

Konrad Łuzniak

konrad.luzniak@gmail.com

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Cukrzyca – choroba cywilizacyjna XXI wieku. Opatrunki polimerowe w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej

Wstęp

W XXI wieku jednym z większych socjalno-ekonomicznych problemów, z jakimi przyszło się zmagać ludzkości, jest zespół chorób zwany cukrzycą. Problem ten jest tak poważny, iż możemy mówić o zjawisku swoistej, światowej epidemii. Jak donosi raport Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) w 2014 roku odnotowano 387 milionów przypadków zachorowań na cukrzycę. Szacuje się, że liczba zachorowań w 2035 roku znacząco wzrośnie i będzie wynosiła 587 milionów [1].

Cukrzycę (ang. *Diabetes mellitus* – DM) zdefiniować można jako zespół zaburzeń metabolicznych prowadzących do wystąpienia hiperglikemii, czyli podwyższonego stężenia glukozy we krwi. Wyróżnić można kilka typów tego schorzenia:

- a) Typ I (insulinozależna) – charakteryzuje się utratą zdolności produkcji insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. Osoba chora do końca życia zmuszona jest przyjmować insulinę ze źródeł zewnętrznych (syntetyczny odpowiednik hormonu). Ten typ schorzenia, nieleczony doprowadza do śmierci chorego.
- b) Typ II (insulinoniezależna) – charakteryzuje się nieefektywnym działaniem insuliny. Organizm jest w stanie produkować hormon, ale jego odpowiedź jest nieodpowiednia lub niewystarczająca.
- c) Cukrzyca ciążowa występująca u zdrowych dotąd kobiet w okresie ciąży, u których stwierdzono podwyższony poziom glukozy we krwi. Choroba ta ma niekorzystny wpływ na rozwój płodu [1].

Długofalowe podwyższone stężenie glukozy we krwi prowadzić może do szeregu komplikacji. Najczęstszymi powikłaniami cukrzycy są: retinopatia, neuropatia, nefropatia, zaburzenia krzepnięcia krwi, ślepotą jak również najbardziej bolesne i uciążliwe z nich czyli zespół stopy cukrzycowej [2].

Zespół stopy cukrzycowej

Zespół stopy cukrzycowej (ang. *Diabetic Foot Ulcer* – DFU) to owrzodzenie wywołane infekcją i/lub uszkodzenie głębokich tkanek w obrębie kończyn dolnych. Głównymi czynnikami patogenetycznymi DFU są: neuropatia cukrzycowa (uszkodzenie układu nerwowego), urazy mechaniczne oraz angiopatia (niedokrwienie związane z degradacją istniejących już naczyń krwionośnych oraz zaburzenie w tworzeniu nowych). Problem niedokrwienia tkanek jest czynnikiem determinującym wydłużony czas gojenia się owrzodzonej rany [3].

W procesie gojenia się tkanek niezwykle istotną rolę odgrywa angiogeneza czyli proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Proces ten jest skomplikowany i składa się z kilku etapów. Sterowany jest poprzez czynniki wywołujące lub też hamujące neowaskularyzję. Do najważniejszych z nich zaliczyć możemy: naczyniowo–śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) oraz czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) [4].

Badania statystyczne prowadzone przez IDF pokazują, że u około 20% pacjentów borykających się z zespołem stopy cukrzycowej konieczne jest przeprowadzenie amputacji kończyny w celu zahamowania dalszego rozprzestrzeniania się infekcji [1,3].

Rodzaje opatrunków w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej

Pierwsze opatrunki miały jedynie za zadanie chronić ranę przed czynnikami zewnętrznymi. Od współczesnych opatrunków oczekuje się znacznie więcej. Odkrycie tak zwanego „mokrego” opatrunku zrewolucjonizowało przemysł medyczny. Dowiedziono, iż opatrunek ten przyczynia się do szybszego i efektywniejszego gojenia się rany. Dobór odpowiedniego opatrunku do konkretnego rodzaju rany jest niezwykle istotnym procesem leczenia. Wyróżnić możemy co najmniej cztery rodzaje opatrunków stosowanych w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej [5]:

Hydrokolidy – wilgotne opatrunki składające się najczęściej z warstwy podłoża (półprzepuszczalna folia, pianka, włóknina poliestrowa) oraz warstwy hydrofilowo/koloidalnej mogącej zawierać żele wykonane np. z kolagenu, żelatyny czy polisacharydów. Opatrunek taki w momencie kontaktu z wysiękiem z rany absorbuje płyn tworząc wilgotne środowisko. Opatrunki te są półprzepuszczalne dla wody i tlenu. Stosowanie tego rodzaju opatrunku zostało zakwestionowane przez środowisko medyczne, ponieważ dla silnie zainfekowanych ran istniało ryzyko wystąpienia niedotlenienia rany. Przykładem opatrunku hydrokoloidowego wytwarzanego na skalę przemysłową jest Granu-Derm™ (alginianowa warstwa hydrokoloidowa z warstwą poliuretanową) [5,6].

Hydrożele – opatrunki te są najczęściej stosowane w celu utrzymania wysokiej wilgotności środowiska rany. Hydrożele to trójwymiarowe sieci polimerowe, których wolne przestrzenie wypełnione są przez wodę. W składzie opatrunku może znajdować się jeden lub wiele różnych polimerów [7]. Hydrożele zdolne są zabsorbować znaczne ilości wody, wielokrotnie większe od ich suchej masy. Żele usieciowane kowalencyjnie lub niekowalencyjnie wykazywać mogą różne stopnie spęczenia. Tak samo, jak w przypadku opatrunków hydrokoloidowych, hydrożele zdolne są do promowania autolitycznych procesów oczyszczania z tkanki martwej, jak również są bardziej skuteczne w procesie osuszania rany z wysięków. Niekorzystne jest stosowanie tych opatrunków w ranach z dużą ilością wysięków. Prowadzić to może do maceracji (łac. *maceratio* – rozmoczenie) tkanek, a co za tym idzie do problemów w procesie gojenia. Opatrunek hydrożelowy ma unikalną właściwość, może być usuwany i nakładany na ranę bez ingerencji w jej strukturę. Dzięki częstej zmianie opatrunku wyeliminować można problem maceracji tkanek. Opatrunki te są: elastyczne, biogodne oraz przepuszczalne dla wody i tlenu. Przykładem opatrunku hydrożelowego wytwarzanego na skalę przemysłową jest AQUA-GEL® (kompozycja wodnych roztworów polimerów naturalnych i syntetycznych poddanych działaniu promieniowania jonizującego) [5,8].

Pianki – opatrunki o strukturze pianki zostały opracowane do zastosowań przy ranach potrzebujących średniego lub zwiększonego osuszenia. Ich zdolność do osuszania rany jest zależna od właściwości konkretnego materiału polimerowego oraz grubości pianki. Opatrunki te są bardzo chłonne, wykazują właściwości ochronne i amortyzujące. Przykładem komercyjnie wytwarzanego opatrunki typu pianka jest produkt kryjący się pod handlową nazwą Du-oderM® CGF® (pianka wykonana z poliuretanu) [5,6].

Folie – opatrunki tego typu są zwykle trwałe, przezro-

czyste, łatwe w użyciu, przylegające do rany, tanie, jak również częściowo przepuszczalne dla tlenu i pary wodnej. Główną wadą tego typu opatrunków jest to, że mogą być stosowane tylko do ran z niewielką ilością wysięków. Stosowane są najczęściej w połączeniu z innymi typami opatrunków. Przykładem takiego połączenia jest produkt o nazwie: Biatain Ibu Foam Dressing Nonadhesive. Składa się on z poliuretanowej foli jak również z poliuretanowej pianki, polietylenu i ibuprofenu [5,9].

Polimery stosowane w opatrunkach leczących DFU

Efektywność gojenia się ran zależy od kilku czynników, takich jak: rodzaj rany, stopień uszkodzenia tkanek głębokich, uwarunkowania pacjenta, a także efekt terapeutyczny (kontrola wilgotności rany, zdolność do pochłaniania wysięków oraz możliwość dostarczania substancji leczniczych). Istnieje wiele materiałów polimerowych, z których można wykonywać opatrunki do leczenia DFU.

Do pierwszej grupy zaliczyć możemy polimery naturalne takie jak chitozan, kolagen, alginiany, kwas hialuronowy (HA), fibryny, elastyny oraz dekstran. Natomiast na szczególną uwagę zasługują:

Chityna jest jednym z najliczniej występujących polisacharydów w przyrodzie. Znaleźć ją można między innymi w egzoszkielecie stawonogów, skorupiaków, mięczaków, a nawet w ścianach komórkowych pewnych grzybów. Pozyskanie tego polisacharydu nie wymaga dużych nakładów finansowych. Chityna podczas procesu termochemicznej deacetylacji w środowisku zasadowym przekształcana jest w chitozan. Właściwości chemiczne, fizyczne i biologiczne chitozanu zależą od stopnia deacetylacji, jak również od ciężaru cząsteczkowego. Chitozan jest polimerem biodegradowalnym, biokompatybilnym, nietoksycznym, antibakteryjnym, jak również wykazuje właściwości ściągające. Chitozan i jego pochodne zwiększają krzepnięcie krwi, przez co przyspieszają proces gojenia się ran [5,10].

Kwas hialuronowy jest naturalnym polisacharydem będącym głównym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Kwas hialuronowy zbudowany jest z naprzemiennie występujących merów kwasu D–glukuronowego i N–acetylo–D–glukozaminy połączonych wiązaniami $\beta(1\rightarrow4)$ i $\beta(1\rightarrow3)$ glikozydowymi. HA jest zwykle pozyskiwany z pępowiny, płynu stawowego oraz z grzebieni kogutów. Właściwości tego polisacharydu silnie zależą od ciężaru cząsteczkowego. Kwas hialuronowy jest odpowiednim materiałem na opatrunki, ponieważ cechuje się biokompatybilnością, antyalergicznością, a co najważniejsze przyczynia się



do migracji i różnicowania się komórek nabłonka inicjując angiogenezę [5].

Dekstran składa się z reszt D–glukozy połączonych wiązaniami α –1,6 glikozydowymi o różnym stopniu rozgałęzienia. Dekstran jest hydrofilowy, dobrze rozpuszczalny w wodzie, obojętny w układach biologicznych i łatwo funkcjonalizowalny dzięki występowaniu w swojej strukturze reaktywnych grup hydroksylowych. Dekstran jest dostępny w szerokim zakresie mas cząsteczkowych. Jest polimerem biodegradowalnym, biokompatybilnym, odpornym na adsorpcję białek i nie wpływa na żywotność komórek. Dlatego też jest dobrym polimerem do zastosowań medycznych. Wykorzystywany jest do regeneracji ubytków kości, skóry i tkanki podskórnej, a także w systemach dostarczania leków. Dekstran wykazuje właściwości angiogenne [5,11].

Do drugiej grupy materiałów polimerowych, z których można syntetyzować opatrunki do leczenia zespołu stopy cukrzycowej, należą polimery syntetyczne takie jak: poli(alkohol winylowy) (PVA), poli(glikol etylenowy) (PEG), poli(N – winylo piroolidon) (PVP), poliuretan (PU), poliester (PLA – poli(kwas mlekowy), PCL – polikaprolakton). Ze względu na swoje właściwości najpowszechniej stosowanymi polimerami są:

Poli(alkohol winylowy) jest hydrofilowym, nietoksycznym, niekancerogennym, biokompatybilnym polimerem uzyskanym na drodze hydrolizy octanu winylu. PVA znalazł szerokie zastosowanie w inżynierii tkankowej i w systemach dostarczania leków. Z polimeru tego można formować włókna, tkaniny, gąbki i folie. Wykazują one dobrą odporność chemiczną i enzymatyczną, jak również dobrą przepuszczalność tlenu. Opatrunki wykonane z PVA wykazują niekorzystne właściwości mechaniczne (niską wytrzymałość i elastyczność, a także stosunkowo niską trwałość termiczną). Właściwości te można poprawić poprzez zmieszanie PVA z innymi polimerami np. naturalnymi lub też poddać go procesowi chemicznego lub fizycznego sieciowania [5,12].

Poli(glikol etylenowy) – hydrofilowy, biokompatybilny, giętki, nietoksyczny i nieimmunogeny polimer, odporny na adsorpcję białek. PEG może być syntetyzowany metodą anionowej lub kationowej polimeryzacji tlenku etylenu. Poli(glikol etylenowy) wykazuje podobne korzystne i niekorzystne właściwości jak PVA. Zmieszanie PEG z innymi polimerami skutkuje otrzymaniem opatrunku o lepszych właściwościach użytkowych [5].

Poli(N – winylopiroolidon) jest polimerem hydrofilowym i biokompatybilnym tak samo jak opisane wcześniej PVA i PEG. Znalazł on szerokie zastosowanie w przemyśle biomedycznym, farmaceutycznym i kosmetycznym. Opatrunki hydrożelowe wytworzone na bazie

PVP cechuje duży stopień pochłaniania wysięków z rany oraz dobra przepuszczalność tlenu. Po zmieszaniu PVP z innymi polimerami takimi jak PEG czy agar i poddaniu takiej mieszaniny sieciowaniu, uzyskać można materiał o bardzo dobrych właściwościach użytkowych (wysoka wytrzymałość, elastyczność i stabilność termiczna). Proces wytwarzania opatrunków hydrożelowych na bazie PVP jest łatwy i stosunkowo niedrogi. Radiacyjną metodę wytwarzania hydrożeli, stosowaną z powodzeniem w przemyśle, opracowano w zespole Chemii Radiacyjnej Stosowanej Politechniki Łódzkiej pod kierownictwem prof. dr hab. inż. Janusza M. Rosiaka. Odmianą zaletą tej metody jest brak stosowania dodatkowych środków sieciujących mogących mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia się rany. Metoda ta pozwala nie tylko wytworzyć, ale również wysterylizować opatrunek podczas jednego procesu [8].

Opatrunki stosowane w leczeniu trudno gojących się ran mogą zostać modyfikowane poprzez dodanie substancji leczniczej do opatrunku. Materiał taki będzie nie tylko wspomagał leczenie dzięki właściwościom materiału z jakiego jest wykonany, ale również dzięki obecności środków farmakologicznych będzie biologicznie aktywny. U osób cierpiących na zespół stopy cukrzycowej stwierdzono obniżony poziom czynników wzrostu takich jak VEGF czy FGF [13]. Ciekawą koncepcją stosowaną już w przemyśle jest uwalnianie substancji biologicznie aktywnych np. z opatrunku hydrożelowego. Opatrunek hydrożelowy może być doskonałym i łatwym sposobem na dostarczanie leku bezpośrednio w miejsce trudno gojącej się rany zespołu stopy cukrzycowej.

Podsumowanie

Zespół stopy cukrzycowej jest powikłaniem choroby zagrażającej z roku na rok coraz większej grupie ludzi. Powikłanie to z powodu rozległego zakażenia prowadzić może do amputacji kończyny, a co gorsza w ekstremalnych przypadkach do śmierci chorego. Dlatego też konieczny jest rozwój nowych, lepszych i bardziej efektywnie działających opatrunków wykonanych na bazie polimerów.

Literatura

- [1] IDF Diabetes Atlas (6th ed.) (2013).
- [2] Korzon-Burakowska A., 2008, „Zespół stopy cukrzycowej – patogeneza i praktyczne aspekty postępowania”, Forum Medycyny Rodzinnej, tom 2, nr 3, 234-241.
- [3] Strojek K., Fabian W., Koziarska-Rościszewska M., Szymczyk I., „Cukrzyca. Praktyka lekarza rodzinnego”, PZWL, 2008.
- [4] Siebert J., Reiwer-Gostomska M., 2009 „Rola czynników wzrostu w powstawaniu powikłań cukrzycy”, Kardiologia Pol; 67: 62-64.

[5] Moura Liane I.F. et al., 2013, „Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment – A review” *Acta Biomaterialia* 9, 7093–7114.

[6] Hilton J.R., Williams D.T., Beuker B., Miller D.R., Harding K.G., 2004, “Wound dressings in diabetic foot disease”, *Clin Infect Dis*, 39(Suppl. 2): S100–103.

[7] Rosiak J., 1994, “Radiation formation of hydrogels for drug delivery”, *J. Controlled Release*, 31, 9–19

[8] Rosiak J.M. and Yoshii F., 1999, „Hydrogels and their medical applications”, *Nucl. Instr. and Meth., B*, 151(1-4), 56–64.

[9] Fonder M.A., Lazarus G.S., Cowan D.A., Aronson-Cook B., Kohli R., Mamelak A.J., 2008, „Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings”, *J Am Acad Dermatol*; 58:185–206.

[10] Huang S., Fu X., 2009, “Naturally derived materials – based

cell and drug delivery systems in skin regeneration”, *J Control Release*; 142:149–59.

[11] Sun G., Zhang X., Shen Y., Sebastian R., Dickinson L.E., Fox-Talbot K., et al., 2011, “Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing” *PNAS*, 108:20976–20981.

[12] Hwang M.R., Kim J.O., Lee J.H., Kim Y.I., Kim J.H., Chang S.W., et al., 2010, “Gentamicinloaded wound dressing with polyvinyl alcohol/dextran hydrogel: gel characterization and in vivo healing evaluation”, *AAPS PharmSciTech*; 11:1092–1103.

[13] Kulwas A. et al., 2015, “Circulating endothelial progenitor cells and angiogenic factors in diabetes complicated diabetic foot and without foot complications”, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29, 686–690.

Michał Gacki

michal.gacki@dokt.p.lodz.pl

Institut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne – dawniej i dziś

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do największej i najbardziej popularnej grupy leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym [1]. Termin ten (niesteroidowe leki przeciwzapalne) pierwszy raz został użyty przez Withehausa w 1960 roku, podczas Międzynarodowego Kongresu Endokrynologii w Kopenhadze [2]. Jednakże naturalne preparaty o działaniu kojącym były stosowane od bardzo dawna. Już ponad 2500 lat temu leczono pacjentów roślinami zawierającymi w swoim składzie naturalne źródło salicylanów. Hipokrates zalecał stosowanie ekstraktu z kory wierzby w celu złagodzenia bólu porodu i obniżenia gorączki. Jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy stosowano również wywar z suszonych liści mitru czy wyciąg z topoli. Erę syntetycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych zapoczątkowało otrzymanie przez Kolbe kwasu salicylowego w 1859 roku [3, 4]. Masowa produkcja tego leku rozpoczęła się w 1860 roku. Jednak ze względu na toksyczność (drażniące błonę śluzową żołądka) oraz niedobry smak nie stosowanego go zbyt chętnie. Zsyntezowanie pochodnej kwasu salicylowego (kwas acetylosalicylowy) przez Feliksa Hofmana w 1897 roku zapoczątkowało poszukiwanie leków o silniejszym działaniu i mniejszej toksyczności [5, 6]. Prawdziwy przełom nastąpił w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, kiedy to

John Vane odkrył mechanizm działania NLPZ, wydarzenie to zbiegło się z odkryciem dwóch izoform cyklooksygenazy (COX-1, COX-2) przez Simmondsa [4].

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczącej terapii bólowej, niesteroidowe leki przeciwzapalne są podstawowymi lekami zalecanymi w terapii bólu umiarkowanego i łagodnego. W przypadku bólów przewlekłych NLPZ znajdują się na pierwszym miejscu tzw. „drabiny analgetycznej” tj. schematu podawania leków w celu zmniejszenia bólu [3]. Ostatnie doniesienia wskazują, że NLPZ mogą zapobiegać powstawaniu raka jelita grubego, zmniejszając także ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera [7, 8].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej przepisywanych medykamentów na świecie, codziennie stosuje je ponad 30 milionów ludzi [9, 10]. Dowodem ich popularności są podawane w bilionach liczby sprzedawanych i przepisywanych tabletek. Każdego roku w USA sprzedaje się ok. 30 miliardów tabletek niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz ok. 70 milionów recept przepisywanych przez lekarzy [11]. Obecnie szacuje się, że rocznie wykorzystuje się 45 tysięcy ton kwasu acetylosalicylowego. Dochody ze sprzedaży NLPZ na świecie sięgają 14 bilionów dolarów rocznie [4]. Ogromna popularność tych leków

