

Farmakoterapia kontekstowa jako element racjonalizacji leczenia

Contextive Pharmacotherapy As An Element Of Rationalization Of Treatment

dr hab. Jarosław Woroní^{1,2}, prof. dr hab. Jerzy Wordliczek^{1,3}

¹Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii
²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków
³Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Słowa kluczowe: farmakoterapia, skuteczność, bezpieczeństwo, indywidualizacja

Streszczenie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględny. Wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemodyfikowalne, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz sposób jego stosowania. Przed dokonaniem wyboru farmakoterapii, która będzie stosowana u konkretnego pacjenta należy uwzględnić zarówno czynniki rezydualne jak i wpływ współchorobowości i innych jednocześnie stosowanych leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii. W pracy omówiono elementy farmakoterapii kontekstowej w oparciu o praktyczne przykłady.

Key words: pharmacotherapy, effectiveness, safety, individualization

Summary

The efficacy and safety of the applied pharmacotherapy is not an absolute concept. The choice of a drug and its dosage must always be contextual, which in practice means that it must take into account the essential characteristics of the patient, which are not modifiable and significantly affect the choice of a drug and the method of its use. Before selecting the pharmacotherapy that will be used in a particular patient, both residual factors and the impact of comorbidity and other concurrent drugs on the efficacy and safety of the pharmacotherapy should be considered. The work presents the elements of contextual pharmacotherapy based on practical examples.

Wprowadzenie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii nie jest pojęciem bezwzględny. Wybór leku jak i jego dawkowanie zawsze musi mieć charakter kontekstowy, co w praktyce oznacza, że musi uwzględniać istotne cechy pacjenta, które są niemodyfikowalne, a w istotny sposób wpływają na wybór leku oraz sposób jego stosowania.

Przed dokonaniem wyboru farmakoterapii, która będzie stosowana u konkretnego pacjenta należy uwzględnić zarówno czynniki rezydualne jak i wpływ współchorobowości i innych jednocześnie stosowanych leków na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii (1). W tabeli 1 zebrano czynniki, które w istotny sposób mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Tabela 1. Czynniki rezydualne, związane ze specyfiką leczonego pacjenta oraz czynniki modyfikowalne wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii

- Wiek pacjenta;
- Body Mass Index (BMI)- a nie tylko masa ciała;
- płeć – wpływ płci na farmakokinetykę leków;
- ciąża;
- otyłość;
- zaburzenia funkcji wątroby i nerek;
- cukrzyca – z uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków, jakie zachodzą u pacjenta chorego na cukrzycę;
- obrzęki;
- dodatkowe przestrzenie płynowe – wodobrzusze;
- współchorobowość – farmakoterapia może modyfikować przebieg chorób współistniejących; wielochorobowość może wpływać na profil farmakokinetyczny leków;
- palenie papierosów – możliwa indukcja izoenzymów cytochromu P450 – wpływ na farmakokinetykę leków;
- dieta;
- stosowanie suplementów diety – interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami.

Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu w czasie ciąży

Safety Of Paracetamol During Pregnancy

dr n. farm. Magdalena Stolarczyk

Słowa kluczowe: Paracetamol, ciąża, paracetamol w ciąży, leki przeciwbólowe w ciąży

Streszczenie

Paracetamol uznawany jest za preferowany lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy do stosowania w czasie ciąży. Jest to lek bezpieczny w ciąży, zarówno dla kobiety jak i jej dziecka, jeżeli jest stosowany krótkotrwale, w najmniejszych skutecznych dawkach i po konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. Natomiast, jeżeli paracetamol jest stosowany w czasie ciąży w większych ilościach lub przez dłuższy czas może negatywnie wpływać na przebieg ciąży i zdrowie dziecka.

Key words: Paracetamol, pregnancy, paracetamol during pregnancy, painkillers during pregnancy

Summary

Paracetamol is considered to be the preferred analgesic and antipyretic drug during pregnancy. It is a safe drug during pregnancy, both for a woman and her child, if it is used briefly, in the smallest effective doses and after consulting a doctor or pharmacist. However, if paracetamol is used in larger amounts during pregnancy or for a long time, it may have a negative effect on the course of pregnancy and the health of the baby.

Wprowadzenie

Paracetamol (N-acetylo-p-aminfenol) to jeden z najbardziej popularnych i najłatwiej dostępnych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych na świecie. Zaliczany jest on do nieopiodowych leków przeciwbólowych i w dawkach terapeutycznych (maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 4 g (lub, jeżeli jest stosowany przez kilka dni - 2,6 g - przyp. red. WŁ) jest bezpieczny i dobrze tolerowany [1].

Jest przeznaczony do stosowania zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Dodatkowo uznawany jest za lek bezpieczny do stosowania w czasie ciąży i w okresie laktacji [2-8]. W związku z tym paracetamol jest jednym z najczęściej stosowanych leków w czasie ciąży. Szacuje się, że nawet 50-65% kobiet ciężarnych przyjmuje ten lek [9].

Niestety część z tych kobiet stosuje leki zawierające paracetamol na własną rękę. Wprawdzie dotychczas opublikowane badania i obserwacje wskazują, że paracetamol stosowany doraźnie i w odpowiednich dawkach w czasie ciąży nie wpływa negatywnie na przebieg ciąży i na zdrowie dziecka i może być bezpiecznie stosowany we wszystkich trzech trymestrach. Niemniej jednak należy pamiętać, że stosowanie *wszystkich* leków w ciąży, w tym również paracetamolu, powinno być bardzo ostrożne. Cały czas pojawiają się bowiem nowe wyniki badań i obserwacji, które wskazują, że jednak nadmierne stosowanie paracetamolu w ciąży może niekorzystnie

wpływać na ciążę oraz na rozwój i zdrowie dziecka, nawet w kolejnych latach jego życia. Czasami zdarzają się sytuacje, kiedy konieczne jest podanie paracetamolu w czasie ciąży – takie jak gorączka czy ból. Ale ważne, aby wówczas, przed podaniem danego leku kobiecie ciężarnej, przeanalizować korzyści i ryzyko w oparciu o indywidualną sytuację pacjentki i najnowsze doniesienia i publikacje naukowe. I na tej podstawie podjąć decyzję o podaniu paracetamolu przyszłej mamie.

Paracetamol

Historia paracetamolu

Historia odkrycia i wprowadzenia na rynek paracetamolu sięga XIX wieku, kiedy to w 1888 roku dwóch lekarzy (Arnold Chan i Paul Hepp) z Uniwersytetu w Strasburgu zleciło podanie pacjentowi naftalenu w leczeniu pasożytniczej infekcji jelita. Farmaceuta, który miał przygotować lek, omyłkowo zamiast naftalenu wydał acetanilid, który podano pacjentowi. Po podaniu omyłkowego leku, okazało się, że pacjent nadal ma pasożyty jelitowe, ale nie gorączkuje. Wyniki tej obserwacji zostały bardzo szybko opublikowane i acetanilid został wprowadzony do lecznictwa w 1886 roku pod nazwą Antifebrin. Niestety szybko okazało się, że acetanilid owszem bardzo dobrze obniża gorączkę i jest skutecznym lekiem przeciwbólowym, ale powoduje dużo działań niepożądanych, w tym między innymi

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od lipca do września 2021 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures

Summary

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from July 2020 to September 2021, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA)

Tabela 1. Lista substancji czynnych, dla których Komitet PRAC przeprowadził wspólną ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) w okresie od lipca do września 2021 r., która zakończyła się rekomendacją o braku konieczności wprowadzania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Albutrepenonakog alfa	Betahistyna	Bromek wekuronium
Alergeny dla celów leczniczych:	Betametazonu dipropionian	Bulewirtyd
Brzoza biała (<i>Betula verrucosa</i>)	+ kalcyptriol	Cefoperazon + sulbaktam
Alitretynoina (postacie doustne)	Betametazonu dipropionian	Ceftolozan + tazobaktam
Alizapryd	+ klotrymazol	Celekoksyb
Altyzyd + spironolakton	Betametazonu dipropionian	Cenegermina
Angiotensyna II	+ kwas salicylowy	Chlorek lutetu (¹⁷⁷ Lu)
Antytrombina III	Betametazonu dipropionian	Cyprofloksacyna + hydrokortyzon
Asparaginaza	+ neomycyny siarczan	Cyproheptadyna (wyłącznie dla produktów rejestrowanych narodowo)
Atazanawir + kobicystat	Betametazonu walerianian + kliochoinol	Dapagliflozyna + metformina
Autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie	Betametazonu walerianian	Dapiwiryna
Awaprytynib	+ kwas fusydowy	Dapoksetyna
Azelastyna	Betibeglogene autotemcel	Darolutamid
Beklometazon + formoterol	Biktegrawir + emtrycytabina	Darunawir
+ bromek glikopironium	+ alafenamid tenofowiru	Delafloksacyna
Belantamab mafodotin	Blinatumomab	
	Brekspiprazol	

Rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków dotyczące wyników przeprowadzonej oceny sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Recommendations Of The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Of The European Medicines Agency Regarding The Results Of The Signal Assessment As Part Of The Safety Monitoring Of Medicinal Products

Aleksandra Sobczak

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, ocena sygnałów bezpieczeństwa, zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Streszczenie

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów w okresie od lipca do września 2021 r., opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Key words: Recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency, assessment of safety signals, changes in the summary of product characteristics (SmPC) and package leaflet (PL)

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals from July to September 2021, published on the website of the European Medicines Agency (EMA).

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 7-10 czerwca 2021 r. (część 2)

Ceftriakson - zapalenie wątroby (EPITT nr 19603)

- Punkt 4.8 (Działania niepożądane) ChPL należy zaktualizować o działania niepożądane: zapalenie wątroby i cholestatyczne zapalenie wątroby, oba z nieznaną częstością występowania.

Tofacytynib - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event* - MACE) i nowotwory złośliwe z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. *non-melanoma skin cancer* - NMSC) z badania klinicznego (EPITT nr 19382).

- Zmiana nastąpiła w punktach 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), 4.8 (Działania niepożądane), 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne) ChPL. Zmiany w drukach informacyjnych były wynikiem zakończonego badania

klinicznego (A3921133) z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu tym obserwowano zwiększoną częstość występowania zawału mięśnia sercowego podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa, a także zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych z wyłączeniem NMSC, szczególnie raka płuca i chłoniaka.

Zalecenia PRAC przyjęte na posiedzeniu w dniach 5-9 lipca 2021 r.

Donepezil – zaburzenia przewodzenia serca, w tym wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (TdC „balet serca”) (EPITT nr 19667)

- Punkty 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostroż-

Nowe i zmienione wymagania farmakopealne w 2021 roku (Ph. Eur. 10.3-10.5 w Suplemencie 2021 FP XII)

*New And Changed Pharmacopoeial Requirements In 2021
(Ph. Eur. 10.3-10.5 in Supplement 2021 FP XII)*

dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka

Departament Farmakopei

Słowa kluczowe: wymagania farmakopealne, Farmakopea Europejska, Farmakopea Polska

Streszczenie

Streszczenie: Farmakopee publikowane są w postaci kolejnych wydań, tomów lub suplementów. Obowiązujące w roku 2021 wymagania Farmakopei Europejskiej publikowane będą w wersji polskojęzycznej w omówionym w artykule Suplemencie 2021 do wydania XII Farmakopei Polskiej.

Key words: harmonized requirements, European Pharmacopoeia, Polish Pharmacopoeia

Summary

Pharmacopoeias are published as sequential editions, volumes or supplements. The requirements of the European Pharmacopoeia in force in 2021 will be published in Polish in Supplement 2021 to the XII edition of the Polish Pharmacopoeia.

Wprowadzenie

Wymóg stosowania wymagań Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) oraz Farmakopei Polskiej (FP), zarówno w procesie dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, w ich kontroli jakości, jak i w praktyce aptecznej, określają odpowiednie przepisy prawa, jak ustawa Prawo farmaceutyczne (art. 25), rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczególnych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki (konieczność dostępu do obowiązującej Farmakopei Polskiej), czy rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych.

Zgodnie z postanowieniami Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej, ratyfikowanej przez Polskę w 2006 r., kraje będące jej Stronami zobowiązane są do podjęcia działań zapewniających, że monografie Farmakopei Europejskiej staną się oficjalnymi standardami stosowanymi na ich terytoriach, zastępując wymagania farmakopei narodowych. Zwykle w krajach innojęzycznych niż oficjalne języki Farmakopei Europejskiej (angielski i francuski) zobowiązanie to realizowane jest poprzez wprowadzanie wymagań Ph. Eur. po przetłumaczeniu na język ojczysty do farmakopei narodowej. Taka forma urzeczywistniania nadrzędności wymagań Farmakopei Europejskiej jest realizowana w Polsce.

Współczesne Farmakopee mają charakter wydawnictw dynamicznych, co związane jest zarówno z pojawianiem się nowych substancji do użytku farmaceutycznego (czynnych i pomocniczych), ale także, i to w większym stopniu, z nowymi możliwościami analitycznymi kontroli jakości leków oraz ze zmianami w podejściu do wymagań stawianych produktem leczniczym w trakcie ich procesu dopuszczania do obrotu. Stąd farmakopee publikowane są w formie kolejnych wydań, uzupełnianych tomami lub suplementami. Dodatkowo, użytkownicy mogą obecnie korzystać nie tylko z wersji książkowych, ale także z wersji elektronicznych (na nośnikach, on-line).

Ułatwienia w korzystaniu z Farmakopei oraz możliwość niezbędnego śledzenia zmian i uzupełnień wprowadzanych do Farmakopei, stwarzają wydawnictwa dodatkowe komisji farmakopealnych, np. w przypadku Farmakopei Europejskiej, dostępne przez internet: *Pharmeuropa*, *Standard Terms*, *Technical Guide for the elaboration of monographs*; Farmakopei Polskiej: kwartalnik Urzędu Rejestracji ALMANACH. Również niezwykle pomocne są informacje zamieszczane na stronach internetowych poszczególnych instytucji (FP: www.urpl.gov.pl FARMAKOPEA; Ph. Eur.: www.edqm.eu). Internet umożliwi także bezpośredni kontakt z odpowiednimi instytucjami odpowiedzialnymi za przygotowanie Farmakopei oraz śledzenie systemu publikacji

Europejska Agencja Leków w obliczu pandemii COVID-19. Mechanizm przygotowania, doświadczenia i plany na przyszłość

*European Medicines Agency In The Face Of The Covid-19 Pandemic.
Preparedness Mechanism, Lessons Learnt And Future Plans.*

Magdalena Pajewska-Lewandowska

Gabinet Prezesa

Słowa kluczowe: Europejska Agencja Leków, EMA, COVID-19, SARS-CoV-2, kryzys, przygotowanie, Grupa Zadaniowa EMA ds. COVID-19, HERA, Europejski Urząd ds. Przygotowania i Reakcji na Sytuacje Kryzysowe, Międzynarodowa Koalicja Regulatorów ds. Produktów Leczniczych, ICMRA, Światowy Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień, GACVS, WHO, Światowa Organizacja Zdrowia, Europejska Sieć Regulatorów Produktów Leczniczych, EMRN, Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób, ECDC, Grupa Sterująca EMA ds. COVID-19

Streszczenie

Urzędy odpowiedzialne za dopuszczanie do obrotu i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych są przygotowane na sytuacje kryzysowe o różnym podłożu i skali, ale pandemia COVID-19 postawiła przed nimi zadania o dotąd niespotykanym natężeniu i trudności.

Europejska Agencja Leków – odpowiedzialna za innowacyjne i kluczowe ze względu na desygnacje produkty lecznicze, nie była wyjątkiem. Odpowiedź na tą sytuację bez precedensu musiała odbyć się na czterech płaszczyznach: wspierania jak najszybszego opracowania i dopuszczenia do obrotu skutecznych produktów leczniczych i szczepionek przeciwko COVID-19, współpracy z regulatorami na całym świecie, by wysiłki w walce z pandemią były skoordynowane, kontynuowania kluczowych zadań Agencji, tak by przełomowe terapie niezwiązane z COVID-19 nadal były bez zwłoki udostępniane pacjentom. A wszystko to przy jednoczesnych staraniach o zapewnienie bezpiecznych warunków pracy dla samych pracowników EMA.

Wprowadzenie m.in. Planu Ciągłości Pracy, powołanie kilku grup technicznych koordynujących aspekty naukowo-regulacyjne oraz aktywizacja międzynarodowego środowiska regulacyjnego w skali globalnej przyniosły oczekiwane rezultaty. Potwierdzenie funkcjonalności przyjętych rozwiązań stało się także przyczynkiem dla wprowadzenia zmian w architekturze regulacji antykryzysowych Unii Europejskiej, tak by odpowiedzi na ewentualne przyszłe zagrożenia zdrowia publicznego były ustrukturyzowane i opierały się o nowe doświadczenia pandemii COVID-19.

Key words: European Medicines Agency, EMA, COVID-19, SARS-CoV-2, crisis, preparedness, COVID-19 EMA Pandemic Task Force, HERA, European Health Emergency Preparedness and Response Authority, International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS, WHO, World Health Organisation, European Medicines Regulatory Network, EMRN, European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, Grupa Sterująca EMA ds. COVID-19 (EMA COVID-19 Steering Group), wcześniej (do października 2020): Grupa Zadaniowa EMA ds. COVID-19 (EMA COVID-19 Task Force, EMA COVID-19 Task Force

Summary

The administrations responsible for the marketing authorisation and safe use of medicinal products have a certain level of crisis preparedness by default, however, the COVID-19 pandemic presented them with unexpected level of complexity in new, unprecedented circumstances.

These challenges, stemming from the pandemic, needed also to be addressed by the European Medicines Agency, the key regulatory body for the authorisation of innovative medicinal products and those for which the therapeutic indication is the treatment acquired immune deficiency syndrome, cancer, neurodegenerative disorder or diabetes.

The Agency's crisis response was comprised of the following levels of action: supporting the fastest possible development and authorisation of efficient therapies and COVID-19 vaccines, co-operating with regulatory bodies worldwide in order to ensure the development of coherent pandemic contra measures, securing continuity of the Agency's core activities that facilitate patients' access to therapies not related to COVID-19, and finally ensuring the aforementioned levels of action are performed without compromising the health and safety of the employees and experts.

The creation and the implementation of i.a. the Business Continuity Plan, along with the establishment of a few groups co-ordinating scientific and regulatory facets of the new therapies' evaluation, as well as the activation of the international regulatory network on a global level, came to fruition and brought expected results. Since the applied solutions proved to be successful, some structural changes in an anti-crisis architecture of the European Union could have been made. Based on the results achieved by EMA, the implication is that beneficial lessons can be learned from the COVID-19 crisis. Therefore, the EU will be able to respond to future healthcare crises in a more coordinated and efficient manner.

Skutki kliniczne, mutagenne i genotoksyczne u ludzi spowodowane zanieczyszczonym powietrzem: krótki przegląd literatury

The Clinical Mutagenic And Genetic Effects In Men Caused By Air Pollution: Short Review

Prof. dr hab. med. prof. h.c. Paulin Moszczyński; Anna K. Moszczyńska-Serafin

Tarnowska Szkoła Wyższa w Tarnowie

Słowa kluczowe: pył, SARS-CoV-2, smog, metylacja DNA, addukty DNA, choroby sercowo-naczyniowe, zawał serca, depresja

Streszczenie

Skażenie powietrza powoduje duże zagrożenie zdrowotne dla ludzi. Jest powodem chorób dróg oddechowych, sercowo-naczyniowych, niektórych typów nowotworów oraz posiada działanie genotoksyczne i mutagenne. Występuje statystycznie znamienne korelacja pomiędzy długotrwałą ekspozycją na skażone powietrze (głównie cząsteczki pyłu, PM) i depresją. Markery genotoksyczności, metylacja DNA i addukty DNA, mogą ostatecznie powodować mutacje genów. Artykuł przedstawia współczesne badania łączące ekspozycję ludzi na skażone powietrze z głównym mechanizmem epigenetycznym metylacji DNA, który może mieć wpływ na inicjację transkrypcji genów. Mechanizm epigenetyczny metylacji DNA polega na powstaniu 5-metylocytozyny na skutek transferu grup metylowych z pozycji C5 w cytozynie. Skutki metylacji DNA wywołane przez skażone powietrze mają negatywny wpływ na zdrowie. Addukty DNA obecne w genomie powstają pod wpływem różnych czynników środowiskowych, np. przez skażone powietrze. Addukty DNA są wiarygodnym biomarkerem genotoksyczności i ryzyka chorób nowotworowych. Autorzy podsumowali w skrócie badania dotyczące możliwych związków ekspozycji na skażone powietrze z negatywnymi skutkami genetycznymi.

Key words: particulate matter, SARS-CoV-2, smog, DNA methylation, DNA adducts, cardiovascular diseases, myocardial infarction, depression

Summary

Exposure to air pollution does great harm to the health of human beings. It is closely associated with respiratory and cardiovascular diseases, as well as some types of cancer, and genetic and mutagenic effects. There is statistically significant correlation between long-term exposure to air pollution (mainly to fine particulate matter, PM) and depression. Genetic damages markers, DNA methylation and DNA adducts finally can lead to gene mutations. The paper evaluated existing evidence linking air pollution exposure in humans to major epigenetic mechanisms of DNA methylation of which the alteration can influence the transcription initiation of genes. DNA methylation is an epigenetic mechanism involving the transfer of a methyl group onto the C5 position of the cytosine to form 5-methylcytosine. There are both air pollution-related methylation changes and the effects of DNA methylation between air pollution and the health impacts. DNA adducts appear in genome as a result of DNA bases damages caused by various and numerous environmental factors, for example air pollution. DNA adducts are a reliable biomarker of genotoxic damage and carcinogenic risk. We have short summarized studies on the potential relations between exposure to air pollution and detrimental health effects.

Wprowadzenie

Lockdown ograniczył pandemię COVID-19, bowiem Lmniejsze zanieczyszczenie powietrza P 2,5 prawdopodobnie redukuje transmisję SARS-CoV-2. Kiedy zniesiono lockdown we Włoszech i w Wuhan, to obserwowano ponowny wzrost zanieczyszczenia powietrza P 2,5 i większą zapadalność oraz śmiertelność z powodu SARS-CoV-2 [22].

Jak podają źródła literaturowe, zanieczyszczenia znajdujące się w powietrzu to ponad 2000 związków należących do odmiennych klas chemicznych tworzących mieszaniny o różnych właściwościach biologicznych (15,16). Wysiętek fizyczny powoduje szybszy oddech, a za tym, więcej pyłu dostaje się do naszych płuc; wg modelu komputerowego optymalne tempo marszu w za-

nieczyszczonym powietrzu wynosi 4 km na godzinę. Jazda na rowerze w dużym mieście może zwiększać zamiast zmniejszać ryzyko zawału serca [11].

Toksykologia smogu

Szkodliwe substancje i trujące związki chemiczne w powietrzu to:

- dwutlenek siarki,
- tlenki azotu,
- tlenek węgla (czad),
- metale ciężkie,
- wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne m.in. benzo(a)piren oraz
- ozon troposferyczny (tzw. „zły ozon”, znajdujący się w najniższej warstwie atmosfery (11,16).