dla młodych dorosłych. Teoretycy rozwoju podkreślają, że „dla podjęcia zadań okresu dorosłości konieczne jest osiągnięcie tożsamości społecznej, związanej ze strukturą My” (Ziółkowska, 2005). Cel ten trudniej zrealizować w warunkach, gdy możliwości eksploracji, tj. poruszania się w ramach różnych grup oraz zmiana pozycji w ramach grupy, są tak bardzo utrudnione, jak to ma miejsce w okresie pandemii.

W ogólnej grupie badanych poczucie koherencji istotnie korelowało z ocenami wszystkich badanych wymiarów zdrowia. Na uwagę zasługuje fakt, że w badanej grupie subiektywna ocena zdrowia psychicznego najsilniej związana była z zaradnością i sensownością, a wyraźnie słabiej – ze zrozumiałością. Z kolei SOZ była istotnie powiązana z poczuciem koherencji w przypadku kobiet, jednak takiej tendencji nie wykazano w grupie mężczyzn. Zaobserwowano także, że subiektywna ocena zdrowia psychicznego u mężczyzn była istotnie powiązana z poczuciem sensowności, natomiast u kobiet – z poczuciem zaradności.

Subiektywne oceny zdrowia pracowników były wyraźnie słabiej związane z poczuciem koherencji w porównaniu ze studentami. Dzięki analizie związków podskal SOC-29 oraz ocenianych aspektów zdrowia można stwierdzić, że ocena zdrowia psychicznego w grupie studentów była wyraźnie pozytywnie związana z poczuciem zaradności, natomiast w grupie pracowników – z poczuciem sensowności. Może to być prawdopodobnie związane z różnicami w zakresie zadań rozwojowych na różnych etapach życia. W uproszczeniu można powiedzieć, że z punktu widzenia studenta ważniejsze jest poczucie, że ma on zasoby potrzebne, żeby skutecznie budować swoją pozycję zawodową, społeczną i osobistą. Natomiast z punktu widzenia osób pracujących istotniejsze jest poczucie, że podejmowanie wysiłków związanych z ochronieniem i realizacją cenionych wartości ma sens.

Należy zaznaczyć, że chociaż doświadczenie pandemii jest zjawiskiem stosunkowo nowym, to epidemie, które wystąpiły w ostatnich dwóch dekadach pozwoliły na zgromadzenie pewnej liczby danych nt. skuteczności oddziaływań psychologicznych w różnych grupach społecznych. Wstępne doniesienia pokazują, że szczególnym przykładem psychologicznej reakcji w okresie pandemii jest znaczny wzrost lęku o własne zdrowie. Osoby doświadczające silnego lęku przed chorobą mogą mieć tendencję do błędnej interpretacji nieszkodliwych doznań fizycznych oraz mogą także doświadczać

łagodnych symptomów somatycznych związanych z ryzykiem zakażenia (Asmundson i Taylor, 2020). W oddziaływaniach prewencyjnych w takich przypadkach rekomendowane jest zastosowanie terapii poznawczo-behawioralnej (także w postaci sesji online) (Blakey and Abramowitz, 2017; Hedman i in., 2011; Salkovskis i in., 2003). Wyniki wcześniejszych badań wskazywały także na zasadność podejmowania jednodniowych oddziaływań grupowych w trzech obszarach: fizycznym, umysłowym i duchowym w celu obniżenia poziomu depresji wśród osób z chorobami przewlekłymi w okresie pandemii (Ng i in., 2006).

Pomimo dostępności w literaturze przedmiotu opisów programów oddziaływań w zakresie poprawy zdrowia psychicznego w czasie poprzednich epidemii (np. epidemii wirusa Eboli) (Cénat i in., 2020) czy efektywności terapii poznawczo-behawioralnej i terapii opartej na uważności w redukcji stresu i radzeniu sobie z niepokojem emocjonalnym wśród osób chorujących na choroby zakaźne (Asrat i in., 2020; Lotfalizadeh i in., 2020; Yang i in., 2015) brakuje nadal doniesień nt. skuteczności psychologicznego wsparcia w profilaktyce zaburzeń zdrowia psychicznego w tej grupie pacjentów. Szczególnie obecnie istnieje potrzeba rozwijania programów promujących zdrowie psychiczne w różnych grupach społecznych, aby przygotować społeczeństwo na wyzwania związane z „okresem postcovidowym”. Projektowanie krótkich, łatwo dostępnych interwencji psychologicznych wobec osób narażonych na stres związany z rozprzestrzenianiem się choroby zakaźnej, a następnie empiryczna weryfikacja ich efektywności stanowią istotny obszar badań naukowych, związany zarówno z aktualnymi, jak i przewidywanymi wyzwaniami zdrowotnymi współczesności.

Wnioski

Badani studenci i pracownicy uczelni obojga płci najniżej ocenili stan swojego zdrowia psychicznego w porównaniu z ocenami zdrowia fizycznego i jakości snu w pierwszej fali pandemii. Uzyskane wyniki wskazują także na dość silną pozytywną korelację pomiędzy subiektywną oceną zdrowia psychicznego a poczuciem koherencji. Współgra to z wcześniejszymi doniesieniami z innych badań, potwierdzającymi, że SOC jest związany zwłaszcza ze zdrowiem psychicznym i jakością życia. Rezultaty te wspierają przekonanie o zasadności opierania działań w zakresie promowania zdrowia psychicznego wśród społeczności akademickiej na koncepcji salutogenezy. Kształtowanie umiejętności w zakresie rozpoznawania oraz wykorzystywania zasobów powinno być szczególnie rozwijane wśród studentów i młodych pracowników.

Bibliografia

- Altena E., Baglioni C., Espie C.A., Ellis J., Gavrilloff D., Holzinger B., Schlarb A., Frase L., Jernelöv S., Riemann D. (2020). Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *Journal of Sleep Research* 29(4), nr artykułu: e13052. DOI: [10.1111/jsr.13052](https://doi.org/10.1111/jsr.13052).
- Amirkhan J.H., Greaves H. 2003. Sense of coherence and stress: The mechanics of a healthy disposition. *Psychology and Health* 18(1), str. 31–62. DOI: [10.1080/0887044021000044233](https://doi.org/10.1080/0887044021000044233).
- Antonovsky A. 1979. *Health, stress and coping*. Jossey-Bass, San Francisco.
- Asmundson G.J., Taylor S. 2020. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *Journal of Anxiety Disorders* 71, nr artykułu 102211. DOI: [10.1016/j.janxdis.2020.102211](https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102211).
- Asrat B., Schneider M., Ambab F., Lund C. 2020. Effectiveness of psychological treatments for depressive symptoms among people living with HIV/AIDS in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 270, str. 174–187. DOI: [10.1016/j.jad.2020.03.068](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.068).
- Australian Department of Health. 2017. Australia's Physical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines and the Australian 24Hour Movement Guidelines. Dostępne online: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pubhlth-strateg-phys-act-guidelines> (dostęp: 10.03.2021).

- Bíró É., Ádány R., Kósa K.A. 2019. A simple method for assessing the mental health status of students in higher education. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(23), nr artykułu 4733. DOI: [10.3390/ijerph16234733](https://doi.org/10.3390/ijerph16234733).
- Blakey S.M., Abramowitz J.S. 2017. Psychological predictors of health anxiety in response to the Zika virus. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 24(3), str. 270–278. DOI: [10.1007/s10880-017-9514-y](https://doi.org/10.1007/s10880-017-9514-y).
- Bradbury-Jones C., Isham L. 2020. The pandemic paradox: The consequences of COVID-19 on domestic violence. *Journal of Clinical Nursing* 29(13–14), str. 2047–2049. DOI: [10.1111/jocn.15296](https://doi.org/10.1111/jocn.15296).
- Cappelleri J.C., Bushmakina A.G., McDermott A.M., Sadosky A.B., Petrie C.D., Martin S. 2009. Psychometric properties of a single-item scale to assess sleep quality among individuals with fibromyalgia. *Health and Quality of Life Outcomes* 7(1), str. 1–7. DOI: [10.1186/1477-7525-7-54](https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-54).
- Cénat J.M., Mukunzi J.N., Noorishad P.G., Rousseau C., Derivois D., Bukaka J. 2020. A systematic review of mental health programs among populations affected by the Ebola virus disease. *Journal of Psychosomatic Research* 131, nr artykułu 109966. DOI: [10.1016/j.jpsychores.2020.109966](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109966).
- de Terte I., Stephens C., Huddleston L. 2014. The development of a three part model of psychological resilience. *Stress and Health* 30(5), str. 416–424. DOI: [10.1002/smi.2625](https://doi.org/10.1002/smi.2625).
- Del-Pino-Casado R., Espinosa-Medina A., López-Martínez C., Orgeta V. 2019. Sense of coherence, burden and mental health in caregiving: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 242, str. 14–21. DOI: [10.1016/j.jad.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.002).
- Dooris M., Doherty S., Orme J. 2017. The application of salutogenesis in universities. W: Mittelmark M.B., Sagy S., Eriksson M., Bauer G., Pelikan J.M., Lindström B., Espnes G.A. (red.) *The Handbook of Salutogenesis*. Springer: Cham, str. 237–245.
- Douglas M., Katikireddi S.V., Taulbut M., McKee M., McCartney G. 2020. Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *BMJ* 369. DOI: [10.1136/bmj.m1557](https://doi.org/10.1136/bmj.m1557).
- Firth J., Solmi M., Wootton R.E., Vancampfort D., Schuch F.B., Hoare E., Gilbody S., Torous J., Teasdale S.B., Jackson S.E. Smith L., Eaton M., Jacka F.N., Veronese N., Marx W., Ashdown-Franks G., Siskind D., Sarris J., Rosenbaum S., Carvalho A.F., Stubbs B. 2020. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 19(3), str. 360–380. DOI: [10.1002/wps.20773](https://doi.org/10.1002/wps.20773).
- Gill T.M., Feinstein A.R. 1994. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama* 272(8), str. 619–626. DOI: [10.1001/JAMA.1994.03520080061045](https://doi.org/10.1001/JAMA.1994.03520080061045).
- Gunnell D., Appleby L., Arensman E., Hawton K., John A., Kapur N., Khan M., O'Connor R.C., Pirkis J., The COVID-19 Suicide Prevention Research Collaboration. 2020. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* 7(6), str. 468–471. DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30171-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30171-1).
- Hedman E., Andersson G., Andersson E., Ljótsson B., Rück Ch., Asmundson G.J.G. 2011. Internet-based cognitive behavioural therapy for severe health anxiety: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 198(3), str. 230–236. DOI: [10.1192/bjp.bp.110.086843](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.086843).
- Idler E.L., Benyamini Y. 1997. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *Journal of Health and Social Behavior* 38(1), str. 21–37. DOI: [10.2307/2955359](https://doi.org/10.2307/2955359).
- Jahrami H., BaHammam A.S., Bragazzi N.L., Saif, Z., Faris M., Vitiello M.V. 2021. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 17(2), str. 299–313. DOI: [10.5664/jcsm.8930](https://doi.org/10.5664/jcsm.8930).
- Kamdar B.B., Kaplan K.A., Kezirian E.J., Dement W.C. 2004. The impact of extended sleep on daytime alertness, vigilance, and mood. *Sleep Medicine* 5(5), str. 441–448. DOI: [10.1016/j.sleep.2004.05.003](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.05.003).
- Kessler R.C., Amminger G.P., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Lee S., Ustun T.B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry* 20(4), str. 359–364. DOI: [10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c](https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c).
- Khan S., Siddique R., Li H., Ali A., Shereen M.A., Bashir N., Xue M. 2020. Impact of coronavirus outbreak on psychological health. *Journal of Global Health* 10(1). DOI: [10.7189/jogh.10.010331](https://doi.org/10.7189/jogh.10.010331).
- Kofman Y.B., Garfin D.R. 2020. Home is not always a haven: The domestic violence crisis amid the COVID-19 pandemic. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy* 12(S1), str. 199–201. DOI: [10.1037/tra0000866](https://doi.org/10.1037/tra0000866).

- Koniarek J., Dudek B., Makowska Z. 1993. Kwestionariusz Orientacji Życiowej. Adaptacja The Sense of Coherence Questionnaire (SOC-29) A. Antonowsky'ego. *Przegląd Psychiatryczny* 36(4), str. 491–502.
- Lim J., Bogossian F., Ahern K. 2010. Stress and coping in Australian nurses: a systematic review. *International Nursing Review* 57(1), str. 22–31. DOI: [10.1111/j.1466-7657.2009.00765.x](https://doi.org/10.1111/j.1466-7657.2009.00765.x).
- Lindström B., Eriksson M. 2010. The hitchhiker's guide to salutogenesis. Salutogenic pathways to health promotion. Wyd. 2. Folkhälsan Research Center, Helsinki.
- Lindström B., Eriksson M. 2011. From health education to healthy learning: Implementing salutogenesis in educational science. *Scandinavian Journal of Public Health* 39(Supl. 6), str. 85–92. DOI: [10.1177/1403494810393560](https://doi.org/10.1177/1403494810393560).
- Liu N., Zhang F., Wei C., Jia Y., Shang Z., Sun L., Wu L., Sun Z., Zhou Y., Wang Y., Liu W. 2020. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research* 287, nr artykułu 112921. DOI: [10.1016/j.psychres.2020.112921](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921).
- Lotfalizadeh M., Miri S., Foroughameri G., Farokhzadian J. 2020. The effect of anger management skills training on anger status of the people with HIV. *Perspectives in Psychiatric Care* 56(3), str. 605–613. DOI: [10.1111/ppc.12475](https://doi.org/10.1111/ppc.12475).
- Morganstein J.C., Fullerton C.S., Ursano R.J., Donato D., Holloway H.C. 2017. Pandemics: Health Care Emergencies. W: Ursano R.J., Fullerton C.S., Weisaeth L., Raphael B. (red.) Textbook of Disaster Psychiatry. Wyd. 2. Cambridge University Press, Cambridge, str. 270–284. DOI: [10.1017/9781316481424.019](https://doi.org/10.1017/9781316481424.019).
- Ng S.M., Chan T.H., Chan C.L., Lee A.M., Yau J.K., Chan C.H., Lau J. 2006. Group debriefing for people with chronic diseases during the SARS pandemic: Strength-Focused and Meaning-Oriented Approach for Resilience and Transformation (SMART). *Community Mental Health Journal* 42(1), str. 53–63. DOI: [10.1007/s10597-005-9002-y](https://doi.org/10.1007/s10597-005-9002-y).
- Okanagan Charter. 2015. Okanagan Charter: An International Charter for Health Promoting Universities and Colleges. Dostępne online: <https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/53926/items/1.0132754> (dostęp: 10.03.2021).
- Pijpker R., Vaandrager L., Bakker E.J., Koelen M. 2018. Unravelling salutogenic mechanisms in the workplace: the role of learning. *Gaceta Sanitaria* 32, str. 275–282. DOI: [10.1016/j.gaceta.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.11.006).
- Potoczek A. 2011. Differences in sense of coherence in difficult and aspirin-induced asthma and its links with severity of panic and depressive symptoms in subgroups of women and men. *Psychiatria Polska* 45(2), str. 197–209.
- Sacco M.A., Caputo F., Ricci P., Sicilia F., De Aloe L., Bonetta C., Cordasco F., Scalise C., Cacciatore G., Zibetti A., Gratteri S., Aquila I. 2020. The impact of the Covid-19 pandemic on domestic violence: The dark side of home isolation during quarantine. *Medico-Legal Journal* 88(2), str. 71–73. DOI: [10.1177/0025817220930553](https://doi.org/10.1177/0025817220930553).
- Salkovskis P.M., Warwick H.M., Deale A.C. 2003. Cognitive-Behavioral Treatment for Severe and Persistent Health Anxiety (Hypochondriasis). *Brief Treatment & Crisis Intervention* 3(3). DOI: [10.1093/brief-treatment/mhg026](https://doi.org/10.1093/brief-treatment/mhg026).
- Schäfer S.K., Sopp M.R., Schanz C.G., Staginnus M., Göritz A.S., Michael T. 2020. Impact of COVID-19 on Public Mental Health and the Buffering Effect of a Sense of Coherence. *Psychotherapy and Psychosomatics* 89(6), str. 386–392. DOI: [10.1159/000510752](https://doi.org/10.1159/000510752).
- Sher L. 2020. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM: An International Journal of Medicine* 113(10), str. 707–712. DOI: [10.1093/qjmed/hcaa202](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202).
- Smith K.F., Goldberg M., Rosenthal S., Carlson L., Chen J., Chen C., Ramachandran S. 2014. Global rise in human infectious disease outbreaks. *Journal of the Royal Society Interface* 11(101), nr artykułu 20140950. DOI: [10.1098/rsif.2014.0950](https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0950).
- Statistics Poland. 2020. Information regarding the labour market in the first quarter of 2020 (preliminary data). Dostępne online: <https://stat.gov.pl/en/topics/labour-market/working-unemployed-economically-inactive-by-lfs/information-regarding-the-labour-market-in-the-first-quarter-of-2020-preliminary-data,8,34.html> (dostęp: 15.03.2021).
- Stickgold R. 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437(7063), str. 1272–1278. DOI: [10.1038/nature04286](https://doi.org/10.1038/nature04286).

- Talarowska M., Chodkiewicz J., Nawrocka N., Miniszewska J., Biliński P. 2020. Mental Health and the SARS-COV-2 Epidemic—Polish Research Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(19), 7015. DOI: [10.3390/ijerph17197015](https://doi.org/10.3390/ijerph17197015).
- Taylor S. 2019. *The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease*. Cambridge Scholars Publishing, str. 107–111.
- Tremblay M.S., Carson V., Chaput J.-P., Connor Gorber S., Dinh T., Duggan M., Zehr L. 2016. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 41(6), str. 311–327. DOI: [10.1139/apnm-2016-0151](https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0151).
- Tucci V., Moukaddam N., Meadows J., Shah S., Galwankar S.C., Kapur G.B. 2017. The Forgotten Plague: Psychiatric Manifestations of Ebola, Zika, and Emerging Infectious Diseases. *Journal of Global Infectious Diseases* 9(4), str. 151–156. DOI: [10.4103/jgid.jgid_66_17](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_66_17).
- Vaandrager L., Koelen M. 2013. Salutogenesis in the workplace: Building general resistance resources and sense of coherence. W: Bauer G.F., Jenny G.J. (red.) *Salutogenic organizations and change*, str. 77–89. Springer, Dordrecht. DOI: [10.1007/978-94-007-6470-5_5](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6470-5_5).
- Vogt K., Hakanen J.J., Jenny G.J., Bauer G.F. 2016. Sense of coherence and the motivational process of the job-demands–resources model. *Journal of Occupational Health Psychology* 21(2), str. 194–207. DOI: [10.1037/a0039899](https://doi.org/10.1037/a0039899).
- Wainwright N.W., Surtees P.G., Welch A.A., Luben R.N., Khaw K.T., Bingham S.A. 2007. Healthy lifestyle choices: could sense of coherence aid health promotion? *Journal of Epidemiology & Community Health* 61(10), str. 871–876. DOI: [10.1136/jech.2006.056275](https://doi.org/10.1136/jech.2006.056275).
- Wei Y., Shah R. 2020. Substance use disorder in the COVID-19 pandemic: a systematic review of vulnerabilities and complications. *Pharmaceuticals* 13(7), 155. DOI: [10.3390/ph13070155](https://doi.org/10.3390/ph13070155).
- Yang Y., Liu Y.H., Zhang H.F., Liu J.Y. 2015. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapies on people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Sciences* 2(3), str. 283-294. DOI: [10.1016/j.ijnss.2015.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.07.003).
- Zarocostas J. 2020. How to fight an infodemic. *The Lancet* 395(10225), nr artykułu 676. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30461-X).
- Ziółkowska B. 2005. Okres wczesnej dorosłości. Jak rozpoznać potencjał młodych dorosłych? W: Brzezińska A.I. (red.) *Psychologiczne portrety człowieka: praktyczna psychologia rozwojowa*. Wyd. 1. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Sopot, str. 423–468.

