

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
Stowarzyszenie Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych

PL ISSN 1508-2121

Polska Medycyna Rodzinna

Kwartalnik

2004

Tom 6

Zeszyt 3

II Kongres
Polskiego Towarzystwa
Medycyny Rodzinnej

Wrocław, 29 września–2 października 2004 r.

WYDAWNICTWO
Continuo

Indeksowanie:
Index Copernicus 2,84 pkt.
KBN 2 pkt.

Komitet Naukowy

Dr hab. med. Jerzy Błaszczuk (Wrocław),
Dr n. med. Stephan Böse-O'Reilly (Monachium, Niemcy),
Prof. dr hab. med. Jerzy Czernik (Wrocław),
Prof. dr hab. Barbara Gąsior-Chrzan (Tromsø, Norwegia),
Prof. dr hab. med. Andrzej Górski (Wrocław),
Dr n. med. Małgorzata Grzemska (WHO, Genewa, Szwajcaria),
Prof. dr hab. med. Antonina Harłodzińska-Szmyrka (Wrocław),
Dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska (Poznań),
Prof. dr med. Steinar Hunskaar (Bergen, Norwegia),
Prof. dr hab. med. Andrzej Kiejna (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Jerzy Kołodziej (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Tadeusz Kozielec (Szczecin),
Prof. dr hab. med. Waldemar Kozuschek (Bochum, Niemcy),
Prof. dr hab. med. Piotr Kuna (Łódź),
Dr n. med. Krzysztof Kuszewski (Warszawa),
Prof. dr hab. med. Andrzej Kübler (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Andrzej Lange (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Maciej Latański (Lublin),
Prof. dr hab. med. Jerzy Leppert (Uppsala, Szwecja),
Dr hab. med. Witold Lukas (Katowice),
Prof. dr hab. med. Jerzy Łopatyński (Lublin),
Prof. dr hab. med. Andrzej Mackiewicz (Poznań),
Prof. dr hab. med. Zuzanna Morawska (Wrocław),
Prof. dr hab. med. John Noble (Boston, USA),
Prof. dr hab. med. Leszek Paradowski (Wrocław),
Sir Prof. Denis Pereira-Gray (Londyn, Wielka Brytania),
Prof. dr hab. med. Andrzej Radzikowski (Warszawa),
Prof. dr hab. med. Andrzej Rajewski (Poznań),
Prof. dr hab. med. Zbigniew Rudkowski (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk),
Dr hab. med. Janusz Siebert (Gdańsk),
PhD Jaime Correia de Sousa (Matosinhos, Portugalia)
Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Andrzej Szczeklik (Kraków),
Prof. dr hab. med. Zenon Szewczyk (Wrocław),
Dr n. med. Andrzej Szpakow (Grodno, Białoruś),
Prof. dr hab. med. Piotr Szyber (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Barbara Świątek (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Kazimierz Wardyn (Warszawa),
Prof. dr hab. med. Mieczysław Woźniak (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Zygmunt Zdrojewicz (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

Komitet Redakcyjny

Redaktor Naczelny: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko
Zastępcy Redaktora Naczelnego: dr n. med. Andrzej Staniszewski,
dr n. med. Iwona Pirogowicz
Sekretarz Redakcji: dr n. med. Donata Kurpas
Członkowie Redakcji: lek. Jarosław Drobnik, lek. Bartosz J. Sapilak,
lek. Agnieszka Mastalerz-Migas, dr n. med. Katarzyna Życińska

Adres Redakcji

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Akademia Medyczna we Wrocławiu,
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław, tel. (71) 325-51-26, tel./fax (71) 325-43-41
e-mail: pmr@pmr.am.wroc.pl www.pmr.am.wroc.pl

Wydawca

WYDAWNICTWO
Continuo

Biuro i prenumerata: ul. Lelewela 4, pok. 325, 53-505 Wrocław
tel./fax (71) 34-390-18 w. 223, tel. (71) 791-20-30, 0 601 77-47-33

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden fragment tego wydania, ani w całości,
ani w części, nie może być powielany lub zapisywany w formie odtwarzalnej
bez uzyskania wcześniejszej pisemnej zgody Wydawcy.

Wydawca nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam i ogłoszeń

Redaktor Wydawnictwa: Jan Kuźma

Projekt graficzny: Maciej Szłapka

Przygotowanie do druku: Pracownia Składu Komputerowego TYPO-GRAF

Druk: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.

Nakład 1800 egz.



Wprowadzenie

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy, Dostojni Goście!

W bieżącym roku odbyło się lub odbędzie kilka ważnych zjazdów i kongresów naukowych. Każde z towarzystw naukowych przyjęło zasadę (w tym i nasze – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej), że najciekawsze wykłady, prezentacje ustne i plakatowe zostaną wydane w formie drukowanej, co ma umożliwić łatwy dostęp w okresie pozjazdowym do najnowszych osiągnięć związanych z diagnostyką, kliniką i leczeniem wielu jednostek chorobowych.

Jest mi niezmiernie miło, że w tym zeszycie kwartalnika POLSKA MEDYCYNA RODZINNA, który oddajemy w Państwa ręce, znajduje się aż tak duża liczba artykułów (ponad 100) z różnych dyscyplin i specjalności medycznych. Jest to około 80 arkuszy wydawniczych, co przekłada się na ponad 600 stron druku tej zjazdowej publikacji.

W tym miejscu pragnę złożyć serdeczne podziękowania Autorom i Współautorom, zarówno pełnych tekstów, jak i streszczeń, za trud i wysiłek w ich przygotowanie, a Państwu życzę zarówno miłej lektury, jak i owocnych obrad.

Jestem przekonany, że wykłady wygłaszane podczas II Kongresu Polskiej Medycyny Rodzinnej, który odbywa się we Wrocławiu w dniach od 29 września do 3 października 2004 r., będą rozwinięciem czy uzupełnieniem treści zamieszczonych artykułów, a możliwość dyskusji podczas trwania każdej z sesji pozwoli na rozwianie nurtujących wszelkich Państwa wątpliwości związanych z codzienną pracą lekarza.

Redaktor Naczelny
Prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Słowo powitalne

Dostojni Goście, Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy!

W imieniu Komitetu Naukowego i Organizacyjnego mam zaszczyt powitać Państwa na II Kongresie Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Tak jak na I Kongresie przed czterema laty, tak i tym razem spotykamy się we Wrocławiu. Obfitość zabytkowych miejsc w tej urzekającej stolicy Dolnego Śląska w niepowtarzalny sposób łączy przeszłość z teraźniejszością. Jednocześnie Wrocław, jako tętniący życiem naukowym ośrodek akademicki, pozwala odważnie spoglądać w przyszłość, w której ugruntowaną pozycję zajmuje polska medycyna.

Honorowy Patronat nad tegorocznym Kongresem objął Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej Aleksander Kwaśniewski.

Kongres gromadzi bardzo liczne grono uczestników, przeszło 1500 osób – lekarzy rodzinnych, lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Tak ogromne zainteresowanie Kongresem niezmiernie cieszy, ale także zobowiązuje i stawia wymagania. Przygotowaliśmy dla Państwa sesje plenarne, satelitarne oraz firmowe, konferencje okrągłego stołu, a także sesje plakatowe i prezentacji ustnych. Wierzymy, że każdy z Państwa znajdzie podczas obrad wiele tematów, które go szczególnie interesują.

Wszyscy zdajemy sobie sprawę, że codzienna praktyka zawodowa niesie ze sobą potrzebę ciągłego doskonalenia wyrażonego przede wszystkim w uzupełnianiu własnej wiedzy o nowe poglądy dotyczące patogenezy, diagnostyki i terapii chorób.

Komitet Naukowy i Organizacyjny dołożył wszelkich starań, aby program Kongresu wychodził naprzeciw Państwa potrzebom i oczekiwaniom. Do wygłoszenia wykładów oraz prowadzenia sesji i konferencji okrągłego stołu zaprosiliśmy wybitnych specjalistów, wśród których jest wielu konsultantów krajowych i wojewódzkich w różnych dziedzinach medycyny. Wierzymy, że dzięki ich doświadczeniu i fachowości poszczególne kierunki wiedzy medycznej, które tak szeroko obejmuje medycyna rodzinna, staną się Państwu bliższe w zakresie poruszanych zagadnień.

W materiałach zjazdowych znajdą Państwo zeszyt 3/2004 kwartalnika „Polska Medycyna Rodzinna”, w którym w formie artykułów zawarta została większość z wygłoszonych wykładów, a także streszczenia prezentacji ustnych i plakatowych. Zachęcam do tej niezmiernie ciekawej lektury.

Aby Państwa pobyt we Wrocławiu był owocny nie tylko dla umysłu, ale także dla ciała i dla ducha, gorąco zapraszam Państwa do udziału w imprezach towarzyszących.

Wszystkim uczestnikom II Kongresu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej życzę miło spędzonego czasu, zarówno pod względem naukowym, jak i towarzyskim. Mam nadzieję, że te kongresowe dni spędzone we Wrocławiu pozostawią niezatarte wspomnienia.

Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego

Prof. dr hab. Andrzej Steciwko

II Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej Wrocław, 29 września–2 października 2004 r.

odbywa się pod Wysokim Patronatem
Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej
Aleksandra Kwaśniewskiego

a także pod patronatem

Ministra Zdrowia
Marka Balickiego

Jego Magnificencji Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu
Prof. dr. hab. med. Leszka Paradowskiego

Komitet Naukowy

Przewodniczący

Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko (Wrocław)

Wiceprzewodnicząca

Prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska (Poznań)

Członkowie

Dr n. med. Krzysztof Buczkowski (Bydgoszcz)
Dr n. med. Sławomir Chlabicz (Białystok)
Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski (Poznań)
Dr n. med. Przemysław Kardas (Łódź)
Prof. dr hab. med. Jerzy Kołodziej (Wrocław)
Prof. dr hab. med. Tadeusz Kozielec (Szczecin)
Prof. dr hab. med. Jerzy Łopatyński (Lublin)
Prof. dr hab. med. Zbigniew Rudkowski (Wrocław)
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
Dr hab. med. Janusz Siebert (Gdańsk)
Prof. dr hab. med. Zenon Szewczyk (Wrocław)
Prof. dr hab. med. Piotr Szyber (Wrocław)
Prof. dr hab. med. Kazimierz A. Wardyn (Warszawa)
Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

Komitet Organizacyjny

Przewodniczący

Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko (Wrocław)

Wiceprzewodniczące

Lek. med. Agnieszka Mastalerz-Migas (Wrocław)
Mgr Małgorzata Hein-Radke (Agora Intl., Poznań)

Sekretarz

Dr n. med. Donata Kurpas (Wrocław)

Członkowie

Dr n. med. Ewa Drabik-Danis
Lek. med. Jarosław Drobnik
Lek. med. Urszula Grata-Borkowska
Lek. med. Anna Hans-Wytrychowska
Dr n. med. Iwona Pirogowicz
Lek. med. Agnieszka Muszyńska
Lek. med. Joanna Żórawska
Lek. med. Hanna Garstka
Lek. med. Wojciech Mazik
Lek. med. Mateusz Zachara
Alicja Jasińska
Anna Kręcichwost

Złoty Partner Kongresu



Srebrny Partner Kongresu



Partnerzy



sanofi~synthelabo

CHIRON | VACCINES

Sponsorzy

ADAMED Sp. z o.o.
ANPHARM
APOTEX INC.
ASPEL S.A.
ASTRAZENECA PHARMA POLAND
Sp. z o.o.
AVENTIS PHARMA Sp. z o.o.
BEAUFOUR IPSEN
BIOFARM S.A.
BIOMED S.A. – KRAKÓW
BIOMED Sp. z o.o. – LUBLIN
BIOTON Sp. z o.o.
BITTNER PHARMA
BOEHRINGER INGELHEIM Sp. z o.o.
BOIRON Sp. z o.o.
BOOTS HEALTHCARE Sp. z o.o.
BTL POLSKA Sp. z o. o.
CONSUMER HEALTH CARE Sp. z o.o.
DR SAWLEWICZ
E.B.C. PHARMEXPORT Sp. z o. o.
EMO-FARM Sp. z o.o.
EUROPLANT PHYTOPHARM Sp.z o. o.
GLAXOSMITHKLINE S.A.
HASCO LEK S.A.
HELL POLSKA Sp.z o.o.
HERBA STUDIO
HERBAPOL LUBLIN S.A.
HERBAPOL WROCŁAW S.A.
HEXAL POLSKA Sp. z o.o.
IMS RECRUITMENT
IVAX PHARMA
JELFA S.A.
KRKA POLSKA Sp. z o.o.
KROTEX POLSKA

LEK-AM
LEK POLSKA
MEDAGRO INTERNATIONAL
MEDANA PHARMA TERPOL GROUP
S.A.
MEDICA 91
MEPHA LTD.
MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.
MERCK Sp. z o.o.
MERZ PHARMACEUTICALS
MOLTENI FARMACEUTICI POLSKA
Sp. z o.o.
Ośrodek Techniki Ultradźwiękowej
TESON
P.R.P. TYMOFARM
PANI TERESA – MEDICA Sp. z o.o.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Sp. z o.o.
PLIVA KRAKÓW S.A.
PLUS ULTRA
POLFA TARCHOMIN S.A.
POLFA WARSZAWA S.A.
POLFARMEX S.A.
PROGRAM PROSPOŁECZNY
„NTM – NORMALNIE ŻYĆ”
ROCHE DIAGNOSTICS POLSKA
Sp. z o.o.
SCHWARZ PHARMA Sp. z o.o.
SERVIER POLSKA Sp. z o. o.
VILLA BARBARA Centrum Zdrowia
i Rehabilitacji
WALMARK Sp. z o.o.
WÖRWAG PHARMA GmbH
ZENTIVA PL Sp. z o.o.

Wydawnictwa i czasopisma

A.B.E. Marketing
Aktis
Continuo
Elipsa-jaim
Lekarz
Leksykon
Medical Tribune
Medicus
Medimedia

Medycyna Praktyczna
Medycyna Rodzinna
Medyk
Przegląd Lekarski
Puls Medycyny
PZWL
Standardy Medyczne
Terapia
Termedia

Spis treści

WYKŁADY INAUGURACYJNE

- 771 Jerzy Woy-Wojciechowski: Muzyka i medycyna, czyli sztuka i cierpienie
- 776 Witold Zatoński: Europejski kod walki z rakiem – miejsce i rola lekarza rodzinnego w jego realizacji

UZALEŻNIENIA

- 779 Beata Karakiewicz, Tadeusz Kozielec, Bożena Zubczewska-Ślósarek: Metody diagnostyczne, terapeutyczne i rehabilitacyjne stosowane w programach leczenia substytucyjnego osób uzależnionych od opioidów w Polsce
- 784 Jerzy Samochowiec, Agnieszka Samochowiec, Bartosz Wojciechowski, Georg Arentowicz: Nowoczesna terapia zespołu zależności alkoholowej: doświadczenia europejskie
- 789 Ewa Florek, Wojciech Piekoszewski: Toksykologiczne aspekty palenia tytoniu

LECZENIE BÓLU

- 797 Sylwester Mordarski: Poradnia leczenia bólu – organizacja i zakres działania

SZCZEPIENIA I PROFILAKTYKA GRYPY

- 803 Lidia B. Brydak: Rola lekarza rodzinnego w profilaktyce grypy
- 813 Andrzej Radzikowski: Szczepienia ochronne w rodzinie – szczepienia nie tylko dla dzieci
- 817 Ewa Maria Duszczyk: Szczepienia nieobjęte obowiązkowym kalendarzem szczepień

ONKOLOGIA

- 825 Jan Kornafel, Rafał Matkowski, Danuta Kornafel: Nowotwory – wyzwanie dla wszystkich lekarzy polskich
- 834 Jan Lubiński: Lekarz rodzinny a profilaktyka nowotworów dziedzicznych – rak jelita grubego
- 837 Marian St. Gabryś, Andrzej Popiela, Magda Popiela, Artur Mazur: Rak jajnika w aspekcie profilaktyki zagrożeń onkologicznych

OPIEKA PALIATYWNA

- 845 Krystyna de Walden-Gałuszko: Co opieka paliatywna wniosła do medycyny?
- 849 Anna Orońska: Dobra kontrola objawów nadrzędnym zadaniem opieki paliatywnej

PRAWO I ETYKA W MEDYCYNIE

- 857 Aleksandra Steinmetz-Beck, Ewa Lewczuk, Bogusław Beck, Ryszard Andrzejak: Regulacje prawne dotyczące lekarza rodzinnego w zakresie orzecznictwa o zdolności do pracy
- 861 Bogusław Beck, Aleksandra Steinmetz-Beck, Anna Affelska-Jercha, Ryszard Andrzejak: Najistotniejsze zagrożenia zdrowotne u pracowników pozostających w zakresie orzecznich kompetencji lekarza rodzinnego
- 866 Ewa Lewczuk, Aleksandra Steinmetz-Beck, Anna Affelska-Jercha: Współpraca pomiędzy lekarzami służby medycyny pracy a lekarzami rodzinnymi
- 871 Anna Affelska-Jercha, Aleksandra Steinmetz-Beck, Ewa Lewczuk: Choroby parazawodowe
- 875 Barbara Świątek: Prawo w praktyce lekarza rodzinnego

- 880** Jerzy Błaszczuk, Paweł Lesiak, Mirosław Nienartowicz, Paweł Szymański: Ochrona danych osobowych w praktyce lekarza rodzinnego
- 884** Barbara Świątek: Błędy w praktyce lekarza rodzinnego – odpowiedzialność karna
- 890** Jerzy Błaszczuk, Paweł Szymański, Paweł Lesiak, Mirosław Nienartowicz: Świadoma zgoda chorego – kiedy konieczne jest pisemne potwierdzenie?
- 895** Kazimierz Szewczyk: Etyczne usprawiedliwienie racjonowania świadczeń zdrowotnych

KARDIOLOGIA INWAZYJNA I KARDIOCHIRURGIA

- 901** Arkadiusz Derkacz: Rola pracowni hemodynamiki w diagnostyce i leczeniu choroby niedokrwiennej serca
- 904** Anna Goździk, Marek Pelczar: Nabyte wady serca – diagnostyka, leczenie, co zmieniło się w XXI wieku?
- 913** Wojciech Kustrzycki, Rafał Nowicki, Marek Pelczar: Pacjent kardiochirurgiczny – rola lekarza rodzinnego

PULMONOLOGIA I TORAKOCHIRURGIA

- 919** Renata Jankowska: Gruźlica z perspektywy lekarza rodzinnego
- 923** Bożena Weryńska: Pozaszpitalne zapalenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych – zasady leczenia
- 927** Sławomir Chlabicz: Badania dodatkowe w zakażeniach układu oddechowego w praktyce lekarza rodzinnego: za i przeciw
- 932** Marcin Gołdecki: Stosowanie leków wykrztuśnych i przeciwkaszlowych
- 935** Bernard Panaszek: Leczenie nałogu palenia tytoniu – znaczenie w chorobach układu krążenia i oddechowego
- 939** Irena Porębska: Przyczyny i skutki opóźnionej diagnozy pierwotnego raka płuca oraz perspektywa badań przesiewowych
- 942** Adam Rzechonek, Jerzy Kołodziej, Maciej Mraz, Ireneusz Pawlak: Metody inwazyjne leczenia rozedmy płuc
- 949** Adam Rzechonek, Jerzy Kołodziej, Grzegorz Kacprzak, Maciej Mraz: Chirurgiczne leczenie deformacji klatki piersiowej. Sposoby postępowania. Ocena porównawcza leczenia operacyjnego według Ravitcha oraz sposobem Nussa. Doświadczenia własne w materiale Wrocławskiego Ośrodka Torakochirurgii
- 959** Maciej Mraz, Małgorzata Mraz, Adam Rzechonek, Ireneusz Pawlak, Zygmunt Konieczny, Paweł Łukasiewicz: Rola rehabilitacji w postępowaniu leczniczym przewlekłych schorzeń układu oddechowego w warunkach domowych
- 962** Andrzej Radzikowski: Ostre zakażenia górnych dróg oddechowych – zaleca się krótką antybiotykoterapię

NEUROLOGIA I PSYCHIATRIA

- 971** Dorota Koziarska, Przemysław Nowacki: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych z niedokrwinnym udarem mózgu
- 976** Jacek Radzik, Bartosz Grotthus, Jerzy Leszek: Zespoły otępienne w praktyce lekarza rodzinnego
- 981** Bartosz Grotthus, Jacek Radzik, Jerzy Leszek: Depresja – etiopatogeneza, diagnostyka, leczenie
- 992** Ryszard Podemski, Katarzyna Mariańska, Renata Martynów: Ból neuropatyczny i jego leczenie

KARDIOLOGIA

- 999 Walentyna Mazurek: Nowe spojrzenie na leczenie izolowanego nadciśnienia skurczowego
- 1005 Maria Witkowska: Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory – mit czy zjawisko niedostrzegane?
- 1011 Maria Witkowska: Ewolucja poglądów na patofizjologię, rozpoznawanie i leczenie niewydolności serca
- 1018 Waldemar Banasiak: Stabilna choroba wieńcowa – komu i kiedy leczenie zachowawcze, balon lub skalpel?

DIABETOLOGIA

- 1021 Jan Tatoń: Insulinooporność – zespół metaboliczny – nowe, globalne ujęcie prewencji chorób sercowo-naczyniowych
- 1030 Anna Czech: Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą
- 1039 Ewa Otto Buczkowska: Czy zespół ograniczenia ruchomości stawów jest problemem u chorych na cukrzycę?
- 1042 Przemysława Jarosz-Chobot: Insulinoterapia w cukrzycy typu 1 – rekomendacje dla dzieci i młodzieży

ALERGOLOGIA

- 1045 Piotr Kuna: Pyłkowica – diagnostyka, obraz kliniczny i leczenie
- 1051 Bernard Panaszek: Ostre stany w chorobach alergicznych – postępowanie ambulatoryjne
- 1055 Iwona Pirogowicz, Andrzej Steciwko: Współpraca wakcynologa i alergologa

GASTROENTEROLOGIA

- 1059 Leszek Paradowski, Radosław Kempieński: Polski konsensus eradykacji *Helicobacter pylori*
- 1064 Elżbieta Poniewierka: Uszkodzenia polekowe górnego odcinka przewodu pokarmowego
- 1069 Ewa Waszczuk: Zespół jelita nadwrażliwego – diagnostyka i leczenie
- 1073 Jadwiga Łapińska: Postępy w leczeniu zachowawczym nieswoistych zapaleń jelit
- 1079 Katarzyna Błachut: Uchyłki jelita grubego
- 1087 Jerzy Błaszczuk, Mirosław Nienartowicz, Paweł Lesiak, Paweł Szymański: Schorzenia odbytu i odbytnicy
- 1092 Halina Hańczyc, Wanda Lubczyńska-Kowalska, Robert Skowroński, Tadeusz Sebzda, Piotr Hańczyc: Przydatność oznaczania aktywności 5'-nukleotyduazy (5'NT) i fosfatazy alkalicznej (FA) w przewlekłym zapaleniu i raku trzustki w aspekcie praktyki lekarza rodzinnego
- 1096 Maria Rybak: Polekowe uszkodzenia wątroby
- 1101 Iwona Pirogowicz, Andrzej Steciwko: Żywność modyfikowana genetycznie – za czy przeciw

MEDYCYNA RODZINNA

- 1107 Piotr Tyszko: Zadania medycyny rodzinnej w świetle celów Narodowego Programu Zdrowia
- 1113 Donata Kurpas, Andrzej Steciwko: Ocena jakości w podstawowej opiece zdrowotnej
- 1116 Donata Kurpas, Andrzej Steciwko: Wytyczne badań ankietowych w podstawowej opiece zdrowotnej
- 1120 Przemysław Kardas: Wpływ częstości dawkowania leków na przestrzeganie zaleceń lekarskich

- 1124** Aneta Nitsch-Osuch, Andrzej K. Wardyn: Zapobieganie próchnicy zębów u dzieci w aspekcie pracy lekarza rodzinnego
- 1129** Ludmiła Marcinowicz, Jerzy Sienkiewicz, Barbara Pytel-Krolczuk, Zbigniew Gugnowski: Możliwość wykorzystania polskiej wersji kwestionariusza SF-36 do oceny zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów lekarzy rodzinnych

NEFROLOGIA

- 1135** Marek Stopiński: Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z niewydolnością nerek
- 1140** Jacek Manitius: Nefropatia nadciśnieniowa – o czym warto pamiętać
- 1143** Kazimierz A. Wardyn, Katarzyna Życińska, Robert Małecki: Krwinkomocz i krwimocz jako wiodące objawy schorzeń układu moczowo-płciowego
- 1145** Robert Małecki, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn: Zaburzenia lipidowe w niewydolności nerek – czy leczyć?
- 1154** Beata Sulikowska, Dorota Śmigiel-Staszak, Jacek Manitius: Nefroprotekcja – cele i metody postępowania
- 1161** Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas: Atypowe infekcje układu moczowo-płciowego
- 1165** Zbigniew Zdrojewski: Korzyści i ograniczenia w stosowaniu leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

ENDOKRYNOLOGIA

- 1171** Andrzej Milewicz, Diana Jędrzejuk: Aktualny stan wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych w okresie klimakterium
- 1176** Andrzej Milewicz, Diana Jędrzejuk: Najczęstsze problemy endokrynologiczne w praktyce lekarza rodzinnego (tarczycyca, cukrzyca, klimakterium, otyłość)
- 1180** Ewa Otto Buczkowska: Hormony osi jelitowo-trzustkowej i ich rola w utrzymaniu homeostazy metabolicznej węglowodanów i tłuszczów
- 1189** Ewa Marcinowska-Suchowierska, Marek Tałałaj: Osteoporoza – praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia farmakologicznego
- 1201** Ewa Bar-Andziak: Najczęstsze problemy z zakresu chorób tarczycy w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej
- 1207** Ewa Otto Buczkowska: Leptyna i jej rola w regulacji procesów metabolicznych

PEDIATRIA

- 1213** Alicja Chybicka: Wpływ diety matki w okresie ciąży oraz diety dziecka na powstawanie nowotworów u dzieci z propozycją działań profilaktycznych
- 1216** Ewa Otto Buczkowska: Wrodzone defekty metaboliczne jako potencjalna przyczyna stanów zagrażających życiu u najmłodszych dzieci
- 1227** Jerzy Szczapa: Zakażenia skóry u noworodków i małych dzieci
- 1235** Alicja Chybicka: Problemy bioetyczne w onkologii, hematologii i transplantologii dziecięcej
- 1238** Wojciech Służewski: Dziecko nadpobudliwe w praktyce lekarza specjalisty i lekarza POZ
- 1243** Ewa Otto Buczkowska: Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej w populacji rozwojowej i mechanizmy jej regulacji w stanie zdrowia
- 1248** Ewa Otto Buczkowska: Zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej

CHOROBY ZAKAŻNE

- 1259** Krzysztof Simon, Aleksandra Szymczak: Współczesne poglądy na kwalifikację, monitorowanie i leczenie pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z zakażeniem HBV i HCV. Część I – przewlekłe zakażenie HBV
- 1266** Krzysztof Simon, Aleksandra Szymczak: Współczesne poglądy na kwalifikację, monitorowanie i leczenie pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z zakażeniem HBV i HCV. Część II – przewlekłe zakażenie HCV
- 1272** Zbigniew Rudkowski: Nowe wyzwania dla lekarzy rodzinnych – postępy w chorobach zakaźnych dzieci w ostatnich latach
- 1281** Leszek Szenborn: Alarmujące objawy kliniczne u dzieci wskazujące na zakażenie
- 1288** Izabela Zaleska, Jarosław Gruszka: Diagnostyka zakaźnych i niezakaźnych chorób wątroby u dzieci
- 1296** Irma Kacprzak-Bergman: Posocznica – patomechanizm, etiologia i leczenie
- 1300** Irma Kacprzak-Bergman: Diagnostyka różnicowa wysypek w chorobach zakaźnych

VARIA

- 1303** Eugeniusz Baran, Rafał Białynicki-Birula, Tomasz Kołodziej, Jacek Szepietowski, Zofia Koberzyńska-Gołąb: Epidemiologia i nowe możliwości diagnostyki serologicznej pęcherzyc
- 1309** Jacek Szepietowski, Danuta Chrostowska-Plak: Diagnostyka i klinika grzybic skóry
- 1315** Jacek Szepietowski, Danuta Chrostowska-Plak: Zasady postępowania w grzybicach skóry, paznokci i błon śluzowych
- 1319** Marian St. Gabryś, Andrzej Popiela, Magda Popiela, Artur Mazur: Endometrioza – narastający problem praktyki lekarza rodzinnego
- 1325** Aleksander Tulczyński, Jacek Drogosz: Problem kwaśnego papieru i ratowanie Narodowego Zasobu Bibliotecznego
- 1332** Robert Skowroński, Donata Kurpas, Andrzej Steciwko: Lekarze pierwszego kontaktu w wybranych krajach Unii Europejskiej
- 1341** Andrzej Steciwko, Bartosz J. Sapilak: Czy wypalenie zawodowe zagraża lekarzom POZ?
- 1345** Bartosz J. Sapilak, Andrzej Steciwko: Depresja i zaburzenia lękowe występujące w trakcie leczenia nerkozastępczego – jak postępować z pacjentem (na podstawie trzyletnich badań własnych)
- 1350** Bartosz J. Sapilak, Andrzej Steciwko: Ocena jakości życia pacjentów dializowanych – zastosowanie formularza KDQOL-SF
- 1352** Andrzej Steciwko, Henryk Pawlak, Krzysztof Kassolik: Rola masażu medycznego w fizjoterapii
- 1357** Maria Bujnowska-Fedak, Krzysztof Kassolik, Andrzej Steciwko: Zastosowanie metody elektrostymulacji i masażu medycznego w leczeniu zachowawczym chorych z nietrzymaniem moczu

STRESZCZENIA

- 1363** Zofia Babińska, Tomasz Zdrojewski, Barbara Krupa-Wojciechowska, Bogdan Wyrzykowski: Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości oraz otyłości brzusznej w badaniu reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków w 2002 r. – Natpol plus
- 1364** Barbara Basiewicz-Worsztynowicz, Wiesława Karnas-Kalemba, Daria Augustyniak: Chemokina Mip-1 α w diagnostyce zakażeń dróg oddechowych u dzieci
- 1365** Maria Bujnowska-Fedak, Ewa Krawiecka-Jaworska: Bóle brzucha w praktyce lekarza rodzinnego a obraz w USG jamy brzusznej

- 1365** Liliana Celczyńska-Bajew, Anna Wawrzyniak, Sebastian Dąbrowski, Anna Klatkiewicz, Wanda Horst-Sikorska: Wiedza studentów VI roku Akademii Medycznej w Poznaniu na temat przemocy wobec dziecka
- 1366** Renata Chrzan, Jerzy Rudnicki: Przetoki okołodbytnicze – nowe perspektywy leczenia
- 1367** Sebastian Dąbrowski, Liliana Celczyńska-Bajew, Anna Wawrzyniak, Anna Klatkiewicz, Wanda Horst-Sikorska: Ocena umiejętności studentów VI roku Akademii Medycznej w przekazywaniu złych informacji pacjentom
- 1368** Dorota Diakowska, Witold Knast, Marta Strutyńska-Karpińska, Krystyna Markocka-Mączka, Piotr Szelachowski: Zaburzenia metabolizmu lipidów u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki
- 1368** Barbara Fabicka, Mirosława Wiese, Jacek Rzepecki, Bogdan Łopaciński, Zbigniew Kołaciński: Ostre zatrucia – problem w praktyce lekarza rodzinnego
- 1369** Anna Hans-Wytrychowska, Krystyna Gietkiewicz, Krzysztof Wytrychowski, Andrzej Steciwko: Ocena współistnienia astmy oskrzelowej i cukrzycy
- 1369** Lech Hubicki, Elżbieta Czech, Małgorzata Kowalska, Jan E. Zejda: Czynniki społeczno-ekonomiczne warunkujące częstość szczepień dzieci w Bytomiu
- 1370** Jerzy Jabłecki: AIDS – fenomeny epidemiologiczne
- 1370** Sylwia Kałucka: Występowanie chorób odytoniowych u czynnych i biernych palaczy papierosów
- 1371** Bogumił Kiss: Suplementacja potasu problemem lekarzy rodzinnych
- 1371** Bogumił Kiss, Jarosław Piszcz, Anna Romatowska-Dziób: Diagnostyka niedokrwistości problemem lekarzy rodzinnych
- 1372** Bogumił Kiss, Magdalena Popko: Bóle odcinka szyjnego kręgosłupa jako skutek wadliwych postaw nawykowych, nieergonomicznych mebli i fatalnej wydolności fizycznej u najmłodszych uczniów
- 1373** Bogumił Kiss, Grażyna Rudzińska, Anna Romatowska-Dziób, Hanna Kulpa: Rola lekarza rodzinnego we wczesnej diagnostyce posocznicy
- 1374** Paweł Klink: Badanie przesiewowe w kierunku depresji wśród pacjentów poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Łodzi aktywnie korzystających z opieki lekarskiej
- 1374** Hanna Kołodziej-Maciejewska, Wojciech Zieleniewski: Hiperkortyzolemia – aktualne problemy diagnostyczne i terapeutyczne
- 1375** Hanna Kołodziej-Maciejewska, Wojciech Zieleniewski, Jolanta Kunert-Radek: Zastosowanie jodu promieniotwórczego w leczeniu chorób tarczycy
- 1375** Maciej Kondrusik, Sławomir Pancewicz, Teresa Hermanowska-Szpakowicz: Ocena serologicznej diagnostyki zakażenia *Borrelia burgdorferi* wśród pacjentów z rozpoznaniem rumienia wędrującego
- 1376** Aleksander Kulikowski: Lekarz pierwszego kontaktu w Afryce Centralnej – odległy horyzont
- 1377** Czesław Marcisz, Jolanta Szkliniarz, Tomasz Gołąb, Grażyna Kurzawska, Bartosz Chmielnicki, Iwona Simon, Arkadiusz Orzeł, Beata Dębska: Badania funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z prawidłową i nieprawidłową tyreotropinemią
- 1378** Edyta Mądry, Magdalena Gibas, Radosław Mądry, Henryk Witmanowski, Jacek Piątek: Zależność pomiędzy znajomością terminu ostatniej miesiączki a stosowaniem antykoncepcji
- 1379** Paweł Nowak, Roman Topor-Mądry, Joanna Kliszcz, Adam Windak, Bartosz Trzeciak, Hakan Yaman, Jean Karl Soler: Zagrożenie zespołem wypalenia zawodowego wśród lekarzy rodzinnych w Polsce

- 1379** Sławomir Olczyk, Krzysztof Kidała, Witold Pikto-Pietkiewicz, Tomasz Pasierski: Porównawcza ocena wyników oznaczeń wskaźnika INR w praktyce ambulatoryjnej – metoda referencyjna a metoda paskowa
- 1380** Iwona Petrulewicz-Salamon: Ocena występowania zespołu ograniczenia ruchomości stawów (LJM) u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2
- 1381** Tomasz Pietraszkiewicz, Ludmiła Borodulin-Nadzieja, Ewa Salomon: Zastosowanie poszerzonego testu przesiewowego w ocenie ciśnienia tętniczego u nastolatków
- 1382** Zygmunt Podolec: Wskazania do wykonania porady lekarskiej z indywidualnym dostosowaniem metody leczenia aerozolami
- 1383** Bożena Polańska, Maria Niemczuk: Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej u dzieci – trudności etiologiczne i lecznicze
- 1384** Krzysztof Reczuch: 24-godzinny dyżur hemodynamiczny
- 1384** Anna Romatowska-Dziób, Bogumił Kiss: Nowotwory płuc w materiale ZOZ i gruźlicy płuc w Białymstoku w latach 1999–2003
- 1385** Joanna Rosińczuk-Tonderys, Krzysztof Grabowski, Marta Strutyńska-Karpińska: Analiza przyczyn późnej zgłaszalności się chorych do leczenia operacyjnego z objawami dysfagii
- 1386** Patryk Smoliński, Sylwia Serafińska, Joanna Żórawska: Ostra choroba retrowirusowa – rozpoznawanie pierwotnego zakażenia HIV w fazie symptomatycznej – analiza znajomości zagadnienia wśród osób specjalizujących się z zakresu medycyny rodzinnej
- 1387** Andrzej Steciwko, Irena Choroszy-Król, Ewa Drabik-Danis, Dorota Teryks-Wołyniec, Magdalena Frej-Mądrzak, Katarzyna Lubos, Agnieszka Murawa: Ocena częstości występowania zakażeń *Chlamydia trachomatis* i infekcji bakteryjnych dróg moczowych oraz skuteczności ich leczenia wśród pacjentów lekarzy rodzinnych
- 1388** Piotr Szelachowski, Witold Knast, Marta Strutyńska-Karpińska, Krystyna Markocka-Mączka, Piotr Pelczar, Dorota Diakowska: Ocena wyników operacyjnego leczenia przewlekłego zapalenia trzustki
- 1389** Wiesław Tomaszewski: Aktywność ruchowa w profilaktyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych
- 1391** Bartosz G. Trzeciak, Michał Jaśkiewicz, Łukasz Lewicki, Zygfryd Reszka, Janusz Siebert: Ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych – serwis dla internautów
- 1391** Alicja Księżopolska, Katarzyna Turczyńska, Gabriela Danielewicz, Wanda Komorowska-Szczepańska, Agata Bulińska, Grażyna Gawrońska: Karmienie naturalne dzieci w środowisku miejskim
- 1392** A. Wasilewska, W. Zoch-Zwierz, B. Tomaszewska, E. Tenderenda: Stężenie leptyny w surowicy w odniesieniu do zmienionych parametrów gospodarki lipidowej u dzieci z zespołem nerczycowym
- 1393** Anna Wawrzyniak, Liliana Celczyńska-Bajew, Michalina Marcinkowska, Sebastian Dąbrowski, Anna Klatkiewicz, Wanda Horst-Sikorska: Sposoby ograniczenia nikotynizmu wśród przyszłych lekarzy w opinii studentów Akademii Medycznej w Poznaniu
- 1394** Mirosława Wiese, Barbara Fabicka, Jacek Rzepecki, Bogdan Łopaciński, Zbigniew Kołaciński: Ostre zatrucia narkotykami – problem w praktyce lekarza rodzinnego
- 1394** Agnieszka Zubkiewicz: Żyjesz słodko – nie ślepnij!
- 1395** Waldemar Andrzejewski, Krzysztof Kassolik, Wojciech Grabowski, Mateusz Maligranda, Ewa Trześicka: Wpływ masażu medycznego na wybrane parametry układu krążenia
- 1396** Maria Borysewicz-Lewicka, Joanna Chłapowska: Wybrane zagadnienia profilaktyki próchnicy u kobiet w ciąży
- 1396** Karolina Gerreth, Katarzyna Cieślińska: Zabiegi stomatologiczne w znieczuleniu ogólnym u dzieci niepełnosprawnych leczonych w 2003 roku

- 1397** Przemysław Kardas: Aktualny stan kształcenia przeddyplomowego w Zakładzie Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 1397** Krzysztof Kassolik, Barbara Nowak, Agnieszka Pisula, Ewa Krawiecka-Jaworska, Waldemar Andrzejewski, Ewa Trzęsicka: Pilotażowe badania zastosowania masażu medycznego w przywracaniu prawidłowej dystrybucji krwi żyłnej i chłonki w wątrobie
- 1398** Krzysztof Kassolik, Barbara Nowak, Agnieszka Pisula, Waldemar Andrzejewski, Ewa Trzęsicka: Metodyka masażu medycznego w przywracaniu prawidłowej dystrybucji krwi żyłnej i chłonki w wątrobie
- 1398** Leszek Korzewa, Agnieszka Pisula, Ewa Trzęsicka, Barbara Nowak, Elżbieta Jackowska: Czy istnieje zależność między stosowaniem antykoncepcji hormonalnej a zespołem jelita drażliwego?
- 1399** Leszek Korzewa, Agnieszka Pisula, Ewa Trzęsicka, Elżbieta Jackowska, Zdzisław Lewandowski: Systematyczny wysiłek fizyczny a częstość występowania objawów IBS u studentów AWF
- 1399** Zbigniew Machaj, Henryk Pawlak: Rewitalizacyjna rola fizjoterapii w procesie starzenia się na przykładzie masażu medycznego
- 1400** Jolanta Markuszewska, Agnieszka Zubkiewicz, Anna Białek-Szymańska, Anna Pacan: Alergiczne choroby oczu z perspektywy lekarza rodzinnego
- 1400** Jolanta Markuszewska, Agnieszka Zubkiewicz, Anna Białek-Szymańska, Anna Pacan: Mechaniczne urazy gałki ocznej – wskazówki dla lekarza pierwszego kontaktu
- 1401** Jolanta Markuszewska, Anna Białek-Szymańska, Anna Pacan, Agnieszka Zubkiewicz: Świat widziany przez lunetę – zwyrodnienie barwnikowe siatkówki
- 1402** Rafał Matkowski, Bartłomiej Szynglarewicz: Wrocławski program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów skóry
- 1403** Bernard Panaszek, Henryk Pawlak: Rola punktowego masażu medycznego w usprawnieniu funkcji mechanizmu wentylacyjnego układu oddechowego
- 1403** Henryk Pawlak, Jerzy Błaszczuk: Tonizujący wpływ masażu medycznego na układ autonomiczny nerwowy w przypadkach jelita nadwrażliwego
- 1404** Bartosz J. Sapiłak, Anna Kryza, Agata Tyc, Patrycja Nowak: Ocena możliwości wykorzystania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA) do określenia adekwatności leczenia nerkozastępczego na podstawie własnych badań
- 1404** Bartosz J. Sapiłak, Agata Tyc, Patrycja Nowak, Anna Kryza: Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA) – omówienie metody i możliwości jej zastosowania w medycynie
- 1405** Bartosz J. Sapiłak, Andrzej Steciwko, Monika Melon: Jak funkcjonowały praktyki lekarzy rodzinnych na terenie Dolnego Śląska na przełomie lat 2002/2003
- 1406** Jacek Stodółka, Ewa Trzęsicka, Agnieszka Pisula, Elżbieta Jackowska: Częstość występowania objawów zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) w populacji młodych, zdrowych osób w odniesieniu do wcześniejszych badań
- 1406** Jacek Stodółka, Barbara Nowak, Ewa Krawiecka-Jaworska, Elżbieta Jackowska, Agnieszka Pisula: Wpływ preferencji żywieniowych na częstość występowania objawów zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) w populacji młodych, zdrowych osób w wieku 19–21 lat
- 1407** Maciej Taźbirek, Szymon Skoczyński, Piotr Plata, Arkadiusz Gertych, Stanisław Pietraszek, Władysław Pierzchała: Analiza gęstości widmowej mocy sygnału HRV elektrokardiogramu w diagnostyce obturacyjnego bezdechu we śnie w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym – doniesienie wstępne

KOMUNIKATY

Na s. 796, 970, 1020, 1134

Muzyka i medycyna, czyli sztuka i cierpienie

Music and medicine, or art and suffering

JERZY WOY-WOJCIECHOWSKI

Prezes Polskiego Towarzystwa Lekarskiego
Warszawa

Wielu ludzi kocha muzykę – jest ona dla nich przeżyciem estetycznym, źródłem relaksu, okazją do refleksji, ucieczką od stresu. Dla niektórych wybrańców – kompozytorów czy genialnych odtwórców – muzyka jest całym życiem. Z kolei dla innych ludzi sens życia stanowi medycyna. Są też bigamiści, którzy ukochali obie te muzy. Muzy, których imiona zaczynają się na tę samą literę – „M–M”. **Medycyna i Muzyka...**

To także dwie moje miłości, które towarzyszą mi przez całe życie. Już jako mały chłopiec przeżywałem senny spokój małego miasteczka i tłumiąc jęki pacjentów, którym mój ojciec usuwał zęby, męczyłem na starym, wiedeńskim fortepianie gamy i etiudy Czernego. Później dochodziłem coraz częściej do wniosku, że jeżeli pierwsza miłość – **Muzyka** – potrafi tylko dawać wzruszenia i niezwykle przeżycia przenoszące nas w ulotny świat marzeń i ukojenia, druga – **Medycyna** – nie zawsze odwzajemnia naszą miłość. Jakże boleśnie doświadczali jej niedostatków w poprzednich wiekach najwięksi z największych, ci, którzy tak genialnie malowali obrazy dźwiękiem.

Zupełnie innym obszarem oddziaływania muzyki na człowieka jest jej działanie lecznicze – muzykoterapia. Gdy przed laty zacząłem samodzielnie pracować w zakładzie medycyny nuklearnej, zarówno w poczekalni, jak w gabinetach od rana do późnych godzin wieczornych rozbrzmiewała cicha muzyka. Pacjenci oczekujący na badania, których nazwy niewiele im mówiły, a których samo brzmienie przygotowało o stres, jak scyntygrafia, renocystografia czy radioimmunologia, byli mniej nerwowi i sam wielokrotnie przekonywałem się, jak ta „sufitowa” muzyka („cealing music”) może koić napięcie. Obserwując pacjentów widziałem na własne oczy i to

dziesiątki razy, jak muzyka ich uspokaja i rozpręża, odrywając ich myśli od choroby. Nic dziwnego, że znany chirurg warszawski prof. Krzysztof Bielecki operuje chorych przy muzyce. Jeżeli hałas, kakofonia, a mnie osobiście „heavy metal” mogą przyprawiać o ból głowy i zdenerwowanie, to przeciwnie, muzyka może koić nerwy i myśli, podobnie jak szum drzew, śpiew ptaków czy plusk fal. Jeżeli muzyka w „mojej” poczekalni działała relaksacyjnie, to od wielu lat propaguje muzykoterapię na falach radia i w licznych spotkaniach dr Maciej Kierył z Centralnego Szpitala Kolejowego w Międzylesiu.

Z kolei naukowe badania prowadzone przez prof. Tadeusza Natansona w Wyższej Szkole Muzycznej we Wrocławiu potwierdziły, że funkcje psychiczne i fizyczne podlegające sprzężeniu zwrotnemu mogą być regulowane za pomocą muzyki, a umiejętnie stosowane mogą oddziaływać na chorych leczniczo. Prowadzone od blisko pół wieku badania w Zakładzie Muzykoterapii PWSM we Wrocławiu wyraźnie potwierdzają korzystną rolę muzykoterapii w leczeniu schorzeń układu krążenia, nerwicach psychogennych, geriatrii, chorobie alkoholowej, położnictwie czy rehabilitacji osób niepełnosprawnych.

Zagorzałym zwolennikiem muzykoterapii jest zamieszkały od lat w Szwecji egipski kompozytor Abdelrahman Elkhatib. W Egipcie od niepamiętnych czasów stosowano „zar”, czyli leczenie muzyką. Sam Elkhatib ma wiele spektakularnych sukcesów w leczeniu muzyką.

Jak z powyższych kilku zdań wynika, muzyce zawdzięczamy tak wiele, a co daje muzyce medycyna? Czy sztuka Asklepiosa nie jest dłużnikiem sztuki dźwięków?... Niestety... tak.

Biografie genialnych kompozytorów, Mozarta, Beethovena, Chopina czy Brahmsa, zna każdy

cywilizowany człowiek, natomiast ich życie analizowane pod kątem chorób i przyczyn przedwczesnych śmierci jest mało znane. Sadzę, że dla lekarzy poruszenie w moim wystąpieniu pewnych w świetle współczesnej nauki ostatnio poznanych i doskonale udokumentowanych faktów może być interesujące i przyczynić się do refleksji na temat relacji medycyna i muzyka.

Będąc już lekarzem, zastanawiałem się nieraz co by było, gdyby medycyna miała już w XVIII czy XIX wieku takie możliwości jak dzisiaj...

O ile dłużej żyłby Chopin, Mozart czy Beethoven? Niestety prawdziwy skok w postępie nauk medycznych rozpoczął się dla nich zbyt późno. Wiek XIX, a zwłaszcza jego druga połowa, był przełomowy zarówno dla diagnostyki, jak i dla leczenia.

To dopiero w 1804 roku Sertürner wyodrębnił morfinę, która w późniejszych latach pomagała zwalczać ból, na który tak cierpiał Mozart. W 1810 roku Hahneman zapoczątkował co prawda homeopatię, którą stosował Chopin, ale w jego chorobach niewiele ona mogła pomóc. On z kolei zawdzięcza Laëncowi, który w 1819 roku wprowadził do medycyny metodę osłuchiwania, a jego lekarzom metodę opukiwania, którą w 1761 roku zastosował Leopold Auenbrugger. Wtedy zaczęto stosować także stetoskop. Dopiero w czasie Powstania Listopadowego w Polsce, w przyjaznej Francji, do której zmierzał Chopin, niejaki Pravaz wynalazł strzykawkę, bez której trudno sobie dzisiaj wyobrazić leczenie. Jednak prawdziwym przełomem było pokonanie bólu, gdy w 1844 roku H. Wells zastosował do narkozy gaz rozweselający, a dwa lata później W. Morton eter, a jeszcze rok później J. Simpson – chloroform.

Do pełnego rozwoju chirurgii brakowało jeszcze umiejętności zapobiegania zakażeniom, ale po odkryciu bakterii, którego dokonał Pasteur w 1861 roku, i zastosowaniu aseptyki, rozpoczął się jej dynamiczny rozwój. W 1882 roku, 33 lata po śmierci Chopina, Robert Koch odkrył przyczynę gruźlicy – prątki, ale dopiero po II wojnie światowej medycyna znalazła skuteczny lek przeciwko tej tak dotąd groźnej chorobie – streptomycynę. To gruźlica przez wieki była najgroźniejszą chorobą, która zabierała tysiące istnień ludzkich w sile wieku. Ona też była przyczyną śmierci Fryderyka Chopina.

Wreszcie należy wspomnieć, że koniec XIX przyniósł prawdziwy przełom w diagnostyce, zwłaszcza chorób płuc, gdy pewien dotąd nieznaną fizyk – W.K. Roentgen, na 5 lat przed końcem tego wieku, odkrył przenikliwe promienie „X”, bez których trudno sobie wyobrazić współczesną diagnostykę. Koniec XIX wieku to także pierwsza w dziejach ludzkości chemiczna produkcja leków. Aspiryna, która by była tak zba-

wienna w leczeniu dolegliwości reumatoidalnych Mozarta, została wyprodukowana dopiero 210 lat po jego śmierci, a na rok przed nadejściem XX wieku.

Jeżeli osiągnięcia XIX wieku można by porównać z wynalazkiem samochodu, to zdobycze medycyny XX wieku były już rakieta. Niestety... streptomycynę, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy, wprowadzono blisko 100 lat po śmierci Chopina, a gdyby ją stosowano za życia kompozytora?...

Jak inaczej by wyglądało życie Mozarta, gdyby ówczesna medycyna dysponowała współczesnymi lekami w leczeniu chorób reumatoidalnych?

Ilu lat dożyłby Brahms po diagnozie guza trzustki przy użyciu USG, tomografii komputerowej czy magnetycznego rezonansu jądrowego i po leczeniu nowymi technikami chirurgicznymi? Czy postępującą głuchotę Beethovena mogłaby złagodzić współczesna otolaryngologia i elektronika dająca głuchym do ucha mikrokomputery wzmacniające słuch?...

A co przyniesie nam w medycynie jutro, dla żyjących współcześnie ludzi?... To tylko niektóre rodzące się pytania.

Średnia długość życia w XVIII wieku była dość niska, ale ile wynosiła możemy tylko domniemywać, natomiast dość dokładne dane podają, że średnia ta w Europie w połowie XIX wieku wynosiła 45 lat (obecnie w Polsce średnia długość życia kobiet wynosi mniej więcej 78 lat, a mężczyzn jest około 3 lata niższa).

Czy możemy więc uznać, że krótkie życie Mozarta (35 lat), Chopina (39 lat), Czajkowskiego (53), Beethovena (57) i najdłużej żyjącego z Wielkiej Piątki – Brahmsa (64) było normą? Tak, wtedy wielu ludzi odchodziło według współczesnych pojęć w młodym wieku.

Niestety ówczesna wiedza medyczna nie jest tutaj bez winy. Czym leczono Mozarta? „Proszek margrabiego”, „czarny proszek”, sok figowy i upusty, upusty, upusty krwi. Ten powszechnie stosowany wtedy sposób leczenia wprowadzony przez doktora Broussais przyczynił się niekiedy do szybszego zejścia z tego świata chorych, którzy darzyli zaufaniem „krwiopuszczaczy”. Krew upuszczano każdemu, w każdej sytuacji i na wszystkie choroby, a widok medyka z nożykiem w rękę (nie zawsze czystym), czyhający tylko, aż uda mu się zabłysnąć sztuką leczniczą, „otwierając” żyły biednemu choremu, był powszechny. Na banalne przeziębienie zalecano w tym okresie nazywanym w historii medycyny „wampiryzmem” po 7 upustów krwi. Nic dziwnego, że Chopin, czując instynktownie jak upusty krwi go osłabiają, często nie wyrażał na nie zgody. Ale i pijawki, bańki, „plastry pryszczawkowe”, plastry gorczyczne czy homeopatia też nie

dawały trwałej poprawy. Mniej groźne niż „broussaizm” były stosowane na dolegliwości brzuszne Beethovena ciepłe nasiodówki i tak chętnie stosowane przez Czajkowskiego „kuracje pitne”, ale i one nie przynosiły trwałej poprawy.

Jak byśmy dzisiaj leczyli **Mozarta**, który cierpiał na rumień guzowaty (*erythema nodosum*), błędnie brany za szkarlatynę, miewał częste anginy paciorkowcowe, zaostrzające się co pewien czas reumatoidalne zapalenie stawów, chorował na przewlekłą chorobę nerek, prawdopodobnie przeżył wirusowe zapalenie wątroby typu A, ospę, a w 1783 roku poważną gripę.

Sam przyznawał (1780 r.), że katar i flegma „towarzyszą mu jak dwaj kirasjerzy”, a w 1789 roku narzekał na koszty lekarzy i aptek. Dzisiaj by otrzymywał wspomniana wyżej aspirynę, antybiotyki, a zwłaszcza odkrytą przez Fleminga w 1928 roku penicylinę, kortyzon i różne przeciwzapalne środki stosowane w chorobach reumatycznych, tak wtedy powszechnych (jeszcze w 1928 r. 1/4 łóżek w szpitalach w Nowym Jorku była zajęta przez chorych z „gorączką reumatyczną”).

Przeciwno grypie i wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B Mozart zostałby prawdopodobnie zaszczepiony, a na ospę, która została całkowicie zwyciężona, w ogóle by nie zachorował, gdyż ostatni przypadek tej choroby na świecie wystąpił w 1975 roku.

Fryderyk Chopin chorował co prawda na częste zapalenia oskrzeli, lecz jego zasadniczą chorobą była gruźlica płuc (później prawdopodobnie także jelit i krteni), która dawała mu tak wielkie osłabienie uniemożliwiające pracę i wiążące się bezpośrednio z zasadniczą chorobą depresję.

Jest pewne, że Chopin dzisiaj uzyskałby pomoc w każdej poradni ftyzjatrycznej, która mogłaby doprowadzić do jego trwałego wyleczenia.

Piotr Czajkowski po przebyciu trzech chorób zakaźnych (odra, ospa, błonica) przez całe życie cierpiał na nerwice, depresje i choroby psychosomatyczne. Z nie najlepszym stanem psychicznym można łączyć jego „rozładowywanie napięcia” przy użyciu alkoholu. Ropień zęba, który w tak ważnym dla Czajkowskiego okresie uniemożliwiał komponowanie czy prowadzenie koncertu, dziś wymagałby krótkiej wizyty u stomatologa.

Również choroba wrzodowa żołądka w świetle obecnej wiedzy mogła być spowodowana zakażeniem *Helicobacter pylori* i po tygodniowej eradykacji tej bakterii Czajkowski mógłby zostać całkowicie wyleczony. Panująca dzisiaj powszechna tolerancja na różne orientacje seksualne nie wpędzałyby Czajkowskiego w nerwice, depresje i ucieczkę do alkoholu i być może nie byłaby wystarczającym powodem do odebrania sobie życia.

Stosunkowo najczęściej różne przewlekłe choroby doświadczały **Ludwika van Beethovena**,

który cierpiał na różne przypadłości już od najmłodszych lat. Najpoważniejszą z nich dla kompozytora była głuchota, która od 25 roku życia stopniowo narastała.

Sam Beethoven mając 32 lata przyznaje w „testamencie heiligenstadzkim”, że traci słuch od 28 roku życia. Drugim, poważnym schorzeniem powstałym w 20 roku życia, a towarzyszącym Beethovenowi aż do śmierci, było zapalenie jelit (choroba Crohna). Trzecią poważną chorobą Beethovena było wirusowe zapalenie wątroby, które w efekcie doprowadziło do marskości tego narządu, żyłaków przełyku i krwotoków. Ten stan pogarszała jeszcze niesubordynacja mistrza do zaleceń diety oraz zamiłowanie do ponczu, win i piwa.

Przy tych trzech poważnych schorzeniach takie dolegliwości, jak częste bóle głowy, „dychawiczność”, którą można łączyć z przewlekłym zapaleniem oskrzeli, choroba wrzodowa żołądka, kaszel wywołany ciągłymi przeziębieniami z powodu przebywania w stale niedogrzanym pokoju, zapalenie spojówek, i jak sam określał „melancholia” i „dna lub reumatyzm” są co prawda dla kompozytora mniej groźne, ale dopełniają „historię choroby”, którą można by „obdzielić” kilku chorych. Z pewnością współcześnie Beethoven znalazłby pomoc w poprawieniu słuchu. Z kolei w chorobie Crohna, utrzymywanie właściwej diety i fachowa pomoc medyczna gastroenterologa z pewnością by wybawiły genialnego kompozytora z tak przykrych dolegliwości, która objawiała się nie tylko bólami brzucha, ale uprzykrzającymi życie biegunkami.

Można przypuszczać, że gdyby zapalenie wątroby zostało wywołane wirusem typu B, można by zapobiec tej chorobie przez uprzednie szczepienia, a przy wystąpieniu zapalenia właściwe postępowanie mogłoby opóźnić marskość lub nawet jej zapobiec (kuracje interferonem, rybawiryną itd.). Nic dziwnego, że mając tyle dolegliwości, a będąc skazanym tylko na różne „trąbki” do poprawienia słuchu, bądź gorące nasiodówki dla złagodzenia bólów brzucha czy biegunek, Beethoven zapisał w pamiętniku w 1814 roku: „*Moje życie w rękach lekarzy*”. „*Życie w rękach lekarzy...*”, którzy w tamtych, odległych nie tylko w czasie, ale odległych od późniejszych odkryć latach musieli się poruszać po omacku, próbując czasem intuicyjnie pomóc swoim pacjentom. No cóż, nasiodówki, proszek margrabiego, bańki, krwiouputy... To naprawdę była niewielka pomoc w leczeniu poważnych chorób.

Stosunkowo najlepszym zdrowiem i najdłuższym życiem (64 lata) z omawianych tu kompozytorów cieszył się **Johann Brahms**. Jak sam twierdził, do 64 roku życia ani jednego dnia nie spędził w łóżku z powodu choroby. Rzekniewicie Brahms przez całe życie miał raczej dobre zdrowie i nawet angina nie przeszkodziła

w tworzeniu wspaniałego koncertu fortepianowego d-moll.

Pierwszą i zarazem ostatnią poważną chorobą Brahmsa był rak trzustki. Choroba ta przy współczesnych możliwościach diagnostycznych zostałaby na pewno wcześniej rozpoznana (USG, tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy), a wczesna interwencja chirurgiczna być może przyczyniłaby się, że kompozytor by dłużej żył.

Tak, obecna wiedza medyczna, nieprawdopodobny rozwój diagnostyki i terapii różnych schorzeń, mogłyby przywrócić zdrowie wielu gigantom muzyki, tak jak transplantacja szpiku trwale wyleczyła słynnego tenora José Carrerasa i jego wspaniały głos cieszył swoim pięknem miliony melomanów na całym świecie. Można by pomarzyć, jakie wielkie dzieła mógłby jeszcze stworzyć Mozart, Brahms czy Czajkowski. Chociaż trudno sobie wyobrazić, że Chopin żyjąc dłużej, mógłby skomponować jeszcze piękniejszy koncert fortepianowy niż e-moll czy f-moll, na przykład fis-moll, a Beethoven pisząc w 75 roku życia X symfonię bardziej doskonałą, jeszcze silniej porównujące dzieło, niż IX symfonia...

Wiek XVIII i XIX był świadkiem niezwykłego przenikania się nawzajem doskonałej muzyki i jakże ubogiej w tych odległych czasach medycyny. Należy podkreślić, że każdy z wymienionych wyżej kompozytorów przyjaźnił się z lekarzami i to nie tylko dlatego, że zbliżały ich do przedstawicieli medycyny często liczne i tak dokuczliwe choroby.

Takim wzorcowym przykładem była legendarna przyjaźń Brahmsa z wybitnym chirurgiem Theodorem Billrothem, od momentu, gdy tylko objął katedrę chirurgii w 1867 roku w Wiedniu, trwała aż do śmierci tego lekarza, który w owych czasach przeprowadzał pionierskie operacje, zwłaszcza żołądka. Billroth był nie tylko wybitnym chirurgiem, ale także pianistą, skrzypkiem, altowiolistą, kompozytorem, wreszcie krytykiem muzycznym. Przyjaźń Brahmsa z Billrothem była całkowicie bezinteresowna, a kompozytor w dowód przyjaźni zadedykował chirurgowi-muzykowi dwa koncerty smyczkowe z op. 51.

Z kolei najbliższym przyjacielem Beethovena był także lekarz – Franz Gerhard Wegeler. Gdy w 1787 roku został profesorem medycyny w Bonn odnowił młodzieńczą przyjaźń z Beethovenem i wprowadzał młodego Beethovena przez dom Breuningów do tak zwanej śmietanki towarzyskiej.

Jeżeli chodzi o lekarzy, którzy stawali się przyjaciółmi Beethovena, to było ich znacznie więcej, i nie da się tego ukryć, niektórzy okresowo popadali w niełaskę, gdy ich metody leczenia okazywały się mało skuteczne. Nie mniej Beethoven zaliczał do swoich przyjaciół poza

Wegelerem takich lekarzy, jak Johann Malfatti, Andreas Bertolini czy Aldis Weisenbach. Należy też wspomnieć, że przyjaźń z Malfattim zaowocowała afektem do kuzynki lekarza – Teresy, której Mistrz zadedykował powszechnie znany utwór *Dla Elizy*. O tym, jak sprawy zdrowia były ważne dla Beethovena i zajmowały jego uwagę, może również świadczyć fakt, że w kwartecie smyczkowym a-moll op. 132, napisanym w okresie, gdy Mistrz czuł się lepiej, zatytułował obydwie ustępy części trzeciej tytułami *Święta pieśń dziękczynna ozdrowieńca* i *Czując nową siłę*.

Mimo znacznie lepszego zdrowia niż Beethoven, prawdziwą plejadą lekarzy muzyków otaczał się Johann Brahms. Poza wspomnianym Billrothem do jego przyjaciół można zaliczyć wiedeńskiego chirurga i muzyka Franza Schuha, anatomopatologa i muzyka Emila Richarda Zuckerkandla, biegłego pianistę i chirurga wiedeńskiego Polaka Jana Mikulicza-Radeckiego, znanego internistę i świetnego skrzypka Leopolda Schröttera. Trzeba także wymienić wybitnego naukowca i uznanego wiolonczelistę, jakim był Georg Julius Theodor Wilhelm Engelmann – lekarz fizjolog, Leopold Schrötter von Kristelli – internista, a zarazem wyjątkowo uzdolniony skrzypek, czy wreszcie Johan Peter Frank, twórca higieny, lekarz i utalentowany muzyk, który koncertował między innymi z Haydnem i Beethovenem.

Zamiłowanie do muzyki wśród lekarzy jest częstym zjawiskiem, być może dlatego, że wrażliwość na cudze cierpienie, chęć odreagowania od obcowania z chorobami, śmiercią i wieloma trudnymi problemami spotykanymi codziennie w praktyce lekarskiej uwrażliwia medyków i sprawia, że sztuka leczenia jest tak blisko sztuk pięknych, a zwłaszcza muzyki.

Również współcześnie przykładów łączenia przez lekarzy medycyny z muzyką jest bardzo wiele, a najlepiej znana jest postać lekarza, teologa, filozofa, organisty i kompozytora, laureata Pokojowej Nagrody Nobla, zmarłego w 1965 roku – Alberta Schweizera. Także jego wnuczka – Christine Schweizer-Engel jest czynnie pracującym w Los Angeles lekarzem psychiatrą, a przy tym znakomitą, koncertującą na całym świecie pianistką (między innymi wykonywała brawurowo koncerty fortepianowe Mozarta na koncercie organizowanym w Warszawie przez Polskie Towarzystwo Lekarskie w 1999 r.).

Warto dodać, że wielu lekarzy uprawia muzykę dla przyjemności, jak znany amerykański chirurg Cooley, który pierwszy w USA dokonał transplantacji serca. Z potrzeby serca grał znakomicie na skrzypcach (w tym wiele koncertów skrzypcowych) znakomity lekarz, nauczyciel akademicki, profesor Tadeusz Kielanowski.

Również dla przyjemności, ale z lżejszym ro-

dzajem muzyki działali przez 30 lat medycy – muzycy w Teatryku Piosenki Lekarzy „Eskulap”, okulistka, ortodontka i chirurdzy śpiewali piosenki, ginekolog i internista grali na gitarach, neurolog na perkusji, a na fortepianie... ortopeda. Zespół ten dał bezinteresownie 4000 koncertów (także w USA i Kanadzie), nagrywał płyty, a swoje koncerty traktował jak najlepszy relaks. W „Eskulapie” narodziła się także piosenka *Kormorany*, które powstały pod wpływem moich wspomnień z pobytu na Mazurach w czasie... praktyki lekarskiej w szpitalu.

Oddzielnie należy wspomnieć postać przedwcześnie zmarłego wspaniałego kompozytora i lekarza Krzysztofa Komedę Trzcńskiego. Wszyscy znają jego wspaniałe kompozycje, między innymi muzykę do filmów Romana Polańskiego,

ale nie każdy wie, że słowo „Komeda” zostało utworzone z wyrazów „koło” i „medyków”.

Myśląc o tych Największych z Największych Geniuszów Muzyki, trudno się nie oprzeć wrażeniu, że to oni dali ludzkości wszystko to, co mieli w sobie najlepszego. My, a zwłaszcza niedoskonała w ich czasach medycyna, która nie była w stanie im pomóc w chorobach, czujemy się ich wiecznymi dłużnikami.

Po powrocie do domowego zacisza, przy dźwiękach nieprzemijającej, wielkiej muzyki, na przykład koncertu Wolfganga Amadeusa Mozarta G-dur (numer 17, KV 453) warto skierować nasze serdeczne myśli w stronę tych Wielkich, którym nie potrafiliśmy pomóc, których medycyna nie mogła w ich czasach ocalić, a którzy w swoich krótkich życiach stworzyli tak wiele, dla tak wielu.

Europejski kod walki z rakiem – miejsce i rola lekarza rodzinnego w jego realizacji

The European Code Against Cancer – a place and role of family doctor in its realisation

WITOLD ZATOŃSKI

Z Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

W 2003 r. Unia Europejska przygotowała trzecią edycję Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem¹. Kodeks został przyjęty przez Unię Europejską na spotkaniu w Mediolanie w czerwcu 2003 r. U podstaw jej powstania leżała potrzeba uwzględnienia sytuacji zagrożenia nowotworami złośliwymi w Unii Europejskiej rozszerzonej o nowe państwa członkowskie, w tym Polskę i inne kraje Europy Środkowo-Wschodniej, oraz dostosowania programu nowotworowego Unii do nowych wyzwań, w tym prognozy wzrostu zachorowań na choroby nowotworowe w najbliższej dekadzie, w szczególności w krajach akcesyjnych².

W najnowszej edycji Kodu wzięto również pod uwagę aktualny stan naukowej wiedzy o czynnikach ryzyka, leczeniu i profilaktyce nowotworów złośliwych, a także, poprzez udział ekspertów z różnych krajów – specyfikę narodowych programów nowotworowych. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie aktywnie uczestniczył w pracach nad powstaniem zmienionej edycji Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem.

Integracja Polski z Unią Europejską zakłada wspólne, zharmonizowane działania w dziedzinie rozwiązywania problemów zdrowia publicznego, w tym zwalczania nowotworów złośliwych

jako jednego z najważniejszych zagrożeń zdrowotnych i społeczno-ekonomicznych. Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych powinien zatem opierać się na zaleceniach, które przed państwami członkowskimi Unii Europejskiej stawia Europejski Kodeks Walki z Rakiem.

Wychodząc z naukowo potwierdzonego założenia, że ponad 80% nowotworów można przypisać przyczynom środowiskowym³, Europejski Kodeks Walki z Rakiem ważne miejsce w programach nowotworowych przyznaje działaniom profilaktycznym i formułuje listę jedenastu podstawowych zaleceń profilaktycznych, mających stanowić trzon strategii programu nowotworowego w tym zakresie. W jego realizacji nie wystarczy udział lekarzy, w tym onkologów, ale niezbędne jest dotarcie do wszystkich warstw społecznych, w tym w szczególności upośledzonych w dostępie do zdrowia, oraz uruchomienie wszystkich kanałów komunikacji społecznej i udział w programie zarówno instytucji rządowych, jak i organizacji obywatelskich i samorządowych.

Prowadząc zdrowy tryb życia można zapobiec zachorowaniu i śmierci na wiele lokalizacji nowotworowych oraz poprawić ogólny stan swojego zdrowia. Do najważniejszych, związanych ze stylem życia, zaleceń Kodeksu należą następujące wskazania:

¹ Boyle P, Authier P, Bartelink H, Zatoński W i wsp. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Annals of Oncology* 2003; 14: 973–1005.

² Quinn MJ, d'Onofrio A, Moller B i wsp. Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1148–1152.

³ Środowisko rozumiane jest w Europejskim Kodeksie Walki z Rakiem w najszerszym sensie tego słowa, mieście w sobie poza środowiskiem naturalnym szeroką gamę zachowań, warunków i praktyk zdrowotnych, społecznych, także w środowisku pracy, oraz kulturowych.

1. Nie pal tytoniu; jeśli palisz, zaprzestań palenia. Jeśli nie potrafisz zaprzestać palenia, nie pal w obecności niepalących.
2. Wystrzegaj się otyłości.
3. Codziennie zażywaj ruchu i uprawiaj ćwiczenia fizyczne.
4. Zwiększ ilość i różnorodność spożywanych każdego dnia warzyw i owoców; jedz co najmniej 5 porcji warzyw i owoców dziennie. Ogranicz spożycie tłuszczów zwierzęcych.
5. Jeśli pijesz alkohol, piwo, wino lub napoje wysokoprocentowe alkoholowe, pij go umiarkowanie; mężczyźni do 2 porcji (dawek) alkoholu (drinków)⁴ dziennie, kobiety jednej dawki.
6. Unikaj nadmiernego nasłonecznienia. Chroń zwłaszcza dzieci i młodzież. Mając skłonność do oparzeń słonecznych, stosuj przez całe życie środki zapobiegawcze w postaci substancji czynnych.
7. Stosuj się ściśle do przepisów mających na celu ochronę przed narażeniem na znane substancje rakotwórcze występujące w miejscu pracy i środowisku. Przestrzegaj zaleceń krajowych ośrodków ochrony radiologicznej.
Europejski Kodeks Walki z Rakiem zaleca również wdrożenie programów profilaktycznych za-

pobiegających rozwojowi nowotworów i zwiększających prawdopodobieństwo wyleczenia raka:

1. Kobiety od 25. roku życia powinny poddać się badaniom przesiewowym – diagnostyce raka szyjki macicy w ramach programów wczesnej diagnostyki zawierających procedury kontroli jakości zgodne z zaleceniami Unii Europejskiej.
2. Kobiety od 50. roku życia powinny poddawać się badaniu wczesnej diagnostyki raka sutka w ramach programów zawierających procedury kontroli jakości zgodne z zaleceniami Unii Europejskiej.
3. Mężczyźni i kobiety od 50. roku życia powinny poddawać się badaniu przesiewowemu na obecność raka okrężnicy w ramach programów wczesnej diagnostyki zawierających procedury kontroli jakości.
4. Uczestnictwo w programach szczepień przeciwko zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typ B.

Europejski Kodeks Walki z Rakiem jest oficjalnie przyjętym i funkcjonującym programem ochrony zdrowia publicznego krajów Unii Europejskiej. Akcesja Polski z Unią Europejską wiąże się z przyjęciem i upowszechnieniem zaleceń programu zdrowia publicznego Unii, w tym Kodeksu Walki z Rakiem.

⁴ Porcja alkoholu (dawka) to (odpowiednik około 10 g etanolu): mały kieliszek wódki (ok. 30 ml), lampka wina (ok. 80 ml), szklanka piwa (ok. 0,3 l).

Metody diagnostyczne, terapeutyczne i rehabilitacyjne stosowane w programach leczenia substytucyjnego osób uzależnionych od opioidów w Polsce

Methods of diagnosis, treatment and rehabilitation in substitutive treatment programs to opioids addicted persons

BEATA KARAKIEWICZ¹, TADEUSZ KOZIELEC², BOŻENA ZUBCZEWSKA-ŚLÓŚAREK³

¹ Z Samodzielnej Pracowni Pielęgniarstwa Rodzinnego Katedry Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Beata Karakiewicz

² Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. Tadeusz Kozielec

³ Z Centrum Psychiatrycznego SPS ZOZ „Zdroje” w Szczecinie

Kierownik programu: lek. psych. Bożena Zubczewska-Ślósarek

Streszczenie Leczenie osób uzależnionych, szczególnie politoksykomanów, jest w Polsce poważnym problemem. Osoby przyjmujące narkotyki drogą dożylną stanowią rezerwuwar wirusów hepatotropowych oraz wirusów HIV. Jednym z założeń Krajowego Programu Przeciwdziałania Narkomanii jest stworzenie całościowej strategii obejmującej między innymi zmniejszenie rozmiarów szkód zdrowotnych (Harm Reduction) spowodowanych używaniem środków odurzających i substancji psychoaktywnych przez doskonalenie programów edukacyjnych, wymiany igieł i strzykawek oraz leczenia substytucyjnego. Od 1997 r. leczenie substytucyjne metadonem jest prawnie uznaną formą leczenia uzależnienia opiatowego. W 2004 r. w Polsce funkcjonuje 10 programów leczenia substytucyjnego uzależnień opiatowych metadonem. Opieką w programach metadonowych objętych jest około 700 osób. Jeden z programów leczenia substytucyjnego metadonem realizowany jest w Szczecinie od 1998 r. Główne cele programu metadonowego to: zminimalizowanie skutków zdrowotnych i społecznych narkomanii dożylniej, zatrzymanie i stopniowe zmniejszanie trendu rozwoju narkomanii opiatowej w Szczecinie i okolicznych powiatach; ograniczenie produkcji i handlu heroiną dożylną; zmniejszenie liczby zakażeń wirusem HIV i wirusami hepatotropowymi w środowisku narkomanów dożylnych i ich partnerów seksualnych; umożliwienie lepszego zdrowotnego i społecznego funkcjonowania pacjentów uzależnionych od wielu lat, w stosunku do których zawiodły inne metody leczenia; poprawa funkcjonowania rodziny, w której istnieje problem uzależnienia; umożliwienie nadzoru medycznego nad kobietą ciężarną uzależnioną od narkotyków oraz podniesienie jakości opieki nad noworodkiem; zmniejszenie liczby przestępstw typowych dla narkomanii; zmniejszenie nakładów finansowych na nieefektywne metody leczenia w stosunku do grupy pacjentów trwale uzależnionych z głęboką psychodegradacją; ochrona zdrowia publicznego.

Słowa kluczowe: narkomania, leczenie substytucyjne, rehabilitacja.

Summary Therapy in opiate dependent patients, especially in poly-toxic abusers, is a huge problem in Poland. Drug dependent individuals comprise the special reservoir of HIV and hepatotropic viruses. Majority of these activities in the field of rehabilitation of drug dependent individuals are provided by methadone program. At present ten methadone programs comprising approximately 700 patients are effective in Poland. Since 1998, eighty patients have been participating in substitution program in Szczecin. Participants of these programs are severe and chronic opiate-dependent individuals. Enrollment criteria were designed by supervisors of the individual programs. We designed the main goals to be achieved in methadone programs in Poland: reduction of health and social effects of intravenous drug abuse, i.e. gradual decrease in the trend of opiate drug abuse. The patients have an opportunity and full access to specialist medical care and professional therapeutic staff. The main goals of the methadone programs in Poland: reduction of health and social effects of intravenous drug abuse, reduction of production and distribution of Polish type of heroine called “kompot”, decrease of the level of HIV infection among chronic intravenous drug abuse and their sexual partners, promoting higher health and social status in chronic

opiate dependent individuals who abated other therapeutic methods, to provide high quality medical care in pregnant abuse woman and her child, reduction of the number of criminal accidents characteristic for chronic drug abuse, and protecting public health.

Key words: drug addiction, substitutive therapy, rehabilitation.

Nadużywanie środków uzależniających to jedno z poważniejszych zagrożeń społecznych, z jakim boryka się współczesna medycyna. Narkomania wywołuje negatywne skutki w całym społeczeństwie – powoduje ogromne straty. Narkoman, jeżeli nie podejmie leczenia, naraża się na przedwczesną śmierć. Pacjent musi wziąć pełną odpowiedzialność za własne leczenie, a terapia uzależnienia powinna być kompleksowa, czyli uwzględniać różne aspekty funkcjonowania człowieka.

Leczenie osób uzależnionych od środków psychoaktywnych jest dla medycyny jednym z trudniejszych zadań. Wynika to przede wszystkim z istoty samej choroby, trudności w jednoznacznym określeniu obrazu „wyzdrowienia” (zalecenia), a także konieczności zastosowania różnych procedur medycznych w niezwykle starannie określonych warunkach zewnętrznych. Trudność leczenia wynika również, a nawet przede wszystkim, z faktu, że postępy zależą od woli i chęci samego zainteresowanego, a proces leczenia wymaga czasu. Stosowanie najbardziej nowoczesnych procedur medycznych bez zadbania o środowisko terapeutyczne najczęściej skazane jest na niepowodzenie. U osoby uzależnionej obserwujemy zaburzenia kognitywne, somatyczne i psychiczne [1].

Leczeniem osób uzależnionych od narkotyków zajmują się przede wszystkim placówki stacjonarne, których jest w Polsce obecnie 48. Większość placówek leczniczych posiada ofertę dla dorosłych i tylko 12 ośrodków prowadzi leczenie i rehabilitację dzieci i młodzieży. Ośrodki stacjonarne posiadają programy terapeutyczne uczące nowych zachowań, nowych postaw, rozwijające zasoby intelektualne i duchowe oraz zmuszające do przyjmowania odpowiedzialności za siebie i innych. Wybór systemu, w jakim uzależniony poddawany jest terapii, uwzględnia wiele indywidualnych czynników, takich jak np.: uszkodzenia somatyczne i psychiczne, uwarunkowania rodzinne i środowiskowe, głębokość uzależnienia [2].

O ile medycyna tradycyjna posiada znakomite możliwości, by odtruc pacjenta i względnie zregenerować organizm po długim okresie zażywania środków uzależniających, o tyle nie jest rozwiązany problem pokonania silnego psychicznego przymusu wypicia alkoholu czy zażycia narkotyku [3]. Stosowane na całym świecie programy leczenia i terapii uwzględniają zarówno aspekt medyczny, jak i psychologiczny uzależnienia. Efek-

tywność programów leczenia i rehabilitacji osób uzależnionych jest przedmiotem wielu badań. Jedną z pierwszych osób, która odgrywa znaczącą rolę w diagnozie uzależnienia, jest lekarz pierwszego kontaktu czy lekarz rodzinny.

Lekarz rodzinny podejmuje wstępną decyzję w każdym problemie napotkanym w swojej praktyce. Powinien zapewnić ciągłość terapii u pacjentów z przewlekłymi i nawracającymi schorzeniami. Znajomość problemów swoich pacjentów poszerza możliwości gromadzenia informacji, a jednocześnie przyczynia się do zbudowania więzi z pacjentem opartej na zaufaniu, co może być wykorzystane w procesie leczenia. W swojej praktyce lekarz rodzinny współdziała z wieloma specjalistami medycznymi i pozamedycznymi. Współczesna medycyna rodzinna integruje nauki biologiczne, kliniczne i behawioralne z uwzględnieniem wieku pacjentów, płci i innych zmiennej obejmujących czynniki ryzyka wielu chorób. Lekarz rodzinny powinien być przygotowany profesjonalnie do pracy z problemami generowanymi przez uzależnienie, gdyż ich obecność i nasilenie są w naszym społeczeństwie bezsporne.

Rozpoznanie uzależnienia w zaawansowanym stanie choroby jest stosunkowo łatwe. Lekarze rodzinni powinni umieć rozpoznać problem w każdym stadium, poczynając od bezobjawowego, aż do zaawansowanego. Trudniejsze rozpoznawanie wcześniejszych stadiów ma ogromne znaczenie w profilaktyce, wczesnej interwencji, terapii rodzin i zapobieganiu szkodom, jakie powodują środki uzależniające.

W toku pracy z osobą uzależnioną lekarz rodzinny, który umożliwia pacjentowi wejście do systemu opieki i świadczeń zdrowotnych, dysponuje gamą środków i form oddziaływań stanowiących o jakości oferty i jej skuteczności.

Lekarz rodzinny może w swojej praktyce spotkać się z pacjentami prezentującymi szereg zaburzeń psychicznych. Do leczenia może zgłosić się pacjent z tzw. podwójną diagnozą. Pojęcie to jest heterogeniczne i trudne do zdefiniowania. Jedną z propozycji jest definicja przedstawiona przez Kathleen Sciacę (1996), która obejmuje:

1. Ciężką chorobę psychiczną i uzależnienie od substancji psychoaktywnej.
2. Uzależnienie od substancji i zaburzenie osobowości.
3. Uzależnienie od substancji, zaburzenie osobowości i zaburzenia psychotyczne spowodowane używaniem substancji.

4. Uzależnienie od substancji, chorobę psychiczną i zespoły organiczne w różnych kombinacjach [3].

W rehabilitacji tych pacjentów należy brać pod uwagę ich poziom funkcjonowania poznawczego. Przede wszystkim trzeba zadbać o to, aby oprócz oddziaływań czysto psychiatrycznych wprowadzić elementy terapii uzależnień. Powinno się stosować te zasady, które zostały sprawdzone w społecznościach terapeutycznych dla pacjentów uzależnionych i dostosować je do możliwości pacjentów z „podwójną diagnozą” [1].

W polskim systemie leczenia i rehabilitacji osób uzależnionych, oprócz punktów konsultacyjnych, poradni profilaktyki i terapii uzależnień, oddziałów detoksykacyjnych i nielicznych oddziałów dziennych, jest dobrze rozwinięty i bogaty w doświadczenia system opieki stacjonarnej krótko- i długoterminowej. Większość ośrodków stacjonarnej pomocy przyjęła w pracy metodę społeczności terapeutycznych (the therapeutic community). Koncepcja ta stworzona została przez amerykańskiego psychiatrę Maxwela Jonesa. Podkreśla ona, jako czynnik najistotniejszy w terapii, udział pacjentów, ich zaangażowanie i wpływ na podejmowane w oddziale decyzje. Przeciwstawia się tradycyjnej hospitalizacji, w której pacjent najczęściej czuł się zagubiony i samotny. Koncepcja społeczności terapeutycznych prowadzona jest w polskich ośrodkach opieki stacjonarnej od ponad 20 lat. W społecznościach terapeutycznych obowiązuje absolutna abstynencja od jakichkolwiek substancji psychoaktywnych i farmakologicznych (z wyjątkiem zalecanych przez lekarza na skutek choroby somatycznej). Jest to tzw. terapia „Drug Free”.

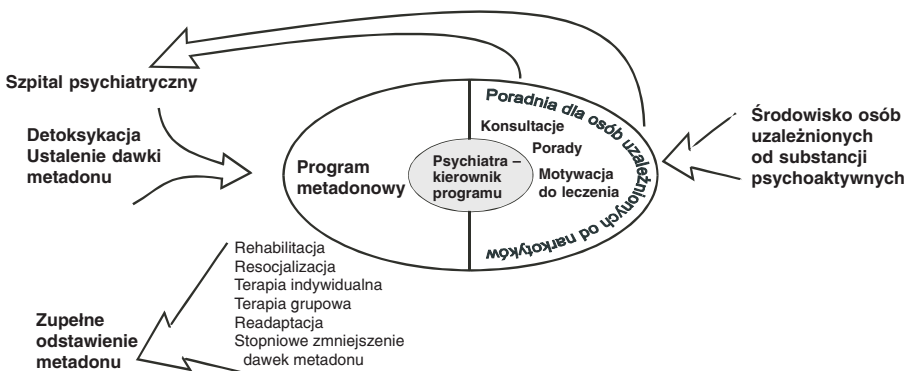
Jednym z założeń Krajowego Programu Przeciwdziałania Narkomanii jest stworzenie całościowej strategii obejmującej między innymi zmniejszenie rozmiarów szkód zdrowotnych (Harm Reduction) spowodowanych używaniem środków odurzających i substancji psychoaktywnych przez doskonalenie programów edukacyjnych, wymiany igieł i strzykawek oraz leczenia substytucyjnego [4].

Leczenie substytucyjne stosowane jest w USA począwszy od lat sześćdziesiątych. W Polsce metadon zastosowano po raz pierwszy w 1992 r. w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. W 1993 r. metadon został wprowadzony do pionu lecznictwa zakaźnego (HIV/AIDS). W krajach zachodnich programowe leczenie metadonem zbiegło się z epidemicznym zakażeniem się wirusem HIV przez dożylnych narkomanów. Od 1997 r. leczenie substytucyjne metadonem jest prawnie uznaną formą leczenia uzależnienia opiatowego. W 2004 r. w Polsce funkcjonuje 10 programów leczenia substytucyjnego uzależnień opiatowych metadonem. Opieką w programach metadonowych objętych jest około 700 osób. Jeden z programów leczenia substytucyjnego metadonem realizowany jest w Szczecinie od 1998 r.

Z założenia program metadonowy kierowany jest do tych opiatowców, którzy mają już za sobą kilka prób leczenia w ośrodkach rehabilitacyjnych, a często dodatkowo tyle prób wychodzenia z nałogu przez detoksykację sposobem domowym lub w oddziałach szpitalnych. Są to osoby silnie uzależnione z głęboką psychodegradacją i w większości z doświadczeniem politoksykomanii.

Przeciwnicy stosowania metadonu w rehabilitacji narkomanów nie uznają tej metody jako metody leczenia i twierdzą, że jest to zastępowanie jednego uzależnienia drugim. Podkreślają, że podawanie metadonu jest działaniem szkodliwym dla samego pacjenta, ponieważ uniemożliwia mu podjęcie decyzji o leczeniu i zerwaniu z nałogiem. Problemy związane z fizycznym uzależnieniem są mniej istotne od problemów natury psychologicznej, a podawanie metadonu jako środka zastępczego nie daje poczucia wewnętrznej kontroli i utwierdza narkomana w postawie wyuczonej bezradności [4–6].

Zwolennicy programów metadonowych uznają je za instrument prowadzący do umożliwienia powrotu do życia osobom, które nie są zdolne do podjęcia innych sposobów leczenia. Metadon jest dla nich ostatnim i jedynym sposobem, a zatem pierwszym krokiem na drodze do wyjścia z nałogu. Podkreśla się również inne: profilak-



Ryc. 1. Schemat struktury programu metadonowego w Szczecinie – oprac. własne

Tabela 1. Argumenty przeciw i za programem metadonowym (według Wodowskiego [9])

| Argumenty za udostępnieniem uzależnionym korzystania z substytucji lekowej | Argumenty przeciwko podawaniu leków substytucyjnych |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Poprawa zdrowia fizycznego i psychicznego uzależnionych 2. Stabilizacja życia rodzinnego 3. Możliwość podjęcia aktywności zawodowej 4. Redukcja nielegalnego handlu narkotykami 5. Ograniczenie epidemii chorób zakaźnych związanych z iniekcyjną drogą przyjmowania narkotyku 6. Zmniejszenie liczby zgonów związanych z przedawkowaniem heroiny | <ol style="list-style-type: none"> 1. Podtrzymanie i pogłębienie uzależnienia 2. Przenikanie legalnie wydawanych narkotyków na „czarny rynek” 3. Społeczna akceptacja uzależnienia 4. Niedogodność w zdobywaniu narkotyków może wpłynąć na rezygnację z uzależnienia 5. Początek drogi do legalizacji narkotyków, co spowoduje ogólny, niekontrolowany dostęp do wszelkich substancji |

tyczne, medyczne, społeczne i badawcze korzyści ze stosowania metadonu, np. ograniczenie dokażania się zmutowanymi wirusami innych narkomanów, przedłużenie okresu bezobjawowego u seropozytywnych narkomanów, zmiana funkcjonowania społecznego, umożliwienie oceny wpływu toksycznego „kompotu” na szybkość rozwijania się objawów AIDS [7, 8].

Główne cele szczecińskiego programu metadonowego:

- Zminimalizowanie skutków zdrowotnych i społecznych narkomanii dożylniej, zatrzymanie i stopniowe zmniejszanie trendu rozwoju narkomanii opiatowej w Szczecinie i okolicznych powiatach.
- Ograniczenie produkcji i handlu heroiną dożylną.
- Zmniejszenie liczby zakażeń wirusem HIV i wirusami hepatotropowymi w środowisku narkomanów dożylnych i ich partnerów seksualnych.
- Umożliwienie lepszego zdrowotnego i społecznego funkcjonowania pacjentów uzależnionych od wielu lat, w stosunku do których zawiodły inne metody leczenia.
- Poprawa funkcjonowania rodziny, w której istnieje problem uzależnienia.
- Umożliwienie nadzoru medycznego nad kobietą ciężarną uzależnioną od narkotyków oraz podniesienie jakości opieki nad noworodkiem.
- Zmniejszenie liczby przestępstw typowych dla narkomanii.
- Zmniejszenie nakładów finansowych na nieefektywne metody leczenia w stosunku do grupy pacjentów trwale uzależnionych z głęboką psychodegradacją.
- Ochrona zdrowia publicznego.

Osoby przyjmowane do udziału w programie leczenia substytucyjnego muszą spełniać kryteria naboru, co ma wykluczyć przyjmowanie osób,

które nie są uzależnione od opiatów lub co do których istnieje przesłanka, że uzależnienie to można wyleczyć innymi metodami skierowanymi na uzyskanie abstynencji.

U osób uzależnionych od opioidów występuje wiele problemów zdrowotnych. Problemy te są ściśle zależne od drogi podawania narkotyków. Dożylnie przyjmowanie środków odurzających sprzyja przenoszeniu zakażeń w związku z wielokrotnym używaniem igieł i strzykawek. Jest to bardzo istotne, zwłaszcza w epidemiologii chorób zakaźnych.

Od sześciu lat w szczecińskim programie metadonowym prowadzona jest rehabilitacja pacjentów mająca na celu osiągnięcie zmiany zachowań pacjentów leczonych dotychczas bez efektu innymi metodami skierowanymi na uzyskanie trwałej abstynencji. Jest to model postępowania z pacjentem uzależnionym stworzony przez terapeutów Centrum Psychiatrycznego w Szczecinie, realizowany jako autorski program socjoterapii i readaptacji społecznej.

Dla każdego uczestnika programu indywidualnie dostosowane jest postępowanie. Zależy ono od różnych czynników osobowościowych i środowiskowych. U pacjentów tych najważniejsze jest wyeliminowanie zachowań patologicznych, zwłaszcza kryminogennych, kontrola abstynencji od innych środków narkotycznych, zapobieganie prostytucji wśród kobiet, podjęcie próby zmiany funkcjonowania i poprawa warunków psychospołecznych.

Program realizowany jest równoległe z farmakologiczną substytucją, jaką jest podawanie metadonu pacjentom. Proces rehabilitacji podzielić można na etapy, które w efekcie prowadzonych oddziaływań terapeutycznych doprowadzą do trwałej abstynencji i zaadoptowania się do warunków życia w środowisku rodzinnym. Założenie utrzymania pacjentów, uczestników programu metadonowego, w abstynencji pozwala im na

uporządkowanie życia rodzinnego i zawodowego. Niektórzy pacjenci po wielu latach przerwy podejmują pracę zarobkową, odnawiają kontakty rodzinne, a nawet zakładają nowe rodziny.

Program metadonowy, aby mógł być skuteczny, zakłada kompleksową opiekę medyczną, psychologiczną i środowiskową dla osób uzależnionych i ich rodzin lub osób im najbliższych. Nie może ograniczać się jedynie do podawania wyznaczonej dawki metadonu. Ważne zatem jest prowadzenie tzw. działań okołometadonowych,

tj. wszechstronnego wsparcia, edukacji, terapii indywidualnych i grupowych ukierunkowanych na stabilizację życiową oraz umożliwiających samodzielną egzystencję. Większość psychiatrów w Polsce uważa, że substytucyjna terapia zastępcza jest jedną ze współczesnych metod leczenia i rehabilitacji uzależnienia od opiatów. Pacjenci zakwalifikowani do tego typu terapii mają szansę na dokonanie zmian w swoim życiu, które dotychczas w całości podporządkowane było narkotykom.

Piśmiennictwo

1. Horban A. *Schorzenia somatyczne związane z narkomanią*. [w:] VIII Europejska Konferencja „Rehabilitacja i Polityka Przeciwdziałania Narkomanii”. Warszawa, 5–8 września 2001.
2. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 1997.
3. Baran-Furga H, Steinbarth-Chmielewska K. *Uzależnienia, obraz kliniczny i leczenie*. Warszawa: PZWL; 1999.
4. Brienza RS, Stein MD, Chen M i wsp. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 331–337.
5. Chmielewska K, Baran-Furga H, Habrat B. Leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego. *Post Nauk Med* 1999; 3: 14–19.
6. Krajowy program przeciwdziałania narkomanii 1999–2001.
7. Karakiewicz B, Kozielec T, Zubczewska-Ślósarek B. *Methods of application and effectiveness of methadone substitution treatment programs in Poland between 1992–2001*. 13-th International Conference on the Reduction of Drug Related Harm. Lubljana, Słowenia; 2002: 34.
8. Kamenczak A, Chrostek-Maj J, Kroch S i wsp. Wstępna ocena programu metadonowego w Krakowie. *Przegl Lek* 2000; 57: 525.
9. Karakiewicz B, Kozielec T, Zubczewska-Ślósarek B. *Reduction of drug related harm in opiate-dependent patients participating in the substitution therapy*. 12-th International Conference on the Reduction of Drug Related Harm, New Delhi April 1–5.2001.

Adres I Autorki:

Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Rodzinnego
Pomorska Akademia Medyczna
ul. Podgórna 22/23
70-205 Szczecin

Nowoczesna terapia zespołu zależności alkoholowej: doświadczenia europejskie

Clinical treatment of alcoholism: the european experience

JERZY SAMOCHOWIEC¹, AGNIESZKA SAMOCHOWIEC², BARTOSZ WOJCIECHOWSKI²,
GEORG ARENTOWICZ³

¹ Z Katedry i Kliniki Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. Jerzy Samochowiec

² Z MSKP Uniwersytetu Szczecińskiego

³ Z AZIP, Kolonia, Niemcy

Streszczenie W ostatniej dekadzie obserwuje się znaczny postęp w rozwoju grupy leków przeznaczonych do leczenia uzależnienia od alkoholu. Dzieje się tak, ponieważ leki mogą poprawić skuteczność psychoterapii, natomiast osoby z innymi schorzeniami psychiatrycznymi lub biologiczną predyspozycją do rozwoju uzależnienia mogą odnieść korzyść terapeutyczną wynikającą z leczenia celowanego na chorobę towarzyszącą. Do leków tych zaliczamy: akamprosat, naltrekson, ondansteron, a także ich kombinację, np. ondansteron z naltreksonem lub naltrekson z akamprosatem. W Europie Zachodniej leki te są w powszechnym użyciu. Badana jest intensywnie rola kwasu walproinowego w leczeniu powikłań zespołu zależności alkoholowej (ZZA). Taka terapia prawie podwaja liczbę osób utrzymujących abstynencję, lecz wciąż ponad 50% chorych wraca do nałogu. U tych pacjentów obserwuje się także znacznie wyższą śmiertelność. W pracy omówione będzie zastosowanie leków z uwzględnieniem ich skuteczności w określonych podtypach alkoholizmu. Omówione będą nowe perspektywy farmakoterapii zespołu zależności alkoholowej i zespołów abstynencyjnych w zależności od typów alkoholizmu według klasyfikacji Lescha.

Słowa kluczowe: zespół zależności alkoholowej, typologia alkoholizmu, farmakoterapia, psychoterapia ZZA.

Summary The last decade has seen an impressive increase in the development of medications for the treatment of alcohol dependence. This is because medications may augment the therapeutic response to psychotherapy, and individuals with particular psychiatric and biological predisposition to alcoholism may best be aided by specific medications, targeted toward these underlying disturbances. Notably, these medications have included acamprostate, naltrexone, ondansetron, and combinations, eg, ondansetron and naltrexone, or naltrexone and acamprostate. In Europe, most of these medications are in general use. The role of valproic acid in treatment of alcoholism is being investigated. It is established that medical therapy nearly doubled the rate of sobriety, but still more than 50% of patients relapse. Those patients also have a significantly increased mortality rate. In this paper, the use of medications including their application for treating various subtypes of alcohol dependence will be discussed.

Key words: alcohol dependence, alcoholism typology, pharmacotherapy, psychotherapy of alcoholism.

Wstęp

Leczenie uzależnienia od alkoholu jest zróżnicowane ze względu na poglądy, normy i zwyczaje kulturowe przyjęte w poszczególnych krajach. Czynnikiem wpływającym na uzależnienie są cechy konstytucjonalne oraz proces socjalizacji. Przyjmuje się istnienie różnorodnych sposobów spożywania alkoholu i zachowań z nimi związanych w następujących regionach: Europy Północnej i USA; Hiszpanii i Włoszech; Francji,

Szwajcarii, Austrii oraz krajach Europy Wschodniej.

W związku z powyższym wyróżnia się czynniki wpływające na sposób leczenia i prowadzenia badań. Brane są pod uwagę czynniki społeczne i kulturowe, np.: nawyki, społeczna akceptacja picia alkoholu, zamożność społeczeństwa, religia. Leczenie alkoholizmu bywa kwestią sporną między: psychiatrami, psychologami, internistami, lekarzami rodzinnymi, nauczycielami czy instytucjami, jak: opieka społeczna, kościół. Spo-

strzeżenie alkoholizmu jako choroby bądź jako stylu zachowania determinuje charakter interwencji. Jest to związane również z tym, w czyjej gestii pozostaje finansowanie leczenia (ubezpieczenie prywatne lub społeczne) i jakie formy obejmuje (detoksykacje, długotrwałe leczenie psychiatryczne, psychoterapia). Czynnikiem wpływającym na leczenie alkoholizmu jest poziom edukacji terapeuty.

Oferta leczenia zespołu zależności alkoholowej (ZZA) w większości krajów jest jednorodna, nie uwzględnia opcji indywidualnego podejścia do pacjenta (Hester RK, Miller WR, 1986; Johnson B, 2003).

Terapia zespołu zależności alkoholowej

Podjęciem się leczenia alkoholizmu, trzeba odpowiedzieć na pytanie, jakim obszarem choroby będziemy się zajmować? Nadużywanie, uzależnienie, zaburzenia osobowości, powikłania i choroby somatyczne wymagają zastosowania adekwatnych środków. W procesie diagnostyki ZZA przyjmuje się obowiązujące kryteria w oparciu o klasyfikację ICD-10 lub DSM-IV. Ustalenie najważniejszych celów leczenia (czy ma to być całkowita abstynencja, redukcja ilości i czasu picia, czy tylko tzw. *survival* pacjenta) optymalizuje proces terapeutyczny. Wyznaczając te cele, należy uwzględnić postawę i motywację pacjenta oraz zakres możliwości prowadzenia leczenia (leczenie stacjonarne vs. ambulatoryjne, psychoterapia vs. farmakoterapia, grupy AA).

Diagnoza nadużywania alkoholu (używania szkodliwego) nie wiąże się istotnie z innymi rozpoznaniami psychiatrycznymi i psychologicznymi (Bijl RV i wsp., 1997), ma małą stabilność, rzadko rozwija się uzależnienie (Schuckit MA i wsp., 2001) i jest podatna na wpływy kulturowe (Hasin DS i wsp., 1997). Jest to pewien typ zachowania ryzykownego i istnieją poważne wątpliwości co do rzetelności tego rozpoznania (De Bruijn H, 2003). Biorąc pod uwagę powyższe, nie można obecnie zalecić konkretnego typu leczenia u chorych z tym rozpoznaniem.

Diagnoza uzależnienia od alkoholu postawiona na podstawie DSM-IV i ICD-10 jest oparta na danych empirycznych (Hasin DS i wsp., 1997).

Uzależnienie od alkoholu jest postrzegane jako choroba OUN o dużym prawdopodobieństwie przewlekłego przebiegu i nawrotów. Heterogeniczność choroby obecnie nie budzi wątpliwości.

Symptomatologia alkoholizmu w oparciu o klasyfikację determinuje podjęcie interwencji w zależności od okresu intoksykacji i tym samym postawionych celów terapeutycznych. Przewlekły alkoholizm wiąże się z długotrwałą intoksykacją, koncentracją na leczeniu powikłań (zespół absty-

nencyjny) i chorób towarzyszących (chorób wątroby, OUN), czego efektem jest ograniczanie celów terapeutycznych. Wybór celu terapeutycznego: leczenia głodu alkoholowego (zachowań z tym związanych), lęku, depresji, zaburzeń snu, picia nawykowego itp., jest uzasadnione obrazem klinicznym choroby, czasem trwania ciągu opilczego, powikłaniami somatycznymi (Lesch OM i wsp., 1993).

Badania nad zespołem zależności alkoholowej

W badaniach nad uzależnieniem od alkoholu istnieje heterogeniczność czynników związanych już z wyborem instrumentów przesiewowych oraz kryteriów diagnostycznych uzależnienia (ICD-10 i DSM-IV). Istotny jest wybór badanego wymiaru uzależnienia od alkoholu, np.: zaburzenia zachowania związane z uzależnieniem, markery biologiczne (badanie moczu, krwi), problemy psychiatryczne związane z uzależnieniem, środowisko społeczne, gotowość do zmian, głód alkoholowy, jakość życia, zdrowie fizyczne. Uwzględniany jest zawsze cały proces. Na naturalny przebieg choroby mają wpływ czynniki: osobowość, choroby towarzyszące, ciężkość i głębokość uzależnienia, zaburzenia funkcji poznawczych, płeć, gotowość do zmian, społeczne wsparcie, typologia uzależnienia (Pelc I, 1993).

W badaniach natężenia lęku a uzależnienia od alkoholu i osobowością istotnymi cechami predykcyjnymi nawrotów okazały się w Inwentarzu Temperamentu i Charakteru (TCI) Cloningera: Unikanie Przykrości (Harm Avoidance), Poszukiwanie Nowości (Novelty Seeking – NS) i lękowość mierzona kwestionariuszem STAI Spielbergera (Hornowska E i wsp., 2003). U kobiet z niższymi wartościami HA a wyższym natężeniem lęku występowało wyższe prawdopodobieństwo nawrotu. U mężczyzn wyższe wartości w skali NS i większa lękowość mierzona STAI predysponowało istotnie do nawrotu (Willinger U i wsp., 2002).

Typologie uzależnienia od alkoholu

Obecnie badania nad uzależnieniem od alkoholu opierają się na typologiach: pierwotny i wtórny alkoholizm (Schuckit, typ 1 i 2 (Cloninger), klasyfikacja psychopatologiczna (Rounsville), długoletni przebieg (Lesch), diagnoza objawowa (Scholz), typologia zachowań alkoholowych (Pelc), Alcoholites – Alcoholosis – Somaalcoholosis (Fouquet), 10-czynnikowa klasyfikacja statystyczna (Tarter), typ A i B (Babor) (Lesch OM i wsp., 1988).

Na potrzeby niniejszej pracy wykorzystano typologię alkoholizmu według Lescha. Na podstawie badań, Lesch (Lesch OM i wsp., 1988) wyróżnił cztery typy.

Typ I związany jest z ciężkimi objawami abstynencyjnymi (drżenie, objawy wegetatywne, tachykardia, skoki ciśnienia tętniczego krwi), epizodami drgawek tylko w czasie zespołu abstynencyjnego, nasilonym głodem alkoholu. Alkohol używany jest jako środek zapobiegający objawom abstynencyjnym.

Typ II obejmuje osoby, u których występuje niewielkie nasilenie objawów abstynencyjnych (napięcie), brak jest drgawek alkoholowych, chorób towarzyszących oraz nie stwierdza się tendencji samobójczych. Charakterystyczne są stany lęku, natomiast alkohol używany jest jako środek anksjolityczny.

Typ III charakteryzuje osoby, u których zdiagnozowano psychiatryczne choroby towarzyszące: „dużą depresję”, zaburzenia snu, nasilone tendencje samobójcze niezależne od intoksykacji i zespołu abstynencyjnego. Alkohol używany jest jako środek przeciwdepresyjny.

Typ IV wiąże się z czynnikami wpływającymi na rozwój we wczesnym dzieciństwie, takimi jak: uszkodzenia okołoporodowe, choroby OUN poniżej 14 roku życia, urazy głowy poniżej 14 roku życia, zaburzenia zachowania w dzieciństwie (obgryzanie paznokci lub/i moczenie nocne), padaczka (niezależnie od alkoholu), polineuropatia (nasilone ogniskowe objawy neurologiczne), ciężkie zaburzenie funkcji poznawczych.

Lesch dokonał walidacji typologii, analizując komponenty: neurofizjologiczną, biologiczną i całościową (Lesch OM i wsp., 1988; Sperling W i wsp., 2000; Lesch OM i wsp., 1991).

Badania nad skutecznością farmakoterapii w ZZA a typologia Lescha

Przeprowadzono badania podwójnej ślepej próby kontrolowanej placebo u pacjentów z alkoholizmem według typologii Lescha z zastosowaniem następujących leków: akamprosatu, naltrexonu, flupentysolu, neramexanu, ritanseryny, milnacipamu, kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB), antagonisty receptora CB-1 (Actol), disulfiramu (Wiesbeck GA i wsp., 2001; Walter H i wsp., 2001).

W 6-miesięcznym badaniu pacjentów uzależnionych od alkoholu (n = 122) podawano iniekcje co 2 tygodnie: Flupentysolu Decanoat 10 mg vs. placebo. Wyniki ujawniły znamienne istotną zależność między leczeniem flupentysolem a krótszym okresem abstynencji (mniejsza ilość dni abstynencji do pierwszego nawrotu), w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Uwzględniając typologię Lescha, najszybsze nawroty obserwowano po podaniu flupentysolu w I i III typie, podczas gdy nie stwierdzono istotnych staty-

stycznie różnic w typach II i IV (Wiesbeck GA i wsp., 2001; Walter H i wsp., 2001).

W badaniach nad akamprosatem wykazano rozbieżności pomiędzy wynikami w ośrodkach austriackim i brytyjskim. Wiedeńskie doniesienia z badań podają wyższą skuteczność akamprosatu w porównaniu z placebo, podczas gdy w ośrodkach w Edynburgu i Londynie nie zauważono takiej zależności. Po przeanalizowaniu danych ze wspomnianych ośrodków, uwzględniając typologię Lescha, okazało się, że w ośrodku austriackim przeważali pacjenci I i II typu, u których akamprosatu wykazał skuteczność w porównaniu z placebo. W brytyjskim ośrodku dominowali pacjenci typu IV, u których nie wykazano działania leku w porównaniu z placebo (Lesch OM, Walter H, 1996; Lesch OM i wsp., 2001).

Porównanie terapii skojarzonej naltreksonem i akamprosatem w prewencji nawrotów alkoholizmu (n = 160) wykazało najwyższą skuteczność w stosunku do placebo lub terapii naltreksonem bądź akamprosatem. W typie I typologii Lescha efektywniejsza była terapia skojarzona naltreksonem i akamprosatem oraz samodzielne stosowanie akamprosatu. Terapia skojarzona naltreksonem i akamprosatem najwyższą skuteczność uzyskała w typie II. Dla typu III i IV najskuteczniejszy okazał się naltrekson (Kiefer F i wsp., 2003).

Analizując wyniki badań nad skutecznością leków w zależności od typów według Lescha, można zinterpretować w oparciu o mechanizm działania leków. Naltrekson blokując receptor μ -opioიდowy, zmniejsza działanie środka psychoaktywnego, przez co wstrzymuje mechanizm układu nagrody. Działając antyhedonistycznie jest terapeutyczny dla osób uzależnionych typu III i IV oraz istotnie wspomagający w leczeniu osób typu I i II. Akamprosatu stabilizuje komórki OUN, wpływając na przewodnictwo glutaminergiczne, zmienia konsumpcję alkoholu przez zmniejszenie wrażliwości na bodźce alkoholowe, redukuje nadwrażliwość neuronalną w alkoholowym zespole abstynencyjnym oraz modeluje intensywność głodu alkoholowego, zmniejszając ryzyko nawrotu. Jest on szczególnie skuteczny w leczeniu osób uzależnionych typu I oraz skojarzony z naltreksonem w terapii osób typu I i II (Sass H i wsp., 1996; Whitworth AB i wsp., 1996).

Podsumowując badania porównawcze nad skutecznością naltreksonu i akamprosatu, można stwierdzić istnienie dowodów na skuteczność leczenia naltreksonem (Volpicelli JR i wsp., 1992; O'Malley SS i wsp., 1992;) i akamprosatem (Pelc I, 1997; Sass H i wsp., 1996; Whitworth AB i wsp., 1996). Niemniej jednak istnieją doniesienia o braku klinicznej skuteczności naltreksonu i akamprosatu (Gastpar M i wsp., 2002; Krystal JH i wsp., 2001).

Badania dotyczące skuteczności zastosowania disulfiramu w zapobieganiu nawrotom okazały

się niejednoznaczne. W metaanalizie danych z badań przeprowadzonych w latach 1957–2001 w 27 ośrodkach uzyskano wyniki od jednoznacznie pozytywne, po całkowicie negatywne (Hester RK, Miller WR, 2003).

Badania farmakologiczne dostarczyły empirycznych dowodów użyteczności typologii Lescha opartej na założeniach teoretycznych i obserwacjach klinicznych.

Badania nad skutecznością psychoterapii w ZZA

Wyniki badań nad oceną skuteczności terapii poznawczej i skoncentrowanej na kliencie w prewencji nawrotów są rozbieżne. Analiza prac powstałych w 10 ośrodkach w latach 1978–1992 pod względem oceny założeń metodologicznych i skuteczności klinicznej wskazuje na konieczność zindywidualizowania form terapii i oceny jej skuteczności w zależności od typu alkoholizmu (Hester RK, Miller WR, 2003).

Indywidualizacja współczesnego leczenia ZZA z wykorzystaniem typologii Lescha

Stosowanie typologii alkoholizmu w leczeniu jest czymś pośrednim pomiędzy uogólnionym a zindywidualizowanym podejściem do pacjentów z ZZA.

W związku z powyższym leczenie alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA) uwzględniające typologię Lescha polega na dostosowaniu leczenia do typu alkoholizmu. W typie I alkohol używany jest jako środek zapobiegający objawom abstynencyjnym, wskazane jest stosowanie benzodiazepin. Typ II charakteryzują stany lękowe, a alkohol używany jest jako środek anksjolityczny. Zaleca się Tiaprid, zaś przeciwwskazane są benzodiazepiny i GHB. Alkohol używany jest jako środek przeciwdepresyjny przez osoby typu III, wskazana terapia GHB. W typie IV stosuje się GHB lub/i karbamazepinę (Hertling I i wsp., 2001).

Prewencja nawrotów uwzględniająca typologię Lescha obejmuje strategię leczenia charakterystyczne dla typu: typ I: akamprosat, disulfiram (przeciwwskazane antagoniści DA); typ II: akamprosat (przeciwwskazane: benzodiazepiny, GHB, klometiazol, meprobamat); typ III: leki antydepresyjne, np. SSRI, normotymiczne (kwas walproinowy), GHB, naltrekson (przeciwwskazane antagoniści DA); typ IV: naltrekson, leki nootropowe, GHB, atypowe neuroleptyki (Hertling I i wsp., 2001).

Istotnym wskazaniem w prewencji nawrotów jest równoległe stosowanie psychoterapii lub

uczestnictwo w grupach samopomocy. W typie I skuteczna jest psychoterapia wspierająca, grupy samopomocy skupione na tematyce picia, np. AA. Typ II wymaga psychoterapii ukierunkowanej na wzmocnienie ego, udziału w warsztatach tematycznie niekoniecznie związanych z pićciem, skoncentrowanych na przeżywaniu emocji. Dla osób typu III wskazana jest psychoterapia nastawiona na uzyskanie wglądu w emocje, główny cel nie ogniskuje się na pićciu. Ważne jest, aby psychoterapia nie była rozpoczynana zbyt wcześnie, z uwagi na stan psychiczny pacjenta. Dla typu IV preferowana jest psychoterapia wspierająca, nieorientowana psychoanalitycznie. Zadaniem treningu umiejętności społecznych jest zapobieganie nawrotom. Grupy samopomocy są wysoce skuteczne dla tego typu (Hertling I i wsp., 2001).

Podsumowanie

Alkohol, będąc czynnikiem toksycznym, prowadzi do neurodegeneracji, powodując zmiany neuroadaptacyjne. Modele przedkliniczne ujawniły utratę neuronów piramidowych oraz zwiększoną utratę neuronów w zespole abstynencyjnym. W modelach klinicznych wykazano podwyższone markery stresu oksydacyjnego w płynie mózgowo-rdzeniowym i zmniejszoną objętość substancji szarej i białej.

Badania potwierdzają, że powtarzające się epizody AZA najbardziej wpływają na neurodegenerację. Leki normotymiczne stosowane w leczeniu AZA działają antyapoptycznie i antytoksycznie, modyfikując mechanizmy neuroprotektoryjne (Longo LP i wsp., 2002). Stabilizatory nastroju, tj. kwas walproinowy, korzystnie wpływają na zaburzenia mieszane w chorobie afektywnej dwubiegunowej i ZZA, leczą objawowo, mają efekt neuroprotektoryjny (Brady KT i wsp., 2002).

Czynniki wiążące się istotnie ze złą prognozą terapii to: brak satysfakcji z programu terapeutycznego, niska samoocena, subiektywne poczucie braku problemu alkoholowego, neurotyczne cechy osobowości.

Zwracając szczególną uwagę na „porażki terapeutyczne” u pacjentów z nawrotami i porzucających leczenie, terapeuci mogą zapobiec przedwczesnemu wypadnięciu z programu, mając na uwadze istniejące prawidłowości: „wpadka” stanowi sygnał potencjalnego nawrotu, pojedyncze nawroty mogą oznaczać powtarzające się pełne nawroty, pojawiają się przewidywalne nawroty, ale też bez uchwytnych rytmów, ryzyko nawrotów może być związane z „wyzwalaczami”, jak i być z nimi nie powiązane.

Niniejsza praca nie ma na celu wywołania rewolucji w leczeniu odwykowym, ale nadzieją autorów jest, że pozytywnie przyczyni się do rozumienia indywidualnego podejścia w leczeniu ZZA (Lesch OM, 2003).

Piśmiennictwo

1. Hester RK, Miller WR. Inpatient alcoholism treatment. Who benefits? *Am Psychol* 1986; 41: 794–805.
2. Johnson B, Ruiz P, Galanter M. *Handbook of Clinical Alcoholism Treatment*. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia; 2003.
3. Bijl RV, van Zessen G, Ravelli A i wsp. Psychiatric morbidity among adults in The Netherlands: the NEMESIS-Study. I. Objectives, design and methods. Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1997; 141: 2248–2252.
4. Schuckit MA, Smith TL, Danko GP i wsp. Five-year clinical course associated with DSM-IV alcohol abuse or dependence in a large group of men and women. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1084–1090.
5. Hasin DS, Van Rossem R, McCloud S i wsp. Differentiating DSM-IV alcohol dependence and abuse by course: community heavy drinkers. *J Subst Abuse* 1997; 9: 127–135.
6. de Bruijn H, Korzec A, van den Brink W. The discriminant validity of alcohol use disorder in well-functioning men with hazardous alcohol use. *Eur Addict Res* 2003; 9: 182–187.
7. Lesch OM, Ades J, Badawy A i wsp. Alcohol dependence – classificatory considerations. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993; 2: 127–131.
8. Pelc I. The Plinius Major Society. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993; 2: 119–120.
9. Hornowska E, Hauser J, Samochowiec J i wsp. *Temperamentalne uwarunkowania zachowania*. Bogucki Wyd. Nauk. Poznań; 2003.
10. Willinger U, Lenzinger E, Hornik K i wsp. European fluvoxamine in alcoholism study group. Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 609–612.
11. Lesch OM, Dietzel M, Musalek M i wsp. The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types. *Forensic Sci Int* 1988; 36: 121–138.
12. Sperling W, Frank H, Martus P i wsp. The concept of abnormal hemispheric organization in addiction research. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 394–399.
13. Lesch OM i wsp. *Alcoholism – A molecular perspective*. Wyd. Palmer; 1991.
14. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM i wsp. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 329–334.
15. Walter H, Ramskogler K, Semler B i wsp. Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and in clinical trials. *J Biomed Sci* 2001; 8: 83–88.
16. Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol Suppl* 1996; 1: 63–67.
17. Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K i wsp. The European acamprosate trials: conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci* 2001; 8: 89–95.
18. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T i wsp. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 92–99.
19. Sass H, Soyka M, Mann K i wsp. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 673–680.
20. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM i wsp. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996; 347: 1438–1442.
21. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M i wsp. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876–880.
22. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G i wsp. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881–887.
23. Pelc I. Alcoholism: relapse prevention. *Rev Med Brux*. 1997; 18: 272–276.
24. Gastpar M, Bonnet U, Boning J i wsp. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 592–598.
25. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF i wsp. Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001; 345: 1734–1739.
26. Hester RK, Miller WR. *Handbook of Alcoholism Treatment Approaches*, 2000.
27. Hertling I, Ramskogler K, Riegler A i wsp. Craving for alcohol and prevention of relapse. *Wien Klin Wochenschr*. 2001; 113: 717–726.
28. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002; 21: 55–64.
29. Brady KT, Myrick H, Henderson S i wsp. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 323–330.
30. Lesch O. Congress of the European Society for Biomedical Research Alcoholism, September 11th–14th, 2003, Praha, *Alcohol. Alcohol. suppl* 2003.

Adres I Autora:

Katedra i Klinika Psychiatrii PAM
ul. Broniewskiego 26
71-460 Szczecin

Toksykologiczne aspekty palenia tytoniu

Toxicological aspects of tobacco smoke

EWA FLOREK¹, WOJCIECH PIEKOSZEWSKI^{2, 3}

¹ Z Laboratorium Badań Środowiskowych Katedry i Zakładu Toksykologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik Katedry: dr hab. Jadwiga Jodynis-Liebert, prof. AM

² Z Zakładu Toksykologii Klinicznej i Przemysłowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Piekoszewski

³ Z Laboratorium Toksykologicznego Oddziału Toksykologii

Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie

Dyrektor Szpitala: dr med. Krzysztof Kiciński

Streszczenie Ocenia się, że około 30% populacji na świecie powyżej 15 roku życia pali papierosy, co daje liczbę 1,1 miliarda palaczy. Dym tytoniowy w środowisku jest głównym źródłem narażenia osób niepalących; 47% mężczyzn i 52% kobiet jest eksponowanych w domu na dym. Dym tytoniowy zawiera około 4200 związków chemicznych łącznie z substancjami o działaniu kancerogennym dla człowieka. W pracy opisano główne skutki zdrowotne wywołane paleniem tytoniu i narażeniem na dym w środowisku. Szczególną uwagę zwrócono na choroby układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz na wpływ dymu tytoniowego na kobietę ciężarną i płód.

Słowa kluczowe: dym tytoniowy, palenie aktywne i bierne, choroby.

Summary It is estimated that over 30% of world population in the age exceeding 15 smoke cigarettes, which means that there are over 1.1 billion smokers. Environmental tobacco smoke (ETS) is also important source of tobacco smoke for people e.g. at home 47% of men and 52% of women is exposure for ETS. Tobacco smoke contains around 4200 chemical compounds, among them more than with proved carcinogenic activity in human. The paper briefly describes major health effect of tobacco smoke and exposure to environmental tobacco smoke (ETS). The special attention was direct to respiratory and cardiovascular diseases related to tobacco smoking and influence of tobacco smoke on pregnant women and foetus.

Key words: tobacco smoke, active and passive smoking, diseases.

Wstęp

Tytoń zawiera wiele substancji toksycznych, a nawet rakotwórczych. Jest odpowiedzialny za uzależnienie od nikotyny. Badania naukowe dowodzą, że wszystkie ostateczne postacie tytoniu (papierosy, cygara, tytoń fajkowy, tytoń do żucia) są przyczyną problemów zdrowotnych, a przede wszystkim zwiększają liczbę zgonów lub inwalidztwa. U palaczy istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory (szczególnie rak płuca), chorób serca, udarów, rozedmy płuc i wielu innych śmiertelnych i nieśmiertelnych chorób. Kobiety ponoszą dodatkowe ryzyko zdrowotne.

Palenie tytoniu w czasie ciąży jest nie tylko niebezpieczne dla zdrowia kobiety, ale przede wszystkim dla rozwijającego się płodu. Poza ciążą istnieją odległe konsekwencje zdrowotne u dzieci rodziców palących tytoń. Papierosy są przyczyną przedwczesnych zgonów osób w średnim wieku – 35–69 lat. Tytoń stwarza większe zagrożenie niż AIDS, leki, wypadki drogowe i morderstwa łącznie. W 2000 r. przedwczesna umieralność na świecie spowodowana tytoniem dotyczyła 4,2 miliona osób; 3,4 miliona mężczyzn i 0,8 miliona kobiet. W XX wieku z powodu palenia zmarło 100 milionów osób, w XXI wieku umrze 10 razy więcej, tj. 1 miliard palaczy.

Konsumpcja tytoniu

Okolo 30% populacji na świecie powyżej 15 roku życia pali papierosy, co daje liczbę 1,1 miliarda palaczy. W ciągu roku wypalają oni prawie 6 trylionów wyrobów tytoniowych. Do roku 2030 liczba palaczy na świecie wzrośnie do około 2 miliardów [1].

W przeszłości tytoniu używano do zucia lub do palenia w fajkach. Obecnie 96% tytoniu na świecie używa się w formie papierosów. Są to papierosy wytwarzane w fabrykach lub skręcane ręcznie. Podobnie w Polsce, konsumpcja tytoniu dotyczy przede wszystkim papierosów. Głównymi konsumentami papierosów są mieszkańcy: Azji, Australii i Dalekiego Wschodu – 2715 miliardów sztuk; następnie obu Ameryk – 745 miliardów sztuk, Europy Wschodniej i państw powstałych po rozpadzie Związku Radzieckiego – 631 miliardów sztuk oraz Europy Zachodniej – 606 miliardów sztuk. Do czołówki państw na świecie pod względem konsumpcji papierosów należą: Chiny – 1643 miliardy sztuk, USA – 451 miliardów sztuk, Japonia – 328 miliardów sztuk, Rosja – 258 miliardów sztuk i Indonezja – 215 miliardów sztuk [2]. W krajach o średnich i niskich dochodach ludności konsumpcja papierosów wzrastała systematycznie w latach 1970–1990.

Dane GUS wskazują, że w Polsce konsumpcja papierosów rosła gwałtownie od początku lat 50. (893 papierosy na osobę) do końca lat 70. (2741 papierosów na osobę). Na początku lat 80. nastąpiło zahamowanie wzrostu wypalanych papierosów na bardzo wysokim poziomie wśród dorosłej ludności Polski (3000–3600 papierosów na osobę). Spadek konsumpcji papierosów około 10–15% nastąpił w latach 90. XX w. [1].

Dane WHO dotyczące liczby palaczy w poszczególnych regionach świata wykazały znaczne różnice rozpowszechnienia nałogu wśród ko-

biet. Przykładem są kraje regionu Europy Wschodniej i Azji Środkowej, gdzie w 1995 r. paliło papierosy 59% mężczyzn i 26% kobiet. W regionie Azji Wschodniej i Pacyfiku stopień rozpowszechnienia palenia wśród mężczyzn był taki sam – 59%, natomiast tylko 4% kobiet było palaczami tytoniu [2].

Badania ogólnopolskie prowadzone od 1974 r. wykazały, że w 1999 r. paliło 47% mężczyzn i 23% kobiet. Obecnie około 43% mężczyzn i 22% kobiet pali tytoń codziennie. Rozpowszechnienie palenia tytoniu jest wyższe wśród uboższych i gorzej wykształconych warstw społeczeństwa. W 2001 r. średni wiek rozpoczęcia codziennego palenia wynosił 18 lat u mężczyzn i 21 lat u kobiet. Szacuje się, że w Polsce każdego dnia około 500 młodych ludzi rozpoczyna palenie papierosów.

Z przeprowadzonych analiz wynika, że wśród populacji osób niepalących, aż 60% jest narażona każdego dnia na przebywanie w środowisku dymu tytoniowego (dom, praca). Ważnym i dramatycznym zjawiskiem okazał się wpływ palenia tytoniu przez kobietę, a w szczególności kobietę ciężarną na płód. W Polsce w latach 90. paliło około 30% ciężarnych kobiet [1].

Składniki chemiczne dymu tytoniowego

Dym tytoniowy zawiera około 4200 związków chemicznych [3]. Poza nikotyną, która jest odpowiedzialna za uzależnienie, do najważniejszych składników pod względem toksyczności należą: wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (m.in. benzoantracen, benzo(a)piren), azareny (dibenzoakrydyna, dibenzokarbazol), N-nitrozoaminy, aminy aromatyczne (2-toluidyna, 4-aminobifenyl, 2-naftyloamina), akrylonitryl, aldehyd krotonowy, chlorek winylu, formaldehyd,

Tabela 1. Wybrane toksyczne składniki dymu tytoniowego (Hoffmann, Hoffmann 1997)

| Składnik | Stężenie | Toksyczność |
|--------------------|------------|---|
| Tlenek węgla | 10–23 mg | łączy się z hemoglobina, hamuje oddychanie, powoduje miażdżycę |
| Amoniak | 10–130 µg | drażni drogi oddechowe |
| Tlenki azotu (NOx) | 100–600 µg | powodują zapalenie płuc |
| Cyjanowodor | 400–500 µg | bardzo toksyczny dla aparatu rzęskowego, hamuje oczyszczanie płuc |
| Siarkowodor | 10–90 µg | drażni drogi oddechowe |
| Akroleina | 60–140 µg | toksyczny dla aparatu rzęskowego, hamuje oczyszczanie płuc |
| Metanol | 100–250 µg | toksyczny inhalacyjnie i per os |
| Pirydyna | 16–40 µg | drażni drogi oddechowe |
| Nikotyna | 1–3 mg | odpowiedzialna za uzależnienie, działa na niektóre funkcje endokrynne |
| Fenol | 80–160 µg | promotor procesu nowotworowego u zwierząt |
| Katechol | 200–400 µg | kokancerogen u zwierząt |
| Anilina | 360–655 µg | wywołuje methemoglobinemię, zaburza procesy oddechowe |
| Hydrazyna | 1,16 µg | czynnik mutagenny |

Tabela 2. Wybrane kancerogeny dymu papierosa bez filtra (Hoffmann, Hoffmann 1997)

| Kancerogen | Stężenie | Klasyfikacja wg IARC Właściwości kancerogenne | | |
|---|--------------|--|---------|-------|
| | | u zwierząt | u ludzi | grupa |
| WWA | | | | |
| Benzo(a)antracen | 20–70 ng | S | | 2° |
| Benzo(a)piren | 20–40 ng | S | P | 2A |
| Indeno(1, 2, 3-cd)piren | 4–20 ng | S | | 2B |
| Związki heterocykliczne | | | | |
| Dibenzo(a,j)akrydyna | 3–10 ng | S | 2B | |
| Furan | 18–37 ng | S | | 2B |
| N-Nitrozoaminy | | | | |
| N-Nitrozodimetyloamina | 2–180 ng | S | | 2A |
| N-Nitrozodietylamina | ND–2,8 ng | S | | 2A |
| N-Nitrozopirolidyna | 3–110 ng | S | | 2B |
| 4-(Metylonitroamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon | 80–770 ng | S | | 2B |
| Aminy aromatyczne | | | | |
| 2-Naftyloamina | 1–334 ng | S | S | 1 |
| 4-Aminobifenyl | 2–5,6 ng | S | S | 1 |
| Aminy N-heterocykliczne | | | | |
| AaC | 25–260 ng | S | | 2B |
| Ph1P | 11–23 ng | S | P | 2A |
| Aldehydy | | | | |
| Aldehyd mrówkowy | 70–100 µg | S | L | 2A |
| Aldehyd octowy | 500–1400 µg | S | I | 2B |
| Węglowodory lotne | | | | |
| 1,3-Butadien | 20–75 µg | S | I | 2B |
| Benzen | 20–70 µg | S | S | 1 |
| Związki organiczne | | | | |
| Akrylonitryl | 3–15 µg | S | L | 2A |
| Chlorek winylu | 11–15 ng | S | S | 1 |
| DDT | 800–1200 µg | S | P | 2B |
| DDE | 200–370 µg | S | | 2B |
| Katechol | 100–360 µg | S | | 2B |
| Tlenek etylenu | 7 µg | S | S | 1 |
| Tlenek propylenu | 12–100 µg | S | | 2B |
| Związki nieorganiczne | | | | |
| Hydrazyna | 24–43 ng | S | I | 2B |
| Arsen | 40–120 µg | I | S | 1 |
| Nikiel | ND–600 ng | S | S | 1 |
| Chrom (tylko 6 ⁺) | 4–70 ng | S | S | 1 |
| Kadm | 7–350 ng | S | S | 1 |
| Kobalt | 0,13–0,2 ng | S | I | 2B |
| Ołów | 34–85 ng | S | I | 2B |
| Polon-210 | 0,03–1,0 pCi | S | S | 1 |

Objaśnienia: S – dostateczne; I – nieodpowiednie; P – prawdopodobne, możliwe; L – ograniczone; ND – nieznane; WWA – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne; AaC – 2-amino-9H-pirydo(2,3-b)indol; Ph1P – 2-amino-1-metylo-6-fenylimidazo(4,5-b)pirydylna; IARC – Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks: 1. Kancerogen u ludzi; 2A. Prawdopodobny kancerogen u ludzi; 2B. Możliwy kancerogen u ludzi.

benzen i wiele nieorganicznych związków (m.in. CO, CN⁻, CS₂, As, Ni, Cd, Cr, Pb, ²¹⁰Po). Inhalowane przez palacza związki chemiczne obejmują kancerogeny, związki organiczne, rozpuszczalniki i metale ciężkie. Tabela 1 przedstawia wybrane toksyczne składniki dymu tytoniowego.

Dym tytoniowy jest wynikiem niecałkowitego spalania tytoniu. W czasie reakcji chemicznych (piroliza, pirosynteza, destylacja), które warunkują skład dymu, powstają dwa strumienie: główny

(ang. mainstream smoke – MS) i boczny (ang. sidestream smoke – SS). MS powstaje w procesie palenia tytoniu w temperaturze 860–900°C. Boczny strumień generowany jest w około 500–650°C. SS zawiera związki toksyczne w wyższym stężeniu niż w strumieniu głównym (benzo(a)piren, CO, benzen, formaldehyd, hydrazyna, kadm), jakkolwiek w MS znajduje się w przybliżeniu 1000 razy więcej cząstek – 5×10^9 niż w bocznym strumieniu (1×10^5 – 1×10^6). Średnica cząstek

w głównym strumieniu wynosi 0,2 μm (0,1–1,0 μm) i jest znacząco mniejsza od tej w bocznym strumieniu – 0,5 μm (0,1–1,5 μm), co wyrażone jest zwiększoną toksycznością MS wobec tkanek. Ponadto w skład głównego strumienia dymu wchodzi wolne rodniki – $2\text{--}3 \times 10^{10}/\text{ml}$ [3].

Tabela 2 przedstawia wybrane kancerogeny dymu papierosa bez filtra.

Choroby wywołane paleniem tytoniu

Wśród wielu chorób, jakie wywołuje palenie tytoniu, papierosy są główną przyczyną chorób dróg oddechowych. Istnieje proporcjonalna zależność pomiędzy szkodliwym działaniem dymu a rakiem płuca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wieloletnia ekspozycja na toksyczne składniki dymu tytoniowego, m.in. na benzo(a)piren, N-nitrozoaminy (4-metylnitrozoamino-1,3-pirydylo-1-butanon – NNK, N'-nitrozonornikotyna – NNN), benzen, aldehyd krotonowy, formaldehyd i polon-210, jest ważnym czynnikiem etiologicznym. W procesach biotransformacji składników dymu tytoniowego bierze udział system oksydaz funkcji mieszanej (monooksygenazy) [5]. Reakcje utleniania mikrosomalnego są katalizowane przez system monooksygenaz zależnych od cytochromu P-450 i prowadzą do inaktywacji lub aktywacji toksycznego działania dymu tytoniowego. Badania poziomu adduktów metabolitów związków organicznych z DNA w tkance płucnej i z leukocytami wykazały ich wzrost u osób palących tytoń. Natomiast aktywność S-transferazy glutationu odgrywa znaczącą rolę w eliminacji związków kancerogennych. Istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca występuje u osób z wysoką indukcją CYP1A1 i zredukowaną aktywnością S-reduktazy glutationu (GSTM1 0/0). Liczne badania naukowe dowiodły, że w około 90% przypadków istnieje zależność pomiędzy paleniem tytoniu a rakiem oskrzeli i częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. W Stanach Zjednoczonych rak płuca stał się powszechnym wśród raków w ogóle. Wzrost palenia tytoniu w populacji kobiet spowodował, że w ostatnich 30 latach rak płuca występuje czterokrotnie częściej. Ponadto 10-krotnie częściej palacze chorują na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w stosunku do osób niepalących [6]. Palenie tytoniu jest główną przyczyną zaburzeń rozwoju w wieku dziecięcym i chorób dróg oddechowych [7]. Corocznie w USA odnotowuje się od 8000 do 26 000 przypadków astmy oskrzelowej u dzieci [8].

Zarówno aktywne, jak i bierne palenie jest znaczącym czynnikiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W Niemczech corocznie odnotowuje się 30 000 przypadków raka oskrzeli

wśród osób palących i odpowiednio 80 000–90 000 przypadków choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i zawałów wśród osób palących. Badania Dolla i Peto oraz Hommonda i wsp. były pierwszymi pracami epidemiologicznymi przedstawiającymi zależność między paleniem tytoniu a niedokrwienną chorobą serca [9, 10]. Dym tytoniowy przyspiesza powstawanie blaszek miażdżycowych, powoduje skurcz naczyń wieńcowych, zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, prowadzi do zaburzeń rytmu serca, a nawet do nagłego zatrzymania krążenia. Wpływ palenia tytoniu na układ krążenia objawia się m.in. przyspieszeniem czynności serca, wzrostem objętości minutowej, zmniejszeniem objętości wyrzutowej, podwyższeniem ciśnienia tętniczego i upośledzeniem wydolności fizycznej. W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badania epidemiologiczne dotyczące zaprzestania palenia tytoniu. Wykazano, że porzucenie nałogu szybciej zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych niż ryzyko raka płuca [11]. Związkami odpowiedzialnymi za choroby sercowo-naczyniowe są przede wszystkim nikotyna i tlenek węgla. Aczkolwiek w dymie tytoniowym znajdują się składniki, których udział w rozwoju ww. chorób jest znaczący. Wykazały to badania eksperymentalne na zwierzętach. Niektóre procesy patologiczne zachodzą pod wpływem formaldehydu, N-nitrozoamin, akroleiny i tlenków azotu. Swój udział mają także związki kancerogenne, np. 3-metylocholantren, benzo(a)piren i 7,12-dimetylo-benzoantracen [12].

Wśród osób palących papierosy wzrasta ryzyko zachorowania na raka wpustu żołądka [13]. Wypalanie 80 i więcej paczek papierosów rocznie powoduje znaczący wzrost ryzyka raka płaskonabłonkowego i wysokiego indeksu masy ciała. Palenie tytoniu podwaja ryzyko rozwoju raka trzustki u mężczyzn i kobiet [14]. Ryzyko wzrasta 5-krotnie u osób palących ponad 40 papierosów dziennie.

Palenie tytoniu może wywołać uszkodzenia czynnościowe i organiczne nerek. Toksyczne działanie kadmu, N-nitrozoamin, amin aromatycznych i wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych związane jest z nowotworami układu moczowego (nerek, pęcherza moczowego) i szyjki macicy [15]. Badania histologiczne wykazały, że poza uwarunkowaniami genetycznymi (3%) 26% raków nerki spowodowanych jest paleniem tytoniu. Ryzyko raka pęcherza moczowego u palaczy jest 3–7 razy większe niż u osób niepalących.

Dziewięć na 10 przypadków raków jamy ustnej wśród mężczyzn i 6 z 10 przypadków u kobiet spowodowane jest paleniem tytoniu i obecnymi w dymie N-nitrozoaminami, formaldehydem, aldehydem octowym i wielopierścieniowymi wę-

glowodorami aromatycznymi [16]. W porównaniu z niepalącymi ryzyko wzrasta 2–18-krotnie. Liczne badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują na zależność występowania raków krtań od liczby wypalanych dziennie papierosów.

Liczne badania wskazują, że osoby palące tytoń stanowią grupę pacjentów o specyficznej mentalności często z depresją, schizofrenią i atakami paniki [17].

Skóra osób palących ma charakterystyczną bladeść z szarym odcieniem, na policzkach i nad górną wargą występują wyraźne zmarszczki. Ten typ skóry posiada 79% kobiet palących i tylko 19% kobiet niepalących. Nikotyna wpływa bezpośrednio na palce rąk i paznokcie, powodując ich zażółcenie [18].

Badania kliniczne i eksperymentalne wykazały, że palenie tytoniu wpływa na obniżenie płodności kobiet, przebieg ciąży i stan noworodka [19]. Nikotyna ma bezpośredni wpływ na poziom estrogenów i progesteronu oraz hormonów nadnerczowych i przysadkowych [20]. U kobiet palących występują zaburzenia w prawidłowym cyklu miesięcznym i owulacji. Alkaloid ma również wpływ na czynność jajowodu, upośledzając transport komórki jajowej lub zygoty. Efektem tych zaburzeń może być zarówno opóźnienie zapłodnienia, jak i nieprawidłowe zagnieżdżenie [21–23].

Dojrzewanie oocytów i ich zapłodnienie jest znacznie upośledzone w przypadku kobiety palącej tytoń. Obniżenie płodności jest związane także ze wzrostem ryzyka samoistnych poronień genetycznie prawidłowych płodów. Ponadto obserwuje się zwiększone ryzyko przedwczesnego oddzielenia się łożyska, częstszego występowania łożyska przoduującego (2,6–4,4 razy), zwiększoną częstotliwość nieprawidłowych krwawień w czasie ciąży, a także zwiększonego ryzyka przedwczesnego pęknięcia błon płodowych [24]. Ryzyko urodzenia martwego płodu dla populacji rodziców niepalących wynosi 11,9 na 1000 urodzeń. Natomiast, gdy oboje rodziców są palaczami, ryzyko wzrasta aż do 26,5 na 1000 urodzeń. Palenie tytoniu w czasie ciąży jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu [25, 26]. Dym tytoniowy zaburza prawidłowe podziały komórek, ograniczając ich potencjał wzrostu. Badania zmian morfologicznych łożyska wywołanych paleniem tytoniu przez matkę wykazały znaczne zaburzenia powierzchni wymiany matka–płód. Przez barierę łożyskową do krążenia płodowego przenika większość toksycznych składników dymu tytoniowego, wywierając bezpośredni wpływ na układ oddechowy, sercowo-naczyniowy, układ pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy. Zaobserwowano obniżenie masy urodzeniowej o 150–300 g, zmniejszenie długości ciała o 0,25–1,1 cm noworodków matek palących oraz niższe

wartości w skali Apgar, tj. poniżej 7 pkt. W tej grupie częściej (2,2–8,4 razy) występuje zespół nagłej śmierci noworodka. Te negatywne skutki narażenia na dym tytoniowy są prawdopodobnie spowodowane działaniem tlenku węgla, nikotyny, cyjanków, toluenu, WWA oraz niektórych metali ciężkich.

W nielicznych doniesieniach wykazano, że palenie tytoniu przez rodziców może mieć wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia niektórych wad wrodzonych, m.in.: wady cewy nerwowej, wodogłowie, wady serca, rozszczepy w obrębie twarzy oraz wady układu moczowego. Wiele składników dymu tytoniowego jest potencjalnymi kancerogenami przekraczającymi barierę łożyskową (m.in. benzo(a)piren, uretan, antracen, N-nitrozoaminy), co stwarza podwyższone ryzyko nowotworów u potomstwa matek palących tytoń. Dzieci kobiet palących w czasie i po ciąży mają wyższy wskaźnik zachorowalności, a nawet śmiertelności aż do wieku 5 lat. Dzieci te są częściej hospitalizowane z powodu zakażeń dróg oddechowych. Starsze dzieci palących matek mają mierzalny deficyt w rozwoju fizycznym, zdolnościach intelektualnych, rozwoju emocjonalnym i zachowaniu.

Palenie bierne

Environmental tobacco smoke (ETS) określany jako dym tytoniowy w środowisku jest sumą bocznego strumienia dymu (80–96%) i dymu wydychanego przez palacza (4–20%). Stopień ekspozycji środowiskowej na dym tytoniowy osób niepalących zależy od liczby palaczy, liczby wypalanych papierosów, wielkości pomieszczenia, wentylacji i czasu ekspozycji [27].

Bierni palacze wchłaniają dym głównie inhalacyjnie, a w niewielkim stopniu absorbowany jest w ślinie. Odgrywa ona szczególną rolę w procesie wchłaniania związków fazy gazowej w przeciwieństwie do składników fazy cząstkowej. Stężenia niektórych związków w bocznym strumieniu dymu są wielokrotnie wyższe od ich poziomów w MS. Znajduje to potwierdzenie m.in. w wysokich stężeniach tlenku węgla (3–5 razy większe niż w MS), amoniaku (40–170 razy), lotnych N-nitrozoamin (6–100 razy), tlenków azotu (4–10 razy), cyjanowodoru (4–10 razy), benzenu i toluenu (10 i 6–8 razy) oraz kadmu (4–7 razy). Ocenia się, że bierna ekspozycja na dym (dom, praca, miejsca publiczne) jest równoznaczna z wypaleniem 1 papierosa dziennie. Według danych IARC w krajach UE około 7,5 mln osób jest eksponowanych na kancerogenne związki ETS (75% w miejscu pracy) w porównaniu np. z ekspozycją zawodową na krzemionkę krystaliczną – 3,2 mln pracowników. Liczne ba-

dania naukowe ujawniają wysokie ryzyko zdrowotne biernego palacza [28].

Ekspozycja na ETS powoduje zmiany w poziomach cząsteczkowych i komórkowych (m.in. fibrynogen, cholesterol, śródbłonek, płytki krwi) [29]. Narażenie na dym tytoniowy kobiet w okresie rozrodczym ma daleko idące konsekwencje dla ich potomstwa. Osoby przebywające w otoczeniu palaczy mają wyższe współczynniki zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe. Biernie palenie jest przyczyną chorób dróg oddechowych, szczególnie u dzieci, takich jak: podrażnienie układu oddechowego, ostre i przewlekłe zapalenia dolnych dróg oddechowych i astma oskrzelowa.

Regulacje prawne dotyczącej zawartości substancji szkodliwych w papierosach

W Polsce obowiązuje Ustawa z dnia 9 listopada 1995 r. o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych (Dz.U. z dnia 30 stycznia 1996 r.), która została znowelizowana 5 listopada 1999 r. (Dz.U. z dnia 3 grudnia 1999 r.). Ustawa jest aktem legislacyjnym obejmującym wszystkie aspekty związane z nałogiem palenia tytoniu i ochroną zdrowia osób palących i niepalących. W dniu 5 grudnia 1996 r. wydano

do niej rozporządzenie MZiOS w sprawie treści, wzorów i sposobu umieszczania napisów ostrzegających przed szkodliwością używania tytoniu oraz informacji o zawartości substancji smolistych i nikotyny, a także w sprawie dopuszczalnej zawartości substancji szkodliwych w wyrobach tytoniowych i sposobu ustalania ich zawartości. Nowelizacja rozporządzenia mająca na celu dostosowanie polskiego ustawodawstwa do wymagań Unii Europejskiej ukazała się 10 października 2000 r. (Dz.U. nr 92 z dnia 30 października 2000 r.). Rozporządzenie Ministra Zdrowia spowodowało obniżenie dopuszczalnych zawartości substancji smolistych i nikotyny w wyrobach tytoniowych wprowadzonych do obrotu na terenie Polski. Od 16 maja 2001 r. w Polsce obowiązuje krajowa norma na zawartość podstawowych substancji szkodliwych w papierosach: substancji smolistych (12 mg/papieros) i nikotyny (1,2 mg/papieros), a każdy producent jest zobligowany nie tylko do przestrzegania tej normy, ale także do badania zawartości tych substancji w danej marce papierosów i zamieszczania informacji na jednostkowym opakowaniu. W krajach UE zawartość substancji smolistych, nikotyny i tlenu węgla nie przekracza odpowiednio 10 mg/papieros, 1 mg/papieros i 10 mg/papieros. Od 1 maja 2004 r., kiedy Polska stała się członkiem UE, krajowe normy zostaną dostosowane do norm obowiązujących w państwach Unii Europejskiej.

Piśmiennictwo

1. *Curling the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control*. Washington: World Bank; 1999.
2. Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco Atlas*. Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Florek E. Skład chemiczny i kancerogeny dymu tytoniowego. *Alkoholizm i Narkomania* 1999; 36: 333–347.
4. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950–1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307–364.
5. Guengerich FP, Shimada T. Activation of procarcinogens by human cytochrome P450 enzymes. *Mutat Res* 1998; 400: 201–213.
6. U.S. Dept Health Human Services. Public Health Services. Centres for Disease Control 1996. PHS Document No 46–1123.
7. Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 96–102.
8. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. 1–11.1992. US EPA, Report No. EPA/600/6-90/006F. Washington, DC.
9. Doll R, Peto R, Wheatley K i wsp. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 910–911.
10. Hammond EC, Garfinkel L. Coronary heart disease, roke, and aortic aneurysm. Factors in the etiology. *Arch Environ Health* 1969; 19: 167–182.
11. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. 1990. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Center for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No (CDC) 908416.
12. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981; 101: 319–328.
13. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000; 85: 340.
14. Li D. Molecular epidemiology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7: 259–265.
15. Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR i wsp. Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 28–37.
16. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress: A Report of the Surgeon General: Executive Summary. 1989. Rockville, Department of Health and Human Services. DHHS Publ. No (CDC) 89-8411.

17. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS i wsp. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546–1549.
18. Partsch B, Jochmann W, Partsch H. Tobacco and the skin. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144: 565–568.
19. Florek E. *Zdrowotne skutki narażenia kobiet na dym tytoniowy w środowisku*. Poznań: Katedra i Zakład Toksykologii, Akademia Medyczna; 2000.
20. Florek E. Palenie tytoniu a płodność kobiet. *Ginekol Prakt* 1996; 3: 25–26.
21. Florek E, Marszałek A, Biczysko W i wsp. The experimental investigations of the toxic influence of tobacco smoke affecting progeny during pregnancy. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 245–251.
22. Florek E, Marszałek A. An experimental study of the influences of tobacco smoke on fertility and reproduction. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 272–278.
23. Florek E, Szymanowski K, Wrzosek J, Piekoszewski W i wsp. The influence of simultaneous whole body exposure to cigarette smoke and low protein diet feeding on fertility, reproduction and progeny of rats. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 615–621.
24. Florek E, Piekoszewski W. Ocena narażenia płodu, noworodka i dziecka na dym tytoniowy. *Ginekol Prakt* 2002; 67: 10–14.
25. Hanke W, Kalinka J, Florek E i wsp. Passive smoking and pregnancy outcome in central Poland. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 265–271.
26. Florek E, Adamek R, Adamek A i wsp. Czynna i bierna ekspozycja kobiet ciężarnych na dym tytoniowy a stan zdrowia noworodka – świadomość zagrożeń. *Nowiny Lek* 2001; 70: 133–143.
27. Florek E. *Analiza naukowych dowodów wpływu wymuszonego biernego palenia na zdrowie*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2000.
28. Florek E, Piekoszewski W, Breborowicz G. Ocena ankietowa i biochemiczna palenia tytoniu przez kobiety rodzące. *Przegl Lek* 2004; 61: 345–347.
29. Florek E, Piekoszewski W, Groszek B. Ocena narażenia na dym tytoniowy. *Przegl Lek* 2002; 59: 358–363.

Adres I Autorki:
Laboratorium Badań Środowiskowych
Katedry i Zakładu Toksykologii AM
ul. Dojazd 30
60-631 Poznań

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Aby zostać członkiem PTMR należy:

1. wypełnić **deklarację członkowską** (dostępna w sekretariacie lub na stronach internetowych)
2. uiścić **opłatę wpisową** (jednorazowo) w wysokości **20 PLN**
3. opłacać regularnie **składkę** (jeden raz w roku) – **60 PLN**

Nr konta PTMR: **47 1370 1356 0000 9540 3500 0110**

BISE BANK S.A. I Oddział we Wrocławiu

ul. Żmigrodzka 11 a/b, Wrocław 51-118

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu

ul. W. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław.

tel.: +48(71) 325 51 26

tel./fax: +48(71) 325 43 41

www.zmr.am.wroc.pl

Poradnia leczenia bólu – organizacja i zakres działania

Pain Clinic: organization and the sphere of activity

SYLWESTER MORDARSKI

Z Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Kübler

Z Ośrodka Badania i Leczenia Bólu

Kierownik: dr med. Sylwester Mordarski

Streszczenie Uporczywy ból różni się etiologią i występowaniem. W niektórych przypadkach ból może ujawnić się na kilka tygodni do kilku miesięcy od wystąpienia uszkodzenia lub początku choroby. Powód bólu nie zawsze jest znany lub oczywisty. Dla wielu pacjentów wstępna diagnoza i rozpoczęcie leczenia przynosi skuteczną ulgę w bólu. Niewłaściwie leczony ból prowadzi do poważnych zaburzeń. W ostatnim czasie leczenie bólu spotkało się z dużym zainteresowaniem wśród lekarzy wielu specjalności. Organizacja poradni bólu jest ważnym zadaniem dla wszystkich lekarzy zaangażowanych w leczenie bólu. Poradnia leczenia bólu musi zapewniać usługi wielospecjalistyczne w jego leczeniu. Poradnia leczenia bólu musi też mieć zespół konsultujących lekarzy, którzy spotykając się raz w tygodniu, będą omawiać w razie konieczności trudne przypadki. W aspekcie edukacyjnym poradnia bólu musi być siłą napędową, która będzie motywować lekarzy i zachęcać do zaangażowania w proces leczenia bólu.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, problem wielodyscyplinarny, organizacja poradni leczenia bólu, zakres działania poradni leczenia bólu.

Summary Persistent pain varies in etiology and presentation. In some cases, symptoms and signs may be evident within a few weeks to a few months after the occurrence of an injury or the onset of disease. The cause of pain is not always known or apparent. For many patients initial medical evaluation and treatments effectively relieve pain. Inappropriately treated pain seriously compromises. Pain treatment has been popularized among the physicians from several disciplines during the last decades. The organization of pain clinics is an important task for all the physicians involved in pain treatment. A pain clinic must include all multidisciplinary facilities for the pain treatment. The pain clinic must also have a consultation team of physicians who will meet weekly and discuss the important cases if necessary. On the educational aspect, the pain clinic must be a power point which will motivate the physicians and encourage them to be involved in the pain field.

Key words: chronic pain, interdisciplinary problem, organization of pain clinic, the sphere of activity of pain clinic.

Ludzie, informowani o odkrywanych tajemnicach biologii i postępach nauk medycznych, czują się bezradni wobec ukazywanej z jednej strony potęgi nauki, a z drugiej zagubieni wśród realiów codziennego życia. Zdają sobie sprawę, że wbrew obiecującym zapowiedziom choroby są i zawsze będą. Potrafią zrozumieć niepewność i niepowodzenie terapii. Natomiast chcieliby pozbyć się swoich dolegliwości i czuć się dobrze. Ludzie nie chcą cierpieć! Im skuteczniej i trwalej leczymy, tym bardziej potrafią to ocenić, ale podstawowym ich postulatem jest ulga w cierpieniu czy w dolegliwościach, aby mogli żyć w poczu-

ciu zdrowia. Owo „well being” jest właśnie podstawą nowoczesnej definicji zdrowia we wszystkich trzech aspektach: fizycznym, psychicznym i społecznym (Gibiński K, 2000).

Ból jest nie tylko sygnałem zagrożenia lub dokonanej szkody, ale jedną z form zjawiska szerszego, zwanego cierpieniem, odczuwanego w świadomości ludzkiej.

Przewlekły i nawracający ból stanowi odrębny problem zdrowotny, „chorobę samą w sobie” (www.efic.org). Ból przewlekły prawdopodobnie nie jest bezpośrednio związany z początkowym uszkodzeniem lub jednostką chorobową,

lecz raczej z wtórnymi zmianami obejmującymi również te, które pojawiają się w samym systemie wykrywania bólu.

Ponadto ból przewlekły, który jest spowodowany innymi fizjologicznymi mechanizmami niż ból ostry, często uruchamia złożony pakiet fizycznych i psychospołecznych zmian, które są integralną częścią problemu bólu przewlekłego i znacznie obciążają pacjenta. Należą do nich między innymi: unieruchomienie i w konsekwencji osłabienie mięśni oraz stawów, obniżenie odporności i podwyższenie podatności na choroby, zaburzenia snu, problemy z apetytem i odżywianiem, uzależnienie od leków, nadmierne uzależnienie od rodziny lub opiekunów, nadużywanie oraz niewłaściwe wykorzystywanie systemu opieki zdrowotnej, zła wydajność w pracy lub niezdolność do pracy, izolacja od otoczenia i rodziny, zamykanie się w sobie, lęk, rozgoryczenie, frustracja, depresja, tendencje samobójcze (www.efic.org b).

Chociaż brakuje wyczerpujących danych epidemiologicznych dla krajów Unii Europejskiej, ból przewlekły jest spotykany powszechnie. Kilka badań przeprowadzonych ostatnio w lokalnych społecznościach wykazało, że prawie 50% przebadanych dorosłych osób, w określonym punkcie czasowym, cierpiało z powodu jednego i więcej rodzajów bólu lub dyskomfortu.

U znacznej części badanych ból miał charakter przewlekły o znacznym stopniu napięcia, przy czym liczba tych osób znacząco rosła wraz z wiekiem badanych. Najczęściej spotykane bóle przewlekłe dolnego odcinka kręgosłupa, choroba zwyrodnieniowa stawów i nawracające bóle głowy (włączając w to migreny) są tak powszechne, że często bywają traktowane jako normalna i nieunikniona część życia (www.efic.org c). Ból nie jest jedynym sygnałem alarmowym, bo drugim, równorzędnym i niezwykle silnie z nim związanym, jest zjawisko lęku. Oba sygnały alarmujące: ból i lęk, docierają do naszej świadomości kształtując ją i nasze zachowanie. Oba systemy alarmowe zapewniają nam poczucie zdrowia lub poczucie choroby. Chociaż niewiele ludzi umiera z bólu, wiele umiera w bólu, a jeszcze więcej żyje z bólem (www.iasp-pain.org).

Podczas gdy ból ostry jest z definicji krótkim i samoograniczającym się procesem, ból przewlekły zaczyna dominować w życiu i troskach pacjenta oraz często jego rodziny, przyjaciół czy opiekunów. Oprócz znacznego pogorszenia jakości życia osoby cierpiącej i jej bliskich, ból przewlekły narzuca duże obciążenia finansowe na wielu poziomach, tj.: koszty usług medycznych i leków, nieobecność w pracy, utrata dochodów, nieproduktywność zarówno w gospodarstwie domowym, jak i w szerszym kontekście, finansowe obciążenie dla rodzin, przyjaciół i pracodawców, koszty odszkodowań, rent i zasiłków.

Autorytatywne źródła stawiają ogólne finansowe koszty bólu przewlekłego ponoszone przez społeczeństwo na równi z kosztami choroby nowotworowej i wieńcowej. Ciężar epidemii bólu przewlekłego w kategoriach ludzkiego cierpienia i kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest dobrze znany specjalistom, którzy zajmują się bólem przewlekłym. Jednakże nie jest on powszechnie doceniony przez osoby odpowiedzialne za politykę socjalną i ogół społeczeństwa. Zwrócenie uwagi na ten problem rządów krajów Unii Europejskiej będzie z korzyścią dla szerokiej populacji osób cierpiących z powodu bólu przewlekłego.

Uporczywy ból różni się etiologią i występowaniem. W niektórych przypadkach ból może ujawnić się na kilka tygodni lub miesięcy od wystąpienia uszkodzenia lub początku choroby. Powód bólu nie zawsze jest znany lub oczywisty. Dla wielu pacjentów wstępna diagnoza i rozpoczęcie leczenia przynosi skuteczną ulgę w bólu. Ból i objawy mu towarzyszące niewłaściwie ocenione i leczone mogą prowadzić do poważnych zaburzeń.

W ostatnim czasie leczenie bólu spotkało się z dużym zainteresowaniem wśród lekarzy wielu specjalności. Organizacja poradni leczenia bólu jest ważnym zadaniem dla wszystkich lekarzy zaangażowanych w leczenie bólu. Entuzjaści leczenia bólu różnych dyscyplin medycznych próbują spopularyzować terapię bólu w swoich krajach stosownie do swojej wiedzy i umiejętności. Medycyna bólu nie jest jeszcze włączona do systemów opieki medycznej w większości krajów.

Zadajemy sobie pytanie: jak medycyna bólu będzie się rozwijać na światowej arenie, jakie będą zasady powstawania nowych ośrodków w krajach rozwijających się i jak będą wyszkoleni nowi entuzjaści leczenia bólu.

Poradnia leczenia bólu musi zapewniać usługi wielospecjalistyczne w leczeniu bólu i powinna zacząć służyć jak przychodnia lekarska o wszechstronnych możliwościach leczniczych. Ocena pacjenta powinna być dokonana przez wielospecjalistyczne zespoły terapeutyczne. W proces diagnostyki i leczenia powinien być czynnie zaangażowany anestezjolog, który jest obeznany z leczeniem bólu przewlekłego, neurolog i fizjoterapeuta itp. Poradnia leczenia bólu musi też mieć zespół konsultujących lekarzy dla rozpracowywania trudnych przypadków. W aspekcie edukacyjnym poradnia musi być siłą napędową, która będzie motywować lekarzy i zachęcać do angażowania się w proces leczenia bólu.

Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu zaleca interdyscyplinarne leczenie pacjentów z bólem przewlekłym, ze zwróceniem uwagi nie tylko na jego aspekt fizyczny (somatyczny), lecz również na potrzebę postępowania psychologicznego, społecznego, rekreacyjnego i zawo-

dowego, które ma na celu przywrócenie sprawności, nawet pomimo utrzymywania się doznań bólowych.

Zalecane są następujące metody leczenia bólu przewlekłego:

1. farmakologiczne,
2. inwazyjne (anestezjologiczne i chirurgiczne),
3. rehabilitacyjne,
4. psychologiczne,
5. alternatywne i uzupełniające.

Podjęty temat dotyczący organizacji leczenia przeciwbólowego w Polsce stanowi złożony problem. Jak już wspomniano, wynika on z konieczności rozpatrywania tego zjawiska nie tylko w aspekcie medycznym, ale także humanitarnym, społecznym i ekonomicznym. Problemy medyczne wynikają ze złożonych mechanizmów patofizjologii doznań bólowych, subiektywności zjawiska i związanych z tym trudności w ocenie bólu zarówno pod względem ilościowym, jakościowym, jak i psychometrycznym. Wielodyscyplinarność dotycząca zarówno diagnostyki, jak i leczenia nie pozwala na proste rozwiązania organizacyjne.

Aspekt humanitarny wymaga, poza głównym celem działania, jakim jest ulga w cierpieniu, działań psychologicznych i społecznych, które umożliwiają wprowadzenie technik wspomagających (Suchorzewska J, Garstka J, Bożyk W, 2001).

Wielospecjalistyczne poradnie leczenia bólu ukierunkowane są na diagnozowanie przyczyny bólu i jego leczenie w oparciu o metody farmakologiczne oraz takie dostępne metody, jak: blokady, nerolizy, termolezje, zabiegi neuromodulacyjne i rehabilitacyjne wraz z psychoterapią.

Znajomość patomechanizmów bólu pozwala nie tylko określić rodzaj bólu, ale przeprowadzić testy farmakologiczne, blokady diagnostyczne i na tej podstawie zaproponować najodpowiedniejsze leczenie, posługując się możliwością zastosowania różnorodnych metod. Skuteczność leczenia powinna być oceniana różnymi dostępnymi metodami monitorowania stopnia napięcia bólu, jak i charakteru doznań bólowych (Suchorzewska J, Dobrogowski J, Pyszkowska J i wsp. 2001a).

W Polsce brakuje danych dotyczących kosztów wynikających ze źle leczonego bólu przewlekłego oraz kosztów wynikających z trwałego inwalidztwa lub długoterminowej absencji chorobowej.

Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) od kilku lat zabiega o model organizacyjny poradni przeciwbólowych, ujednoczony i pozwalający na interdyscyplinarny charakter leczenia. Działania te obejmują rejestrację poradni, które spełniają warunki umożliwiające świadczenia wielodyscyplinarnych procedur. Poradnie te uzyskują odpowie-

dnie certyfikaty nadawane przez PTBB (Suchorzewska J, Dobrogowski J, Pyszkowska J i wsp. 2001a).

Polskie Towarzystwo Badania Bólu, korzystając ze wzorców i wytycznych International Association for the Study of Pain (IASP), opracowało wytyczne dla takich poradni.

Podsumowanie

Chcąc zapewnić wysoką jakość leczenia bólu, potrzebne są programy dokumentujące ich efektywność. Dla oceny wyników leczenia konieczne są stosowne metody. Duża różnorodność metod oceny bólu zarówno pod względem ilościowym, jakościowym, jak i psychometrycznym opisanych w literaturze wskazuje, że wybór istotnych parametrów do kontroli ostrego i przewlekłego bólu jest trudny.

Leczenie bólu jest rozwijającą się dyscypliną kładącą nacisk na działania interdyscyplinarne, których celem jest przywrócenie utraconych funkcji, zmniejszenie bólu i cierpienia. Wszechstronna historia choroby, badanie przedmiotowe, ocena diagnostyczna, wielospecjalistyczne leczenie bólu, kontrola i pomiar wyników klinicznych w podsumowaniu daje: zmniejszenie bólu, polepszenie funkcjonowania i jakości życia. Kontrola bólu powinna być ważnym komponentem programów leczenia bólu.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badania Bólu dotyczące leczenia bólu przewlekłego (Ból 2002)

Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Badania Bólu na podstawie:

- statutu PTBB,
- ustawy o Zakładach Opieki Zdrowotnej (Dz.U. nr 91 z dnia 14.10.1991 r. wraz z późn. zm.),
- rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21.09.1992 (Dz.U. nr 74 z dnia 5.10.1992 r. wraz z późn. zm.),
- rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27.02.1998 (Dz.U. nr 37, poz. 215),
- wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu,
- Karty Praw Pacjenta

opracował wytyczne (przyjęte na mocy uchwały) dla jednostek świadczących usługi medyczne w zakresie leczenia bólu przewlekłego. W zamysle Towarzystwa jest zagwarantowanie wysokiego poziomu świadczonych usług specjalistycznych w zakresie leczenia bólu.

Wskazania do skierowania do poradni leczenia bólu:

- nieskuteczność standardowego leczenia,
- brak możliwości ustalenia rozpoznania przyczyny bólu przewlekłego,

- diagnostyka i leczenie bólów koincydentalnych,
- nasilone działania uboczne leków przeciwbólowych,
- szybkie narastanie zapotrzebowania na opioidy,
- szczególne sytuacje wskazujące na możliwość zastosowania specjalistycznych metod leczenia przeciwbólowego,
- diagnostyka i leczenie psychologiczne pacjentów z bólem przewlekłym.

Warunki ogólne dla jednostki:

- rejestracja Zakładu Opieki Zdrowotnej,
- pozytywna opinia Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej,
- warunki budowlane dostosowane dla niepełnosprawnych,
- dokumentacja medyczna standardowa z rozszerzeniem o dane specjalistyczne.

Warunki lokalowe:

- dla indywidualnych praktyk lekarskich, jak w rozporządzeniu MZiOS (Dz.U. z 1998 r. nr 58, poz. 372),
- dla Zakładów Opieki Zdrowotnej jak w rozporządzeniu MZiOS (Dz.U. z 1992 r. nr 74, poz. 366).

Minimalne wymogi lokalowe dla jednostki leczenia bólu: gabinet lekarski, gabinet zabiegowy, rejestracja, poczekalnia.

Kwalifikacje personelu:

- Zatrudniony kierownik poradni powinien być specjalistą.
- Jeśli kierownik nie jest anestezjologiem, to w poradni musi być zatrudniony specjalista anestezjolog.
- Zatrudnieni lekarze, pielęgniarki i psycholog powinni ukończyć podstawowy kurs np.: „Leczenie bólu” i miesięczny staż w ośrodku uwierzytelnionym wskazaniem do prowadzenia szkoleń podyplomowych przez Zarząd Główny PTBB.

Schorzenia i grupy schorzeń podlegające diagnozowaniu i leczeniu w poradni:

Przewlekłe zespoły bólowe w zakresie następujących specjalności: angiologii, chirurgii ogólnej, chirurgii twarzowo-szczękowej, chorób wewnętrznych, chorób zakaźnych, dermatologii i wenerologii, endokrynologii, gastroenterologii, geriatrii, hematologii, kardiologii, medycyny paliatywnej, medycyny sportowej, nefrologii, neurochirurgii, neurologii, okulistyki, onkologii klinicznej, onkologii dziecięcej, ortopedii i traumatologii, otolaryngologii, pediatrii, położnictwa i ginekologii, psychiatrii, reumatologii, stomatologii ogólnej, urologii.

Organizacja pracy poradni:

- Poradnia powinna być czynna co najmniej 4 dni w tygodniu przez 7 godzin dziennie, w godzinach rannych i popołudniowych.
- Czas porady – pierwsza porada od 60 do 90 minut, następna porada – średnio 30 minut (czas trwania porady zależy od stanu pacjenta).
- Warunki wstępne przyjęcia:
 - pacjenci przyjmowani bez skierowania w trybie „na ratunek” lub
 - ze skierowaniem od lekarza POZ z kodem jednostki chorobowej lub
 - ze skierowaniem od innego specjalisty z postawioną diagnozą wstępną lub
 - ze skierowaniem ze szpitala.
- Pacjent powinien posiadać:
 - dokument uprawniający do leczenia,
 - wyniki badań diagnostycznych i dodatkowych związanych z podanym kodem chorobowym,
 - wyniki badań będących w posiadaniu pacjenta, związanych z aktualnymi dolegliwościami,
 - kartę informacyjną leczenia szpitalnego (jeżeli pacjent był uprzednio hospitalizowany).

Zakres porady:

- podstawowe badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe),
- diagnostyka bólu,
- ocena bólu:
 - ilościowa,
 - jakościowa,
 - psychologiczna.

Metody leczenia:

- farmakologiczna,
- anestezjologiczna,
- fizykalna/rehabilitacyjna/neuromodulacyjna,
- psychologiczna.

Sprzęt i leki:

- zgodnie z rozporządzeniem MZiOS (Dz.U. z 1998 r. nr 58, poz. 372) dla indywidualnych praktyk lekarskich i rozporządzeniem MZiOS (Dz.U. z 1992 r. nr 74, poz. 366 i Dz.U. z 1998 r. nr 58, poz. 372, § 2, pkt 28) dla zakładów opieki zdrowotnej,
 - do zabiegów anestezjologicznych,
 - do zabiegów fizykalnych/rehabilitacyjnych/neuromodulacyjnych.
- Uwaga: sprzęt powinien posiadać atestację lub aktualny paszport techniczny.

Profilaktyka zakażeń:

- sprzęt jednorazowy lub sprzęt do sterylizacji (z atestacją), rękawiczki,
- należne przeszkolenie personelu.

Piśmiennictwo

1. Gibiński K. Bolesne doświadczenia w rozwoju nauk medycznych. *Ból* 2000; 1, 1: 8–11.
2. Suchorzewska J, Garstka J, Bożyk W. Próba oceny organizacji lecznictwa przeciwbólowego w Polsce. *Ból* 2001; 2, 3: 31–32.
3. Suchorzewska J, Dobrogowski J, Pyszkowska J i wsp. Organizacja lecznictwa przeciwbólowego w Polsce. Sesja panelowa IV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu w Gdańsku 30 maja–2 czerwca 2001 r. *Ból* 2001a; 2, 4: 7–9.
4. EFIC's declaration on pain as a major health problem, a disease in its own right. European Federation of IASP Chapters; About Pain: www.efic.org a.
5. Niv D, Synadino I. Cost of chronic pain. European Federation of IASP Chapters; About Pain: www.efic.org b.
6. Sofaer B, Niv D, Devor M. "Don't Suffer in Silence". Information on chronic pain for patients: www.efic.org c.
7. Aim and objectives of IASP: www.iasp-pain.org.
8. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Badania Bólu dotyczące Leczenia Bólu Przewlekłego. *Ból* 2002; 3, 2: 52–54.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM
ul. Chałubińskiego 1a
50-368 Wrocław

Rola lekarza rodzinnego w profilaktyce grypy

The role of family physician in influenza prophylaxis

LIDIA B. BRYDAK

Członek European Scientific Working Group on Influenza
Ekspert European Vero Cell Influenza Vaccine Advisory Council (EUVIVA)
Kierownik Krajowego Ośrodka ds. Grypy, Samodzielnej Pracowni ds. Grypy
Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Streszczenie Zakażenia spowodowane przez wirus grypy występują co sezon epidemicznie, dlatego choroba ta jest lekceważona. Klinicyści różnych specjalności mogą się spodziewać objawów grypy w różnych postaciach i szerokim zakresie schorzeń, począwszy od bezobjawowych infekcji, przez zapalenie płuc oraz wielonarządowe powikłania, które zwłaszcza w grupach podwyższonego ryzyka mogą zakończyć się zgonem. Przebieg kliniczny zależy od naturalnych właściwości wirusa, wieku pacjenta, stanu odporności, odżywiania, nadużywania używek, palenia papierosów, współistniejących chorób (np. przewlekłych chorób serca i płuc, niewydolności nerek), a także w przypadku kobiet w ciąży od ich stanu. Pojawienie się patogennych wirusów „ptasiej grypy” udowodniło, jak fundamentalną i bezdyskusyjną rolę w walce z grypą odgrywa Międzynarodowy Nadzór nad Grypą, diagnostyka i szczepienia przeciw grypie. Z powodu powikłań pogrypowych umiera w świecie od 500 000 do 1 mln osób, natomiast choruje od 330 do 990 mln. Szczepienie jest główną i najtańszą metodą kontroli i zapobiegania zachorowalności i śmiertelności związanej z grypą. Jednakże inne potencjalne opcje kontroli grypy obejmują również stosowanie leków antywirusowych w celu profilaktyki i/lub wczesnego leczenia.

Słowa kluczowe: grypa, wirus grypy, hemaglutynina, neuraminidaza, szczepionka, profilaktyka, inhibitory neuraminidazy, amantadyna, rimantadyna, zanamivir, oseltamivir.

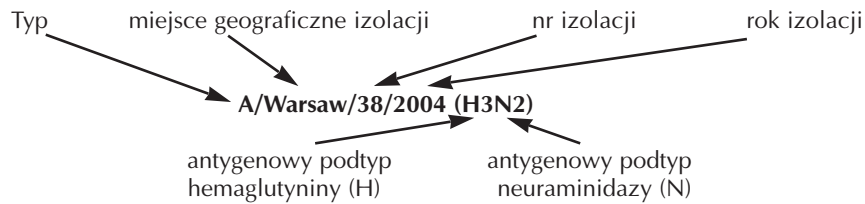
Summary Infections caused by influenza virus occur each epidemic season. This is a reason why influenza illness is disregarded. Clinicians of various specialties may expect different combinations of influenza symptoms, from asymptomatic infections to pneumonia and multi-organ complications. The latter may lead to a death, especially in high-risk groups. Clinical course of infection depends on natural characteristics of a given virus, patient's age, immunity, nutrition status, overusing of stimulants, smoking, coexisting illnesses (e.g. chronic heart and lung diseases, renal failure) and in the case of pregnant women – on their medical status. Emergence of pathogenic avian influenza viruses confirmed that International Influenza Surveillance, diagnostics and vaccinations against influenza play an important and crucial role. Due to post-influenza complications approximately 500 000 to 1 million of people die and from 330 millions to 990 millions are ill. Vaccination is a main and the cheapest method of the control and prevention of illnesses and deaths linked to influenza. Nevertheless, other options for the control of influenza are antiviral drugs that may be used for prophylaxis and/or early treatment.

Key words: Influenza, influenza virus, hemagglutinin, neuraminidase, vaccine, prophylaxis, neuraminidase inhibitors, amantadine, rimantadine, zanamivir, oseltamivir.

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywoływaną przez wirusy grypy typu A, B lub C z rodziny *Orthomyxoviridae*. Typ A wirusów grypy dzieli się na podtypy w zależności od rodzaju antygenów powierzchniowych, tj. hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA).

Wirusy grypy A występują w 15 podtypach antygenowych hemaglutyniny (H1-H15) i 9 podtypach neuraminidazy (N1-N9). U ludzi wystę-

puje kilka z nich (H1-H3, N1, N2). U zwierząt występują typy A i C. Podział ten od wielu lat jest uznawany i rekomendowany w systemie nomenklatury przez Światową Organizację Zdrowia. Międzynarodowy system oznakowania izolowanych wirusów grypy obejmuje typ serologiczny, miejsce geograficzne, numer, rok izolacji, antygenowy podtyp hemaglutyniny i neuraminidazy. Na rycinie 1 przedstawiono



Ryc. 1. Międzynarodowy system oznakowania izolowanych wirusów grypy

międzynarodowy system oznakowania izolowanych wirusów grypy.

Wirus grypy typu A może wywoływać pandemie i epidemie. Natomiast wirus grypy typu B – epidemie, podczas gdy typ C jest typem endemicznym. Pleomorficzna cząsteczka wirusa grypy w formach kulistych posiada średnicę około 80–120 nm, w formach wydłużonych jej długość dochodzi do 1000 nm. Ciężar wirusa grypy oszacowano na $178\text{--}200 (\pm 22) \times 10$ daltonów.

Grypa występuje nagle, charakteryzuje się dużą zakaźnością. Po okresie inkubacji pojawiają się:

- objawy ogólne – złe samopoczucie (uczucie ogólnego rozbicia), dreszcze, przeczulica skóry, ciepłota ciała powyżej $37,8^{\circ}\text{C}$,
- objawy ze strony układu oddechowego – surowicza wydzielina z nosa, ból gardła, chrypka, bóle w klatce piersiowej, suchy „szczekający” kaszel prowokujący wymioty,
- objawy ze strony innych układów – ból głowy, brak łaknienia, bóle mięśniowe, zawroty głowy, biegunka, bóle brzucha, nudności i wymioty, senność lub ospałość (występuje u około 50% dzieci poniżej 4 roku życia, lecz tylko u 10% dzieci w wieku pomiędzy 5–14 rokiem życia). Obecnie uważa się, że objawy żółdkowo-jelitowe mogą być intensywniejsze zarówno u osób starszych, jak i u dzieci.

Grypa u dzieci przebiega podobnie, jak u dorosłych, z wyjątkiem nudności występujących aż w 50% przypadków; również gorączka jest wyższa u dzieci. Najwięcej powikłań pogrypowych dotyczy układu oddechowego: zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc (wirusowe i bakteryjne), zaostrzenie istniejących schorzeń płuc, zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym, neurologiczne, psychiatryczne i inne schorzenia systemowe.

Grypa wywołuje poważne powikłania u pacjentów z upośledzoną odpornością, włączając w to przypadki odrzucania przeszczepów oraz przedłużające się utrzymywanie ukrytego zakażenia wirusowego. Zapewne nie wszyscy zdają sobie sprawę chociażby z wysokości samych jedynie kosztów związanych z transplantacją narządów, np. nerki, gdzie jest to koszt około 25 tys. zł, czy z transplantacją wątroby – około 300 tys. zł. Również kobiety ciężarne chorujące na grypę stanowią grupę bardziej zagrożoną hospitalizacją, co znalazło

odzwierciedlenie w corocznych rekomendacjach ACIP, a szczególnie w 2004 r., kiedy zalecano szczepienia przeciwko grypie kobietom w ciąży bez względu na stan zaawansowania ciąży, ale oczywiście jedynie szczepionkami inaktywowanymi typu „split” (z rozszczepionym wirionem) lub „subunit” (podjednostkowymi). Również ludzie zdrowi po 50 r.ż. zostali zaliczeni do grupy podwyższonego ryzyka przez ACIP w 2000 r., którym to zaleca się szczepienia przeciwko grypie.

Badania porównawcze sugerują, że infekcja wywołana wirusem grypy A/H3N2 powoduje poważniejsze schorzenia niż wirus grypy A/H1N1, a wirus grypy B powoduje średniociężki przebieg choroby.

Pod koniec XX i na początku XXI w. pojawiły się nowe podtypy wirusów w populacji ludzkiej. Do wirusów grypy w przyrodzie, które złamały barierę gatunkową należą:

- wirus grypy A(H1N2) w grudniu 1988 r.,
- wirus grypy kurzej A(H5N1) w maju 1997 r.,
- wirus grypy A(H1N2) we wrześniu 2001 r.,
- wirus grypy A(H9N2) w marcu 1999 r.,
- mutant wirusa grypy kurzej A(H5N1) w lutym 2003 r.,
- wirus grypy kurzej A(H7N7) w marcu 2003 r.,
- wirus grypy kurzej A(H5N1) w styczniu, lutym, lipcu, sierpniu 2004 r.

Choć nie wszystkie wymienione powyżej wirusy grypy były śmiertelne dla człowieka, to jednoznacznie udowodniły światu niebezpieczeństwo przyścia pandemii wirusa grypy. Pojawienie się śmiertelnych wirusów ptasiej grypy w okresie 1997–2004, nie tylko A(H5N1) czy A(H7N7), ale również i SARS (koronawirus) uzmysłowiły nawet oponentom, jak ważną rolę odgrywają badania diagnostyczne oraz szczepienia przeciwko grypie.

Powołany w 1947 r. Międzynarodowy Nadzór nad Grypą w świecie składający się w obecnym kształcie z czterech Międzynarodowych Centrów Referencyjnych oraz 113 Krajowych Ośrodków ds. Grypy umiejscowionych w 84 krajach sprawdził się ponownie, zapobiegając rozprzestrzenieniu się śmiertelnych patogenów na cały świat.

W kwietniu 1999 r. Światowa Organizacja Zdrowia opracowała plan działań na wypadek wystąpienia pandemii grypy (*Influenza Pandemic Preparedness Plan*) oraz zaleciła przygotowanie planów krajowych, ich wymianę z państwami są-

siadującymi oraz powołanie multidyscyplinarnych Krajowych Komitetów ds. Pandemii. Zgodnie z tym zaleceniem Krajowy Ośrodek ds. Grypy opracował (w dwóch wersjach językowych – polskiej i angielskiej) Krajowy Plan Działań dla Polski na Wypadek Wystąpienia Kolejnej Pandemii Grypy lub Zagrożenia Atakiem Bioterrorystycznym, co ilustruje rycina 2.

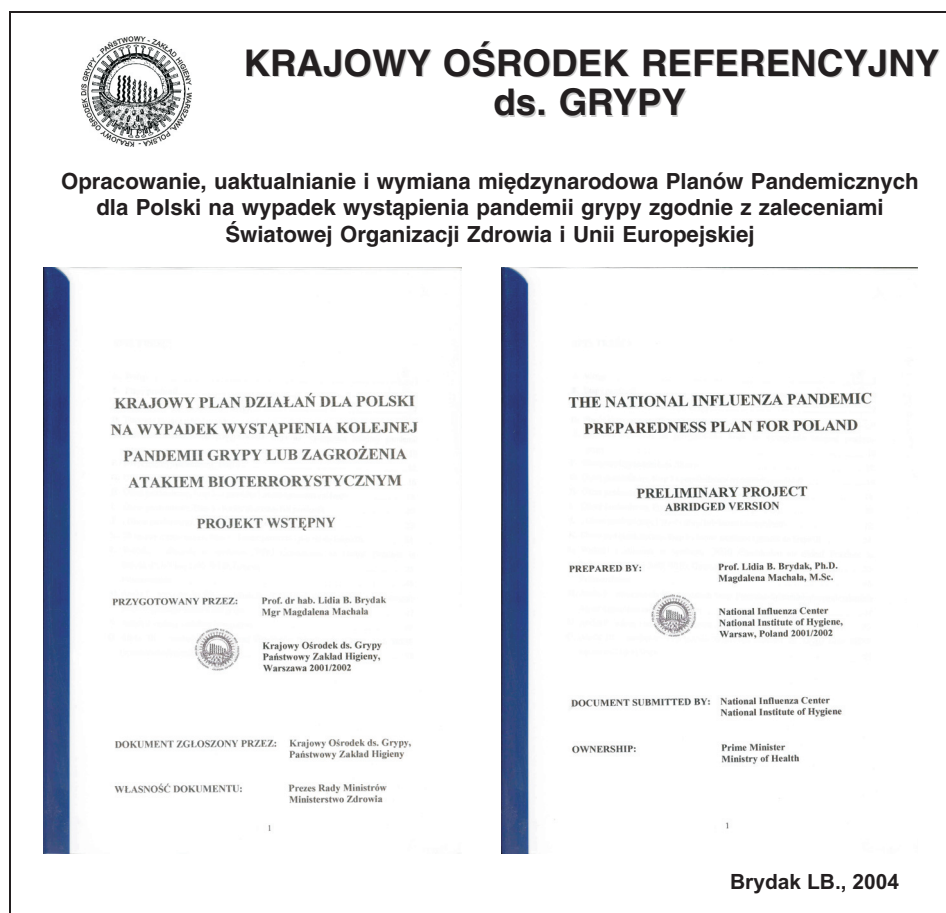
Plany te zostały złożone na ręce Ministra Zdrowia, jak również w Kancelarii Premiera. Zarówno eksperci WHO, UE, jak również pracownicy naukowcy zajmujący się problematyką dotyczącą grypy są zgodni, że pojawienie się szczepu pandemicznego jest jedynie kwestią czasu. Jednakże nie jesteśmy w stanie przewidzieć, kiedy wybuchnie następna pandemia.

Przyszła pandemia grypy jest wielce prawdopodobna, o ile nieunikniona. Nie sposób bowiem wykorzenić wirusów grypy, ponieważ istnieje duży rezerwuar wszystkich podtypów wirusów grypy A u dzikich ptaków wodnych. I tak w społeczeństwach opierających się na rolnictwie, o dużym zagęszczeniu ludności, jak Chiny, istnieją warunki do pojawienia się i rozprzestrzenienia wirusów pandemicznych. Co więcej, ciężkość przebiegu choroby jest również nieprzewidywalna, tak więc teraz, w okresie międzypandemicznym, należy opracować plany na taką ewentualność. Plany te muszą być na tyle elastyczne, aby

reagować na różne poziomy choroby, mając na względzie zjadliwość wirusa oraz szybkość rozprzestrzeniania.

W XX wieku miały miejsce trzy pandemie. Szacuje się, że w wyniku pierwszej z nich, niosącej największe spustoszenie, tj. pandemii grypy „hiszpanki” A/H1N1, w latach 1918–1919 śmierć poniosło około 50 mln ludzi na całym świecie, przy czym niezwykle dużą śmiertelność odnotowywano u osób młodych dorosłych. Śmiertelność związana z pandemią grypy „azjatyckiej” w 1957 r. (A/H2N2) oraz grypy „Hong Kong” w 1968 r. (A/H3N2), była tak tragiczna w skutkach, jak w przypadku „hiszpanki”, ale przebiegała z najwyższą nadwyżkową śmiertelnością wśród osób starszych oraz osób z chorobami przewlekłymi. W czasie obu tych pandemii wystąpiła znaczna zachorowalność, zakłócenie życia społecznego oraz straty ekonomiczne. Niemniej jednak w porównaniu z „hiszpanką”, łączna liczba ofiar śmiertelnych z powodu komplikacji pogrypowych podczas obu tych pandemii była zdecydowanie niższa, jako że od 1941 r. istniały już szczepionki przeciwko grypie, nie tak doskonałe jak obecnie, które jednak w dalszym ciągu są stale udoskonalane.

Wszyscy ci, którzy widzieli żniwo śmierci, jakie zebrała „hiszpanka”, nie obalali zasadności szczepień, co często ma miejsce obecnie. Biorąc



Ryc. 2.

pod uwagę dowody historyczne oraz obecne rozumienie biologii, ekologii oraz epidemiologii grypy, uzasadnione jest przyjęcie założenia, że przyszłe pandemie grypy będą miały miejsce.

Wzmocnienie globalnego nadzoru nad grypą jest kluczowe, ponieważ wczesne ostrzeżenie o zbliżającej się pandemii może ocalić tysiące istnień. Przekonano się o tym nie tylko w przypadku pojawienia się wirusów „ptasiej grypy”, ale również w przypadku SARS.

Grypa nie jest chorobą patognomiczną (wyróżniającą objaw dla danej choroby), dlatego też wskazane jest wykonanie badań diagnostycznych. Zwłaszcza obecnie, kiedy świat spodziewa się przyścia pandemii, diagnostyka wraz ze wzmocnionym międzynarodowym nadzorem wirusologicznym i epidemiologicznym opartym na systemie *sentinel* ma ogromne znaczenie. Tabela 1 przedstawia podstawowe objawy kliniczne i metody diagnostyczne w zakażeniach wirusami oddechowymi.

| Tabela 1. Podstawowe objawy kliniczne i metody diagnostyczne w zakażeniach wirusami oddechowymi | | | |
|---|------------------|--|---|
| Wirus | Rodzina | Podstawowe objawy kliniczne | Metody diagnostyczne |
| *Grypa typu A, B, C | Orthomyxoviridae | dreszcze, gorączka, ból mięśni i głowy, zapalenie gardła, krtani, migdałków, katar, zapalenie spojówek | izolacja wirusa na zarodkach kurzych lub hodowli komórkowej; wykrywanie antygenu testem IF, ELISA, RT-PCR; metody serologiczne OWD, ELISA, OZHA |
| *Parainfluenza typu 1, 2, 3, 4 | Paramyxoviridae | gorączka, kaszel, chrypa (gł. typu 1, 2, 3), zapalenie oskrzeli i płuc (gł. typu 3), zapalenie górnych dróg oddechowych (gł. typu 4) | izolacja w linii ciągłej komórek ludzkich, np. HeLa – efekt cytopatyczny po 2–10 dniach; wykrywanie antygenu testem IF, ELISA, RT-PCR; metody serologiczne OWD, ELISA, OZHA |
| *RSV | Paramyxoviridae | gorączka, zapalenie oskrzeli, płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych | izolacja w linii ciągłej komórek ludzkich, np. HeLa – efekt cytopatyczny po 2–10 dniach; wykrywanie antygenu testem IF, ELISA, RT-PCR |
| Adenowirusy | Adenoviridae | dreszcze, osłabienie, podwyższona temperatura, katar, suchy kaszel, zapalenie węzłów chłonnych szyjnych | izolacja wirusa w komórkach HeLa lub Hep-2; zwykle wykrywanie antygenu testem IF |
| Koronawirusy | Coronaviridae | katar, kichanie, zapalenie gardła, podwyższona temperatura, dreszcze, ból głowy, zapalenie węzłów chłonnych | ślaby charakter tych zakażeń (z wyjątkiem SARS) powoduje, że rutynowa diagnostyka nie jest potrzebna, poza tym wirusy te słabo replikują się w hodowlach komórkowych, wymagając do tego ludzkich embrionalnych hodowli narządowych tchawicy lub nabłonka nosa |
| Enterowirusy (Coxsackie A i B, ECHO, enterowirus typu 68) | Picornaviridae | zapalenie płuc, gardła | izolacja wirusa w hodowli komórkowej; metody serologiczne – odczyn neutralizacji |
| wirus choroby Newcastle | Paramyxoviridae | | łagodne zapalenie dróg oddechowych, zapalenie spojówek; nie prowadzi się diagnostyki, jako że objawy są łagodne, a sam wirus jest chorobotwórczy dla drobiu, przez co do zakażeń ludzi dochodzi przypadkowo na drodze kontaktu z chorymi zwierzętami |

* – oznaczono w ten sposób „typowe” wirusy oddechowe, pozostałe z kolei to te, które zdolne są do wywoływania procesów chorobowych o różnym charakterze, a więc nie tylko ze strony układu oddechowego, np. zakażenia układu pokarmowego adenowirusami i koronawirusami, zakażenia układu pokarmowego i nerwowego enterowirusami (Brydak L.B., 2004).

Zastosowanie diagnostyki wirusologicznej infekcji układu oddechowego, ze szczególnym uwzględnieniem grypy, pozwala na: uniknięcie antybiotykoterapii bez wskazań, podjęcie właściwego leczenia, skrócenie pobytu w szpitalu, podjęcie stosownych środków w celu zapobieżenia szerzenia się zakażenia, zmniejszenie kosztów, obalenie mitów związanych ze szczepieniami, które to mity prowadzą do ich unikania, właściwe użycie dostępnych obecnie nowych inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy, takich jak zanamiwir (Relenza) czy oseltamiwir (Tamiflu), i jednocześnie zapobieżenie powstawaniu szczepów opornych na te inhibitory, tak jak to się stało w przypadku amantadyny. Znaczenie diagnostyki ma nie tylko aspekt zdrowotny, ale również ekonomiczny, nie tylko w przypadku pojedynczego pacjenta, lecz w skali całego kraju, o czym przekonało się wiele krajów na całym świecie.

Diagnostyka laboratoryjna grypy polega na:

- wykonaniu badań wirusologicznych w materiale pobranym od chorego (tab. 2),
- wykonaniu badań serologicznych, gdzie wykrycie co najmniej 4-krotnego przyrostu poziomu przeciwciał w surowicy pacjenta wskazuje na zakażenie wirusem grypy.

Rodzaj materiału klinicznego, jaki może zostać wykorzystany do wirusologicznych badań diagnostycznych w kierunku zakażeń wirusami grypy przedstawiono w tabeli 3.

Jako badania skryningowe od paru lat na Zachodzie są stosowane tzw. testy „przyłóżkowe”, pozwalające na bezpośrednią wizualną detekcję antygeny wirusa grypy A i B już w ciągu 15 minut. Testy te należy jednak traktować jedynie jako badania wstępne. Wynik pozytywny takiego testu powinien być bezwzględnie potwierdzony przez inne badanie wirusologiczne (IF, RT-PCR czy izolację wirusa na hodowlę tkankową lub zarodkach kurzych) wykonane przez odpowiednią placówkę, np. WSSE czy Krajowy Ośrodek ds. Grypy w PZH. Obecność wirusa grypy można również stwierdzić w pojedynczych przypadkach nie tylko przyżyciowo, ale również na podstawie

badań materiału sekcyjnego (śledziona, serce, opony mózgowo, nerki) pobranego od osób zmarłych z powodu powikłań, np. zapalenia płuc. Obecnie mamy możliwość wykonania badań za pomocą szybkich komercyjnych testów diagnostycznych do immunofluorescencji (IF), które pozwalają na pełne badanie 7 wirusów oddechowych: wirusa grypy typu A i B, parainfluenzy typu 1, 2 i 3, adenowirusów, wirusa RS (wynik otrzymujemy w ciągu paru godzin). Poza badaniami wirusologicznymi możliwe jest też wykonanie badania serologicznego, które wymaga pobrania dwóch próbek surowicy chorego: w okresie ostrym choroby i następnie w okresie rekonwalescencji lub ewentualnie w okresie rekonwalescencji, a następnie po kilku tygodniach. Rutynowo badanie to wykonuje się za pomocą testu zahamowania hemaglutynacji (OZHA), który pozwala na określenie poziomu przeciwciał antyhemaglutyninowych. Istnieją również i inne testy, np. określające poziom przeciwciał antyneuraminidazowych, czy testy ELISA pozwalające na oznaczenie mian przeciwciał w poszczególnych klasach immunoglobulin.

Zarówno badania wirusologiczne za pomocą szybkich testów diagnostycznych, w tym testów tzw. przyłóżkowych czy testów immunofluorescencji IF wykonywanych dla siedmiu wirusów, tzw. zespołu oddechowego (wynik otrzymamy w ciągu 2 godz.), badania metodą RT-PCR czy też badania serologiczne oraz izolację wirusa grypy wraz z analizą antygenową wyizolowanego szczepu można wykonać w Krajowym Ośrodku ds. Grypy w Państwowym Zakładzie Higieny (www.pzh.gov.pl, Krajowy Ośrodek ds. Grypy nic@pzh.gov.pl).

Wirus grypy powoduje zakażenie bez względu na wiek pacjenta, szerokość geograficzną, klimat itp. Należy przypomnieć, że pacjenci z grup podwyższonego ryzyka bez względu na wiek oraz osoby starsze są bardziej podatne na komplikacje związane z grypą, które to często kończą się przyjęciem do szpitala, a niejednokrotnie zgonem. Zgodnie z danymi WHO rocznie z powo-

Tabela 2. Metody diagnostyki wirusologicznej

Potwierdzenie obecności antygeny wirusa grypy

test immunofluorescencyjny (IF),
test immunoenzymatyczny (ELISA)
testy „przyłóżkowe”

Metody biologii molekularnej

wykrycie RNA specyficznego dla wirusa grypy
metodą RT-PCR,
hybrydyzacja *in situ*

Izolacja wirusa grypy

11-dniowe zarodki kurze
hodowla tkankowa: MDCK, VERO, LLC-MK2,
GMK-AH-1, BSC-1 (Brydak L.B., 2004)

Tabela 3. Materiał kliniczny do wirusologicznych badań diagnostycznych w kierunku zakażeń wirusami grypy

Wymaz z nosa
Wymaz z gardła
Wymaz z nosogardzieli
Wysięk z ucha środkowego
Popłuczyny z nosogardzieli
Aspirat odesany z nosowej części gardła
popłuczyny oskrzelowe
płyn mózgowo-rdzeniowy
biopiat, np. mięśnia sercowego

(Brydak L.B., 2004)

du powikłań pogrypowych umiera w świecie od 500 000 do 1 mln osób, natomiast choruje od 330 do 990 mln. Dane w zależności od analizowanego kraju zarówno co do liczby zachorowań na grypę i grypopodobnych, jak i liczbę zgonów w wyniku powikłań pogrypowych są bardzo różne, czasem wręcz niewiarygodne, zważywszy na fakt np. braku programów dotyczących zdrowia publicznego uwzględniających szczepienia przeciw grypie, częściowej lub całkowitej refundacji szczepień, chociażby tylko dla wybranych grup podwyższonego ryzyka. W tabeli 4 przedstawiono komplikacje pogrypowe.

Zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień przeciwko grypie (ACIP, WHO) przedstawiono w tabeli 5.

Małe zdrowe dzieci, tzn. nie z grupy podwyższonego ryzyka, są również objęte ryzykiem hospitalizacji z powodu infekcji grypą; dlatego też American Academy of Pediatrics w 2002 r. oraz ACIP w 2003 r. zaleca szczepienia przeciw grypie zdrowych dzieci w wieku między 6 a 24 miesiącem życia. Jest również oczywiste, że dzieci z grup podwyższonego ryzyka powinny być zaszczepione w pierwszej kolejności. Bardzo liczne badania kliniczne udowodniły, że dzieci uczestniczą i odgrywają ważną rolę w rozprzestrzenianiu wirusa grypy w otoczeniu.

Większość ekspertów uważa, że korzyści szczepienia przeciw grypie są nie tylko zdrowotne, ale zmniejszają parokrotnie liczbę nadmiernej śmiertelności u osób starszych oraz dają wy-

mierne zyski ekonomiczne. I tak np. badania fińskich klinicystów udowodniły, że ostre zapalenie ucha środkowego stanowi ważne powikłanie grypy u małych dzieci. Całkowity wskaźnik zapalenia ucha środkowego zmniejszył się o 36% wśród dzieci zaszczepionych w sezonie grypy. Szczepienia przeciwko grypie dzieci w 83% redukują przypadki zapalenia ucha środkowego związane z potwierdzoną laboratoryjnie grypą. Warto dodać, że Klinika Pediatria w Turku w Finlandii (The Turku University Central Hospital) ma największe osiągnięcia w tej problematyce pod kierunkiem prof. O. Ruuskanena. Również inne badania, np. amerykańskie, japońskie, jednoznacznie potwierdzają skuteczność kliniczną inaktywowanej szczepionki przeciw grypie w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego, co oszacowano na dużej populacji dzieci w kilku próbach klinicznych przeprowadzonych w dziennych ośrodkach opieki.

Nie jest również bez znaczenia szczepienie osób dorosłych pracujących zawodowo oraz ludzi starszych. Zwłaszcza osoby starsze w okresie epidemii są trzykrotnie częściej hospitalizowane. Z danych opublikowanych w amerykańskich czasopiśmie naukowych wynika, że w domach dla przewlekle chorych i rencistów w USA w trakcie epidemii choruje 60% pensjonariuszy, 25% umiera lub stwierdza się u nich groźące życiu komplikacje. Większość związanych z grypą przypadków powikłań zdrowotnych czy nawet zgonów dotyczy ludzi w starszym wieku i to bez

Tabela 4. Powikłania pogrypowe

Ze strony układu oddechowego:

zapalenie płuc i oskrzeli, wtórne bakteryjne zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików, szczególnie u niemowląt i dzieci, zakażenia meningokokowe

Ze strony innych układów:

najczęściej występuje zapalenie ucha środkowego, zapalenie mięśnia serca i osierdzia, zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie mięśni i mioglobulinuria, mogąca prowadzić do niewydolności nerek

Powikłania neurologiczne:

nasilenie częstości napadów padaczkowych, choroby naczyniowe mózgu

Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego:

toksyczna encefalopatia, zapalenie mózgu, poinfekcyjne i opon mózgowych, niejednokrotnie wzrost przypadków choroby Parkinsona, zespół Reye'a

Schorzenia naczyniowe mózgu:

podpajęczynówkowe wylewy

Śpiączkowe zapalenie mózgu:

śpiączkowe zapalenie mózgu

Powikłania w psychiatrii:

ostre psychozy, niektóre ze słuchowymi lub wzrokowymi halucynacjami, schizofrenia

Zwłaszcza u dzieci obserwuje się ponadto powikłania pogrypowe, takie jak:

dysfunkcja receptora słuchowego, częściowa utrata słuchu, a nawet głuchota

zaostrzenie przebiegu astmy i mukowiscydozy

bóle brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, wymioty, niejednokrotnie imitujące zapalenie wyrostka robaczkowego

bóle mięśniowe, zapalenie mięśni

powikłania neurologiczne, w tym zespół Guilliana-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu i opon mózgowych

(Wg ACIP w opracowaniu Brydak L.B., 2004)

Tabela 5. Zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) WHO

Wskazania kliniczne do szczepień oraz wyodrębnione grupy wysokiego ryzyka szczególnie narażonych na wystąpienie powikłań grypy. Należą do nich:

- zdrowe dzieci, które będą podczas sezonu epidemicznego w wieku od 6 m.ż.–23 m.ż.
- dzieci ≥ 6 miesiąca życia z grupy podwyższonego ryzyka
- osoby w wieku 2–49 r.ż. z grupy podwyższonego ryzyka
- osoby w wieku ≥ 50 r.ż.; ponieważ w tej grupie znacznie zwiększa się liczba osób należących do grup podwyższonego ryzyka
- dorośli i dzieci chorzy na przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, w tym na astmę
- dorośli i dzieci, którzy w minionym roku wymagali regularnej kontroli lekarskiej i często przebywali w szpitalu z powodu chorób metabolicznych (w tym cukrzyca), niewydolności nerek, hemoglobinopatii lub niedoborów odporności (w tym spowodowanych leczeniem immunosupresyjnym lub zakażenia HIV)
- dzieci i młodzież (od 6 miesiąca życia do 18 lat), leczone przewlekłe kwasem acetylosalicylowym, co zwiększa u nich ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w razie zachorowania na grypę
- kobiety w ciąży
- pensjonariusze domów spokojnej starości, zakładów opieki zdrowotnej, dla przewlekłe chorych

Wskazania epidemiologiczne: osoby, które mogą przenosić grypę do osób z grup podwyższonego ryzyka, jak również do osób zdrowych mogące stanowić źródło zakażenia dla tych osób. W tym celu zaleca się także szczepienia:

- lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu szpitali i ośrodków leczenia otwartego, pogotowia ratunkowego
- pracowników domów spokojnej starości oraz zakładów opieki medycznej, którzy kontaktują się z pensjonariuszami lub chorymi (w tym także dziećmi), zapewniający opiekę domową pacjentom z grup wysokiego ryzyka
- osoby mające kontakt z dziećmi od 0–23 m.ż.
- kontakty rodzinne z członkami rodzin z grup podwyższonego ryzyka (osoby w wieku 65 lat i więcej, po przeszczepach, osoby z AIDS i dzieci poniżej 2 r.ż.)
- domowe opiekunki dzieci w wieku młodszym niż 24 m.ż. lub starsze dzieci
- pracowników służb publicznych np. konduktorów, kasjerów, policjantów, wojskowych, nauczycieli, przedszkolanki, dziennikarzy, pracowników budowlanych, ekspedientów sklepów i marketów, świadczących usługi rzemieślnicze itp.

(Wg ACiP 2004 w opracowaniu Brydak L.B.)

względu na ich stan zdrowia. Dlatego zaleca się, by osoby te poddawały się corocznym szczepieniom ochronnym. Proporcja osób wysokiego ryzyka wzrasta wraz z wiekiem. Tylko ze względu na wiek ryzyko u osób starszych wzrasta dziesięciokrotnie.

Wokół zasadności corocznych szczepień przeciwko grypie narosło w naszym kraju wiele niczym nieuzasadnionych mitów, nie popartych żadnymi badaniami klinicznymi czy metaanalizą. Badania przeprowadzone przez Erasmus Uniwersytet oraz Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Grypy w Rotterdamie za pomocą metaanalizy i dostępnych danych dostarczyły solidnych naukowych podstaw dla polityki corocznych szczepień pacjentów z grup podwyższonego ryzyka. Badania przeprowadzone przez W.E. Beyera i wsp. z tej samej placówki wykonane metodą metaanalizy wykazują, że szczepionki typu „split” (z rozszczepionym wirionem) i „subunit” (podjednostkowe) są immunologicznie równocenne. Regularne szczepienia przeciwko grypie są zatem jedną z niewielu rzeczy, które można zrobić dla zabezpieczenia tych osób przed potencjalnym ryzykiem poważnych komplikacji pogrypowych i dlatego powinny stanowić część rzetelnej praktyki

lekarskiej. Znaczące korzyści zdrowotne wynikające ze szczepień przeciw grypie są widoczne w każdym wieku i w grupach podwyższonego ryzyka. Zgodnie z danymi WHO, uważa się, że dla uzyskania odporności społeczeństwa konieczne jest szczepienie 70–80% populacji.

Istnieje wiele przyczyn, z powodu których szczepionki przeciwgrypowe należą do jednych z najrzadziej stosowanych. Są to: niedostateczna wiedza o powikłaniach pogrypowych, kosztach powikłań nie tylko w indywidualnych przypadkach, ale i w skali całego kraju, lęk przed niepożądanymi odczynami poszczepiennymi, oczekiwanie, że szczepienie powinno zabezpieczyć przed wszystkimi infekcjami górnych dróg oddechowych, podczas gdy samych wirusów dróg oddechowych jest około 200 typów, niedostateczna wiedza o rodzajach szczepionek przeciwko grypie, konieczność szczepienia w każdym sezonie epidemicznym, brak refundacji kosztów szczepionki i szczepienia. W tym ostatnim przypadku bywa jednak różnie, ponieważ niejednokrotnie w zakładach pracy przeprowadzane są akcje szczepienia przeciwko grypie, ale efekt takich działań bywa różny. W sezonie epidemicznym 2003/04 w Polsce zaszczepiło się jedynie 8,6%

populacji (informacja własna). Niestety brak jest wiarygodnych danych dotyczących zużycia szczepionki przeciw grypie w grupach wieku.

Oprócz oczywiście profilaktyki przez szczepienia przeciwko grypie, które są najskuteczniejszą, a zarazem najtańszą bronią do walki z grypą, istnieją również leki antygrypowe starej i nowej generacji. Obecnie mamy dwa główne typy leków antywirusowych, które są aktywne przeciwko grypie. Są to inhibitory kanału jonowego, tj. amantadyna i rimantadyna, aktywne jedynie przeciwko typowi A wirusa grypy, oraz leki nowej generacji – inhibitory neuraminidazy, tj. zanamivir i oseltamivir, aktywne przeciwko wirusom grypy typu A i B. Jedynie oseltamivir uzyskał zgodę na zastosowanie w profilaktyce grypy. Zastosowanie amantadyny i rimantadyny w leczeniu grypy jest ograniczone z powodu szybkiego rozwoju oporności wirusa na te leki. Wykazano, że podanie czynników antywirusowych w przeciągu 2 dni od pojawienia się objawów klinicznych choroby skróciło czas ich trwania nawet do 1, 2 dnia.

Działanie oseltamiviru sprawdzilo się w XXI w. parokrotnie w przypadkach zakażeń człowieka wirusami *ptasiej grypy*, zarówno w przypadku A(H5N1), jak i A(H7N7). Należy jednak podkreślić, że aby były skuteczne w zablokowaniu rozprzestrzeniania się i replikacji wirusa grypy, powinny być podane jak najszybciej po potwierdzeniu zakażenia wirusem grypy.

W Polsce zanamivir został zarejestrowany w kwietniu 2001 r. Dawkowanie zanamiviru przedstawiono w tabeli 6.

Ze względu na wysoką cenę obecnie zanamivir nie będzie dostępny w Polsce w aptekach (informacja własna). Być może po wstąpieniu Polski do Unii Europejskiej sytuacja ta się zmieni.

Drugim lekiem antygrypowym nowej generacji jest oseltamivir (Tamiflu).

W Polsce oseltamivir został zarejestrowany w maju 2003 r. Tabela 7 przedstawia dawkowanie oseltamiviru.

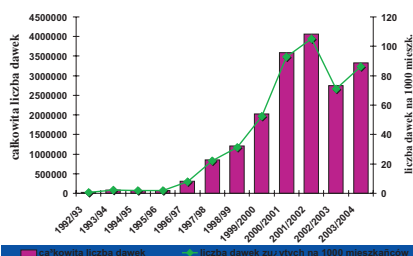
Należy jednak pamiętać, że oba leki nowej generacji – inhibitory neuraminidazy wirusa grypy – w przeciwieństwie do amantadyny i rimantadyny są skuteczne zarówno przy zakażeniach wirusem grypy typu A, jak i typu B, pod warunkiem że w przypadku leczenia będą podane tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 36 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Niezależnie od pojawienia się w maju 1997 r. wirusa *ptasiej grypy* A(H5N1) patogennego dla człowieka, WHO zwróciła się z apelem do Krajowych Ośrodków ds. Grypy, aby zwiększyć liczbę szczepionych osób przeciwko grypie, ponawiając ten apel również w 2002 r. w przypadku wystąpienia SARS oraz w 2003 r., gdy pojawiły się mutanty wirusa *ptasiej grypy* A(H5N1), jak i A(H7N7). Pomimo że szczepionka przeciw grypie w danych sezonach nie zawierała wyżej wymienionych antygenów wirusa, to wiadomo, że zakażenie wirusem grypy otwiera drogę innym patogenom, zarówno bakteryjnym, jak i wirusowym. WHO apelowała wielokrotnie za pośrednictwem Krajowego Ośrodka ds. Grypy, co było przekazywane społeczeństwu, o zwiększenie



KRAJOWY OŚRODEK REFERENCYJNY ds. GRYPY

Szczepienie przeciw grypie – działalność na rzecz zdrowia publicznego



* 12-letnie aktywne współdziałanie na rzecz zdrowia publicznego.

Podniesienie poziomu wiedzy i świadomości środowiska medycznego, jak i ogółu społeczeństwa na temat grypy oraz zagrożeń, jakie ona stanowi, metod jej kontroli i zapobiegania.

* W sezonach epidemicznych 1992/1993–2003/2004 zarejestrowano ponad 166-krotny wzrost liczby zaszczepionych osób w ciągu 12 sezonów. W sezonie 2002/2003 zaobserwowano również i w Polsce wpływ ruchów antyszczepionkowych, co spowodowało chwilowe spadki zużycia szczepionki. Największą 210-krotność zużycia szczepionki w porównaniu z sezonem 1992/1993 zarejestrowano w sezonie 2001/2002.

* Dające się ocenić korzyści ekonomiczne i społeczne w wyniku zmniejszenia liczby zachorowań na grypę i powikłań pogrypowych. Koszty absencji chorobowej i koszty leczenia wg danych międzynarodowych wynoszą średnio setki milionów dolarów w zależności od populacji kraju i sezonu epidemicznego.

Brydak LB., 2004

Ryc. 3. Działalność Krajowego Ośrodka ds. Grypy na rzecz zdrowia publicznego

Tabela 6. Dawkowanie zanamiviru (Relenzy)

Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 36 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Dawkowanie zanamiviru w przypadku leczenia (Dopuszczony do leczenia od 7 r.ż.):

- 20 mg leku na dobę, tj. 2 inhalacje po 10 mg każda dwa razy dziennie co 12 godzin przez 5 dni
- inne leki podawane w formie inhalacji (np. do stosowania w astmie) powinny być podane przed zastosowaniem zanamiviru
- nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby czy u osób w podeszłym wieku

Źródło: ACiP 2003 w opracowaniu Brydak L.B.

Tabela 7. Dawkowanie oseltamiviru (Tamiflu)

Oseltamivir (Tamiflu)

Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 36 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Dawkowanie oseltamiviru w przypadku leczenia (syrop – od 1 roku życia):

- dzieci o wadze ≤ 15 kg m.c. – 30 mg, dzieci o wadze 15–23 kg m.c. – 45 mg, dzieci o wadze 23–40 kg m.c. – 60 mg, dzieci o wadze > 40 kg m.c. – 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni,
- dorośli – 75 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę przez 5 dni,
- w przypadku osób z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min. Konieczne jest zmniejszenie dawki do 75 mg/dzień

Dawkowanie w celach profilaktycznych (od 13 roku życia):

- profilaktyka krótkoterminowa (po kontakcie) – 75 mg (1 kapsułka) jeden raz na dobę przez 7 dni,
- profilaktyka długoterminowa – 75 mg (1 kapsułka) jeden raz na dobę do 42 dni

Źródło: ACiP 2003 w opracowaniu Brydak L.B.

liczby osób szczepionych ze względu na pojawiające się szczepy grypy *ptasiej* patogenne dla człowieka, pojawienie się SARS oraz bardzo duże prawdopodobieństwo przyjscia pandemii wirusa grypy. Wydaje się to naukowo oczywiste, mając na uwadze mechanizm patologii wirusa grypy.

Nadal istnieje wiele mitów w Polsce dotyczących szczepień przeciwko grypie, jak też pojawiają się ruchy antyszczepionkowe, dlatego też rola lekarza rodzinnego jest w tym przypadku bardzo ważna. Należy uwzględnić również fakt, który nie jest bez znaczenia, że polskie społeczeństwo wzorem krajów zachodnich zaczyna

być coraz bardziej społeczeństwem roszczeniowym. W sezonie epidemicznym 2003/04 Krajowy Ośrodek ds. Grypy wysłał 46 000 listów do lekarzy rodzinnych, uwzględniając najnowsze rekomendacje dotyczące szczepień przeciwko grypie ACIP.

Rola lekarzy rodzinnych w tym względzie jest fundamentalna, to w ich rękach jest nasze zdrowie.

Stosując się do sentencji łacińskiej *Repetitio est mater studiorum*, niniejszą pracę można podsumować następująco:

- O wskazaniach do szczepień decyduje lekarz.
- Oferowanie i organizowanie szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza osobom z grup podwyższonego ryzyka, uważać należy za etyczną powinność.
- Nie ma żadnych terminów wskazujących, do kiedy możemy się szczepić, jednak zwłaszcza osoby z grup podwyższonego ryzyka powinny się szczepić przed sezonem grypowym.
- Zalecenia wydane przez Komitet Doradczy ds. Szczepień WHO w 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 i 2004 r. informują, iż szczepienia powinny być zaoferowane osobom niezaszczepionym nawet wtedy, gdy stwierdzamy wzrost zachorowań na grypę oraz izolujemy wirus grypy w badaniach populacyjnych.
- Przeciwciała ochronne (antyhemaglutyninowe i antyneuraminidazowe) są wytwarzane w organizmie już 7 dnia po zaszczepieniu i utrzymują się przez blisko 12 miesięcy.
- Zarejestrowane szczepionki przeciwko grypie w Polsce są immunologicznie równocenne, a skład wszystkich z nich jest co sezon uaktualniany na całym świecie. Firmy produkujące szczepionkę przeciwko grypie otrzymują szczepy do jej produkcji od ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia.
- Od wielu lat Komitet Doradczy ds. Szczepień WHO rekomenduje szczepienie małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy wyłącznie szczepionkami inaktywowanymi („zabitymi”) z rozszczepionym wirionem (typu „split”) oraz podjednostkowymi (typu „subunit”). Szczepić możemy nawet 100-letnie osoby.
- Istnieje ponad 200 różnych typów wirusów oddechowych, wywołujących objawy grypopodobne, ale nie wywołujących powikłań takich, jak wirus grypy.
- Istnieją metody szybkiej diagnostyki laboratoryjnej pozwalające potwierdzić diagnozę.
- Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy skład wszystkich szczepionek na całym świecie co roku zmienia się, istnieje konieczność corocznego szczepienia, zwłaszcza w grupach podwyższonego ryzyka.
- Szczepy wirusa grypy, jakie zostają użyte do szczepionki przeciwko grypie, dzięki zastosowaniu najnowszej techniki biologii molekular-

- nej, okazują się prawie w 100% zgodne z tymi, które pojawiają się w kolejnym sezonie epidemicznym.
- Medyczne i ekonomiczne skutki związane z coroczną aktywnością grypy są dobrze znane i naukowo udokumentowane.
 - Stosowanie preparatów OTC jedynie zmniejsza nasilenie objawów, ale nie ma wpływu na wirusa grypy. W żadnym wypadku preparatów OTC nie stosuje się w profilaktyce grypy. Grypa nie jest chorobą, przed którą uchronią „przeciwgrypowe” preparaty OTC służące do samoleczenia, szczególnie dlatego, że powikłania pogrypowe są zbyt częste i poważne, aby ograniczyć się jedynie do leczenia objawów. Jedynymi lekami antygrypowymi nowej generacji dostępnymi w świecie są zanamivir i oseltamivir stosowany w leczeniu grypy.
 - Istnieje możliwość stosowania nowych leków aktywnych wobec wirusów grypy A i B – inhibitorów neuraminidazy, tj. zanamiviru i oseltamiviru.

Adres Autorki:
Krajowy Ośrodek ds. Grypy
Państwowy Zakład Higieny
ul. Chocimska 24
00-791 Warszawa

Szczepienia ochronne w rodzinie – szczepienia nie tylko dla dzieci

Vaccinations in a family – vaccinations not only for children

ANDRZEJ RADZIKOWSKI

Z I Katedry Pediatrii Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie Szczepienia w rodzinie to akuradne przestrzeganie schematu szczepień obowiązkowych dla dzieci uzupełnione w miarę możliwości finansowych o szczepienia zalecane, których brak w schemacie obowiązkowym, np. Hib czy przeciw WZW A czy przeciw grypie. Równie ważne jest zaszczepienie całej rodziny przeciw WZW B oraz osób chorych przewlekle i starych przeciw grypie. Inne wysoce skojarzone szczepienia pozwalające na uniknięcie wielu wstrzyknień są rozwiązaniem optymalnym, ale pod warunkiem, że zabezpieczono całą rodzinę przed największymi zagrożeniami w postaci WZW B czy grypy dla osób z grup ryzyka.

Słowa kluczowe: szczepienia w rodzinie, warianty i priorytet, schematy minimalny, suboptymalny i optymalny, obowiązkowe szczepienia, zalecane szczepienia.

Summary Vaccinations in family consist of regular “obligatory-free” program for infants and children supplemented with vaccinations which are not in “obligatory list” which need to be bought (“recommended vaccinations”) eg. Hib and against HAV. Equally important are vaccinations for whole family against HBV and influenza particularly for aged and chronically ill member of family. Very expensive combined vaccine are recommended only in case when whole family is protected against HBV and influenza.

Key words: vaccinations in a family, variants and priorities, minimal, suboptimal, optimal schedule, obligatory vaccinations, recommended vaccinations.

Program Szczepień Ochronnych składa się z listy szczepień obowiązkowych, czyli bezpłatnych, i listy szczepień zalecanych, czyli odpłatnych (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 19.12.2001 r., załączniki do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z 21.03.2003 r. i do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z 15.03.2004 r.).

Szczepienia ochronne kojarzą się zwykle z wiekiem rozwojowym: okresem dziecięcym i okresem dojrzewania. Lekarze ludzi dorosłych rzadko widzą potrzebę szczepień ochronnych; chlubny wyjątek stanowią zabiegowcy, którzy przed planowanymi zabiegami operacyjnymi, rzadziej przed inwazyjnymi procedurami diagnostycznymi, wymagają od pacjentów zaszczepienia przeciwko WZW B. Operowane osoby są wówczas z reguły zaszczepione dwukrotnie w odstępie miesiąca (czasem trzykrotnie w okresie 21 dni w systemie przyspieszonym przed pla-

nowanymi procedurami), natomiast znacznie gorzej przedstawia się zaszczepialność po 6 miesiącach w systemie standardowym i po 12 miesiącach w systemie przyspieszonym, które to szczepienie utrwala odporność. Również nie wszyscy lekarze są przekonani o potrzebie szczepienia przeciw grypie dzieci i dorosłych, a w szczególności ludzi przewlekle chorych.

W środowisku pediatrycznym rozpowszechniana jest opinia, że oddanie opieki podstawowej dzieci w ręce lekarzy rodzinnych popsuło dobry dotychczas system szczepień ochronnych dzieci. Dotychczasowy system szczepień pozostający w rękach pediatrów nie był jednak doskonały. Cechował go nadmiar przeciwwskazań do szczepień i w rezultacie odkładanie ich, a nawet rezygnację z ważnych szczepień. Opracowany w 1995 r. przez WHO dokument dotyczący faktycznych przeciwwskazań do szczepień, mimo wysiłków wielu specjalistów od szczepień, nie

dotarł do powszechnej świadomości pediatrów (WHO/EPI/GEN/95.3).

Szczepienia skojarzone anatoksynami tężcowymi i dyfterytowymi skojarzonymi z pełnokomórkową szczepionką przeciw kokluszowi DTP (DTP w) opóźniano, a nawet rezygnowano z nich z byle powodu, np. niższej punktacji w skali Apgar czy z powodu często rzekomo zwiększonego napięcia. Opóźniano i opóźnia się nadal szczepienie przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (Hib). Niedostateczna, a często wprost fałszywa była i jest nadal informacja na temat konieczności szczepienia skojarzonego przeciwko odrze, śwince i różyczce, tzw. MMR. Niedostateczne informowanie rodziców o możliwości szczepień zalecanych naraża dzieci na choroby, których można było uniknąć dzięki szczepieniom np. na koklusz, na ropne zapalenie opon mózgowych o etiologii Hib czy wreszcie na świnkę, nie mówiąc już o powikłaniach po tych chorobach.

Opóźnienia te wynikały z nadmiaru ostrożności pediatrów, z uprzedzeń wynikłych z własnych doświadczeń, ale także – niestety – z niewiedzy i braku potrzeby jej uzupełniania. Oczywiście, że pediatra tradycyjnego typu nie zajmował się wówczas szczepieniami dorosłej części rodziny.

Medycyna rodzinna otworzyła nowe horyzonty profilaktyki chorób zakaźnych za pomocą szczepień ochronnych nie tylko dzieci, ale całej rodziny. Jednocześnie lekarze rodzinni to ludzie młodzi, bez uprzedzeń, tzw. wyrobionych opinii i lęków.

Lekarz rodzinny biorący na siebie odpowiedzialność za realizację Programu Szczepień Ochronnych (PSO) musi dopilnować przestrzegania **kalendacza szczepień obowiązkowych** dzieci, czyli refundowanych przez NFZ. Oznacza to **powiadomienie** telefoniczne, wykorzystanie SMS-a lub wysyłanie zawiadomień listownych do rodziców. Lekarz rodzinny jednocześnie ma obowiązek **informowania o szczepieniach zalecanych**. Nie jest to zadanie proste w warunkach publicznej służby zdrowia refundowanej przez NFZ i coraz większej liczby pacjentów przypadających na lekarza, a także narastającego zróżnicowania stanu zamożności społeczeństwa. Informacja na temat możliwości dokupienia szczepień zalecanych powinna być pełna, bezstronna, a jednocześnie dostosowana do możliwości percepcji odbiorcy i uwzględniająca ekonomiczną sytuację rodziny. Lekarze rodzinni mają świadomość, że lista szczepień obowiązkowych, według rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2001 r. uzupełnianego dodatkowymi zarządzeniami z 2003 i 2004 r. stanowi jedynie niezbędne **minimum** (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 19.12.2001 r., załączniki do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z 21.03.2003 r. i do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z 15.03.2004 r.). Lista ta uzu-

pełniona szczepieniami zalecanymi stanowi dopiero **optimum** odpowiadające standardom północnoamerykańskim lub zachodnioeuropejskim i o tym należy szczerze poinformować rodziców szczepionych dzieci (Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP, Centers for Disease Control and the American Academy of Family Physicians – AAFP, 2002). Lekarz rodzinny ma także świadomość, że możliwości finansowe większości polskich rodzin są ograniczone. W tych warunkach powinien on pomóc rodzinie dokonać wyboru, czyli ustalić **priorytet zakupu szczepień zalecanych**. Dlatego lekarz rodzinny musi umieć przygotować zestaw szczepień zalecanych dla rodzin uboższych, dla rodzin średnio zamożnych (wariant suboptymalny), dla rodzin zamożnych (wariant optymalny), a także dla rodzin jedno- i więcej pokoleniowych.

Wariant suboptymalny zabezpiecza rodzinę przed największymi zagrożeniami, takimi jak WZW B, zapalenie opon mózgowych wywołane przez Hib, dzieci przeciwko śwince i różyczce i ich powikłaniach, tj. wrodzoną różyczką i poświnkowym zapaleniu opon mózgowych, ataksji i głuchocie, przeciw grypie i jej powikłaniach, szczególnie u osób z grup ryzyka. **Wariant optymalny** zapewnia dodatkowo komfort zmniejszenia iniekcji przez stosowanie maksymalnie skojarzonych szczepionek, a także uwzględnia zabezpieczenie **przeciwko ospie wietrznej i przeciwko kleszczowemu zapaleniu opon mózgowych**. Ustalenie priorytetów powinno być dostosowane nie tylko do sytuacji ekonomicznej, powinno uwzględniać sytuację zdrowotną danej rodziny, tj. przekrój wiekowy, obecność schorzeń przewlekłych. **Właśnie na tym polega ogromna rola i przewaga lekarza rodzinnego nad innymi specjalnościami, jako że odpowiada on za zdrowie całej rodziny, a nie tylko dzieci i jednocześnie ma szansę orientować się w sytuacji finansowej rodziny.**

Najważniejszym punktem w szczepieniach rodziny jest zabezpieczenie wszystkich członków rodziny przeciwko **WZW B** oraz **osób z grup ryzyka przeciw grypie** (Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) Hepatitis B Virus, 1991; Wysocki J, Woźniak A, Chrobak-Górna K, 2003; Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP; Centers for Disease Control and the American Academy of Family Physicians – AAFP, 2002; Brydak L, 1998; Heikkinen T, 2000; Heikkinen T, Ruuskanen 1991; Clements DA, Langdon L, 1995).

W wyborze następných zakupów szczepionek należy przede wszystkim uwzględnić te, które w ogóle nie mają odpowiedników w polskim obowiązkowym zestawie szczepień. Są to tzw. **szczepienia zalecane uzupełniające**, a więc przede wszystkim szczepienia przeciw WZW

B dla dorosłych i dzieci urodzonych przed czerwcem 1994 r., szczepienia przeciw grypie dzieci do 3 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, następnie przeciw **Hib w pierwszym półroczu** (Von Kries R, Bohm O, Windfuhr A, 1997; Escola J, Peltola H, Takala AK i wsp., 1987; Booy R, Hogson SL, Carppenter L i wsp., 1994).

Na szczęście nie trzeba już dokonywać zakupu szczepionek przeciw śwince i różyczce w skojarzeniu ze szczepionką przeciw odrze (MMR) w 14 m.ż., bo szczepionka ta weszła na listę „obowiązkową”, natomiast nadal trzeba dokonywać zakupu tej szczepionki dla dzieci w 6 r.ż.

Następnie bardzo ważne są **szczepienia przeciwko WZW A dla przedszkolaków i młodych dorosłych często podróżujących** (Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i wsp., 1997; Prevention of hepatitis. A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP, 1999; Zuckerman JN, 2003; Mackel SM, 2003).

Szczepienia dla rodzin podróżujących, a w szczególności podróżujących z dziećmi stanowią osobny ważny problem dla lekarza rodzinnego, zadaniem którego jest przekonanie rodziców, że jeśli ich stać na kosztowne wakacje, to musi być ich stać na dodatkowe szczepienia przede wszystkim przeciw WZW B i WZW A, ale także w razie potrzeby przeciwko żółtej febrze, durowi brzuszemu, japońskiemu zapaleniu mózgu, cholercie, kleszczowemu zapaleniu mózgu, a nawet przed planowanym wyjazdem w niektóre rejony przeciwko wścieklicznie (Zuckerman JN, 2003; Mackel SM, 2003).

Dopiero kiedy cała rodzina jest zabezpieczona przed WZW B, dzieci i młodzież przeciw WZW A, to można myśleć o zamianie dostępnych bezpłatnie szczepionek na bezpieczniejsze i skuteczniejsze, np. DTPw na bardziej skuteczną i bezpieczną bezkomórkową DTPa czy też zastąpienie „żywej” doustnej szczepionki przeciw polio, tzw. OPV, stosowanej jeszcze w 6 r.ż. na „martwą” domięśniową IPV, czy wreszcie zastąpienia kilku wstrzyknięć na szczepionkę bardziej skojarzoną w jednym wstrzyknięciu. Faktycznie DTPa czy IPV są szczepionkami niewątpliwie bezpieczniejszymi. DTPa jest do tego skuteczniejsze i często bardziej „skojarzone”, np. DTPa + HIB zmieszane w jednej strzykawce lub DTPa + IPV + HIB zawarte fabrycznie w jednej strzykawce, a więc są mniej urazowymi, bo wymagają mniej wstrzyknięć (Gustafsson L, Hollander HO, Olin P i wsp., 1996; Tinnion ON, Hanlon M, 2001).

Informując zaś o możliwości **zamiany szczepionki obowiązkowej na szczepionkę zalecaną** należy unikać deprecjonowania szczepionek obowiązkowych, np. pełnokomórkowej (w) DTPw w porównaniu z bezkomórkowymi DTPa lub „żywej” doustnej przeciw polio OPV w porównaniu

z domięśniową inaktywowaną IPV. Nie należy też bezzasadnie deprecjonować szczepionek jednej firmy na korzyść drugiej. Neurologiczne działania uboczne w szczepionkach, po DTP, po OPV są ogromną rzadkością i tylko faktyczne ich przebycie jest bezwzględnym wskazaniem do zamiany wyżej wymienionej szczepionki bezpłatnej obowiązkowej na płatną zalecaną. **Lepiej więc zaszczyć „obowiązkowo”, czyli bezpłatnie DTPw, niż z powodu ewentualnych zwykle mało prawdopodobnych działań ubocznych, przy jednoczesnym braku możliwości zakupu DTPa, pozostawić dziecko bezbronne w stosunku do ksztuśca.**

Należy też zwalczać mity dotyczące zarówno poszczególnych szczepionek, jak i szczepień w ogólności. Szczególnie dużo takich mitów nagromadziło się wokół szczepionki przeciw odrze, śwince i różyczce (Davis RL, Kramarz P, Bohlke K i wsp., 2001; Frombonne E, Chakbarti S, 2001).

Jednocześnie trzeba uprzedzić o możliwości działań niepożądanych, a zwłaszcza gorączce i bólu, miejscu iniekcji, o sposobach łagodzenia tych dolegliwości. Ważne jest zachęcenie do szczepień przeciwko ospie wietrznej, szczególnie dzieci w okresie dojrzewania i dorosłych, którzy dotychczas nie chorowali (American Academy of Pediatric Committee of Infectious Diseases: Varicella Vaccine Update, 2000; Skull SA, Wang EE, 2001; Vasquez M, La Russa PS, Gershon AA i wsp., 2001; Szenborn L, Rudkowski Z, 2003). Szczepionka ta jest droga i istnieje w stosunku do niej niedoskonała, ale skuteczna alternatywa w postaci leczenia acyklowirem (Balfour H, Edelman C, Anderson R i wsp. 2001).

Reasumując, najważniejsze dla lekarza rodzinnego jest zaszczepienie całej rodziny przeciwko WZW B, a osób przewlekle chorych (np. na cukrzycę, po zawale, osób po 60 r.ż. przeciw grypie, a następnie zakup szczepionki przeciw HIB i skojarzonej przeciw odrze, śwince i różyczce dla niemowlęcia. Są to szczepienia ważniejsze niż DTP ac lub DTPacIPV antyHIB dla zdrowego niemowlęcia.

Podsumowanie

1. Medycyna rodzinna, przejmując odpowiedzialność za szczepienia ochronne, musi zbudować system powiadamiania i przestrzegania kalendarza szczepień u dzieci i szczepień wynikłych z narażenia osób dorosłych.
2. Konieczna jest pełna informacja na temat szczepień zalecanych u dzieci i szczepień wynikłych ze zwiększonego ryzyka u dorosłych.
3. Lekarz rodzinny powinien pomóc w dokonaniu wyboru szczepień najważniejszych z punktu widzenia zdrowia rodziny, a jednocześnie dostosowanych do sytuacji ekonomicznej rodziny.

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19.12.2001 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie zasad przeprowadzenia szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym (Dz.U. 2001, nr 148, poz. 1662).
2. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 21.03.2003 r. w sprawie zasad przeprowadzenia szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2003 roku.
3. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 15.03.2004 r. w sprawie zasad przeprowadzenia szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2004 roku.
4. WHO/EPI/GEN/95.3.
5. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; vol. 51.
6. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States. Through Universal Childhood Vaccination 1991/40 (RR-13).
7. Wysocki J, Woźniak A, Chrobak-Górna K. Zasady prowadzenia szczepień ochronnych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. *Standardy Medyczne. Miesięcznik dla lekarzy pediatrów* 2003; 5: 846–849.
8. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; vol. 51.
9. Brydak L. *Grypa i jej profilaktyka*. Warszawa: Springer PWN; 1998.
10. Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19: 17–23.
11. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M i wsp. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis medias in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 446.
12. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence n of otitis media in 6- to 30 month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113–1117.
13. Von Kries R, Bohm O, Windfuhr A. Haemophilus influenzae b-vaccination: the urgency for timely vaccination. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 352.
14. Escola J, Peltola H, Takala AK i wsp. Efficacy of Haemophilus influenzae type B polysaccharide – tetanus protein conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med* 1987; 317, 717: 22.
15. Booy R, Hogson SL, Carppenter L i wsp. Efficacy of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994; 344: 31.
16. Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J, Drozdowicz A, Duszczyk E i wsp. *Próba oceny sytuacji epidemicznej zakażeń HAV w Polsce – wyniki badań przesiewowych anty-HAV klasy IgG*. [w:] *Hepatitis A compendium*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 1997: 29–35.
17. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 1999; 48 (RR-12): 1–37.
18. Zuckerman JN. Vaccination priorities in travel. *Biodrugs* 2003; 1: 1–6 (przedruk i tłumaczenie w *Medycynie Praktycznej*. Suplement Polskiego Towarzystwa Wakcynologii).
19. Mackel SM. Vaccinations for the pediatric traveler. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1508–1516.
20. Gustafsson L, Hollander HO, Olin P i wsp. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and whole cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 349–355.
21. Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cohrane Library* 2001: 4.
22. Comparison of three-component Acellular Pertussis Vaccine in 4 through 6-year-old Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 503–507.
23. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K i wsp. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: acase-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 354–359.
24. Frombonne E, Chakbarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella induced autism. *Pediatrics* 2001; 108: 58.
25. American Academy of Pediatric Committee of Infectious Diseases: Varicella Vaccine Update. *Pediatrics* 2000; 105(1): 136–141.
26. Skull SA, Wang EE. Varicella vaccination – a critical review of evidence. *Dis Child* 2001; 85: 83–90.
27. Vasquez M, La Russa PS, Gershon AA i wsp. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955–960.
28. Szenborn L, Rudkowski Z. Ospa wietrzna i półpasiec. *Standardy Medyczne. Miesięcznik dla lekarzy pediatrów* 2003; 5: 859–869.
29. Balfour H, Edelman C, Anderson R i wsp. Controlled trial of acyclovir for chickenpox time of initiation and duration of therapy and viral resistance. *Pediatr Inf Dis J* 2001; 20: 919–926.

Adres Autora:

Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny filia Działdowska
ul. Działdowska 1
01-184 Warszawa

Szczepienia nieobjęte obowiązkowym kalendarzem szczepień

Vaccinations not included in compulsory vaccination schedule

EWA MARIA DUSZCZYK

Z Kliniki Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: dr hab. Magdalena Marczyńska

Streszczenie Szczepienia ochronne są sprawdzonym, najlepszym sposobem walki z chorobami zakaźnymi. Program szczepień ochronnych jest aktualizowany i zmieniany zgodnie z sytuacją epidemiologiczną i finansową państwa. Szczepienia obowiązkowe są realizowane bezpłatnie i stanowią niezbędne minimum. W artykule omówiono szczepienia zalecane przez Ministerstwo Zdrowia dzieciom i osobom dorosłym. Znajomość wskazań do szczepień zalecanych, umiejętność wyboru szczepionki są niezbędne w codziennej praktyce lekarza rodzinnego.

Słowa kluczowe: szczepienia, choroby zakaźne, kalendarz szczepień, nowe szczepionki skojarzone, szczepienia zalecane.

Summary Vaccinations are the best proved way of infectious diseases elimination. Vaccination program is actualized and changed according to changing epidemiological situation. Compulsory vaccinations are free and form the necessary minimum. Vaccinations that are advised by the Ministry of Health for adults and for children were discussed in the article. Information about indications for the use of advised vaccinations as well as the ability to choose the right vaccine is necessary in routine practice of general practitioner.

Key words: vaccination, infectious diseases, vaccination schedule, newest combined vaccines, recommended vaccinations.

Wstęp

Choroby zakaźne i inwazyjne towarzyszyły ludzkości od początku jej istnienia. Epidemie i pandemie dziesiątkowały populacje. Epidemia dżumy w XIV wieku uśmierciła około 50% ludności Azji i Europy. Jeszcze w pierwszej połowie XX wieku choroby zakaźne były jedną z głównych przyczyn umieralności niemowląt i dzieci poniżej 5 roku życia. Stanowiły 40% ogółu zgonów w tej grupie wieku [1]. Odkrycia Ludwika Pasteura i Edwarda Jennera stworzyły podstawy profilaktyki chorób zakaźnych. Środowisko medyczne w tamtych latach odnosiło się do szczepionek i szczepień nieufnie. Dziś wiadomo, że właśnie szczepienia doprowadziły do zmiany sytuacji epidemiologicznej wielu chorób zakaźnych. Głównie dzięki szczepieniom ochronnym doprowadzono do zmniejszenia odsetka zgonów dzieci poniżej 5 roku życia z 40 w 1955 r. do 21 w 1995 r. Według Światowej Organizacji Zdro-

wia, upowszechnienie szczepień na świecie, zwłaszcza w krajach Trzeciego Świata, pozwoli obniżyć do 8 odsetek zgonów dzieci poniżej 5 roku życia w roku 2025.

Wielkim sukcesem medycyny była eradykacja ospy prawdziwej. W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w pracach nad szczepionkami i szczepieniami. Mamy do dyspozycji nowe, coraz lepiej oczyszczone preparaty. Powstała duża grupa szczepionek skojarzonych i wysoce skojarzonych.

Wpływ szczepień na sytuację epidemiologiczną

Jeżeli szczepienia obejmą około 90% populacji, doprowadzą do wytworzenia tzw. odporności populacyjnej zbiorowiskowej. Liczba zachorowań maleje. Zmniejsza się liczba krążących w środowisku drobnoustrojów. Stosując szczepie-

nia ochronne, można doprowadzić do eliminacji, a nawet eradykacji choroby zakaźnej. Szczepienia przyczyniły się do znacznego zmniejszenia zapadalności na błonicę, tężec, *poliomyelitis*, odrę, gruźlicę, wirusowe zapalenie wątroby typu B. Przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciwko odrze zapadalność w Polsce była bardzo wysoka i wynosiła od około 600 na 100 tys. w latach epidemicznych do 300 na 100 tys. w latach między epidemiami. W latach 1960–1964 zanotowano 255 zgonów. Konsekwentnie prowadzone od 1975 r. szczepienia spowodowały znaczne zmniejszenie zapadalności, wygasanie sezonowości epidemicznej oraz epidemie wyrównawcze. Jeszcze w 1990 r. zarejestrowano 56 471 przypadków odrzy i 12 zgonów. W 1998 r. zachorowało 2285 osób. Kolejne lata przyniosły dalsze zmniejszenie liczby zachorowań – w 2001 r. zanotowano 132, a w 2003 r. 47 przypadków odrzy [2]. W 1955 r. wprowadzono masowe szczepienia przeciwko błonicy. Liczba zachorowań z 40 562 w 1952 r. (w tym 782 zgony) zmniejszyła się do 22 zachorowań w 1970 r., a w 2001 r. zarejestrowano 1 przypadek błonicy. Dzięki szczepieniom nie notuje się w Polsce *poliomyelitis*. Ostatnie zachorowania zarejestrowano w 1982 i 1984 roku.

Szczepienia ochronne przyczyniły się do obniżenia zapadalności na wirusowe zapalenie wątroby typu B z około 40 do 5,1 na 100 tys. Nadal obserwuje się wysoką zapadalność na świnkę, ospę wietrzną, krztusiec u dzieci przedszkolnych i szkolnych.

Program Szczepień Ochronnych

Program Szczepień Ochronnych (PSO) w Polsce od kilku lat jest ogłaszany w formie rozporządzenia Ministra Zdrowia. Kolejne modyfikacje kalendarza szczepień muszą uwzględniać sytuację epidemiologiczną kraju oraz krajów sąsiadujących, wytyczne WHO, a także możliwości finansowe państwa. Zmiany w PSO zatwierdza Główny Inspektor Sanitarny po zapoznaniu się z opiniami Komisji Epidemiologii Chorób Zakaźnych Rady Sanitarno-Epidemiologicznej. W programie szczepień ochronnych znajdują się:

- szczepienia obowiązkowe,
- szczepienia osób szczególnie narażonych na zakażenia,
- szczepienia zalecane przez Głównego Inspektora Sanitarnego.

Szczepienia obowiązkowe oraz szczepienia osób szczególnie narażonych na zakażenie są wykonywane bezpłatnie. Szczepionki pochodzą z zakupu centralnego (przez Ministerstwo Zdrowia). Dystrybucją tych szczepionek zajmują się Powiatowe Stacje Sanitarno-Epidemiologiczne. Warto

przypomnieć, że zgodnie z ustawą o chorobach zakaźnych i zakażeniach z 2001 r. osoby, które przebywają na terenie Polski przez okres dłuższy niż 3 miesiące, podlegają obowiązkowym w naszym kraju szczepieniom [3]. Szczepienia zalecane są dostępne za pełną odpłatnością. Wszystkie szczepionki muszą być wpisane do *Rejestru środków farmaceutycznych i materiałów medycznych*.

Kolejna nowelizacja kalendarza szczepień nastąpiła w 2004 r. Obecnie program szczepień obowiązkowych obejmuje immunizację w grupach wiekowych przeciwko gruźlicy, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, błonicy, tężcowi, krztuścowi – przy użyciu szczepionki pełnokomórkowej, odrze, śwince i różyczce. Szczepienia obowiązkowe są niezbędnym minimum. Dopiero uzupełnienie szczepieniami zalecanymi stanowi optimum. Taki PSO odpowiada standardom zachodnioeuropejskim i północnoamerykańskim. Szczepienia zalecane są szczepieniami dobrowolnymi. Pediatra i lekarz rodzinny ma obowiązek informowania o szczepieniach zalecanych, a więc nieobjętych kalendarzem szczepień obowiązkowych. Wobecnie obowiązującym PSO Główny Inspektor Sanitarny zaleca następujące szczepienia przeciwko:

- wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
- wirusowemu zapaleniu wątroby typu A,
- grypie,
- odrze, śwince, różyczce,
- różyczce,
- ospie wietrznej,
- błonicy,
- tężcowi,
- zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu B,
- zakażeniom wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*,
- zakażeniom wywołanym przez *Neisseria meningitidis*,
- kleszczowemu zapaleniu mózgu,
- żółtej gorączce,
- cholercie,
- japońskiemu zapaleniu mózgu.

Lekarz rodzinny odpowiada za realizację kalendarza szczepień obowiązkowych, ale mając na uwadze zdrowie całej rodziny powinien pamiętać o poszerzeniu szczepień o szczepienia zalecane. Szczepienia zalecane to nie są szczepienia dowolne. O ich podaniu decyduje lekarz. Szczepienia obowiązkowe kończą się w 18–19 roku życia. Warto pamiętać o szczepieniach nie tylko dzieci i młodzieży, ale i osób dorosłych.

Szczepienia przeciwko WZW B

Szczepienia obowiązkowe dotyczą noworodków i niemowląt, gimnazjalistów, personelu medycznego, uczniów i studentów szkół medycz-

nych, osób z bliskiego otoczenia chorych na WZW B i nosicieli HBV, osób przygotowywanych do zabiegów operacyjnych w krążeniu pozaustrojowym. „Bliskie otoczenie” to domownicy oraz osoby przebywające w domach opieki, zakładach zamkniętych. Mimo rozszerzenia w PSO na 2004 r. szczepień przeciwko WZW B na chorych z przewlekłym uszkodzeniem nerek, z przewlekłym uszkodzeniem wątroby o etiologii wirusowej, autoimmunologicznej, metabolicznej lub alkoholowej, osoby z niedoborem odporności, nadal jest to najważniejsze szczepienie zalecane [4]. Należy je proponować wszystkim, którzy nie podlegają szczepieniom obowiązkowym, zwłaszcza przewlekle chorym, osobom starszym, kobietom w wieku prokreacyjnym, chorym przygotowywanym do zabiegów operacyjnych. Wiele młodych osób zakaża się przez kontakty seksualne, zabiegi kosmetyczne, w gabinetach stomatologicznych i endoskopowych oraz przy przyjmowaniu narkotyków drogą parenteralną. U osób starszych do zakażenia najczęściej dochodzi w trakcie kontaktów z zakładami służby zdrowia. Szczepionki zarejestrowane w Polsce są szczepionkami rekombinowanymi. Są wytwarzane bez udziału tkanek ludzkich i zwierzęcych. Zawierają HBsAg adsorbowany na wodorotlenku glinu. Szczepionki podaje się w schemacie 0, 1, 6 miesięcy. W razie konieczności szybkiego uodpornienia można zastosować schemat przyspieszony 0, 7, 21 dni i dawka przypominająca po 12 miesiącach. Taki schemat podawania jest zarejestrowany wyłącznie dla szczepionki Engerix B firmy GSK u osób dorosłych. Po szczepieniu podstawowym nie przewiduje się dawek przypominających. Nadal jednak trafiają do klinik i oddziałów zakaźnych osoby (głównie dorosłe) chorujące na ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B, ponieważ nie są informowane o możliwości przeprowadzenia szczepień. Należy korzystać z każdej możliwości immunizacji. W czasie tzw. żółtego tygodnia szczepionki są dostępne po promocyjnej cenie. Zarejestrowane w Polsce monowalentne szczepionki przeciwko WZW B zawiera tabela 1.

Szczepienia przeciwko WZW A

WZW A jest najczęściej występującym na świecie wirusowym zapaleniem wątroby. Obecnie Polska należy do krajów o niskiej endemiczności. Badania sero-epidemiologiczne (Cianciara J, 1997) wskazują na zjawisko przesunięcia epidemiologicznego. Tylko u 7–8% badanych dzieci wykryto przeciwciała anty-HAV w klasie IgG, świadczące o uodpornieniu naturalnym. Wzrost znacznie odsetek populacji wrażliwej na zakażenie [5]. Należy liczyć się ze zjawiskiem epidemii wyrównawczej, zwłaszcza że u naszych wschod-

Tabela 1. Szczepionki monowalentne przeciwko WZW B

| Nazwa | Producent lub dystrybutor* | Rok rejestracji |
|----------------|----------------------------|-----------------|
| Engerix B | GSK | 1988 |
| HBVax II | MSD | 1990 |
| Euvax B | Aventis-Pasteur* | 2000 |
| Hepavax – Gene | Biomed Kraków* | 2000 |
| HBVax Pro | MSD | 2000 |

nich sąsiadów zapadalność jest nadal wysoka. Szczepienia przeciw WZW A należy zalecać osobom wyjeżdżającym do regionów o wysokiej zapadalności na WZW A, dzieciom w wieku przedszkolnym i szkolnym oraz pracującym przy produkcji i dystrybucji żywności. Warto zaszczepić osoby z przewlekłymi chorobami wątroby, u których WZW A może przebiegać ciężko i rokować poważnie. Do dyspozycji są 3 szczepionki: Havrix (GSK), Vaqta (MSD) i Avaxim (Aventis-Pasteur). Szczepionki zawierają inaktywowane formaldehydem wirusy zapalenia wątroby typu A. Są immunogenne i dobrze tolerowane. Dwie dawki szczepionki podanej najczęściej w odstępie 6 i 12 miesięcy chronią na wiele lat [6].

Szczepienia przeciwko grypie

Grypa jest chorobą niebezpieczną. Lekarzom rodzinnym znane są problemy epidemiologiczne i kliniczne z nią związane. Od lat Światowa Organizacja Zdrowia zaleca stały nadzór nad tą chorobą. Najskuteczniejszym sposobem w walce z grypą są szczepienia ochronne. Rekomendowane przez WHO i Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) są szczepionki inaktywowane. Szczepionki są trójskładnikowe. Zawierają rekomendowane przez WHO 2 podtypy wirusa A i wirus B. Szczepionki zawierają cały lub rozszczepiony wirus, tzw. *split*, a szczepionki podjednostkowe (*subunit*) to wysoko oczyszczone preparaty zawierające podjednostki powierzchniowe – hemaglutyninę i neuraminidazę. Wskazania do szczepień podzielono na dwie grupy: wskazania epidemiologiczne i kliniczne.

Wskazania kliniczne dotyczą dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami układu krążenia, układu oddechowego, nerek, z chorobami metabolicznymi, osoby leczone immunosupresyjnie. W 2002 r. ACIP zalecił szczepienia zdrowych dzieci w wieku między 6 a 23 miesiącem życia z uwagi na duże ryzyko hospitalizacji z powodu grypy w tej grupie wiekowej [7]. Ze względów epidemiologicznych powinni szczepić się lekarze, pielęgniarki oraz pozostały personel medyczny, osoby narażone na kontakty z dużą liczą

bą ludzi. Podawać szczepionkę przeciwko grypie można od 6 miesiąca życia. Wszystkie zarejestrowane w Polsce szczepionki są równocenne immunologicznie. Wszystkie mogą być stosowane u dzieci. Przeciwwskazaniem do szczepień są ostre choroby gorączkowe, zaostrzenia choroby przewlekłej, poważne niepożądane odczyny po poprzednim szczepieniu przeciwko grypie, uczulenie na białko jaja kurzego w stopniu anafilaksji. Zmienność wirusa grypy stwarza konieczność szczepienia aktualną na dany sezon szczepionką. Osoby z grup podwyższonego ryzyka najlepiej szczepić przed sezonem grypowym. Pozostałe osoby mogą być szczepione w dowolnym terminie. Dawkowanie zależy od wieku osoby szczepionej. Krajowy Ośrodek ds. Grypy kierowany przez Profesor Lidę Brydak od lat zajmuje się działalnością nie tylko naukową i diagnostyczną, ale i edukacyjną. Co roku pojawiają się nowe publikacje dotyczące immunoprofilaktyki i bezpieczeństwa szczepionek. Nadal jednak wielu pacjentów i lekarzy lekceważy grypę [8].

Szczepienie przeciwko odrze, śwince i różyczce

Dzięki systematycznie prowadzonym szczepieniom ochronnym sytuacja epidemiologiczna odry jest dobra. Inaczej wygląda sytuacja epidemiologiczna świnki. Wobec braku systematycznych szczepień nadal obserwuje się epidemie świnki co 5 lat. Obserwujemy obecnie wyraźny wzrost zachorowań na świnkę (rok epidemiczny). Wzrosła liczba hospitalizacji z powodu powikłań i ciężkiego przebiegu świnki – najczęściej zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia jądra i najądrza. Warto przypomnieć o głuchocie, która może być trwałym następstwem świnki. Skojarzona szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce jest dobrze znana pediatrom i lekarzom rodzinnym. Do 2004 r. była stosowana wyłącznie jako szczepienie zalecane. Po nowelizacji kalendarza szczepień dzieci w wieku 13–14 miesięcy są szczepione obowiązkowo. W 7 roku życia powinna być zalecana w miejsce monowalentnej szczepionki przeciwko odrze. Szczepionką skojarzoną mogą być szczepione osoby dorosłe. Rekomendowane są szczepionki zawierające atenuowany szczep wirusa świnki Jeryl Lynn lub jego pochodną RIT 4385 (*MMR II* i *Priorix*). Po podaniu szczepionki *Priorix* obserwowano mniej niepożądanych miejscowych odczynów poszczepiennych. Szczepienia przeciwko różyczce mają na celu eliminację zespołu różyczki wrodzonej. Od 1988/1989 roku szczepione są obowiązkowo dziewczęta w 13 roku życia. Wirus nadal krąży w populacji. Należy dążyć do uodpornienia kobiet w wieku rozrodczym [9]. Wirus

szczepionkowy nie jest zaraźliwy. Stanowi też minimalne ryzyko dla płodu. Nie należy jednak szczepić ciężarnych. A minimalny odstęp między szczepieniem a zajściem w ciążę nie może być krótszy niż 1 miesiąc [10].

Szczepienia przeciwko zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b

Zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* (Hib) występują na całym świecie. Źródłem zakażenia jest człowiek – chory lub nosiciel Hib. Badania sero-epidemiologiczne prowadzone w wielu krajach świata wykazały, że nosicielstwo Hib w jamie nosowo-gardłowej występuje u około 5% dzieci do 5 roku życia w krajach uprzemysłowionych. W krajach rozwijających się jest znacznie wyższe i wynosi nawet powyżej 30%. W badaniach prowadzonych w Polsce wyizolowano Hib u 29,8% dzieci. *Haemophilus influenzae* jest najczęstszą przyczyną bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u dzieci między 2 a 24 miesiącem życia. Ocenia się, że około 60–65% zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci poniżej 5 roku życia w krajach, w których nie prowadzi się szczepień, jest spowodowanych przez Hib. Przebieg neuroinfekcji jest ciężki. Mimo szybkiego rozpoznania i wczesnie wprowadzonego leczenia śmiertelność waha się od kilku procent w krajach uprzemysłowionych do 20–30% w krajach rozwijających się. Pomimo leczenia w 15–30% przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii Hib dochodzi do trwałych powikłań neurologicznych. Zagrożeniem życia dziecka może być zapalenie nagłośni. Choroba może przebiegać piorunująco. Występuje najczęściej między 2 a 4 r.ż. Szybko narastający obrzęk nagłośni prowadzi do ostrej niewydolności oddechowej manifestującej się dusznością i sinicą.

Nieprawidłowe rozpoznanie i leczenie mogą doprowadzić w ciągu krótkiego czasu, nawet kilku godzin do śmierci z uduszenia. Zakażenia uogólnione (posocznica) występuje najczęściej u małych dzieci. Wśród pozostałych zakażeń inwazyjnych 7% stanowią zapalenia tkanek miękkich, 10% zapalenia płuc, 4% zapalenia stawów. Warto przypomnieć, że leczenie zakażeń Hib jest trudne i drogie.

Narasta zjawisko lekooporności. Opracowanie skutecznej szczepionki spowodowało przelotem w walce z inwazyjnymi zakażeniami Hib. Najważniejszym składnikiem szczepionek przeciwko Hib jest polisacharydowy antygen otoczkowy, tzw. PRP (fosforan polirybozorybitolu) skoniugowany z nośnikiem białkowym. Nośnikiem białkowym może być białko toksoidu tężcowego

(PRP-T), toksoidu błoniczego (PRP-D) lub białko zewnętrznej błony komórkowej *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). Białka nośnikowe nie mają znaczenia w immunizacji przeciw błonicy i tężcowi. Nie zastępują szczepień przeciw tym chorobom. Najczęściej stosowane w Polsce szczepionki zamieszczone w tabeli 2. Wszystkie szczepionki są immunogenne. Po pierwszej dawce szczepionki PRP-OMP obserwuje się wyższe stężenie przeciwciał, ale po kolejnych dawkach wzrost stężenia przeciwciał jest niższy niż po szczepionkach zawierających PRP-T. Szczepienia przeciwko Hib należy stosować jak najwcześniej. Najlepiej od 2 miesiąca życia razem z obowiązkowym szczepieniem przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi. Dzieciom od 2 miesiąca życia podaje się 3 dawki w odstępach 1–2 miesiące oraz dawkę przypominającą po 12 miesiącach po 3 dawce (Act HIB) lub między 16–18 miesiącem życia (Hiberix). Taki schemat jest najbardziej optymalny. Zapewnia szybkie wytworzenie odporności u najmłodszych dzieci. Jeśli szczepienia przeciwko Hib zaczyna się po ukończeniu 6 miesięcy życia, podaje się 2 dawki szczepionki w odstępie 1–2 miesięcy oraz dawkę przypominającą w 16–18 miesiącu życia (zgodnie z zaleceniami producenta). Dzieciom powyżej 1 roku życia do 5 lat podaje się 1 dawkę szczepionki. Nieco inaczej wygląda schemat szczepień przy użyciu szczepionki Pedvax HIB. Dzieciom w wieku od 2 do 10 miesiąca życia podaje się 2 dawki szczepionki w odstępie 2 miesięcy oraz dawkę przypominającą między 12 a 15 miesiącem życia. Dzieci między 11 a 14 miesiącem życia szczepi się 2 dawkami w odstępie 2 miesięcy. Dzieciom starszym podaje się 1 dawkę szczepionki. Powyżej 5 roku życia powinno się szczepić osoby szczególnie narażone na zakażenie Hib. Należą do nich osoby przed planowaną splenektomią, po splenektomii, przewlekłymi chorobami nerek, płuc, wątroby, z cukrzycą, leczone immunosupresyjnie, zakażone HIV i chore na AIDS. Szczepionkę podaje się domięśniowo. Aby zmniejszyć liczbę wktuć, można dzieciom zastosować szczepionki skojarzone. Zarejestrowane w Polsce szczepionki skojarzone zawierające komponent Hib zamieszczone w tabeli 3. Zarejestrowana przez producenta jest możliwość łączenia w jednej strzykawce szczepionki *Hiberix* ze szcze-

Tabela 2. Szczepionki monowalentne przeciwko Hib

| Nazwa | Antygeny | Producent |
|------------|----------|-----------------|
| Act HIB | PRP-T | Aventis-Pasteur |
| Hiberix | PRP-T | GSK |
| Pedvax HIB | PRP-OMP | MSD |

pionąk *Infanrix DTPa* zawierającą bezkomórkowy komponent krztuśca.

Szczepionki przeciwko Hib są immunogenne i bezpieczne. Niepożądane odczyny poszczepienne występują bardzo rzadko. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca szczepienia przeciwko Hib, ponieważ w krajach, które prowadzą masowe szczepienia stwierdzono znaczny spadek zachorowań oraz redukcję nosicielstwa. W Polsce nowością PSO są obowiązkowe szczepienia przeciwko Hib w pierwszym i drugim roku życia dzieci przebywających w domach dziecka [4].

Szczepienia przeciwko zakażeniom wywołanym przez pneumokoki

Zakażenia wywołane przez pneumokoki są poważnym problemem epidemiologicznym, diagnostycznym i terapeutycznym. Najwięcej zachorowań notuje się u dzieci w przedziale wiekowym 3 miesiące – dwa lata oraz u osób, które ukończyły 65 lat. W wyniku pneumokokowych zakażeń inwazyjnych umiera rocznie na świecie ponad 1 milion dzieci poniżej 5 roku życia [11]. *Streptococcus pneumoniae* wywołuje zakażenia zlokalizowane – zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, płuc, spojówek. Zakażenia te zwykle nie powodują wysiewu do krwi. Pneumokokowe zakażenia inwazyjne to zapalenie płuc z bakteriami, bakteriami bezobjawowa, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, zapalenie otrzewnej. Rzadziej występuje zapalenie kości i szpiku, zapalenie stawów, wyrostka robaczkowego, ślinianki, jądra i najądrza. W Polsce zarejestrowane są dwie 23-walentne szczepionki:

- Pneumo 23 – produkowana przez Aventis-Pasteur,
- Pneumovax – produkowana przez Merck Sharp & Dohme.

Szczepionki mają identyczny skład i zawierają mieszaninę wysoko oczyszczonych wielocukrów otoczkowych *Streptococcus pneumoniae*, pochodzących z 23 najczęściej występujących

Tabela 3. Szczepionki skojarzone zawierające komponent Hib

| Nazwa | Antygeny | Producent |
|------------------|------------------------|-----------------|
| Infanrix IPV Hib | D, T, Pa, IPV, Hib | GSK |
| Infanrix Hexa | D, T, Pa, IPV, Hib, HB | GSK |
| Hexavac | D, T, Pa, IPV, Hib, HB | Aventis-Pasteur |
| Procomvax | Hib, HB | MSD |

lub inwazyjnych serotypów. Szczepionki te są zalecane u osób powyżej 2 roku życia, należących do grup podwyższonego ryzyka. Są to pacjenci z przewlekłymi chorobami układu oddechowego i krążenia, brakiem lub dysfunkcją śledziony, osoby po 50 roku życia i starsze. Nie przewiduje się dawek przypominających poza sytuacjami szczególnymi (u osób o najwyższym stopniu ryzyka wystąpienia śmiertelnej choroby pneumokokowej). Badania wykazały dużą skuteczność szczepionek polisacharydowych w zapobieganiu bakteriemii i pneumokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych i dzieci powyżej 2 roku życia. Szczepionki te są nieskuteczne u dzieci poniżej 2 roku życia. W lutym 2000 r. zarejestrowano w USA skoniugowaną szczepionkę wielocukrowo-białkową, która może być stosowana w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym u niemowląt. Szczepionka jest już w Polsce zarejestrowana. Preparat nosi nazwę Prevenar. Jest produkowany przez firmę Wyeth. Szczepionka zawiera polisacharydy siedmiu serotypów *Streptococcus pneumoniae* skoniugowane z nośnikiem białkowym – toksyną zmutowanego, niechorobotwórczego szczepu maczugowca błonicy CRM197, adsorbowanych na wodorotlenku glinu. Szczepionka Prevenar nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych [12].

Szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*

Zakażenia meningokokowe charakteryzują się gwałtownym przebiegiem. Ostatnie dramatyczne zachorowania w Polsce spowodowały wzrost zainteresowania szczepieniami przeciwko zakażeniom wywołanym przez *Neisseria meningitidis*. Posocznica i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może wystąpić w każdym wieku, ale największe zagrożenie dotyczy niemowląt i dzieci do 4 lat oraz młodzieży w wieku 15–20 lat. Większość zakażeń powodują meningokoki z grup A, B, C, Y oraz W135.

W Polsce do niedawna dominowały zakażenia wywołane przez *Neisseria meningitidis* grupy B. Obecnie sytuacja zmienia się i coraz częściej izolowane są meningokoki grupy C [13]. Nie ma na świecie szczepionki przeciwko serotypowi B. Dysponujemy szczepionką polisacharydową koniugowaną przeciwko meningokokom grupy C. Szczepionka NeisVac-C jest produkowana przez firmę Baxter. Polisacharyd meningokoka jest sprzężony z białkiem toksoidu tężcowego. Szczepionka jest przeznaczona do uodporniania dzieci od 2 miesiąca życia, młodzieży i dorosłych. Niemowlęta powinny otrzymać 3 dawki szczepionki w odstępach co najmniej miesięcznych. Pozostali pacjenci są szczepieni jedną dawką. Nie usta-

lono jak dotąd, czy konieczne są dawki przypominające.

Szczepienie przeciwko ospie wietrznej

90% zachorowań na ospę wietrzną wywołaną wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) dotyczy dzieci do 15 roku życia. Około 2% ma przebieg powikłany i wymaga hospitalizacji. W Polsce rocznie z tego powodu jest hospitalizowanych 1000–1200 osób. Ciężkim przebiegiem ospy wietrznej, a nawet zgonem są zagrożeni pacjenci z niedoborami odporności. Ale powikłania występują u osób dotychczas zdrowych. Do częstych powikłań zalicza się wtórne zakażenia bakteryjne wywołane przez paciorkowce β -hemolizujące grupy A oraz gronkowce złociste, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózdzku, powikłania hematologiczne. Ciężkim, zagrażającym życiu powikłaniem jest martwicze zapalenie powięzi. Acyklowir podawany w dawce 20 mg/kg m.c. 4 razy w ciągu doby przez 5 dni łagodzi przebieg ospy wietrznej, jeśli zostanie podany w pierwszej dobie choroby [14]. Nie zapobiega jednak wtórnym zakażeniom bakteryjnym i nie zawsze zapobiega powikłaniom neurologicznym. Nie zapobiega też latencji wirusa. W Polsce jest dostępna szczepionka przeciwko ospie wietrznej o nazwie Varilrix firmy GSK. Zawiera atenuowany szczep Oka. Szczepionkę można stosować u dzieci od 9 miesiąca życia. Dzieci do ukończenia 12 lat są szczepione 1 dawką szczepionki. Po ukończeniu 12 lat podaje się 2 dawki szczepionki w odstępie 6–8 tygodni. Doświadczenia ze szczepionką przeciwko ospie wietrznej są już wieloletnie. Uważa się, że należy szczepić dzieci w remisji chorób nowotworowych oraz rodzeństwo tych pacjentów. Ponieważ przebieg ospy wietrznej jest cięższy u dorosłych, zaleca się szczepienie tym, którzy do 12 roku życia ospy wietrznej nie przechorowali. Szczepienie zaleca się kobietom, które nie chorowały na ospę wietrzną, a planują ciążę. Minimalny odstęp między szczepieniem a zajściem w ciążę wynosi miesiąc. Nadal trwają dyskusje, czy dochodzi do transmisji wirusa szczepionkowego na osoby z niedoborami odporności. Zaleca się ostrożność. U osób szczepionych rzadziej obserwuje się półpaśec. Możliwe jest uodpornienie osoby skontaktowanej z VZV, podając szczepionkę do 72 godzin po kontakcie [15, 16].

Szczepienia przeciwko tężcowi

Szczepienia przeciwko tężcowi znajdują się w obowiązkowym kalendarzu szczepień oraz

w kalendarzu osób szczególnie narażonych na zakażenie. Ostatnie szczepienie obowiązkowe przypada na 19 rok życia. Osobom dorosłym zaleca się podawanie dawek przypominających co 10 lat, najlepiej przy użyciu szczepionki Td o zmniejszonej zawartości komponentu błoniczego. Szczegółowe aktualne zasady postępowania po zranieniu są zawarte w informacjach uzupełniających PSO na 2004 r. oraz publikacjach [4, 17].

Szczepionki acelularne przeciwko krztuścowi

Obowiązkowe szczepienia przeciwko krztuścowi są prowadzone przy użyciu zabitej pełnokomórkowej szczepionki skojarzonej z toksoidem tężcowym i błoniczym. Odczyny poszczepienne, często wyolbrzymiane spowodowały rezygnowanie ze szczepień i wzrost zapadalności na krztusiec. U dzieci z przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej lub po niepożądanym odczynie poszczepiennym można podać szczepionkę acelularną (bezkomórkową) zawierającą wybrane antygeny krztuśca. Zarejestrowane w Polsce są szczepionki zawierające 1-, 3- i 5-składnikowe. Szczepionka jednokomponentowa zawiera tylko toksoid krztuścowy. Szczepionka trójskładnikowa zawiera toksoid krztuścowy, hemaglutyninę krztuścową i pertaktynę (Infanrix DTPa). Szczepionka Tripacel zawiera dodatkowo antygeny fimbrii. Szczepionki acelularne są równie immunogenne, jak pełnokomórkowe, a są bezpieczniejsze [18]. W ramach programu „Mamo, masz wybór” rodzice mogą poprosić o zastąpienie szczepionki DTPw na szczepionkę DTPa (odpłatnie). Uzasadnione jest szczepienie przeciwko krztuścowi osób dorosłych. Obecne na naszym rynku szczepionki acelularne są zarejestrowane do 7 roku życia. W Niemczech jest stosowana szczepionka dTPa

o nazwie Boostrix przeznaczona dla osób dorosłych, która w Polsce nie jest zarejestrowana.

Szczepienia przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu

W Polsce rejestruje się w zasadzie 2 choroby przenoszone przez kleszcze: boreliozę, chorobę wywołaną przez krętki, oraz kleszczowe zapalenie mózgu wywołane przez wirusy należące do *Flaviviridae*. W 2003 r. zarejestrowano 339 przypadków kleszczowego zapalenia mózgu [2]. Od kilku lat dostępna jest skuteczna szczepionka. Może być stosowana od drugiego roku życia. Podaje się trzy dawki szczepionki – dawkę pierwszą, drugą po 1–3 i ostatnią po 9–12 miesiącach. Skrócony schemat podawania to: 0, 14 dni i 12 miesięcy. Szczepionkę zaleca się osobom pracującym w lasach, turystom, uczestnikom obozów i kolonii przebywającym na terenach endemicznych. Dawkę przypominającą należy podać po 3 latach od szczepienia podstawowego.

Podsumowanie

Zmiana sytuacji epidemiologicznej wpływa na modyfikacje Programu Szczepień Ochronnych. Znajomość i realizacja szczepień obowiązkowych jest bardzo ważna. Ale musi być uzupełniona szczepieniami zalecanymi, nieobjętymi kalendarzem szczepień obowiązkowych. Decyzję o szczepieniach zalecanych podejmuje i pediatra, i lekarz rodzinny. Właśnie lekarz rodzinny pomaga w podjęciu decyzji, które szczepionki zalecane są niezbędne w rodzinie, którą się opiekuje. Informuje o korzyściach wypływających ze szczepień i zagrożeniach wynikających z niezaszczepienia. Udziela też rzetelnej informacji o możliwości wystąpienia niepożądanego reakcji poszczepiennej.

Piśmiennictwo

1. Wysocki J. Choroby zakaźne wieku dziecięcego w Polsce i na świecie. *Pediatr Dypl* 2002; 6 (2): 9–15.
2. Meldunek 12/B/01, 12/B/02, 12/B/03 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi. Warszawa: Państwowy Zakład Higieny.
3. Ustawa o chorobach zakaźnych i zakażeniach (Dz.U. 2001, nr 126, poz. 1384).
4. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 15 marca 2004 r. w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2004 roku. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia nr 2.
5. Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i wsp. *Próba oceny sytuacji epidemiologicznej zakażeń HAV w Polsce – wyniki badań przesiewowych anty HAV klasy IgG*. [w:] *Hepatitis A compendium*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 1997: 29–32.
6. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal, Wkly Rep*. 1999; 48 (RR-12): 1–37.
7. Prevention and Control of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal, Wkly Rep* 2002; 51 (RR-3): 1–31.
8. Brydak LB. Komentarz. *Essentia Medica* 2004; 1: 61–62.

9. Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine* 2001; 19: 3311–3319.
10. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella – containing vaccine. *Morb Mortal, Wkly Rep* 2001; 50: 1117.
11. Pneumococcal vaccines. WHO positions paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 1999; 74 (23): 177–183.
12. Whitney CG, Pickering LK. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (10): 961–970.
13. Skoczyńska A, Kriz P, Konradsen HB i wsp. Characteristics of the major etiologic agents of bacterial meningitis isolated in Poland in 1997–1998. *Microb Drug Resist* 2000; 6: 147–153.
14. Balfour H, Edelman C, Anderson R i wsp. Controlled trial of acyclovir for chickenpox time of initiation and duration of therapy and viral resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 919–926.
15. Skull SA, Wang EE. Varicella vaccination – a critical review of evidence. *Dis Child* 2001; 85: 83–90.
16. Duszczyk E. Immunoprophylaktyka zakażeń wywołanych wirusem ospy wietrznej i półpaśca. *Klin Ped* 2001; 9, 5: 522–524.
17. Wysocki J, Chrobak-Górna K, Woźniak A. Aktualne zasady zapobiegania tężcowi. *Przewodnik Lekarza* 2003; 9: 113–116.
18. Decker MD, Edwards KM. Acellular pertussis vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(2): 309–333.

Adres Autorki:

Klinika Chorób Zakaźnych AM

ul. Wolska 37

01-201 Warszawa

Nowotwory – wyzwanie dla wszystkich lekarzy polskich

Cancer – a challenging problem for all polish doctors

JAN KORNAFEL¹, RAFAŁ MATKOWSKI¹, DANUTA KORNAFEL²

¹ Z Katedry Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Kornafel

² Z Katedry Antropologii Uniwersytetu Wrocławskiego
Kierownik: dr hab. prof. nadzw. Krzysztof Borusławski

Streszczenie Nowotwory są drugą co do znaczenia grupą przyczyn zgonów w Polsce. Niniejsza praca zawiera przegląd najnowszych danych dotyczących epidemiologii, zachorowalności i umieralności z powodu chorób nowotworowych. Wyniki leczenia chorób nowotworowych w Polsce są wciąż złe – odsetki pięcioletnich przeżyć są znacznie niższe niż średnie w Europie, a nawet gorsze niż w innych krajach wschodnioeuropejskich (Czechy, Słowacja, Estonia, Słowenia). Aby zmniejszyć te różnice, należałoby wprowadzić w życie programy profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz zwiększyć skuteczność diagnostyki i leczenia nowotworów. Niestety finansowanie leczenia onkologicznego w Polsce jest niewystarczające.

Słowa kluczowe: nowotwory, epidemiologia, zachorowalność, trendy, badania przesiewowe.

Summary Cancer is the second leading cause of death in Poland. This paper provides the most recent data concerning cancer epidemiology, incidence and mortality in Poland. The results of cancer treatment in Poland are still bad – the 5-year relative survival is much lower than European average. Poland tends to have the lowest survival rates even among eastern European countries (like Czech Republic, Slovakia, Estonia or Slovenia). This difference can be reduced by primary and secondary prevention and by increasing the chances of survival and cure among those who develop cancer through earlier diagnosis and better treatment. The funds for cancer diagnosis and treatment in Poland are unfortunately insufficient.

Key words: neoplasms, epidemiology, incidence, trends, mass screening.

Według danych z Narodowego Spisu Powszechnego z 20 maja 2002 r. w Polsce mieszka 38 230 000 ludzi, w tym 18 516 mln mężczyzn oraz 19 714 mln kobiet. W miastach zamieszkuje 61,8% ludności, na terenach wiejskich 38,2%. Po okresie pogarszania się sytuacji zdrowotnej w latach 70. i 80. stan zdrowia ludności Polski począwszy od 1991 r. systematycznie się poprawia: przeciętna długość życia w Polsce w 2001 r. wynosiła dla kobiet 78,38 lat i 70,21 lat dla mężczyzn – od 1991 r. wzrosła odpowiednio o 3,1 i 4,1 roku. Przeciętna długość trwania życia w Polsce jest wciąż jednak krótsza od obserwowanej w Unii Europejskiej (o 3 lata u kobiet i 5 lat u mężczyzn). Obecna długość życia w Polsce mężczyźni zamieszkali w krajach Unii Europejskiej osiągnęli 24 lata temu, a kobiety przed 18 laty. Różnice te są jeszcze bardziej widoczne, jeżeli porównujemy wskaźnik syntetyczny prze-

ciętej długości trwania życia przeżytego w zdrowiu (HALE – Healthy Life Expectancy). Wskaźnik ten uwzględnia fakt, że część życia przeżywana jest w niepełnym zdrowiu i lata te są latami „niepełnymi” proporcjonalnie do wielkości ubytku zdrowia. Według szacunków WHO Polacy w latach 2000 i 2001 żyją w zdrowiu przeciętnie 64,3 lat (o 6,1 roku krócej niż mieszkańcy Unii Europejskiej, a aż o 7,5 lat krócej niż Szwedzi). Przeciętny mieszkaniec UE już w 1979 r. żył w zdrowiu tak długo, jak współczesny Polak.

W 2001 r. zarejestrowano w Polsce 363 200 zgonów z powodu ogółu przyczyn (940 osób na każde 100 000 mieszkańców). Standaryzowany współczynnik zgonów dla mężczyzn w Polsce był wyższy o 38% od obserwowanego w krajach Unii Europejskiej. W populacji kobiet różnica ta wynosiła 29% na niekorzyść Polski. Największe różnice (ponad dwukrotnie wyższe współczynni-

ki zgonów) występują w młodszych grupach wiekowych: wśród mężczyzn w wieku 35–54 lata i kobiet w wieku 45–74 lat. Od wielu lat najważniejszą przyczynę zgonów stanowią choroby układu krążenia, jednak powoli zmniejszają one swoje znaczenie. W 2001 r. zarejestrowano w Polsce 173 809 zgonów z tego powodu, co stanowiło 47,9% wszystkich zgonów. Nowotwory złośliwe są drugą, natomiast zgony z powodu czynników zewnętrznych – trzecią co do znaczenia grupą przyczyn zgonów w Polsce. W 2001 r. zaobserwowano odpowiednio 86 431 i 25 043 zgonów spowodowanych tymi przyczynami.

Nowotwory złośliwe stanowią piątą co do częstości przyczynę hospitalizacji po chorobach układu krążenia, trawiennego, oddechowego oraz powikłań ciąży i chorobach układu moczowo-płciowego u kobiet oraz urazach i zatruciach u mężczyzn. Liczba hospitalizowanych chorych na nowotwory złośliwe systematycznie rośnie i osiągnęła w 1999 r. 11 mężczyzn i 13 kobiet na 1000 ludności. Jest to wciąż znacznie mniej niż w krajach Unii Europejskiej, gdzie wskaźniki te są wyższe o około 5 osób na 1000 mieszkańców (Wojtyniak B, Goryński P, 2003). W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się narastanie udziału nowotworów w strukturze przyczyn zgonów, natomiast maleje udział chorób zakaźnych i pasożytniczych oraz przyczyn zewnętrznych, a od 5 lat zmniejsza się również chorób układu krążenia jako przyczyn zgonu.

W Polsce nowotwory są przyczyną 26,0% wszystkich zgonów u mężczyzn i 22,4% u kobiet. W 2000 r. na nowotwory złośliwe zachorowało

około 120 000 osób i zmarło z tego powodu 84 559 chorych. Dynamika wzrostu liczby zachorowań i zgonów w Polsce należy do najwyższych w Europie. Poziom umieralności jest wyższy niż w Unii Europejskiej. Ponadto tempo spadku współczynnika zgonów jest wolniejsze niż w krajach Unii. Przeciętne roczne tempo spadku współczynników zgonu w wieku 25–64 lata wynosi w Polsce 1,07%, podczas gdy w Unii 1,50%.

Analizując, w jakim stopniu poszczególne przyczyny zgonów wywołują straty potencjalnych lat życia (tj. liczby potencjalnych lat życia, jakiej brakuje do 70 lat), okazuje się, że u kobiet największe straty powodują właśnie nowotwory złośliwe (35% utraconych potencjalnych lat życia), następnie choroby układu krążenia (20%) i przyczyny zewnętrzne (13%). Nowotwory są też najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet w wieku 35–64 lat i drugą w kolejności w grupie wiekowej 0–34 lat. Wśród mężczyzn nowotwory złośliwe są na trzeciej pozycji po przyczynach zewnętrznych i chorobach układu krążenia – wywołują utratę 19% potencjalnych lat życia. Nowotwory są w Polsce od 2001 r. częstszą przyczyną zgonów osób w wieku produkcyjnym (25–64 lata) niż choroby układu krążenia. W krajach Unii Europejskiej sytuacja taka ma miejsce już od lat 80. XX w. (Wojtyniak B, Goryński P, 2003).

Pomimo łatwiejszego dostępu do specjalistycznych ośrodków ochrony zdrowia nowotwory stanowią większe zagrożenie życia mieszkańców miast niż wsi. Tendencja ta wyraźniejsza jest wśród kobiet.

Tabela 1. Surowe współczynniki zgonów w latach 2000 i 2001 (na 100 tys. ludności) (Wojtyniak B, Goryński P, 2003)

| Przyczyny zgonów | Ogółem 2000 r. | Ogółem 2001 r. | Mężczyźni 2000 r. | Mężczyźni 2001 r. | Kobiety 2000 r. | Kobiety 2001 r. |
|-------------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Choroby układu krążenia | 453,9 | 449,8 | 445,6 | 440,6 | 461,7 | 458,5 |
| Nowotwory złośliwe | 218,8 | 223,7 | 255,7 | 262,3 | 183,9 | 187,2 |
| Przyczyny zewnętrzne | 66,7 | 64,8 | 101,4 | 99,1 | 33,9 | 32,4 |

Tabela 2. Współczynniki zgonów w 2001 roku z powodu najistotniejszych przyczyn w grupach wiekowych na 100 tys. ludności (Wojtyniak B, Goryński P, 2003)

| Wiek w latach | Mężczyźni | | | Kobiety | | |
|---------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|
| | nowotwory złośliwe | choroby układu krążenia | zewnętrzne przyczyny zgonu | nowotwory złośliwe | choroby układu krążenia | zewnętrzne przyczyny zgonu |
| 0–14 | 4,4 | 1,5 | 11,4 | 4,2 | 1,4 | 6,5 |
| 15–19 | 5,1 | 2,5 | 51,2 | 3,8 | 1,2 | 14,7 |
| 20–34 | 9,8 | 11,5 | 85,4 | 8,7 | 3,9 | 13,6 |
| 35–44 | 48,3 | 83,1 | 126,4 | 54,0 | 23,6 | 21,7 |
| 45–54 | 227,9 | 288,6 | 157,0 | 169,1 | 81,4 | 28,3 |
| 55–64 | 707,5 | 795,9 | 149,9 | 340,5 | 269,1 | 29,7 |
| > 65 lat | 1635,2 | 3250,2 | 177,7 | 808,0 | 2799,0 | 115,2 |

Współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce wzrastają od wielu lat. Szczególnie intensywny wzrost zachorowalności stwierdza się u osób w wieku 15–24 lata. Tabele 2 i 3 przedstawiają wzrost liczby zachorowań i zgonów w Polsce w latach 1963–2000 (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003). W latach tych stwierdzono nieomal trzykrotny wzrost liczby zgonów u mężczyzn i ponad dwukrotny u kobiet. Liczba zachorowań wzrosła u mężczyzn prawie czterokrotnie, a u kobiet o 150%.

Przyrost liczby zachorowań wynika z kilku przyczyn:

- wzrost liczby ludności o około 8 milionów od 1963 do 2000 r. i starzenie się populacji – szczególnie znaczenie ma tu zwiększenie się liczby osób powyżej 65. roku życia,
- wzrost narażenia na czynniki rakotwórcze i zmiany stylu życia sprzyjające powstawaniu nowotworów złośliwych (palenie tytoniu, wysokoenergetyczna dieta bogatotłuszczowa i ubogobłonnikowa),
- brak populacyjnych programów badań przesiewowych.

W populacji mężczyzn w Polsce w 1963 r. najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi były: rak żołądka, płuca, wargi, jelita grubego, krtani, pęcherza moczowego, gruczołu krokowego i przełyku. Od 1971 r. na pierwszym miejscu pod względem częstości występowania znajduje się rak płuca. Wzrosła też liczba nowotworów jelita grubego i gruczołu krokowego – obecnie znajdują się one na 2 i 3 miejscu w strukturze zachorowań (tab. 6) (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003).

Jeszcze większe zmiany w strukturze zachorowań dokonały się u kobiet. W 1963 r. najczęstszymi nowotworami złośliwymi w Polsce były rak szyjki macicy, piersi, żołądka i jajnika. Od tego czasu odnotowano ogromny wzrost liczby zachorowań na raka piersi, jelita grubego i płuca. Szczególnie niepokojący jest dziewięciokrotny wzrost liczby zachorowań na raka płuca, ściśle związany z dynamicznym wzrostem liczby kobiet palących tytoń (tab. 7). (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003).

Poziom umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce należy do najwyższych w Europie. Szczególnie dobitnie pokazują to dane opubliko-

wanego w grudniu 2003 r. badania EUROCARE-3, które uwzględnia informacje z 22 krajów europejskich dotyczące 42 rodzajów chorób nowotworowych i jest oparte na wynikach pięcioletnich przeżyć 1,8 mln pacjentów dorosłych i 24 tysięcy dzieci leczonych w latach 1990–1994. Najlepsze wskaźniki pięcioletniego przeżycia uzyskano we Francji, Austrii, Szwajcarii, Szwecji, a najgorsze w Polsce. Średnio tylko 21,9% Polaków i 35,3% Polek dożywało 5 lat od rozpoznania choroby, natomiast wartości te wynosiły odpowiednio 55,0 i 58,2% w Austrii oraz 44,6 i 58,9% we Francji (dane dla wybranych lokalizacji nowotworów przedstawia tab. 8) (Sant M, Aareleid T, 2003). Najlepsze na świecie wyniki leczenia nowotworów osiągane są w USA (pięcioletnie przeżycie dla wszystkich nowotworów wynosi średnio około 62%), choć system ubezpieczeń zdrowotnych w tym państwie jest powszechnie krytykowany.

Fatalna pozycja Polski w statystykach europejskich wynika między innymi z braku w naszym kraju profilaktycznych badań przesiewowych prowadzonych na skalę populacyjną, a także z niewystarczającej świadomości onkologicznej zarówno pacjentów, jak i pracowników ochrony zdrowia. Szczególnie uderzającym przykładem jest rak szyjki macicy, w którym od dziesięcioleci obserwuje się w Polsce umieralność najwyższą w Europie, pomimo potencjalnej szerokiej dostępności w naszym kraju badania cytologicznego i ginekologicznego.

Najpełniejsze dane dotyczące zagrożenia nowotworami złośliwymi w Polsce pochodzą z dwóch źródeł:

1. Z 16 Wojewódzkich Rejestrów Nowotworów i Krajowego Rejestru Nowotworów, które dysponują danymi o zachorowaniach i zgonach z powodu nowotworów złośliwych. Obowiązek zgłaszania wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oraz zgonów przez nie spowodowanych wprowadzono w Polsce w 1952 r. Dokonują tego wszystkie publiczne, niepubliczne i prywatne jednostki lecznicze na kartach zgłoszenia nowotworu. Dane te są publikowane w biuletynach informacyjnych. Kompletność rejestracji w 2000 r. oceniano na 84% u mężczyzn i 85% u kobiet, zatem faktyczna liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jest większa niż wynikająca z rejestracji. Kompletność rejestracji jest różna w różnych województwach: w województwie łódzkim w 2000 r. wynosiła 60%, w lubuskim 62%, w mazowieckim 65%, podczas gdy w województwie świętokrzyskim – 115%, podkarpackim – 99%, dolnośląskim – 98%.
2. Z Urzędów Stanu Cywilnego i Głównego Urzędu Statystycznego, które dysponują danymi z kart zgonów. Również to źródło informa-

Tabela 3. Współczynniki surowe zgonów spowodowanych nowotworami w miastach i na wsi na 100 tys. ludności danej grupy (Wojtyniak B, Goryński P, 2003)

| | Ogółem | Mężczyźni | Kobiety |
|--------|--------|-----------|---------|
| Miasto | 232,8 | 266,6 | 202,0 |
| Wieś | 209,1 | 255,7 | 162,7 |

Tabela 4. Zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1963–2000 (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003)

| Rok | Mężczyźni | | | Kobiety | | |
|--------|--------------------|--------------------------------|--|--------------------|--------------------------------|--|
| | liczby bezwzględne | współczynnik surowy na 100 000 | współczynnik standaryzowany na 100 000 | liczby bezwzględne | współczynnik surowy na 100 000 | współczynnik standaryzowany na 100 000 |
| 1963 | 16 945 | 113,9 | 133,9 | 17 555 | 111,0 | 102,0 |
| 1964 | 18 556 | 122,8 | 142,6 | 18 605 | 115,9 | 104,7 |
| 1965 | 19 600 | 128,2 | 143,7 | 19 370 | 119,5 | 105,8 |
| 1966 | 20 023 | 130,1 | 143,5 | 19 737 | 121,1 | 105,4 |
| 1967 | 20 949 | 135,0 | 146,4 | 20 132 | 122,6 | 104,5 |
| 1968 | 22 165 | 141,2 | 150,7 | 20 797 | 125,2 | 104,9 |
| 1969 | 22 709 | 143,5 | 149,7 | 21 277 | 127,1 | 104,9 |
| 1970 | 23 695 | 150,0 | 155,4 | 21 193 | 126,7 | 102,8 |
| 1971 | 25 102 | 157,5 | 160,1 | 21 936 | 130,0 | 103,2 |
| 1972 | 25 127 | 156,4 | 157,8 | 22 513 | 132,4 | 104,1 |
| 1973 | 26 407 | 162,8 | 161,9 | 22 753 | 132,7 | 102,9 |
| 1974 | 27 092 | 165,4 | 162,1 | 23 317 | 134,7 | 102,7 |
| 1975 | 28 056 | 169,5 | 164,0 | 23 712 | 135,7 | 102,1 |
| 1976 | 29 331 | 175,4 | 168,6 | 23 915 | 135,6 | 101,1 |
| 1977 | 29 713 | 175,9 | 167,5 | 24 515 | 137,7 | 101,8 |
| 1978 | 30 540 | 179,2 | 170,4 | 24 946 | 138,9 | 101,7 |
| 1979 | 31 259 | 182,0 | 171,7 | 25 500 | 141,0 | 102,3 |
| 1980 | 33 182 | 191,4 | 179,5 | 26 516 | 145,4 | 105,2 |
| 1981 | 33 999 | 194,4 | 182,1 | 26 836 | 145,8 | 104,8 |
| 1982 | 34 482 | 195,3 | 183,0 | 27 253 | 146,7 | 104,5 |
| 1983 | 36 147 | 202,8 | 189,5 | 27 900 | 148,6 | 104,8 |
| 1984 | 37 026 | 205,7 | 191,3 | 29 041 | 153,5 | 107,4 |
| 1985 | 38 086 | 209,9 | 195,3 | 28 894 | 151,6 | 106,4 |
| 1986 | 38 652 | 211,6 | 196,7 | 29 431 | 153,4 | 107,0 |
| 1987 | 39 662 | 215,9 | 200,2 | 29 729 | 154,1 | 107,3 |
| 1988 | 40 694 | 220,4 | 203,3 | 30 332 | 156,4 | 107,9 |
| 1989 | 40 967 | 221,4 | 201,4 | 30 542 | 157,0 | 107,6 |
| 1990 | 42 077 | 226,5 | 204,2 | 30 837 | 157,8 | 107,4 |
| 1991 | 42 527 | 228,2 | 204,9 | 31 432 | 160,3 | 108,4 |
| 1992 | 42 467 | 227,3 | 202,2 | 31 397 | 159,5 | 107,0 |
| 1993 | 43 535 | 232,5 | 205,3 | 32 155 | 163,0 | 107,6 |
| 1994 | 43 965 | 234,3 | 204,7 | 32 438 | 164,0 | 107,2 |
| 1995 | 44 926 | 239,2 | 206,3 | 33 168 | 167,4 | 108,0 |
| 1996 | 45 029 | 239,7 | 203,6 | 33 628 | 169,6 | 107,6 |
| 1997* | 36 831 | | | 27 205 | | |
| 1998** | 37 713 | | | 28 067 | | |
| 1999 | 46 831 | 249,3 | 202,0 | 34 598 | 174,2 | 104,8 |
| 2000 | 48 020 | 255,7 | 202,8 | 36 539 | 183,9 | 108,2 |

* Dane fragmentaryczne dotyczące zbioru około 80% przypadków.

** Dane fragmentaryczne dotyczące zbioru o bardzo różnicowanej kompletności.

cji jest niepełne. W 1997 i 1998 r. w czasie strajku lekarzy około 21% kart zgonu nie posiadało wpisanej przyczyny zgonu. W 1999 r. braki te dotyczyły nadal 2,3% kart.

Część zachorowań jest rejestrowana wyłącznie na podstawie kart zgonów. Dodatkowo niektóre zgony (w różnych rejestrach od 3,3 do 12,7%) są zgłaszane przez lekarzy jako spowodowane nowotworami bez określenia ich lokalizacji narządowej. Duży odsetek nowotworów nie jest też weryfikowany histologicznie, nie ma więc pewności co do rzeczywistej przyczyny tych schorzeń. Jednocześnie pewna część zgonów za-

rejestrowana jako wynik chorób innych niż onkologiczne mogła być spowodowana nierozpoznanymi nowotworami. W tabelach 9 i 10 przedstawiono strukturę zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003).

Nakreślony powyżej obraz wyraźnie wskazuje, że nowotwory złośliwe są niezwykle istotnym społecznie problemem zdrowotnym. Oczywiście jest, że lekarze onkolodzy nie są w stanie samotnie wygrać walki z rakiem. Konieczne jest uruchomienie wszelkich narzędzi zwiększających skuteczność profilaktyki pierwotnej i wtórnej, wczes-

Tabela 5. Zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1963–2000 (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003)

| Rok | Mężczyźni | | | | Kobiety | | | |
|-------|---------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | liczby bez-względne | współ-czynnik surowy | współ-czynnik standary-zowany | wskaźnik zachoro-wania/zgony | liczby bez-względne | Współ-czynnik surowy | współ-czynnik standary-zowany | wskaźnik zachoro-wania/zgony |
| | | | | | | | | |
| 1963 | 15 864 | 106,6 | 119,9 | 0,9 | 19 464 | 123,1 | 113,6 | 1,1 |
| 1964 | 15 886 | 105,1 | 116,8 | 0,9 | 20 432 | 127,3 | 116,3 | 1,1 |
| 1965 | 17 023 | 111,4 | 121,1 | 0,9 | 20 621 | 127,2 | 114,9 | 1,1 |
| 1966 | 18 575 | 120,7 | 129,2 | 0,9 | 20 982 | 128,7 | 114,8 | 1,1 |
| 1967 | 21 201 | 136,6 | 144,5 | 1,0 | 23 527 | 143,3 | 125,4 | 1,2 |
| 1968 | 21 654 | 138,0 | 145,3 | 1,0 | 23 962 | 144,3 | 125,4 | 1,2 |
| 1969 | 24 544 | 155,1 | 160,3 | 1,1 | 26 472 | 158,2 | 135,7 | 1,2 |
| 1970 | 27 191 | 172,1 | 176,6 | 1,2 | 28 899 | 172,7 | 146,1 | 1,4 |
| 1971 | 28 646 | 179,8 | 181,6 | 1,1 | 29 608 | 175,5 | 145,7 | 1,4 |
| 1972 | 28 663 | 178,4 | 179,0 | 1,1 | 29 351 | 172,7 | 141,5 | 1,3 |
| 1973 | 30 823 | 190,1 | 188,1 | 1,2 | 29 104 | 169,7 | 137,3 | 1,3 |
| 1974 | 31 042 | 189,5 | 184,7 | 1,2 | 30 879 | 178,4 | 142,5 | 1,3 |
| 1975 | 31 041 | 187,5 | 181,9 | 1,1 | 30 423 | 174,1 | 138,0 | 1,3 |
| 1976 | 31 637 | 189,2 | 181,8 | 1,1 | 29 892 | 169,5 | 132,7 | 1,3 |
| 1977 | 32 905 | 194,8 | 185,5 | 1,1 | 31 288 | 175,7 | 136,4 | 1,3 |
| 1978 | 35 308 | 207,2 | 196,4 | 1,2 | 33 234 | 185,0 | 142,2 | 1,3 |
| 1979 | 33 175 | 193,1 | 182,8 | 1,1 | 31 423 | 173,8 | 132,9 | 1,2 |
| 1980 | 34 155 | 197,0 | 185,5 | 1,0 | 30 804 | 168,9 | 128,7 | 1,2 |
| 1981 | 33 808 | 193,3 | 181,8 | 1,0 | 29 891 | 162,4 | 123,1 | 1,1 |
| 1982 | 35 098 | 198,8 | 186,1 | 1,0 | 31 322 | 168,7 | 126,5 | 1,2 |
| 1983 | 36 743 | 206,1 | 192,6 | 1,0 | 32 996 | 176,0 | 130,8 | 1,2 |
| 1984 | 38 269 | 212,6 | 198,0 | 1,0 | 34 460 | 182,2 | 136,2 | 1,2 |
| 1985 | 40 979 | 225,9 | 211,2 | 1,1 | 35 959 | 188,7 | 141,4 | 1,2 |
| 1986 | 41 961 | 229,7 | 214,2 | 1,1 | 37 482 | 195,3 | 145,9 | 1,3 |
| 1987 | 42 520 | 231,5 | 215,0 | 1,1 | 37 889 | 196,4 | 146,0 | 1,3 |
| 1988 | 44 043 | 238,5 | 220,5 | 1,1 | 38 451 | 198,2 | 146,4 | 1,3 |
| 1989 | 44 756 | 241,9 | 221,2 | 1,1 | 38 479 | 197,8 | 145,3 | 1,3 |
| 1990 | 44 984 | 242,1 | 220,1 | 1,1 | 38 486 | 197,0 | 143,9 | 1,3 |
| 1991 | 49 417 | 265,2 | 239,3 | 1,2 | 43 135 | 220,0 | 158,9 | 1,4 |
| 1992 | 50 400 | 269,7 | 241,4 | 1,2 | 44 461 | 225,9 | 162,5 | 1,4 |
| 1993 | 55 051 | 294,0 | 261,1 | 1,3 | 48 408 | 245,3 | 174,1 | 1,5 |
| 1994 | 54 516 | 290,6 | 255,2 | 1,2 | 48 651 | 246,0 | 173,5 | 1,5 |
| 1995 | 55 427 | 295,2 | 270,6 | 1,2 | 49 759 | 251,2 | 181,3 | 1,5 |
| 1996 | 57 026 | 303,5 | 260,0 | 1,3 | 50 990 | 257,2 | 177,2 | 1,6 |
| 1997* | 51 120 | | | | 47 207 | | | |
| 1998* | 53 001 | | | | 49 069 | | | |
| 1999 | 55 527 | 295,5 | 242,4 | 1,2 | 51 002 | 256,7 | 171,9 | 1,6 |
| 2000 | 56 659 | 301,7 | 242,1 | 1,3 | 52 959 | 266,5 | 173,9 | 1,6 |

* Dane fragmentaryczne dotyczące zbioru około 80% przypadków.

nego wykrywania, leczenia, opieki medycznej nad pacjentami po leczeniu oraz profilaktyki trzeciej fazy. W większości tych działań niezbędne jest zaangażowanie się wszystkich lekarzy polskich, w tym szczególnie lekarzy rodzinnych.

Profilaktyka pierwotna nowotworów ma na celu zmniejszenie umieralności i zapadalności na nowotwory złośliwe przez eliminację czynników ryzyka i promowanie czynników ochronnych. Z badań epidemiologicznych wynika, że ponad 60% nowotworów wywołanych jest paleniem ty-

toniu i dietą, a znaczna część z pozostałych 40% – innymi czynnikami środowiskowymi.

Najważniejszym zadaniem w profilaktyce pierwotnej nowotworów jest bez wątpienia redukcja ekspozycji na dym tytoniowy (dotyczy to zarówno aktywnego palenia, jak i biernego narażenia). Około 40% dorosłych mężczyzn i 25% kobiet codziennie pali tytoń. Szacuje się, że 60% nowotworów u mężczyzn w wieku 39–69 lat (rak płuca, krtani, jamy ustnej, przełyku, pęcherza moczowego, moczowodów i miedniczki nerko-

Tabela 6. Zachorowania na najczęstsze nowotwory złośliwe zarejestrowane u mężczyzn w Polsce w 2000 r. (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003)

| Liczby bezwzględne | Wskaźnik struktury | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany | Umiejscowienie |
|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|
| 15307 | 27,0 | 81,5 | 65,5 | płuco |
| 5837 | 10,3 | 31,1 | 24,5 | jelito grube |
| 4598 | 8,1 | 24,5 | 18,7 | gruczoł krokowy |
| 3659 | 6,5 | 19,5 | 15,3 | pęcherz moczowy |
| 3622 | 6,4 | 19,3 | 15,2 | żołądek |
| 2276 | 4,0 | 12,1 | 9,9 | krtani |
| 2045 | 3,6 | 10,9 | 8,9 | nerka |
| 1626 | 2,9 | 8,7 | 6,9 | trzustka |
| 1373 | 2,4 | 7,3 | 6,3 | mózg |
| 978 | 1,7 | 5,2 | 4,3 | przełyk |

Tabela 7. Zachorowania na najczęstsze nowotwory złośliwe zarejestrowane u kobiet w Polsce w 2000 r. (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003)

| Liczby bezwzględne | Wskaźnik struktury | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany | Umiejscowienie |
|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|----------------|
| 10987 | 20,7 | 55,3 | 38,8 | piers |
| 5321 | 10,0 | 26,8 | 15,5 | jelito grube |
| 4132 | 7,8 | 20,8 | 13,3 | płuco |
| 3597 | 6,8 | 18,1 | 13,1 | szyjka macicy |
| 3276 | 6,2 | 16,5 | 11,3 | trzon macicy |
| 2859 | 5,4 | 14,4 | 10,1 | jajnik |
| 2012 | 3,8 | 10,1 | 5,6 | żołądek |
| 1490 | 2,8 | 7,5 | 4,2 | trzustka |
| 1363 | 2,6 | 6,9 | 4,5 | nerka |
| 1254 | 2,4 | 6,3 | 4,8 | mózg |

wej oraz trzustki) jest następstwem narażenia na dym tytoniowy.

Udowodniono, że palenie tytoniu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, a zaprzestanie palenia (we wszystkich grupach wiekowych) przynosi korzyść w postaci zmniejszenia współczynnika zachorowalności i umieralności. Szacuje się, że paleniem tytoniu spowodowanych jest 90% przypadków raka płuc u mężczyzn i 78% u kobiet. Do czynników ryzyka zalicza się również niezamierzone narażenie na dym tytoniowy (*second hand smoking*).

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko raka pęcherza moczowego 1,5–7-krotnie, a połowa przypadków tego nowotworu jest wykrywana właśnie u palaczy.

Tytoń (papierosy, fajka, cygara, tytoń do żucia) jest odpowiedzialny za około 90% raków jamy ustnej u mężczyzn i około 60% u kobiet. Ryzyko zachorowania wzrasta proporcjonalnie do ilości zużywanego dziennie tytoniu.

Spożywanie alkoholu (zwłaszcza wysokoprocentowego i piwa) jest drugim głównym czynnikiem ryzyka raka jamy ustnej. Ryzyko wzrasta proporcjonalnie do ilości konsumowanego alkoholu. Wykazano, że równoczesne używanie al-

koholu i tytoniu jest związane ze znacznie większym zagrożeniem niż wynikałoby to z prostego zsumowania ich działania biologicznego.

W celu redukcji zachorowań na raka i czerniaka skóry wskazane jest unikanie oparzeń słonecznych (szczególnie w dzieciństwie i u nastolatków) oraz minimalizacja całkowitej skumulowanej dawki pochłoniętego promieniowania UV. Najlepszą metodą redukcji ekspozycji na ultrafiolet jest unikanie promieniowania słonecznego w godzinach jego największej aktywności (pomiędzy 11⁰⁰ i 15⁰⁰) oraz noszenie odpowiednich ubrań (długie rękawy i kapelusz) w momencie narażenia. Skuteczność filtrów pochłaniających promieniowanie UV jest wciąż dyskutowane i pozostawia sporo wątpliwości, szczególnie w aspekcie profilaktyki czerniaka skóry. Ochrona warg za pomocą kolorowej pomadki do ust lub filtra przeciwsłonecznego i spędzanie mniejszej ilości czasu w miejscach nasłonecznionych zmniejszają ryzyko zachorowania na raka wargi dolnej.

Z rozwojem raka żołądka związane są spożywanie dużej ilości soli, a także wędzonych, solonych i marynowanych mięs, ryb i warzyw oraz pokarmów źle przechowywanych. W większości populacji od wielu lat obserwuje się spadek licz-

Tabela 8. Pięcioletnie standaryzowane przeżycia od momentu diagnozy w % (Sant M, Aareleid T, 2003)

| | Austria | Czechy | Niemcy | Polska | Słowacja | Szwecja |
|------------------------|---------|--------|--------|-------------|----------|---------|
| Mężczyźni | | | | | | |
| Rak żołądka | 25,9 | 16,4 | 24,8 | 9,0 | 12,9 | 18,1 |
| Rak okrężnicy | 55,1 | 38,1 | 50,5 | 26,3 | 39,9 | 52,2 |
| Rak odbytnicy | 44,2 | 26,8 | 46,9 | 27,3 | 26,1 | 52,4 |
| Czerniak skóry | 87,0 | 60,4 | 77,6 | 56,5 | 52,1 | 84,7 |
| Rak gruczołu krokowego | 83,6 | 50,1 | 75,9 | 38,6 | 47,3 | 67,4 |
| Rak krtani | 48,0 | 54,9 | 59,7 | 42,4 | 38,5 | 69,5 |
| Rak płuca | 13,4 | 6,3 | 10,8 | 6,1 | 6,9 | 8,5 |
| Białaczki | 56,9 | 31,3 | 41,2 | 9,5 | 26,7 | 37,4 |
| Kobiety | | | | | | |
| Rak żołądka | 37,4 | 15,2 | 30,2 | 12,6 | 16,1 | 19,3 |
| Rak okrężnicy | 58,4 | 36,4 | 54,5 | 28,7 | 43,7 | 54,4 |
| Rak odbytnicy | 46,1 | 38,2 | 51,5 | 28,5 | 31,2 | 57,1 |
| Czerniak skóry | 88,2 | 78,1 | 89,9 | 57,9 | 65,6 | 90,6 |
| Rak piersi | 75,4 | 64,0 | 75,4 | 63,1 | 59,5 | 82,6 |
| Rak szyjki macicy | 63,6 | 65,2 | 63,5 | 48,2 | 57,1 | 69,6 |
| Rak trzonu macicy | 83,6 | 73,5 | 82,4 | 66,9 | 65,0 | 81,3 |
| Rak jajnika | 49,3 | 31,7 | 40,8 | 30,2 | 33,0 | 41,3 |
| Rak płuca | 16,0 | 8,2 | 10,5 | 6,8 | 12,0 | 11,5 |
| Białaczki | 41,5 | 31,6 | 40,1 | 10,3 | 31,2 | 40,7 |

by zachorowań na raka żołądka związany z unikaniem ww. czynników etiologicznych (głównie poprawa warunków przechowywania i transportu żywności).

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy również nie wymaga specjalistycznego poradnictwa onkologicznego – polega na zapobieganiu zakażeniom chorobami przenoszonymi drogą płciową. Skutecznym zabezpieczeniem jest stosowanie prezerwatyw w połączeniu z plemnikobójczymi środkami antykoncepcyjnymi (działanie przeciwwirusowe). Warto też uświadomić pacjentom, jakie są czynniki ryzyka raka szyjki macicy: wczesny początek aktywności seksualnej, liczni partnerzy seksualni, liczne porody, długotrwałe stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, palenie papierosów.

Czynniki ryzyka raka jelita grubego w większości związane są z dietą bogatą w tłuszcz, białko, kalorie, alkohol i mięso w połączeniu z siedzącym trybem życia. Należy pamiętać, że polipy jelita grubego są bezpośrednimi prekursorami raka i ich usunięcie zmniejsza zachorowalność i śmiertelność nim spowodowaną.

Spożywanie dużej ilości tłuszczów, w szczególności pochodzenia zwierzęcego, związane jest ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka prostaty. Nadal jednak nie ustalono, czy dieta oparta na produktach pochodzenia roślinnego i o niewielkiej zawartości tłuszczu będzie miała działanie ochronne.

Profilaktyka wtórna nowotworów (badania przesiewowe, skryning, *screening*) to masowe badania (najlepiej obejmujące całą populację) mierzące do wczesnego wykrycia choroby no-

wotworowej u osób bez objawów choroby i zmniejszenia związanej z nią umieralności. W niektórych przypadkach dzięki wczesnemu wykryciu choroby możliwe jest zastosowanie mniej okaleczającego leczenia. Istotny jest aspekt ekonomiczny badań przesiewowych, który powoduje, że tylko najbogatsze kraje mogą sobie pozwolić na ich przeprowadzanie; aby je prowadzić niezbędne jest ich finansowanie przez państwo lub instytucje ubezpieczenia zdrowotnego. Jedynie w przypadku raka piersi, szyjki macicy i jelita grubego udowodniono, że badania przesiewowe prowadzą do obniżenia umieralności, a nawet zachorowalności. Obserwuje się, że również w przypadku czerniaka skóry profilaktyka wtórna przynosi dobre efekty. W przypadku pozostałych nowotworów złośliwych nie wykazano jednoznacznych korzyści płynących ze skryningu w populacjach o podobnej charakterystyce, jak społeczeństwo polskie.

Udowodniono, że badania przesiewowe (polegające na wykonaniu mammografii lub mammografii i klinicznego badania piersi) redukują umieralność z powodu raka piersi u kobiet w wieku 50–69 lat o około 30%. Optymalnym sposobem prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego jest wykonanie kolonoskopii co 10 lat i usunięcie wykrytych polipów (w przypadku osób o przeciętnym ryzyku od 50 roku życia), co prowadzi do zmniejszenia o 75% liczby przypadków raka. Wykazano, że test na krew utajoną w stolcu wykonywany u osób po 50 roku życia zmniejsza śmiertelność spowodowaną rakiem jelita grubego (coroczny o 33%, natomiast wykonywany co dwa lata o 21%). Od wielu lat

Tabela 9. Zgony na najczęstsze nowotwory złośliwe zarejestrowane wśród mężczyzn w Polsce w 2000 r. (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003)

| Liczby bezwzględne | Wskaźnik struktury | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany | Umiejscowienie |
|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 15940 | 33,2 | 84,9 | 67,8 | płuco |
| 4373 | 9,1 | 23,3 | 18,0 | jelito grube i odbytnica |
| 3874 | 8,1 | 20,6 | 16,1 | żołądek |
| 3147 | 6,6 | 16,8 | 12,6 | gruczoł krokowy |
| 2000 | 4,2 | 10,7 | 8,3 | pęcherz moczowy |
| 1917 | 4,0 | 10,2 | 8,1 | trzustka |
| 1465 | 3,1 | 7,8 | 6,4 | krtań |
| 1416 | 3,0 | 7,5 | 6,1 | nerka |
| 1219 | 2,5 | 6,5 | 5,4 | mózg |
| 1111 | 2,3 | 5,9 | 4,8 | przełyk |

Tabela 10. Zgony na najczęstsze nowotwory złośliwe zarejestrowane wśród kobiet w Polsce w 2000 r. (Didkowska J, Wojciechowska U, 2003)

| Liczby bezwzględne | Wskaźnik struktury | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany | Umiejscowienie |
|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 4712 | 12,9 | 23,7 | 15,0 | piers |
| 4144 | 11,4 | 20,9 | 11,0 | jelito grube i odbytnica |
| 4011 | 11,0 | 20,2 | 12,5 | płuco |
| 2162 | 5,9 | 10,9 | 5,8 | żołądek |
| 2033 | 5,6 | 10,2 | 6,7 | jajnik |
| 1987 | 5,4 | 10,0 | 6,8 | szyjka macicy |
| 1847 | 5,1 | 9,3 | 5,1 | trzustka |
| 178 | 3,2 | 5,9 | 3,2 | pęcherzyk żółciowy |
| 169 | 3,2 | 5,9 | 4,2 | mózg |
| 1078 | 3,0 | 5,4 | 2,9 | wątroba |

wiadomo, że regularne badania ginekologiczne i cytologiczne (PAP) zmniejszają umieralność i zachorowalność na raka szyjki macicy. Badania te umożliwiają wczesne wykrycie chorób szyjki macicy, a chirurgiczne leczenie zmian śródna-błonkowych zmniejsza ryzyko rozwoju inwazyjnego raka. Badania ginekologiczne i cytologiczne powinny być wykonywane regularnie od początków aktywności seksualnej lub od 18 roku życia. Większość ekspertów zaleca badanie coroczne, a po uzyskaniu trzech kolejnych prawidłowych wyników – nie rzadziej niż co 3 lata. Rozpoznanie raka i czerniaka skóry badaniem fizykalnym najczęściej nie nastrocza problemów, leczenie we wczesnych stadiach zaawansowania jest zazwyczaj nieskomplikowane i przynosi bardzo dobre rezultaty. *American Cancer Society* zaleca dokładne badanie skóry co 3 lata u osób w wieku od 20 do 40 lat, coroczne – powyżej 40 roku życia oraz propagowanie samobadania skóry (Matkowski R, Kornafel J, 2002).

Poprawa wczesnej diagnostyki nowotworów wymaga w szczególności współpracy lekarzy nie-onkologów, wzmożenia tzw. czujności onkologicznej i wdrażania diagnostyki przy pierwszych wczesnych objawach raka, które obecnie często są bagatelizowane. Szczególnie zaniedbywane są

przypadki dolegliwości i krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i tłumaczenia ich guzkami krwawniczymi. Często zapominamy, że obecność banalnej choroby nie wyklucza istnienia rozwijającego się raka.

Pacjenci po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym wymagają dalszej opieki. U większości obserwuje się wyższe ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór, niż w populacji ogólnej. Niektórzy pacjenci i ich rodziny mogą wymagać poradnictwa genetycznego. W przypadku wielu nowotworów chorzy powinni być okresowo badani w celu wykrycia nawrotu choroby i powikłań po leczeniu. Należy jednak pamiętać, że w wielu rodzajach nowotworów analizy dotyczące rutynowych badań kontrolnych nie wykazały ich korzystnego wpływu na długość przeżycia i jego jakość. Z wyjątkiem nawrotów nowotworów hormonozależnych oraz wrażliwych na chemioterapię bądź usuwanych chirurgicznie wczesne wykrycie wznowy w wielu wypadkach nie wydłuża czasu przeżycia chorych, a intensywne badania kontrolne znacznie pogarszają jego jakość. Dlatego w planowaniu wizyt kontrolnych należy posługiwać się schematami proponowanymi przez zespoły ekspertów (*evidence based medicine*) i oprzeć się

pokusie wykonywania nadmiernej liczby badań (Kattlove H, Winn RJ, 2003).

Profilaktyka trzeciej fazy polega na przeciwdziałaniu nasilaniu się inwalidztwa i zaburzeń funkcji fizjologicznych, będących następstwem choroby przez działania rehabilitacyjne. Działania te obejmują postępowanie medyczne, poradnic-

two i opiekę psychospołeczną. W onkologii szczególnie istotne są: opieka nad pacjentami ze stomią, prawidłowe protezowanie, zabiegi odtwórcze i rekonstrukcyjne, przeciwdziałanie obrzękom u pacjentów po radioterapii, usunięciu węzłów chłonnych oraz innych rozległych zabiegach operacyjnych, a także opieka psychologiczna.

Piśmiennictwo

1. Wojtyniak B, Goryński P. *Sytuacja zdrowotna ludności Polski*. Warszawa: Państwowy Zakład Higieny; 2003.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; 2003.
3. Sant M, Aareleid T, Berrino F i wsp. i EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–1994 – results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl. 5): v61–v118.
4. Matkowski R, Kornafel J. Profilaktyka wtórna nowotworów. *Adv Clin Exp Med* 2002; 11 (1): 81–93.
5. Kattlove H, Winn RJ. Ongoing care of patients after primary treatment for their cancer. *A Cancer J Clin* 2003; 53 (3): 172–196.

Adres | Autora:
Katedra Onkologii AM
Plac Hirszfelda 12
53-413 Wrocław

**Lekarz rodzinny a profilaktyka nowotworów dziedzicznych
– rak jelita grubego****Family doctor and prevention of hereditary tumors – colorectal cancer**

JAN LUBIŃSKI

Z Międzynarodowego Centrum Nowotworów Dziedzicznych Pomorskiej Akademii Medycznej
w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. Jan Lubiński

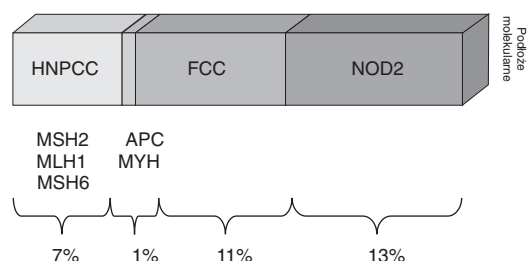
Streszczenie Na podstawie wyników badań własnych oraz danych literaturowych przedstawiono aspekty badań genetycznych kluczowych w rutynowej pracy lekarzy różnych specjalności, a zwłaszcza lekarza rodzinnego.**Słowa kluczowe:** genetyka, rak jelita grubego, profilaktyka, lekarz rodzinny.**Summary** Basing on our own experience and literature data the latest advances in genetics of colorectal cancer and crucial for family doctors have been summarized.**Key words:** genetics, colorectal cancer, prevention, family doctor.

Wyniki najnowszych badań coraz wyraźniej potwierdzają słuszność hipotezy, że zdecydowana większość nowotworów złośliwych powstaje na bazie wrodzonej, genetycznej predyspozycji. Oprócz tego coraz bardziej staje się oczywiste również i to, że część zaburzeń – mutacji DNA związana jest z wysokim, sięgającym 80–90%, a część z niskim, kilkuprocentowym ryzykiem nowotworów. Sytuacja taka jest stosunkowo dobrze poznana w przypadku raków piersi, jajnika, a także jelita grubego.

Do genów, których mutacje predysponują do raka jelita grubego (RJG) na poziomie 80–90%, należą MSH2 i MLH1 [1]. Niskie, kilkuprocentowe ryzyko związane jest natomiast z zaburzeniami genu dla choroby Leśniowskiego-Crohna – NOD2, co po raz pierwszy wykazano niedawno w naszym ośrodku [2].

Mimo znaczącego postępu w badaniach na poziomie DNA nie są jak dotąd znane wszystkie geny związane z predyspozycją do RJG. Dlatego też oprócz testów DNA w praktyce klinicznej ważne jest również odpowiednie wykorzystanie danych rodowodowo-klinicznych.

Według opublikowanych danych, badania genetyczne pozwalają wykryć w Polsce podłoże około 32% kolejnych RJG (ryc. 1).



Ryc. 1. Odsetek przypadków wśród kolejnych RJG a podłoże molekularne

HNPCC

Przypadki HNPCC (zespół Lyncha) należy rozpoznawać według kryteriów rodowodowo-klinicznych podanych w tabeli 1.

W około 30–40% tych rodzin wykryć można we krwi obwodowej mutację jednego z genów: MSH2/MLH1/MSH6. W rodzinach z wykrytą mutacją z programu intensywnych kolonoskopii wykluczyć można krewnych niebędących nosicielami mutacji markerowej dla rodziny.

U osób z mutacją wskazany jest natomiast specjalistyczny program badań profilaktyczno-diagnostycznych.

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania rodzin podejrzanych o HNPCC [3]

1. U pacjenta z RJG wśród krewnych I stopnia stwierdzono zachorowanie na RJG, raka trzonu macicy, jelita cienkiego lub dróg moczowych.
2. Co najmniej jeden z tych nowotworów rozpoznano poniżej 50. roku życia.
3. Wykluczono polipowatość rodzinną.

Kolonoskopia

Pełna kolonoskopia zalecana jest co 1–2 lata, poczynając od 20–25. roku życia. W rodzinach, w których RJG wystąpił w młodszy wieku, wykonywanie kolonoskopii u pozostałych członków rodziny należy rozpocząć w wieku o 5 lat niższym, niż wynosi wiek najmłodszej osoby z RJG. W przypadkach, w których w trakcie endoskopii nie można było dokładnie ocenić całego jelita, wskazane jest wykonanie wlewu kontrastowego.

Diagnostyka guzów pozaokrężniczych

W związku ze zwiększoną częstością występowania w rodzinach z HNPCC nowotworów narządu rodnego, u kobiet zalecane są coroczne szczegółowe badania ginekologiczne z dopochwowym USG i histopatologicznym badaniem wyskrobin z jamy macicy włącznie. Ponadto w części przypadków wskazane są badania ukierunkowane na wykrywanie innych nowotworów częściej występujących w danej rodzinie (np. żołądka, układu moczowego, piersi).

Uwaga – schemat powyższy należy zastosować również we wszystkich rodzinach spełniających kryteria HNPCC według tabeli 1, nawet wówczas, gdy nie uda się w nich wykryć mutacji w genach.

Nosiciele mutacji MSH2/MLH1 stosujący powyższy schemat profilaktyczno-diagnostyczny nie umierają z powodu RJG i żyją znacząco dłużej! [4].

FAP

Polipowatość gruczolakowatą rodzinną, jak również pozostałe rzadkie zespoły z polipowatością należy podejrzewać zawsze, gdy endoskopo-wo lub w badaniu patomorfologicznym jelita resekowanego, np. z powodu raka, stwierdza się liczne polipy jelita grubego.

Ostateczne rozpoznanie FAP można postawić po wykonaniu wielu badań specjalistycznych, łącznie z testami DNA.

W prowadzeniu osób z FAP niezbędne jest wykonywanie rektosigmoidoskopii już od 12 r.ż. Często konieczna jest profilaktyczna kolektomia. Postępowanie takie wydłuża życie osób z FAP średnio z 45 do 60 lat.

FCC (familial colorectal cancer)

W około 11% kolejnych RJG stwierdza się wśród krewnych I lub II stopnia dodatkowe co najmniej jedno zachorowanie na RJG, natomiast nie są uchwytnie cechy HNPCC lub zespołów z polipowatością RJG. W takich przypadkach zalecamy kolonoskopię raz w ciągu 3–5 lat, poczynając od wieku 5–10 lat niższego od najniższego wieku, w którym wśród krewnych rozpoznano RJG.

NOD2

Nosicielstwo mutacji tego genu związane jest z 2–3-krotnie zwiększonym ryzykiem RJG w wieku powyżej 50 lat.

Badanie na mutację 3020insC genu NOD2 powinno się przeprowadzać w zasadzie u każdego pacjenta w wieku powyżej 50 lat, **niezależnie od tego, czy w rodzinie wystąpiły wcześniej zachorowania na nowotwory.**

W naszym ośrodku u nosicieli mutacji NOD2 zalecamy kolonoskopię co 3–5 lat.

Jak dotąd nie oceniono efektywności ekonomicznej diagnostyki i prowadzenia nosicieli mutacji NOD2. Efekt medyczny wydaje się jednak oczywisty – testy DNA na obecność mutacji NOD2 pozwolić mogą na zmniejszenie corocznie o 1000–1500 liczbę RJG w Polsce. W związku z tym, że koszt badania mutacji NOD2 jest niski – test wykrywający 3020insC kosztuje w naszym ośrodku 70 zł (opracowanie patentowe nr P364412) – a efekt medyczny niemal oczywisty, wskazane naszym zdaniem jest zalecanie badań NOD2 na jak największą skalę.

Podsumowując, lekarz rodzinny może odegrać kluczową rolę w zmniejszeniu nawet o 1/3 liczby zgonów z powodu RJG przy spełnieniu warunków:

1. zbierania danych o występowaniu nowotworów wśród krewnych;
2. wychwytywania przypadków polipowatości u pacjentów i ich krewnych;
3. wykonywania testów DNA dla mutacji NOD2 od pacjentów w wieku powyżej 50 lat (szczegółowy udział w badaniach można znaleźć pod adresem www.genetyka.com);
4. objęcia opieką, we współpracy z onkologiczną poradnią genetyczną, osób z grupy podwyższonego ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Lubiński J (red.). *Nowotwory dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie*. Poznań: Wydawnictwa Medyczne Termedia; 2003.
2. Kurzawski G, Suchy J, Kładny J i wsp. The NOD2 3020insC mutation and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 1604–1606.
3. Kładny J, Möslein G, Myrhøj T i wsp. Nuclear pedigree criteria of suspected HNPCC. *Hered Cancer Clin Pract* 2003; 1: 34–38.
4. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H i wsp. Controlled 15-year Trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–834.

Adres Autora:

Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych PAM

ul. Połabska 4

70-115 Szczecin

Rak jajnika w aspekcie profilaktyki zagrożeń onkologicznych

Ovarian cancer in the aspect of oncological profilaxis

MARIAN ST. GABRYŚ¹, ANDRZEJ POPIELA¹, MAGDA POPIELA², ARTUR MAZUR³

¹ Z Kliniki Ginekologii II Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Marian St. Gabryś, prof. nadzw. AM

² Studentka medycyny, University of Edinburgh, Scotland

³ Z Poradni Ginekologicznej Zespołu Lekarzy Specjalistów NZOZ „Rogatka Kaliska” w Kaliszu
Kierownik: lek. A. Wiśniewski

Streszczenie Rak jajnika ze względu na swój bezobjawowy przebieg, ulega uwidocznieniu lub wykryciu dopiero z chwilą osiągnięcia zaawansowanych form klinicznych lub wytworzenia przerzutów. Stanowi przez to znaczne zagrożenie zdrowia kobiety, niosąc za sobą znaczne obciążenia finansowe. Ponieważ w przeprowadzonej w Polsce – na początku XXI wieku – reformie opieki zdrowotnej zasadniczy obowiązek profilaktyki, wczesnego wykrywania, diagnozowania i leczenia schorzeń polskiej populacji został złożony na barki lekarzy rodzinnych, przeto ich zadaniem staje się także wczesne podejrzenie onkologicznych schorzeń jajnika. Wnikliwie zebrany wywiad, w tym wywiad ściśle ginekologiczny, wywiad genetyczny, analiza zachorowań krewnych, przegląd czynników ryzyka i narażeń, mogą doprowadzić do wczesnego badania specjalistycznego. Mogą też być podstawą do sprawdzenia stężeń podstawowego markera nowotworowego w raku jajnika, jakim jest antygen CA-125 czy też zalecenia transwaginalnej ultrasonografii. Z całą pewnością taka postawa lekarzy rodzinnych – lekarzy pierwszego kontaktu – przyczyni się do istotnego zwiększenia wczesnej wykrywalności nowotworów jajnika, co będzie stanowiło profilaktykę w stosunku do nowotworów tego narządu w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego. Istnieje pilna konieczność istotnego przeobrażenia priorytetów w modelu opieki zdrowotnej realizowanym ze składek społeczeństwa. Obsługa finansowania działania państwowej służby zdrowia nie może być „nowotworem” zżerającym struktury i ludzi bezpośrednio służących profilaktyce, diagnostyce i leczeniu kobiet chorych na nowotwory, w tym na omawiane raki kobiecych gonad. Można to ująć kolokwialnym porównaniem, oddającym jednak doskonale obecną sytuację lecznictwa w polskich warunkach – „obsługa stajni świetnie się ma i bawi, ale konie zdychają z głodu”. Uwarunkowania finansowe rzutują w dramatyczny i bezpośredni sposób na metody leczenia chorych, przesuując nowoczesne metody diagnostyczne – w tym szczególnie o charakterze badań z zakresu genetyki i biologii molekularnej – ze sfery praktycznego wprowadzania ich do pomocy chorym, do sfery wysublimowanej nauki czy tylko marzeń. Problemy ekonomizacji działań lekarskich powinny być podnoszone i artykułowane nie tylko przez dziennikarzy, ale również przez samych zainteresowanych, między innymi, a może przede wszystkim, aby zmobilizować własne środowisko.

Słowa kluczowe: rak jajnika, epidemiologia, czynniki ryzyka, profilaktyka, diagnostyka, genetyka, uwarunkowania ekonomiczne, warunki polskie, czynniki prognostyczne, leczenie operacyjne, opieka zdrowotna z punktu widzenia lekarza-praktyka.

Summary The ovarian cancer usually stays asymptomatic until the advanced stages of the disease or when metastases are already present. This behaviour is extremely dangerous when it comes to the wellbeing of an affected woman, and also it strongly affects her family especially with the financial aspect of the disease. At the beginning of XXI century where was a reform of the health service carried out in Poland. According to it, the general practitioners are now responsible for the prophylactic treatment, diagnosis and treatment of all the diseases affecting polish population including the oncological diseases of the ovaries. The early detection of an ovarian cancer can be possible only after a very detailed history taking, which has to include questions regarding gynaecological problems, genetics, family history and enquiry about the presence of risk factors. It can then lead to the examination by a specialist or the enquiry to test for presence of the ovarian cancer marker (antigen CA-125) or perform transvaginal ultrasound scan. This attitude if shown by the general practitioners will help detect the ovarian cancer early, which in turn will improve the prophylactic treatment of this type of cancer and reduce the need for the treatment of advanced stages of disease. There exists a burning need to change the priorities in our health service especially when it comes to distribution of funds. Finances influence the usage of modern methods of treatment and

diagnosis. It can be said that these new diagnostic methods (including tests using genetics and molecular biology technologies) are present only in the 'distant dreamland' rather than used in every day practice in order to help the patients. The problems with distribution of funds should be highlighted not only by the media and journalists but also by the doctors themselves to improve the quality of the health service we provide for our patients.

Key words: ovarian cancer, risk factors, epidemiology, prophylactic treatment, diagnosis, genetics, prognostic factors, economic status, polish conditions, surgical treatment, doctors point of view.

Rak jajnika, według Jonathana S. Bereka (Berek JS, 2002), spośród wszystkich nowotworów kobiecego narządu płciowego stanowi największe kliniczne wyzwanie, ze względu na ujawnienie swego obrazu chorobowego niemal dopiero na etapie przerzutowania czy też w momencie, w którym według klasycznego ginekologicznego porzekadła rozpoznanie guza w jamie brzusznej stawia krawcowa chorej, stwierdzając znaczne i nagłe powiększenie obwodu brzucha swej klientki. Tak być nie powinno w kraju będącym członkiem Unii Europejskiej i aspirującym do grona rozwiniętych krajów świata, którego prezydent i premier podróżują po świecie, jak królowa brytyjska czy prezydent USA. Niech wyrazem naszej nowoczesności nie będą tylko te podróże, ale wykrywalność nowotworów na poziomie wspomnianych mocarstw.

Światowe statystyki zachorowalności na raka jajnika, cytowane przez prof. Janinę Markowską (Markowska J, 2002), wskazują na stały wzrost zachorowalności na te nowotwory. Z naukowego i epidemiologicznego punktu widzenia ciekawe jest spostrzeżenie o zróżnicowanej geograficznie zapadalności na nowotwory złośliwe jajnika, o czym świadczą niska zapadalność w Chile i Japonii, przy zauważalnie wyższej zapadalności w Europie Zachodniej i USA. Mogłoby to wskazywać na istotną rolę czynników środowiskowych i genetycznych w promocji karcinogenezy jajnikowej, z naciskiem kładzionym na szeroko pojęte czynniki środowiskowe. Ciekawym poligonem obserwacyjnym w odniesieniu do udziału czynnika genetycznego powinny być teoretycznie Stany Zjednoczone, które jako społeczeństwo stanowią wybitny melanż ras ludzkich. Rolę zróżnicowania wpływów genetycznych i środowiskowych podkreślają dane z Hawajów, gdzie zachorowalność wśród mieszkanki tych wysp rasy białej wyniosła (standaryzowany współczynnik zachorowalności) 14,2, a wśród Chinek 6,6. Wykazano, że imigracja z obszarów o niskiej zapadalności na raka jajnika do obszarów o wyższej zachorowalności powoduje w ciągu paru pokoleń, że wskaźnik ten zbliża się do wartości wskaźnika charakteryzującego stałe mieszkanki danego obszaru.

Dane Surveillance, Epidemiology & End Results (SEER) wykazują, że w 1995 r. w USA wykryto 26 600 nowych zachorowań na raka jajnika i 14 500 zgonów z powodu tego schorzenia.

Współczynnik zachorowalności w grupie wiekowej 40–44 lata wynosił 15,7/100 000 kobiet i 54/100 000 w grupie wiekowej 75–79 lat.

Polska to również kraj o wysokiej zachorowalności na raka jajnika. SWZ (standaryzowany współczynnik zachorowalności) w 1996 r. wyniósł 12,2, ulegając podwojeniu w stosunku do 1963 r., kiedy to miał wartość 5,9 (Markowska J, 2002).

Nowotwory złośliwe jajnika rozpoznaje się w każdym wieku, również we wczesnym okresie dzieciństwa, jednak najczęściej pomiędzy 40. a 70. rokiem życia. Po 75. roku życia występowanie tego schorzenia jest zdecydowanie incydentalne (Markowska J, 1997).

W przebiegu ostatnich dziesięcioleci, pomimo wprowadzenia nowych schematów chemioterapii, postępów leczenia operacyjnego i opieki okołoperacyjnej, odsetek 5-letnich przeżyć we wszystkich stopniach klinicznych nie przekraczał 40%. A zatem większość chorych umierała w ciągu 5 lat. Niewątpliwie wiąże się to z sygnalizowanym już późnym rozpoznaniem, jako że około 75% kobiet chorych na raka jajnika zgłasza się do leczenia w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Niska płodność zwiększa zagrożenie zachorowaniem na raka jajnika, natomiast znamienne mniej zachorowań pojawia się wśród kobiet, które rodziły 4 razy, ale jednocześnie znamienne więcej wśród parokrotnie roniących, zatem takich, które nie miały szczęśliwego przebiegu okresu prokreacyjnego. Dysmenorrhoea i późny wiek menopauzy to kolejne czynniki o ujemnym wpływie na zachorowalność, tzn. zwiększające ją. Stosowanie przez co najmniej 5 lat hormonalnych doustnych tabletek antykoncepcyjnych ma redukować ryzyko raka jajnika o 50%, a długotrwałe występująca endometrioza jest czynnikiem ryzyka raka jajnika, przede wszystkim raka endometrialnego. Również stany zapalne w miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*). Natomiast ryzyko zachorowania na raka jajnika ma zmniejszać przebyta w narządzie płciowym operacja, co tłumaczone jest wcześniejszym wykryciem zmian patologicznych w obrębie narządu płciowego, jednak ten ochronny wpływ ma wygasnąć po 20 latach.

Stale jest dyskutowane zagadnienie tzw. profilaktycznej ooforektomii, czyli chirurgicznego

usuwania jajników u kobiet obarczonych licznymi czynnikami ryzyka (przy okazji innych operacji w obrębie jamy brzusznej – szczególnie po 40 roku życia), ale przede wszystkim u kobiet z istotnymi zagrożeniami natury genetycznej. Dyskusyjność tego postępowania wynika z jednej strony z braku pełnej ochrony przed pojawieniem się w jamie brzusznej nowotworu o typowym przebiegu, np. dla surowiczego raka jajnika (75% nowotworów złośliwych jajnika reprezentuje właśnie ten typ guza), pomimo usunięcia jajników, bowiem nowotwór może rozwinąć się przy usuniętych jajnikach z tkanki mezotelialnej otrzewnej, jak i zagrożenia jatrogenną menopauzą u młodszych kobiet.

Pewne zmiany o charakterze endokrynologicznym wymieniane są wśród czynników mogących ułatwiać rozwój raka jajnika, tj. takie, jak narażenie na egzogenne estrogeny czy współistnienie chorób tarczycy, a z czynników natury zakaźnej wykazano onkogenny wpływ wirusa nagminnego zapalenia przyusznic. Jeden ze stałych czynników ryzyka onkogenezy, tj. narażenie na promieniowanie, ma swój wyraźny negatywny wpływ, jako czynnik promujący nowotworzenie w obrębie jajnika.

Ciekawą obserwacją jest spostrzeżenie o statystycznie istotnie częstszym występowaniu raków jajnika wśród kobiet z grupą krwi A (ponad 50% chorych ma tę grupę krwi).

Analizując warunki życiowe chorujących na raka jajnika spostrzeżono, że częściej chorują nań kobiety samotne, które nigdy nie były zamężne, ale także rozwiedzione czy samotne z innych powodów. Chorujące to także kobiety o wyższym wykształceniu i mające lepsze warunki życiowe. Analizując rolę diety, zauważono negatywny – podwyższający ryzyko zachorowania do RR = 3,1 – wpływ używania tłuszczów zwierzęcych, co zostało powiązane z wpływem ciał organicznych, powstających przy obróbce cieplnej tych tłuszczów. Dieta o wysokiej zawartości warzyw ma zredukować zagrożenia dietetyczne.

Myśląc o prewencji raka jajnika, niewątpliwie można zalecać naszym kobietom dwie – w pewnym wymiarze przeciwstawne – postawy życiowe. Z jednej strony zalecać i propagować wielodzietność, rozumianą jako posiadanie, co najmniej trojga–czworga dzieci, a z drugiej strony wieloletnie stosowanie tabletek antykoncepcyjnych blokujących owulację. Jednak nie są to wcale priorytety nie do pogodzenia. Czynnikiem, co do którego uważa się, że ma również sprawdzone działanie ochronne jest pochodna witaminy A – fenretydyna (kwas 4-hydroxyretinowy), która w badaniu przeprowadzonym we Włoszech, w którym lek ten podawano jako profilaktykę rozwoju raka sutka w zdrowej piersi, wykazała się działaniem ochronnym w odniesieniu do

raka jajnika (Berek JS, 2002). Spostrzeżenia genetyków i klinicystów pozwalają na postawienie tezy o istotnie możliwych dziedzicznych uwarunkowaniach raka jajnika. Odpowiednie podejście, zakładające analizę stanu zdrowia skarżącej się na zróżnicowane dolegliwości pacjentki, lub tylko okazja, jaką stwarzają badania o charakterze profilaktycznym (np. lekarze medycyny pracy) umożliwi poprowadzenie badania, a przede wszystkim wywiadu w sposób „onkologicznie użyteczny”. Umożliwi to prewencję, profilaktykę i wczesne wykrywanie nowotworów rodzinnych – dziedzicznych. Konieczna jest analiza rodowodu, a w anamnezie dane o: cytuję za prof. J. Markowską (Markowska J, 2002):

- liczbie członków rodziny chorujących na raka,
- stopniu ich pokrewieństwa w stosunku do badanej chorej,
- lokalizacji narządowej raka, uwzględniając złożoność lokalizacji w narządach parzystych – sutek, nerka, jajnik – lokalizacja jedno- czy obustronna,
- w jakim wieku postawiono rozpoznanie raka. O dziedzicznym pochodzeniu raka jajnika może świadczyć;
- wystąpienie trzech zachorowań na ten sam rodzaj nowotworu wśród bliskich krewnych,
- wczesny wiek zachorowania,
- równoczesne lub następcze zachorowania na nowotwory u tej samej chorej lub jej krewnych,
- współwystępowanie pewnych nowotworów rodzinnie, jak np. raka sutka i raka jajnika czy też raka błony śluzowej trzonu macicy i raka okrężnicy.

Większość dziedzicznych raków jajnika jest związana z mutacjami genu BRCA1, ulokowanego na chromosomie 17. Nieznaczna część dziedzicznych raków jest przypisywana zmianom innego genu – genu BRCA1, zlokalizowanego na chromosomie 13. Znany jest związek mutacji tych genów z rakami sutka (Berek JS, 2002). Mamy również do czynienia z wyższym, niż spodziewane, ryzykiem pojawienia się raka jajnika lub raka błony śluzowej trzonu macicy u osobników z zespołem Lynch II, znanym także jako dziedziczny, niepolipowaty zespół raka okrężniczo-odbytniczego (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome – HNPCC syndrome). Dziedziczenie tego zespołu jest autosomalne, dominujące, a mutacje zidentyfikowano do tej pory w pięciu genach, będących genami naprawczymi DNA. Są to: MSH2, MLH1, PMS1 i PMS2 oraz MSH6. Mutacje dwóch pierwszych genów rozpoznaje się u 40–70% rodzin dotkniętych zespołem Lynch II.

Opierając się na analizie badawczej kobiet, będących nosicielkami mutacji genu BRCA1, a pochodzących z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka, można stwierdzić, że mają

one szansę zachorowania na raka jajnika w 28–44%. Ryzyko to, pośród kobiet z mutacjami genu BRCA2, zostało skalkulowane na 27%. Konieczne jest również dodanie, że pojawienie się raka jajnika pochodzenia rodzinnego zdarza się u kobiet przeciętnie 10 lat młodszych od tych, które chorują na niedziedziczne postacie tego nowotworu.

Czynnikami prognostycznymi przebiegu choroby nowotworowej, której czynnikiem sprawczym jest rak jajnika, są cztery uznane powszechnie parametry:

- stopień zaawansowania klinicznego według FIGO,
- stopień histologicznego zróżnicowania nowotworu,
- wiek chorej,
- masa resztkowej tkanki nowotworowej pozostałej po leczeniu operacyjnym.

Analizując te cztery parametry, możemy spostrzec, że praktycznie – z lekarskiego punktu widzenia – posiadamy wpływ tylko na dwa z nich (zaawansowanie kliniczne według FIGO i masę resztkową guza), a pozostałe dwa, tj. wiek chorej i stopień histologicznego zróżnicowania guza, są od nas niezależne, bowiem zostają określone losowo w momencie powstania choroby. Ale nawet w wypadku tych dwóch parametrów, jak najwcześniejsze spostrzeżenie procesu karcinogenezy w narządzie płciowym kobiety będzie wpływało dodatnio i redukująco na zagrożenie życia przy danym typie nowotworu złośliwego jajnika.

Stopień zaawansowania klinicznego – naszym zdaniem – jest zależny od poziomu opieki zdrowotnej w danym kraju, przy oczywistym zrozumieniu, że biologia rozwoju konkretnego rodzaju raka ma swój niezależny wpływ, niemniej możliwość dostępności badań obrazowych, wyczulenia lekarzy opieki podstawowej na problematykę onkologiczną i umiejętności powiązania jej z określonymi czynnikami ryzyka u konkretnego pacjenta, w ogromny i niedoceniony do tej pory sposób wpływa na moment czasowy postawienia rozpoznania raka. Chwila postawienia rozpoznania guza nowotworowego w przebiegu choroby nowotworowej jest synonimem określenia konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu.

Można więc postawić tezę, że bodaj najważniejszy prognostyk przebiegu nowotworu złośliwego jajnika – *id est* stopień jego zaawansowania klinicznego – jest bezpośrednio, jak i pośrednio zależny od wiedzy i umiejętności lekarza rodzinnego, oczywiście przyjmując za słuszne założenie, że ten model opieki zdrowotnej jest dobry dla społeczeństwa, rozumianego w sposób humanistyczny, a nie statystyczno-ekonomiczny. Przez określenie humanistyczny rozumiemy takie widzenie społeczeństwa, w którym stanowi ono zbiorowisko indywidualnych bytów, powiązanych rodzinnie, a indywidualnych w wymiarze

ich cierpień, dolegliwości, dążeń i pragnień. Zresztą tego typu model podejścia do człowieka, jako podmiotu działań opieki zdrowotnej, szczególnie w wymiarze działań profilaktycznych, był deklarowany w założeniach reformy opieki zdrowotnej. Lekarz rodzinny miał znać wszelkie problemy – nie tylko zdrowotne *per se*, ale także te, mogące wpływać pośrednio na stan zdrowia pokoleń jego podopiecznych, a które można ująć nieco trywialnie w sposób następujący: „synek się narkotyzuje, córeczka ma anoreksję, mama depresję, babcia złamała nogę, spadając ze schodów, bo była zamyślona, wnusio ma szkarlatynę – a wszystko to przez nową kochankę tatusia”.

Lekarz rodzinny znając prawdziwą genezę problemów rodziny Kowalskich umiejętnie miał im zapobiegać, przeciwdziałać i leczyć. Czy to jest słuszne? i czy nie są takowe założenia nadmierną idealizacją, widzącą w lekarzu rodzinnym „szamana” ogniska domowego, w miejsce rzetelnie wykształconego i mającego określone umiejętności praktyczne profesjonalisty? Na te pytania powinni sobie odpowiedzieć kolejni reformatorzy modelu opieki zdrowotnej, co najciekawsze, ciągle ci sami.

Jednak lansowany do tej pory typ opieki zdrowotnej wymaga zapewnienia lekarzowi rodzinemu dobrego finansowania jego usług. Według naszych informacji i obserwacji do tej pory zadbano o dobre uposażenie i warunki pracy urzędników zarządzających finansami opieki zdrowotnej, którzy szczerze informują, że na leczenie już nie ma pieniędzy, bo zostały wydane na siedziby, odprawy, wyprawy i służbowe samochody. Zatem nie ma już pieniędzy na sfinansowanie nowoczesnej chemioterapii i diagnostyki, np. magnetycznego rezonansu jądrowego. Dlatego też mając na względzie dobro naszych podopiecznych podnosimy kwestię, jak najwcześniejszego rozpoznawania, bowiem wówczas nie będą potrzebne pieniądze na bardziej zaawansowane metody diagnostyczne i lecznicze, jako że i tak już ich nie ma. U czytającego może powstać wrażenie, czy rzeczywiście tematyka poruszona powyżej wiąże się z tematem tego opracowania i tytułem. Uważamy, że wiąże się i to w sposób absolutnie bezpośredni. Jeżeli sala operacyjna w ośrodku referencyjnym III^o, ośrodku, który pierwszy na Dolnym Śląsku wprowadzał chemioterapię do leczenia raków jajnika i w którym prowadzi się najbardziej zaawansowane procedury operacyjne nie była **odnawiana** od 6 lat, bo podobno nie ma na to pieniędzy, to należy o tym pisać i głośno mówić, bowiem ma to wpływ na rezultaty profilaktyki i leczenia w takim samym (o ile nie większym) stopniu, jak teoretyczne dywagacje o takich czy innych ekspresjach genu takiego, czy innego. To ostatnie – chociaż niezmierznie ważne – pozostaje także w sferze ma-

Tabela 1. Surowe współczynniki zgonów w latach 2000 i 2001 (na 100 tys. ludności) (Wojtyniak B, Goryński P, 2003)

| Stopień | Charakterystyka |
|-------------|---|
| I | guz ograniczony do jajników |
| Ia | guz ograniczony do jednego jajnika, bez wysięku otrzewnowego, bez naciekania na torebkę guza, torebka nieuszkodzona |
| Ib | guzy ograniczone do obu jajników, bez wysięku otrzewnowego, bez naciekania na torebkę guza, torebka nieuszkodzona |
| Ic | guz jak w stopniu Ia lub Ib, ale z nacieaniem torebki jednego lub obu jajników, albo z uszkodzoną torebką lub z wodobrzuszem z komórkami nowotworowymi w rozmazie cytologicznym płynu |
| II | guz jednego lub obu jajników, z zajęciem narządów miednicy mniejszej |
| Ila | nacieczenie przez ciągłość i/lub przerzuty do macicy lub jajowodów |
| Ilb | nacieczenie innych tkanek miednicy mniejszej |
| Ilc | guz jak w stopniu IIa lub IIb, ale z nacieaniem na powierzchni jednego lub obu jajników, albo z pękniętą torebką lub z wodobrzuszem zawierającym komórki nowotworowe, albo z komórkami nowotworowymi w opłuczynach z otrzewnej |
| III | guz obejmujący jeden lub oba jajniki z przerzutami wewnątrztrzewnowymi poza miednicą mniejszą i/lub przerzutami do węzłów pozaotrzewnowych lub pachwinowych; przerzuty na powierzchni wątroby; guz ograniczony do miednicy mniejszej, ale z histologicznie potwierdzonym zajęciem jelita cienkiego lub sieci |
| IIIa | guz makroskopowo ograniczony do miednicy mniejszej, bez zajęcia węzłów, albo z histologicznie potwierdzonym mikroskopowo rozsiewem na powierzchni otrzewnowej jamy brzusznej |
| IIIb | guz obejmujący jeden lub oba jajniki z histologicznie potwierdzonymi naciekami śródtrzewnowymi, nieprzekraczającymi średnicy 2 cm, węzły chłonne nie zajęte |
| IIIc | nacieki śródtrzewnowe o średnicy większej niż 2 cm i/lub zajęte węzły pozaotrzewnowe albo węzły pachwinowe |
| IV | guz jednego i/lub obu jajników z odległymi przerzutami; nowotworowy charakter wysięku w opłucznej powinien być potwierdzony badaniem cytologicznym, przerzuty do mięszu wątroby |

rzeń – z braku możliwości finansowania, podobnie jak odnawianie. Sala operacyjna, o której piszemy, to sala, w której operują dwaj z autorów niniejszego artykułu. Kończąc ten aspekt omawianej problematyki, nie powstrzymamy się od dygresji – w tym samym przedziale czasowym – ostatnich 6 latach Kasa Chorych zafundowała sobie niezwykle nowoczesną salę konferencyjną, ale na odnowienie i konserwację obejścia operacyjnego i instrumentarium dla chorych pieniędzy nie ma. Nie twierdzimy, że zarządzający finansami mają spotykać się w psiej budzie. Jednak najpierw chorzy! A zatem najpierw sala operacyjna i instrumenty, a dopiero potem, daleko potem, urzędnicza sala konferencyjna z multimediami.

Drugim czynnikiem prognostycznym, na który powinniśmy mieć wpływ, to tzw. resztkowa choroba nowotworowa, tj. ilość tkanki zmienionej nowotworowo, która pozostała po leczeniu operacyjnym, które to leczenie jest podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego w raku jajnika. I w tym wypadku skuteczność tego leczenia jest w sposób wprost proporcjonalny zależna od wspomnianego i omawianego powyżej stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika. Im stopień niższy, tym pełniejsze i bardziej doszczę-

ne leczenie operacyjne jest bardziej możliwe. Tedy stopień kliniczny według FIGO uważany jest za podstawowy czynnik prognostyczny w raku jajnika. Stopień kliniczny jest określany na podstawie badań klinicznych, rozpoznania podczas zabiegu operacyjnego, ostatecznego rozpoznania histopatologicznego oraz badania cytologicznego płynu otrzewnowego, pobranego na samym początku operacji, podobnie jak wymazy cytologiczne z określonych miejsc jamy otrzewnowej. Ponadto w celu bardziej precyzyjnego ustalenia stopnia klinicznego – po wykonaniu wycięcia macicy z przydatkami i siecią większą – zaleca się przeprowadzenie biopsji ze wszystkich podejrzanych miejsc, jak: otrzewna, wątroba, przepona oraz węzły chłonne miednicy mniejszej i przyaortalne.

Ze względu na częste odniesienia do stopniowania klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej jajnika według FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), przytaczamy tę klasyfikację *in extenso*, za prof. Jerzym Gerberem (w: Markowska J, 2002).

W odniesieniu do tkanki limfatycznej miednicy mniejszej wskazane jest maksymalne jej usunięcie, wraz z otrzewną wyścielającą miednicę

mniejszą, jako że może ona stanowić źródło nawrotu choroby, bowiem komórka mezotelium otrzewnowego w takim samym stopniu, jak komórki nabłonkowe jajnika, może stanowić prazródło nowotworzenia.

Pozytywną ocenę prognozy przeżycia według Busha (cyt. za Markowska J, 1997) miały chore w I i II stopniu klinicznym oraz w stopniu III, z całkowitym obustronnym usunięciem przydatków i małą pozostawioną masą guza nowotworowego o średnicy mniejszej niż 2 cm. Pięcioletnie przeżycia w tej grupie były na poziomie 61%. Należy w tym miejscu dodać, że w III stopniu klinicznym zaawansowania choroby stwierdza się nacieki nowotworowe na- i śródtrzewnowe, których usunięcie, tak aby nie pozostała masa resztkowa guza większa niż 2 cm, wymaga wycięcia rozległych przestrzeni otrzewnej, błony surowiczej jelit, a często resekcji jelita. To niezwykle rozległe i heroiczne zabiegi, których wykonywanie naraża chorą na ogromny stres operacyjny – wstrząs – jak również jej operatora, który miewa poczucie „samotnego jeźdźca”, bowiem z jednej strony priorytetem jest doszczętność operacji, jednak z drugiej możliwość powikłań ogromna. Pomyślny przebieg operacji i okresu pooperacyjnego przebiega wobec operatora według starożytniej zasady – „zwycięzców się nie sądzi”, jednakowoż wobec realnie możliwego, niepomysłnego przebiegu pozostaje się z oskarżeniami i cichą radością wrogów całkiem samotnym. Stąd wiele operacji ma przebieg kunktatorski, powiększając niestety odsetek niepomyślnych rezultatów leczenia raka jajnika i plasując się poza, podawanym przez cytowanego już Busha – 61% odsetkiem 5-letnich przeżyć. Tylko ten, kto przeżywał rodzinnie czy osobiście dramat choroby nowotworowej, wie, jakim wymodlonym cudem jest 5-letnie przeżycie. Przepraszamy „poprawnych politycznie” za niewątpliwie głęboko drażniące ich słowo o modlitwie, ale naszym zdaniem jest ono właściwe w tym miejscu.

We wczesnym wykrywaniu nowotworów jajnika może odegrać pewną rolę oznaczenie antygenu nowotworowego CA-125. Nie jako powszechny skryning, ale oznaczenie indywidualne mające charakter dyskryminacyjnego wyznacznika pewnych schorzeń kobiecego narządu płciowego.

CA-125 jest mucynopodobną glikoproteina o masie cząsteczkowej powyżej 200 000 daltonów, opisaną po raz pierwszy przez Basta i wsp. (Markowska J, 2002), której rola biologiczna nie jest do tej pory znana. Górna granica stężenia CA-125 wynosi 35 U/ml, reprezentując 97,5 percentyl rozkładu tego antygenu u zdrowych kobiet, badanych jako dawczynie krwi. W próbkach surowicy przechowywanej w temperaturze -70°C stężenie CA-125 jest stałe mniej więcej przez 6 miesięcy, co powoduje, że można swo-

bodnie kolekcjonować duży materiał do badań naukowych.

CA-125 wykryto w tkankach płodowych przewodów Müllera, a ślady tego antygenu są obecne także w prawidłowych tkankach: opłucnej, osierdza, otrzewnej, w nabłonku wyścielającym jajowody oraz w błonie śluzowej kanału szyjki i trzonu macicy. Niewielką ilość antygenu CA-125 znaleziono również w cystach inkluzyjnych jajnika, natomiast rzadko stwierdza się jego obecność na powierzchni jajnika (Markowska J, 2002).

Podwyższone wartości antygenu CA-125 są często stwierdzane w stanach zapalnych narządów miednicy mniejszej (jak np. w zapaleniu gruzliczym), w ciąży ektopowej, w niezłośliwych torbielach jajnika, mięśniakach, w zespole Meigsa. Jego podwyższone wartości postrzegane są w czasie menstruacji i w pierwszym trymestrze ciąży (także w płynie owodniowym).

W odniesieniu do wartości oznaczeń antygenu CA-125, uwzględniając jego czułość, stężenie tej glikoproteiny pozwala na wykrycie 50% chorych z I^o zaawansowania klinicznego choroby, a ujmując razem I^o i II^o, to nawet 60% (Berek JS, 2002). Doniesienia sugerują, że swoistość oznaczania CA-125 wzrasta w skojarzeniu z ultrasonografią przezpochwową, jak i przy oznaczeniach seryjnych w czasie.

Randomizowaną próbę badawczą przeprowadzoną u blisko 22 000 kobiet w wieku 45 lat lub starszych, z których 10 977 było poddawanych rutynowej kontroli za pomocą badania ginekologicznego (te stanowiły grupę kontrolną), a w grupie badawczej, liczącej 10 958 kobiet, do badań zastosowano także oznaczenia CA-125 i ultrasonografię przezpochwową wykonaną w Zjednoczonym Królestwie. W obu grupach zostały wykryte określone liczby nowotworów jajnika, ale co istotne średni czas przeżycia od rozpoznania wyniósł w grupie badanej niemal 73 miesiące, wobec 42 miesięcy w grupie kontrolnej, tj. tej, w której podstawowym badaniem było rutynowe badanie ginekologiczne. A jednak liczba zmarłych z powodu nowotworu jajnika nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy obu grupami (Berek JS, 2002). Konieczne są zatem dalsze badania, aby znaleźć metody wykrywcze, owocujące istotnym zmniejszeniem śmiertelności chorych. Można za Jonathanem S. Berekim podać konkluzję, że fałszywie pozytywne wyniki oznaczeń zarówno CA-125, jak i ultrasonografii transwaginalnej, szczególnie wśród kobiet w okresie przedmenopauzalnym, powodują, że nakład kosztów ponoszonych w związku z tymi badaniami nie jest równoważony przez odpowiednie wyniki wykrywcze, stąd nie można tych badań polecać obecnie jako rutynowej metody skryningowej w stosunku do raka jajnika (Berek JS, 2002). W odniesieniu do polskiej sytuacji może-

my postawić również pewną konkluzję, a mianowicie: liczenie kosztów – zdecydowanie tak, zahamowaniu marnotrawstwa – zdecydowanie tak, jednak we wszystkich aspektach opieki zdrowotnej i jej finansowania, a nie wybiórczo, z sygnalizowanym już wcześniej, niemal hedonistycznym podejściem zarządzających finansami w stosunku do siebie, przy równoczesnym bardzo złym traktowaniu chorych. Uwarunkowania finansowe rzutują w dramatyczny i bezpośredni sposób na metody leczenia chorych, przesuwają

nowoczesne metody diagnostyczne – w tym szczególnie o charakterze badań z zakresu genetyki i biologii molekularnej, ze sfery praktycznego wprowadzania ich do pomocy chorym, do sfery wysublimowanej nauki czy tylko marzeń. Problemy ekonomizacji działań lekarskich powinny być podnoszone i artykułowane nie tylko przez dziennikarzy, ale również przez samych zainteresowanych, między innymi, a może przede wszystkim, aby zaktywizować własne środowisko.

Piśmiennictwo

1. Berek JS. *Novak's Gynecology*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2002: 931–959.
2. Markowska J (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wrocław: Urban & Partner; 2002: 751–862.
3. Markowska J (red.). *Rak jajnika*. Warszawa: Springer PWN; 1997: 9–16.

Adres | Autora:

Klinika Ginekologii II Katedry Ginekologii i Położnictwa AM
ul. Dyrekcyjna 5/7
50-527 Wrocław

Co opieka paliatywna wniosła do medycyny?

What does palliative care bring into medicine?

KRYSTYNA DE WALDEN-GAŁUSZKO

Z Zakładu Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Gałuszko

Streszczenie Ruch hospicyjny wywodzący się z tradycji gospód średniowiecznych rozwinął się po II wojnie światowej bardzo dynamicznie dzięki inicjatywie angielskiej pielęgniarki Cicely Saunders. Opieka hospicyjna, nastawiona głównie na zaspokojenie potrzeb psychicznych i duchowych została następnie uzupełniona przez opiekę paliatywną, akcentującą wyraźniej potrzebę dobrej kontroli objawów somatycznych. Obecnie obie formy opieki działają na podobnych zasadach. Jest to opieka całościowa nastawiona na zaspokojenie wszystkich ważnych dla człowieka potrzeb: somatycznych, psychicznych, społecznych i duchowych. Jest to także opieka dynamiczna, wymagająca od personelu medycznego zdolności szybkiego reagowania na dużą zmienność objawów chorobowych, a także opieka dotycząca rodziny chorego. Opieka paliatywna wniosła do medycyny nowe aspekty filozofii postępowania i etyki medycznej, a także nowe spojrzenie na podstawowe problemy egzystencjalne. Filozofia postępowania zakłada akceptację nieuchronności śmierci, jako główny cel działań określa dobrą jakość życia chorego i rodziny. Opieka powinna być realizowana zespołowo. W zakresie etyki medycznej jako najważniejszą wymienia się zasadę autonomii (prawo do prawdy i podejmowania decyzji). Pewnym ułatwieniem w tym zakresie jest rozróżnienie pomiędzy działaniem paternalistycznym (usprawiedliwionym w niektórych sytuacjach) a działaniem skoncentrowanym na realizacji woli chorego. W etyce dominują także zasady „czynić dobrze” i „przede wszystkim nie szkodzić”. W tej ostatniej uzupełnieniem jest zasada proporcjonalności środków. Osoby umierające zmieniają zwykle swoje postawy wobec prawd egzystencjalnych. Zmienia się ich dotychczasowa hierarchia wartości. Chorzy zaczynają doceniać reakcje międzyludzkie, wartość i urodę świata. Pojawiają się pytania o sens cierpienia, życia i śmierci, o granice wolności, o Boga. Problemy te nie znajdują jednoznacznych rozstrzygnięć, ale zazwyczaj nieobecne w medycynie, dzięki zasygnalizowaniu ich przez pracowników opieki paliatywnej, znajdują należne im miejsce.

Słowa kluczowe: opieka paliatywna, filozofia postępowania, etyka, problemy egzystencjalne.

Summary Hospice movement, basing on medieval inns developed dynamically after second war due to initiative of English nurse – Cicely Saunders. Hospice care was focused mostly on psychological and spiritual needs of dying patients. Some years later it was completed by the palliative care concentrating mainly on good physical symptom control. At present time these two types of care are similar. Palliative/hospice care means now dynamic, holistic care focused on fulfillment the most important patients' needs: somatic, psychic, spiritual and social as well. It is addressed also to patients' families. Palliative care (pc) proposes new perspectives of philosophy, ethics and existential values. Philosophy of pc means: acceptance of death, it's main goal is good quality of life of pt and his family. Pc should be realized by team. The most important ethical rule is to respect pt's autonomy. Practical problems connected with this rule are paternalism (justified in some cases) or partnership. There are also many troubles in pc connected with the two next ethical rules: “do good things” and “primum non nocere” (avoid harmful activity). In this last case the rule of “proportion of means” is added and seems to be very useful. Dying persons change often their attitude toward the most existential values. Their hierarchy of values changes rapidly. They begin to think about purpose of life, suffering about the freedom, immortality and God. All these problems – usually absent in the medicine due to pc find their proper place.

Key words: palliative care, philosophy, ethics, existential problems.

Ruch hospicyjny swymi korzeniami sięga tradycji pogańskich, łacińskie słowo *hospes*, oznaczające osobę udzielającą gościny, dało początek

słowu hospicjum, udzielającemu schronienia podróżnym i opiekującym się chorymi (Bartoszek, 2000). Nawiązując do tamtych tradycji, an-

gielska pielęgniarka Cicely Saunders zapoczątkowała nowoczesny ruch hospicyjny, w którym główny akcent położono na zapewnienie godnej śmierci osobom umierającym, towarzyszenie im do końca i zaspokojenie potrzeb bliskiego psychicznego i duchowego kontaktu.

Ruch hospicyjny był odpowiedzią na duże zapotrzebowanie społeczne i zaczął się bardzo dynamicznie rozwijać zarówno w Anglii, jak i w innych krajach Europy, Ameryki i Australii.

Rozwój opieki paliatywnej był bezpośrednim następstwem tego dynamicznego rozwoju hospicyjów. W miarę bowiem jak opieka hospicyjna zaczęła obejmować coraz większą liczbę umierających – pojawiły się liczne problemy medyczne, z którymi trzeba było sobie poradzić. Przedstawiciele różnych specjalizacji medycznych sygnalizowali trudności, jakie napotykali podczas sprawowania opieki. Ich dotychczasowa wiedza medyczna okazała się niewystarczająca. Wyrazem tego było profesjonalne doskonalenie umiejętności łagodzenia cierpienia chorych i to dało początek nowej specjalności lekarskiej – medycynie paliatywnej i specjalności pielęgniarskiej – opiece paliatywnej. Nazwa „opieka paliatywna” jest stosowana także w szerszym znaczeniu. Niektórzy uważają, że jest ona synonimem opieki hospicyjnej, inni poszerzają to pojęcie o opiekę profesjonalną, sprawowaną przez zespoły wielospecjalistyczne.

W chwili obecnej zarówno opiekę hospicyjną, jak i paliatywną cechują następujące, istotne właściwości. Jest to mianowicie opieka całościowa, czyli nastawiona na zaspokojenie wszystkich ważnych dla człowieka potrzeb: somatycznych, psychicznych, społecznych i duchowych. Jest to również opieka dynamiczna, będąca zarazem przeciwieństwem opieki długoterminowej zaadresowanej do osób przewlekle chorych.

Istotną cechą chorych pozostających w opiece paliatywnej jest dynamiczny przebieg zaawansowanego procesu chorobowego, przejawiający się dużą zmiennością objawów w krótkim okresie czasu, a to wymaga od personelu medycznego dużej czujności, pełnej dyspozycyjności i zdolności szybkiego reagowania na spostrzegane zmiany. Ponadto charakterystyczną cechą opieki paliatywnej jest również i to, że zazwyczaj obejmuje ona nie tylko chorego, ale jego opiekunów, odpowiadając na ich potrzeby psychiczne, czasem społeczne i duchowe nie tylko w czasie trwania opieki, lecz także po śmierci chorego (Doyle D, 1994; Payne S i wsp., 2000).

Co opieka paliatywna – hospicyjna wniosła do medycyny? Ze względu na fakt, że opieka ta dotyczy osób umierających, a więc stojących na krawędzi życia i śmierci, ich szczególna sytuacja stawia zarówno przed nimi, jak i przed ich otoczeniem pytania wykraczające poza sferę czysto medyczną. Odpowiedzi na te pytania musimy

nieraz szukać w innych obszarach ludzkiej egzystencji, zdając sobie zarazem sprawę, że każdy chory jest inny, każdy ma swoje własne, indywidualne potrzeby i jeśli zwraca się z nimi do nas: do lekarza czy pielęgniarki, nie możemy „odeśłać go do specjalisty”. On nas obdarzył zaufaniem i od nas oczekuje pomocy. Stąd konieczność w miarę wszechstronnego przygotowania personelu medycznego podejmującego zadania opieki paliatywnej. Ta wyjątkowość wymagań stawianych przed opieką paliatywną wymusiła zmiany w zakresie postaw i działania w wielu sytuacjach, które stały się zarazem propozycją również dla innych form opieki medycznej. Można je najbardziej ogólnie przedstawić jako: a) nowe aspekty filozofii postępowania medycznego, b) nowe aspekty etyki medycznej, c) nowe spojrzenie na podstawowe prawdy egzystencjalne.

Filozofia postępowania medycznego

Pierwszą zasadą odróżniającą tę formę opieki medycznej od innych jest zasada akceptacji nieuchronności śmierci. Oznacza to uznanie prawdy, że każdy człowiek ma sobie właściwy czas odejścia, którego nie wolno przyspieszać przez wszelkie działania eutanatyczne, ale też nie można go sztucznie wydłużać. W okresie agonii trzeba mieć odwagę odstąpić od działań nadzwyczajnych, rezygnując z dalszego przeciwstawiania się naturalnemu przebiegowi choroby: w przeciwnym razie przysparzamy choremu cierpień, związanych nie tyle z przedłużeniem życia, ile umierania (de Walden-Gałuszko K, 2004).

Drugą zasadą opieki paliatywnej jest akceptacja założenia, że głównym celem tej opieki jest dobra jakość życia. Zasada ta stanowi przełom w myśleniu medycznym. W dotychczasowej paternalistycznej postawie personelu medycznego wobec chorego przeważał pogląd, że lekarz lub pielęgniarka wiedzą najlepiej czego potrzeba choremu. Przesłanie akcentu na własny punkt widzenia pacjenta na tę sprawę ustawia jego osobę w centrum uwagi personelu, zmuszając do ustalenia – poprzez umiejętnie prowadzenie rozmowy – jakie są istotne jego potrzeby i oczekiwania, co on uważa za najważniejsze dla siebie sprawy (de Walden-Gałuszko K, 1994). Takie podejście zmienia nie tylko wzajemne relacje z chorym na bardziej demokratyczne, lecz także zapobiega nadmiernej „medykalizacji” opieki, która pojawia się w momencie przesunięcia akcentu na zaspokojenie wyłącznie somatycznych potrzeb (Clark D, Seymour J, 1999).

Kolejną niezwykle ważną cechą opieki paliatywnej jest jej zespołowość, będąca naturalnym przeciwieństwem „wieloprofesjonalizmu”. Istotą

opieki zespołowej jest harmonijna współpraca wielu „profesjonalistów”, uwzględniająca koordynacyjną rolę kierownika zespołu. Dobry zespół zadaniowy, jakim powinien być zespół w opiece hospicyjnej-paliatywnej, cechuje jasne sformułowanie celów, norm i zasad działania, sprawny przepływ informacji, wyraźnie określony zakres roli i odpowiedzialności poszczególnych członków zespołu, dobra organizacja pracy (Cunnings J, 1998). Trzeba też dodać, że w skład zespołu powinni wchodzić także chorzy i ich rodziny. Osoby te powinny być poinformowane o przebiegu opieki, o celach i zadaniach, a także zachęcane do aktywnej współpracy.

Problemy etyki medycznej

Podczas sprawowania opieki wobec chorych umierających stare, ogólnie znane zasady etyczne nabierają nowego znaczenia (Roy DJ, MacDonald N, 1998).

Dotyczy to przede wszystkim zasady poszanowania autonomii chorego wyrażonej jego prawem do prawdy i prawem do podejmowania decyzji. „Prawdą” na użytek dalszego naszego rozumowania nazywamy treść zgodną z rzeczywistością (*Słownik języka polskiego*, 1979). W obszarze, w jakim lekarz kontaktuje się z chorym można wyróżnić tzw. prawdy małe, znajdujące się w zakresie kompetencji lekarza, a dotyczące sposobu leczenia, zalecanego trybu życia, diety itp. W tej dziedzinie lekarz jest niewątpliwie kompetentnym autorytetem. W obszarze prawd chorego mieszczą się także inne prawdy: prawdy duże – egzystencjalne, wobec których lekarz może jedynie odgrywać rolę świadka, dzieląc się z chorym swoimi przemyśleniami dotyczącymi śmierci, cierpienia, wolności, sensu życia, Boga itp. To rozróżnienie prawd dużych i małych ma znaczenie praktyczne, uzasadniając sposób działania lekarza: paternalistyczny lub bezwzględnie szanujący autonomię chorego.

Definicje

Przez **paternalizm** rozumiemy działanie kompetentne, podejmowane dla dobra określonej osoby, nieuwzględniające jednak jej zgody na to działanie. Z kolei **działanie „autonomiczne”** oznacza decyzję na działanie oparte na znajomości celu i okoliczności towarzyszących jego realizacji. Jest to zatem umotywowane i kompetentne postanowienie. Zdarza się, że czasami chorzy nie znając dobrze okoliczności i pod wpływem np. fałszywych doradców, podejmują błędne, „niekompetentne decyzje” w zakresie leczenia („nie wezmę morfiny, bo to narkotyk”). Wydaje

się, że w takich sytuacjach paternalistyczna postawa lekarza może być niekiedy usprawiedliwiona – natomiast w żadnym wypadku nie wolno lekceważyć autonomicznych decyzji chorego wynikających z jego stosunku do „prawd dużych”.

Kolejna zasada etyczna „czynić dobrze” w odniesieniu do chorych umierających przekłada się na nakaz umożliwienia im godnego, dobrego odejścia będącego przeciwieństwem eutanazji (Cherny NJ i wsp., 1994; Prouse M, 2000). Wbrew wielu opiniom wypowiedianym przez zwolenników eutanazji (będących przeważnie ludźmi zdrowymi) prośba o eutanazję wśród chorych w stanie terminalnym nie zdarza się często. W sytuacji realnego zagrożenia, wola życia staje się siłą mobilizującą do walki o przetrwanie, a wartość życia jest spostrzegana wyraźniej niż kiedykolwiek przedtem. Jeśli jednak prośba taka zostanie wypowiedziana – należy uświadomić sobie zasadę poszanowania autonomii chorego i powstrzymać od negatywnego osądu etycznego. Rygorystyczne zastrzeżenie się istniejącymi zakazami czy prawem może utrudnić udzielenie pomocy choremu w jego dramatycznej sytuacji (de Walden-Gałuszko K, 2004).

Zazwyczaj chorzy wypowiadają pragnienie śmierci w określonych sytuacjach:

- gdy odczuwają silny ból, duszność lub inne bardzo intensywne dolegliwości fizyczne,
- gdy przeżywają głęboką depresję, lęk lub inne przykre stany emocjonalne,
- gdy nie mają oparcia w otoczeniu – czują się odrzuceni, niepotrzebni, samotni.

Z chwilą poprawienia warunków leczenia i opieki – prośba o eutanazję zazwyczaj ustaje.

Najbardziej znaną zasadą etyczną jest *primum non nocere* – przede wszystkim nie szkodzić. W praktyce bardzo trudno niekiedy odróżnić tę zasadę od następnej: „czynić dobrze”.

U chorych w stanie terminalnym, u których przewidywany czas przeżycia jest krótki, a pojawiające się nowe objawy wymagają podjęcia obciążających procedur (np. zabieg operacyjny, wspomaganie oddychania itp.), obowiązuje zasada „proporcjonalności” środków. Rezygnacja z podjęcia takiego działania wynika z chęci nieprzysparzania dodatkowych cierpień choremu, a ponadto z wyliczenia „proporcji” pomiędzy dużym jego obciążeniem a przewidywaną nikłą korzyścią, jaką te działania przyniosą.

Postawa wobec prawd egzystencjalnych

Każdy niemal umierający, a wraz z nim osoby sprawujące opiekę, stają wobec problemów podstawowych prawd egzystencjalnych (Rumbold B, 2002). To, co zazwyczaj uderza w rozmowach

z chorymi, to zmiana ich dotychczasowej hierarchii wartości (Sheldon F, 2003). Ogromna większość chorych zaczyna w tym czasie rozumieć i doceniać rolę rodziny i wsparcia, jakiego od niej doznaje. Zmienia się także stosunek do świata, a zwłaszcza do przyrody, której piękno albo odkrywa się na nowo, albo jawi się wyraźniej niż kiedykolwiek przedtem.

U bardzo wielu chorych zauważyć też można dużą wrażliwość na cierpienia innych osób i poczucie solidarności z nimi. Ci, którzy psychicznie są w miarę przystosowani do swojej sytuacji, zmieniają także swój stosunek do czasu: niepew-

na przyszłość przestaje ich interesować, zwracają się chętniej do przeszłości, dokonując, mniej lub bardziej świadomie, bilansu życia i doszukując się sensu w poszczególnych wydarzeniach życiowych. Niektórzy zmagając się z problemem wolności, przekształcają utratę posiadania wolności w możliwość bycia wolnym – również w sytuacji choroby lub zagrożenia śmiercią. Zagadnienia śmierci, nieśmiertelności, Boga jako rzeczywistości duchowej – zazwyczaj nieobecne w medycynie – w zetknięciu z chorymi umierającymi stają się aktualne i znajdują należne im miejsce.

Piśmiennictwo

1. Bartoszek A. *Człowiek w obliczu cierpienia i umierania. Moralne aspekty opieki paliatywnej*. Katowice: Księgarnia św. Jadwigi; 2000: 65–81.
2. Cherny NJ, Coyle N, Foley K. The treatment of suffering when patients request effective death. *J Palliat Care* 1994; 2: 71–79.
3. Clark D, Seymour J. *Reflections on palliative care*. Buckingham: Open University Press; 1999: 79–103.
4. Cunnings J. *The interdisciplinary team*. [w:] *Oxford textbook of palliative medicine*. Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (red.). Oxford: Oxford University Press; 1998: 19–30.
5. de Walden-Gałuszko K. *Jakość życia – rozważania ogólne*. [w:] *Jakość życia w chorobie nowotworowej*. de Walden-Gałuszko K, Majkovicz M (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego; 1994: 13–19.
6. de Walden-Gałuszko K. *U kresu*. Gdańsk: MAKmed; 2000: 14–17.
7. de Walden-Gałuszko K. *Problemy jakości opieki paliatywnej*. [w:] *Podstawy opieki paliatywnej*. de Walden-Gałuszko K (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004: 284–293.
8. de Walden-Gałuszko K. *Filozofia postępowania w opiece paliatywnej*. [w:] *Podstawy opieki paliatywnej*. de Walden-Gałuszko K (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004: 11–19.
9. Doyle D. *Caring for a dying relative*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
10. Payne S, Horn S, Relf M. *Loss and bereavement*. Buckingham: Open University Press; 2000.
11. Prouse M. *Euthanasia*. [w:] *Ethical issues in palliative care*. Webb P (red.). Manchester: Hochland&Hochland; 2000: 101–105.
12. Roy DJ, MacDonald N. *Ethical issues in palliative care*. [w:] *Oxford textbook of palliative medicine*. Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (red.). Oxford: Oxford University Press; 1998: 97–138.
13. Rumbold B. *Spiritual and palliative care*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
14. Sheldon F. *Psychosocial palliative care*. Cheltenham: Stanley Thornes LTD; 2003.
15. *Słownik języka polskiego*. Warszawa: PWN; 1979, 910.

Adres Autorki:

Zakład Medycyny Paliatywnej AM
ul. Dębinki 2
80-211 Gdańsk

Dobra kontrola objawów nadrzędnym zadaniem opieki paliatywnej

Symptom control – very important task of palliative care

ANNA OROŃSKA

Z Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Kübler

Streszczenie Pacjent z zaawansowaną chorobą nowotworową doświadcza oprócz bólu wielu innych dokuczliwych objawów somatycznych. Dokładna diagnoza i ocena każdego objawu jest istotnym elementem postępowania. Leczenie w niektórych przypadkach może mieć charakter przyczynowy, lecz przeważnie jest to postępowanie objawowe: nefarmakologiczne lub farmakologiczne. Omówiono postępowanie w najczęstszych objawach ze strony układu oddechowego, pokarmowego, moczowego, skóry, jak również leczenie czkawki, obrzęku limfatycznego, chorych z wodobrzuszem.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, ból, opieka paliatywna.

Summary Patients with advanced cancer experience, apart from pain, a number of somatic symptoms. Good control of them is essential in the palliative care. Good diagnosis and estimation of each symptom is paramount. Treatment can sometimes be causal, but more often symptomatic, non-pharmacological and pharmacological. The management of respiratory, alimentary, oral, urinary, skin symptoms, as well as treatment of hiccup, lymphoedema and ascites are described.

Key words: cancer experience, pain, palliative care.

U chorych w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej występuje oprócz bólu bardzo wiele dokuczliwych objawów. Ich jak najlepsza kontrola jest podstawą dobrej opieki paliatywnej. Związane są one z:

- specyficznym typem nowotworu,
- ogólnym działaniem nowotworu na organizm chorego,
- ubocznym działaniem leków,
- stanem terminalnym chorego,
- innymi niż nowotwór przyczynami [4].

Przyczyną dokuczliwych objawów u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową może być:

- sam nowotwór,
- leczenie,
- zniechęcenie spowodowane nowotworem,
- schorzenia towarzyszące.

Właściwe podejście do opanowywania objawów opiera się na:

- ocenie, zdiagnozowaniu każdego objawu przed rozpoczęciem leczenia,

- wyjaśnieniu pacjentowi istoty objawu i proponowaniu leczenia,
- zindywidualizowanego postępowania,
- stałego monitorowania efektów leczenia objawu,
- zwracaniu uwagi na szczegóły [4].
Zawsze należy starać się zrozumieć patomechanizm istniejących objawów.

Postępowanie terapeutyczne

Nie można wyleczyć przyczyny podstawowej (raka!), ale należy:

- usunąć bezpośrednią przyczynę objawów (jeśli jest to możliwe),
- stosować postępowanie nefarmakologiczne,
- stosować leczenie farmakologiczne.

Zwykle te metody postępowania stosowane są łącznie.

Postępowanie diagnostyczne musi być maksymalnie uproszczone i opiera się głównie na:

- wywiadzie od chorego i opiekunów,
- badaniu fizykalnym,
- nie obciążających chorego badaniach pomocniczych.

Bardziej skomplikowane badania wykonuje się tylko wtedy, gdy istnieje realna szansa na postępowanie usuwające przyczynę objawów i w rezultacie dające poprawę jakości życia, a chory wyraża na takie postępowanie zgodę.

Czasem badania i leczenie mogą u chorych terminalnie bardziej pogorszyć jakość życia, niż sama choroba.

Objawy ze strony układu oddechowego

Duszność

Jest subiektywnym odczuciem trudności w oddychaniu. Występuje u około 70% chorych z nowotworem w ostatnich tygodniach życia, u 25% ma bardzo duże nasilenie. Chory bardziej obawia się duszności niż bólu. Przyczyny: często złożone.

Nowotwór:

- wysięk opłucnowy,
- niedrożność dróg oddechowych,
- duża część płuca zajęta przez nowotwór,
- *lymphangitis carcinomatosa*,
- mikrozasorowość komórkami nowotworowymi,
- zespół żyły czczej górnej,
- masywny wysięk otrzewnowy,
- zespół wyniszczenia nowotworowego.

Wyniszczenie: niedokrwistość, niedodma, zatorowość płucna, zapalenie płuc, osłabienie mięśni oddechowych.

Schorzenia towarzyszące: przewlekłe obturacyjne schorzenie płuc (COPD), astma, niewydolność krążenia, kwasica, gorączka, odma opłucnowa, panika oddechowa, niepokój, depresja.

Powikłania i objawy uboczne leczenia: stan po pneumonektomi, poradiacyjne zwłóknienie płuca, po chemoterapii: pneumonitis, fibrosis, kardiomiopatia, leczenie progestogenami (hiperwentylacja) [1, 4, 5].

Duszność: stała, napadowa, wysiłkowa.

Rozpoznanie przyczyny duszności: wywiad – co wywołuje i nasila duszność, przeszłość chorobowa i przebyte leczenie, leki obecnie przyjmowane, objawy towarzyszące duszności: ból, kaszel, krwioplucie, stridor, objawy niepokoju lub depresji, socjalne i psychologiczne wsparcie, jakie pacjent otrzymuje. Co duszność znaczy dla pacjenta, czego się obawia?

Badanie fizykalne: obserwacja toru oddechowego, osłuchiwanie, opukiwanie klatki piersiowej, zabarwienie śluzówek.

Badania pomocnicze: RTG i USG klatki piersiowej, najlepiej przy łóżku chorego (często nie-

wykonalne, gdy chory w domu), poziom Hb, rzadko pomiar saturacji, badania gazometryczne, TK klatki piersiowej, EKG, badanie bronchoskopowe. Zawsze należy postawić sobie pytanie: czy wynik badania wpłynie na postępowanie lecznicze?

Potencjalnie odwracalne przyczyny duszności:

- Infekcja – antybiotyki, fizykoterapia.
- COPD/astma – bronchodilatory, kortykosteroidy, fizykoterapia.
- Hipoksja – spróbować O₂.
- Niedrożność oskrzela – kortykosteroidy.
- Zespół żyły czczej górnej – radioterapia, stent, laser.
- *Lymphangitis carcinomatosa* – kortykosteroidy, diuretyki, bronchodilatory.
- Wysięk opłucnowy – punkcja opłucnowa, pleurodeza.
- Wysięk otrzewnowy – diuretyki, punkcja jamy otrzewnowej.
- Wysięk osierdziowy – punkcja, kortykosteroidy, drenaż?
- Niedokrwistość – transfuzja krwi.
- Niewydolność krążenia – diuretyki, inhibitory ACE.
- Zatorowość płucna – antykoagulanty.

Postępowanie objawowe nefarmakologiczne:

wyjaśnienie pacjentowi przyczyn duszności, zalecenie zmiany trybu życia (np. unikanie wysiłku); odpowiednia pozycja ciała; nauka spokojnego oddychania; techniki relaksacyjne, wizualizacja, zapewnienie opieki w czasie napadu duszności; zapewnienie chorego, że nie umrze w wyniku uduszenia.

Leczenie objawowe farmakologiczne: jeśli poprzednie metody nie dają rezultatu [1, 2, 5] – bronchodilatory; morfina doustna, rzadko s.c. (redukuje duszność o około 20%); skuteczność morfiny w nebulizacji nie potwierdzona; anxiolityki: diazepam, lorazepam, midozolam; neuroleptyki: haloperidol, chlorpromazyna, levomepromazyna. Tlen: u większości chorych daje subiektywne poczucie poprawy, mimo braku ewidentnej poprawy saturacji [3–5].

Duszność terminalna: przerażająca dla chorego i rodziny – musi być opanowana! Morfina + diazepam > sedacja – wyjaśnić choremu i rodzinie [2, 6].

Kaszel

Przyczyny najczęstsze: infekcje dróg oddechowych, guz wewnątrzoskrzelowy, niewydolność krążenia, leki (inhibitory ACE). Inne przyczyny kaszlu u chorych z nowotworem: palenie tytoniu, astma, COPD, wysięk opłucnowy, przetoka tchawiczno-oskrzelowa, zachłystywanie się, chemioterapeutyki, nitrofurantoina, β-blokery.

Usunięcie przyczyny odwracalnej: radioterapia

pia (teleterapia lub brachyterapia), konsultacja onkologiczna, stent, ewakuacja wysięku opłucnowego [2, 5]. Postępowanie objawowe.

Kaszel wilgotny: postępowanie niefarmakologiczne – nauka efektywnego kaszlu (pozycja siedząca!), fizykoterapia, inhalacje, „forsowny wydech”: postępowanie farmakologiczne – raczej unikać leków przeciwkaszlowych (choć mogą być konieczne w nocy), stosować leki wykrztuśne: nebulizacje 0,9% NaCl, leki wykrztuśne – tussispect, mukolityki – acetylocysteina.

Kaszel suchy: kodeina, morfina, bupivakaina lub lidokaina w nebulizacji. Uwaga! zaprzestanie palenia daje poprawę po 4 tygodniach – rozważ, czy warto zakazywać choremu palenia! [3].

Rzężenia przedśmiertne

Występują u 30–50% chorych. Przykre dla otoczenia, nie dla chorego.

Postępowanie niefarmakologiczne: wyjaśnienie rodzinie, że chory tego nie odczuwa; pozycja chorego na boku; unikać odsysania.

Postępowanie farmakologiczne: leki stosować zapobiegawczo: buskoliczyna, hyoscyna.

Objawy ze strony układu pokarmowego

Nudności i wymioty

Nudności – nieprzyjemne odczucie potrzeby wymiotowania, któremu często towarzyszą objawy ze strony układu autonomicznego: błądź, zimne poty, ślinienie, tachykardia, biegunka. Nudności są objawem stymulacji układu autonomicznego.

Wymioty – gwałtowne opróżnienie przez usta zawartości żołądka. Zwykle są poprzedzone nudnościami, ale mogą też występować niezależnie. Wymioty są złożonym procesem skoordynowanej aktywności układu pokarmowego, przepony i mięśni brzucha. Odruchy te są przewodzone nerwami somatycznymi. Ośrodek wymiotny znajduje się na dnie IV komory i przyjmuje bodźce biochemiczne, impulsy z aparatu błędnikowego, nerwu błędnego, kory mózgowej, aferentne bodźce z układu pokarmowego.

Przyczyny najczęstsze: gastropareza, niedrożność jelit, przyczyny biochemiczne, zaparcia.

Badania i ocena: zbadaj brzuch; zbadaj *per rectum*, jeśli występują zaparcia; jeśli przyczyna nudności i wymiotów nie jest jasna, pomyśl o przerzutach do mózgu i wzroście ciśnienia śródczaszkowego; zbadaj poziom: kreatyniny, wapnia, sodu, potasu; zastanów się, który z leków przyjmowanych przez pacjenta może dawać te dolegliwości (pamiętaj o lekach tzw. alternatywnych i homeopatycznych, nieprzepisywanych przez lekarza!).

Leczenie: jeśli możliwe – usunięcie przyczyny:

- kaszel – leki przeciwkaszlowe,
- gastritis – antacida, antagoniści H₂,
- rozważ zaprzestanie stosowania leków drażniących śluzówkę żołądka: antybiotyki, kortykosteroidy, drażniące mukolityki, NLPZ,
- rozważ rotację opioidu: doustna morfina > przeskórny fentanyl lub zmianę drogi podawania, doustna morfina > podskórna morfina, opioidy nadoponowo,
- zaparcia – środki przeczyszczające,
- podwyższone ciśnienie śródczaszkowe > kortykosteroidy,
- hiperkalcemia – bifosfoniany,
- mocznica wywołana zastojem w miednicze – rozważ wykonanie nefrostomii.

Postępowanie niefarmakologiczne: spokojne otoczenie, unikanie widoku i zapachu pokarmów, powodujących nudności; pokarmy w małej ilości; psychoterapia.

Leczenie farmakologiczne: metoklopramid, haloperidol – leki I rzutu; buskoliczyna, cyklizyna, levomepromazyna – leki II rzutu; 5HT₃-antagoniści – ondasetron, granisetron, tropisetron; leki III rzutu – skuteczne zwłaszcza w wymiotach wywołanych chemioterapią, niedrożnością, niewydolnością nerek [4–6]; deksametazon: skuteczny w niedrożności jelit, w wymiotach po chemioterapii.

Przy znacznym odwodnieniu i odwracalnej przyczynie – płyny elektrolitowe dożylnie lub podskórnie (ta droga preferowana w warunkach domowych jako bezpieczniejsza i nieobciążająca chorego i opiekunów) [2].

Tabela 1. Przyczyny nudności i wymiotów u chorych z zaawansowanym nowotworem

| Nowotwór | Leczenie |
|--|--|
| gastropareza krew w żołądku zaparcia niedrożność jelit hepatomegalia guzy mózgu podwyższone ciśnienie śródczaszkowe kaszel niepokój hiperkalcemia hiponatremia mocznica | radioterapia chemioterapia leki: – antybiotyki – NLPZ – aspiryna – karbamazepina – digoxin – preparaty żelaza – drażniące mukolityki – estrogeny – opioidy – objaw wczesny – teofilina |
| Zniedożęzienie | Schorzenia współistniejące |
| zaparcia kaszel infekcja | czynnościowa niedrożność choroba wrzodowa niewydolność nerek, ketoza |

Niedrożność jelit

Często u chorych z nowotworami w obrębie jamy brzusznej. Może występować na 4 poziomach, tzw. niedrożność wysoka: przełyk (zwykle w dolnych odcinkach w okolicy wpustu żołądka); odźwiernik i początkowy odcinek jelita cienkiego; tzw. niedrożność niska: końcowy odcinek jelita cienkiego; jelito grube.

Na każdym poziomie niedrożność może być czynnościowa („ileus paralyticus”) lub organiczna („ileus mechanicus”). Może też być: całkowita, częściowa, „przepuszczająca”.

U chorych z zaawansowanym nowotworem często niedrożność w wielu miejscach.

Przyczyny: guz nowotworowy; przebyte leczenie: zrosty, zwłóknienia poradiacyjne; leki; zaburzenia metaboliczne; przyczyny niezwiązane z nowotworem, np. uwięźnięta przepuklina.

Objawy: w niedrożności wysokiej – wymioty, odwodnienie, niekoniecznie ból, w niedrożności niskiej – bóle kolkowe, wymioty, zaparcia; w niedrożności porażennej – brak słyszalnej perystaltyki; w niedrożności mechanicznej – może być bardzo żywo słyszalna. Przedłużająca się niedrożność mechaniczna prowadzi do porażennej.

Postępowanie: należy rozważyć chirurgiczne, gdy: przyczyną prawdopodobnie zrosty lub pojedynczy guz, stan ogólny chorego jest dobry, chory zgadza się na proponowany zabieg (zwykle stomia).

Postępowanie chirurgiczne przeciwwskazane, gdy: poprzednie laparotomie wykluczają skuteczną interwencję, proces nowotworowy rozsiały w jamie brzusznej, masywny wysięk otrzewnej narastający szybko po upuszczeniu, ciężki stan chorego i brak zgody na operację.

Rozważyć leczenie przeciwnowotworowe (rak jajnika!)

Objawowe leczenie farmakologiczne: opanowanie nudności, wymiotów i bólu; przy niedrożności porażennej bez bólów kolkowych – leki prokinetyczne (metoklopramid).

Gdy są bóle kolkowe, odstawić leki prokinetyczne i przeczyszczające, stosować leki przeciwskurczowe, np. buskoliczyna. Przy bólach – utrzymać regularne podawanie opioidów!

Przy zaparciach – lewatywa! Kortykosteroidy często skuteczne. Przy całkowitej stałej nieoperacyjnej niedrożności – opanowanie objawów trudne: analogi somatostatyny – okretyd, antagoniści 5HT₃ – granisetron, ondasetron, tropisetron. Płynny dożylny i sonda żołądkowa rzadko konieczne! (Choć przy wysokiej niedrożności chory może preferować sondę nosowo-żołądkową zamiast częstych wymiotów) [1, 4, 5].

Pamiętać o prostej i wygodnej metodzie podawania płynów elektrolitowych podskórnymi!

Zaparcia

Powszechny objaw u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, często niestety lekceważony przez lekarzy.

Przyczyny: najczęściej zniedołężnienie i leki, rzadziej sam proces nowotworowy.

| Nowotwór | Zniedołężnienie |
|--|---|
| Hiperkalcemia Paranowotworowa neuropatia trzewna Leki: Opioidy (morfina!) NLPZ Leki antymuskarynowe Trójcykliczne antydepresanty Fenotiazyna Antagoniści 5HT ₃ Winkrystyna | brak ruchu mała ilość pokarmu mała ilość płynów odwodnienie: – wymioty – poliuria – poty – gorączka osłabienie niemożność dojścia do toalety |
| Diuretyki: odwodnienie, hipokaliemia | |

Postępowanie nefarmakologiczne: często trudne lub niemożliwe do zastosowania, ale warto próbować: odstawić leki zapierające (lub zmienić na mniej powodujące zaparcia, np. morfinę na TTS fentanyl; uruchomić pacjenta (jeśli możliwe); przystosować toaletę; ewentualnie krzesło – toaleta, basen – ostateczność, dieta: zwiększyć ilość przyjmowanego pokarmu, a zwłaszcza podać płynów, otręby, soki owocowe, jeśli to możliwe.

Leczenie farmakologiczne – środki przeczyszczające: osmotyczne – laktuloza, dulcolax (ewentualnie przy uporczywych zaparciach: manitol doustnie); stymulujące: bisacodyl, senna lub licantyl – olej parafinowy, zwiększające objętość stolca, np. normocol, źle tolerowane – nie stosować. **Czopki:** glicerynowe, bisacodyl. Lewatywa: często konieczna 1–2 × w tygodniu. Przy długotrwałym zaparciach – badanie *per rectum* i ewentualne ręczne opróżnienie bańki odbytnicy (może być bolesne – czasem konieczne znieczulenie ogólne). Chorzy biorący morfinę muszą środki przeczyszczające zażywać regularnie! Przy uporczywym zaparciach może wystąpić tzw. „biegunka z przelania” [6].

Objawy ze strony jamy ustnej

Suchość w ustach – 90% chorych. Przyczyny: nowotwór jamy ustnej, leczenie przeciwnowotworowe, leki, odwodnienie, lęk, depresja, scho-

zenia towarzyszące, oddychanie nienawilżonym tlenem.

Leczenie: usunięcie przyczyn (jeśli możliwe), sztuczna ślina, guma do żucia, witamina C do ssania, kawałki ananasa do ssania, nawilżenie powietrza; farmakologiczne: pilokarpina, ale dużo przeciwwskazań i objawów ubocznych.

Tabela 3. Przyczyny suchości w ustach u chorych z zaawansowanym nowotworem

| Stomatitis Przyczyny | Mucositis |
|---|---|
| suchość w jamie ustnej leki: kortykosteroidy, antybiotyki infekcje: candidiaza | radioterapia chemioterapia niedożywienie anemia niedobialczenie |

Leczenie: leczenie infekcji grzybiczych, bakteryjnych i wirusowych. Miejscowo analgetyki (też roztwór morfiny) i miejscowe anestetyki. Ze względu na silne dolegliwości bólowe może być konieczne systemowe stosowanie opioidów [1, 2, 4].

Wodobrzusze

Wysiłek otrzewnowy w małej ilości nie daje dolegliwości, w dużej – bardzo dokuczliwe:

rozdęcie powłok brzucha, ból – dyskomfort okolicy brzucha, niemożność przyjęcia pozycji siedzącej, dyspepsja, duszność, nudności i wymioty, objawy „zespołu uciśniętego żołądka”.

Najczęstsza przyczyna – rak jajnika. Zły czynnik prognostyczny!

Przyczyny: przerzuty do otrzewnej; zwiększona przepuszczalność otrzewnej; zwiększona produkcja reniny w wyniku wzrostu ciśnienia w żyłach wątrobowych; blokada podprzeponowych węzłów limfatycznych przez nacieki nowotworowe; przerzuty do wątroby – hipoalbuminemia i nadciśnienie wrotne.

Postępowanie: jeśli możliwe – przyczynowe: chemioterapia systemowa lub dootrzewnowa; nakłucie jamy otrzewnowej – powtarzane; operacyjny shunt otrzewnowo-żylny – rzadko w wysięku nowotworowym.

Leczenie farmakologiczne: spironolakton w dużej dawce (300–600 mg/dobę) + furosemid.

Podawanie albumin uzasadnione tylko w przypadku znacznej hipoalbuminemii (< 2,5 g/l) [2, 4].

Czkawka

Przyczyny: rozstrzeń żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, podrażnienie przepony, po-

drażnienie nerwu przeponowego, mocznica i inne zaburzenia biochemiczne, guzy C.S.N.

Postępowanie – metody niefarmakologiczne: leki zmniejszające rozstrzeń żołądkową – espumisan, metoclopramid, przy podrażnieniu przepony i innych przyczynach – baclofen, nifedipina, haloperidol, valproinian sodu, midazolam [3].

Objawy ze strony układu moczowego

Uwaga: kwas tiaprofenowy (NLPZ – preparat Ago-Tiapro, Surgam) mogą powodować krwotoczne zapalenie pęcherza.

Niestabilny pęcherz

Zaburzona częstość, nagłość potrzeby mikcji z nietrzymaniem moczu.

Opóźnienie mikcji w stosunku do potrzeby: osłabienie pacjenta, depresja, splątanie.

Tabela 4. Przyczyny nietrzymania moczu spowodowane nagłością konieczności mikcji

| Nowotwór | Zniedożęzienie |
|--|---|
| ból hiperkalcemia (poliuria) mechaniczne drażnienie (zewnątrz- i wewnątrz-pęcherzowe) skurcze pęcherza plexopatia krzyżowa | infekcje pęcherza Choroby współistniejące: idiopatyczna niestabilność mięśnia wypieracza schorzenia CSN demencja mocznica cukrzyca moczówka prosta poliuria |

Leczenie: popromienne zapalenie pęcherza. Leki: cyklofosfamid, diuretyki.

Różnicowanie: „stresowe” nietrzymanie moczu, retencja moczu, przetoki, wiotki zwieracz.

Postępowanie: zapobieganie – nie stosować preparatów kwasu tiaprofenowego u chorych z zaburzeniami ze strony dróg moczowych.

Postępowanie przyczynowe: zredukować dawki diuretyku, leczyć infekcje, zapobiegać infekcjom.

Postępowanie niefarmakologiczne: bliskość toalety, szybka pomoc w dojeździe do toalety lub „kaczka”, unikanie alkoholu i kofeiny.

Leczenie farmakologiczne: oxybutynina, imipramina, amitriptylina. W przypadku nieskuteczności ww. postępowania rozważ założenie cewnika moczowego.

Spazm pęcherza

Nagły, silny, przemijający ból okolicy nadłonowej.

| Nowotwór | Zniedołożenie |
|--|--|
| guz zewnątrzpęcherzowy guz wewnątrzpęcherzowy Leczenie zwłóknienie popromienne | niepokój infekcja cewnik moczowy: – drażnienie przez balon – częściowa niedrożność cewnika |

Postępowanie przyczynowe: właściwe postępowanie z cewnikiem moczowym, leczenie i zapobieganie infekcjom.

Leczenie farmakologiczne: leki przeciwbólowe i rozkurczowe systemowo – dopęcherzowo morfina-bupivacaina; znieczulenie nadoponowe; neuroliza splotu podbrzusznego górnego i nieparzystego.

Krwawienie z pęcherza moczowego

Najczęściej przyczyną rak pęcherza. Leki: chemioterapia, kwas tiaprofenowy (NLPZ). Leczenie: radioterapia. Infekcja bakteryjna i wirusowa, zaburzenia układu krzepnięcia. Niewielkie krwawienie nie wymaga leczenia, większe – kwas tranexaminowy (Exacyl) systemowo lub w irygacji [3].

Problemy skórne

Świąd skóry

Uczulenia: (kontaktowe).

Najczęstsze alergeny: perfumowane kremy i mydła, preparaty neomycyny, kremy antyhistaminowe, alkohol w mieszankach przeciwświądowych, lanolina, riwanol, guma (podkład pod prześcieradło). Środki stosowane przeciwświądowo mogą powodować uczulenia!

Schorzenia ogólne związane ze świądem skóry: przewlekła niewydolność nerek; cholestaza wątrobowa, marskość wątroby; schorzenia hematologiczne (białaczka, chłoniaki, niedobór żelaza); schorzenia endokrynne: nad- i niedoczynność tarczycy, cukrzyca; inne: nowotwór (zespół paraneoplastyczny), AIDS, *Sclerosis multiplex*, psychozy.

Leki: opioidy (zwłaszcza podawane nadoponowo); antybiotyki: cefalosporyny, penicyliny, sulfamidy; allopurinol; fenytoina; najczęściej świąd wywołany jest wieloma przyczynami.

Postępowanie: starać się znaleźć i wyeliminować przyczynę.

Postępowanie niefarmakologiczne: unikać drapania, pielęgnacja skóry; leczenie miejscowe: krem nawilżający z 1% mentolem; przy stanie zapalnym – 1% krem hydrokortyzonowy; ogólnie: deksametazon 2–4 mg, NLPZ w raku piersi związanym ze świądem; leki antyhistaminowe; paroksetyna; w świądzie cholestatycznym (jeśli nie można usunąć przyczyny): ondasetron, tropisetron; cholestyramina nie polecana!

U większości chorych z zaawansowanym nowotworem wystarczy staranna pielęgnacja skóry, leki systemowe (zwłaszcza antyhistaminowe) nie są potrzebne.

Owrzodzenia nowotworowe

Objawy: ból, często kłujący lub piekący; świąd (zwłaszcza w raku piersi); wysięk; przykry zapach (> wymioty); krwawienia; infekcje bardzo przykre dla chorego i otoczenia. Prowadzą do społecznej izolacji i depresji.

Postępowanie: leczenie przeciwnowotworowe: radioterapia, chemioterapia, leczenie hormonalne, chirurgia plastyczna; antybiotyki: metronidazol ogólnie i miejscowo, jogurt miejscowo; opatrunki: op-site, granuflex, actisorb; płukanie 3% wodą utlenioną.

Krwawienie powierzchniowe z guza

Ucisk gazikiem nasączonym adrenaliną 1:10 000 lub kwasem tranxenowym (Exacyl); pasta z sucralfatem; sucralfat w zawiesinie (j. ustna i rectum); diatermia; laser; radioterapia! [1, 4].

Obrzęk limfatyczny

Jest to obrzęk tkanki w wyniku upośledzenia odpływu chłonki. Najczęściej u chorych terminalnie występuje w kończynach dolnych i przylegających częściach ciała, ale może dotyczyć każdej części ciała.

Przyczyny: zabieg chirurgiczny w okolicy pachy lub pachwiny, zmiany zapalne po zabiegu, radioterapia, proces nowotworowy w obrębie miednicy lub przestrzeni pozaotrzewnowej.

Objawy: stałe obrzmienie kończyny z napiętą skórą, uczucie ciężkości kończyny, zmniejszenie ruchomości kończyny, ból, dyskomfort psychiczny, związany ze zmienionym wyglądem, ograniczeniem ruchomości, problemem z ubiorem (buty!)

Postępowanie: pielęgnacja skóry, zewnętrzny ucisk na kończynę, fizjoterapia, masaże najlepiej wykonywane przez (lub wg wskazówek) specjalisty-fizjoterapeuty, leki moczopędne – rzadko skuteczne, tylko gdy jest komponenta zastoju żylnego [1, 2].

Zespół wyniszczenia nowotworowego (*anorexia-cachexia syndrome*)

Przyczyny wyniszczenia nowotworowego: pozanowotworowe – cytokiny produkowane przez guz; TNF, interleukina-6, interleukina-1 > najważniejsza przyczyna; zaburzony metabolizm białek i węglowodanów; zaburzony metabolizm tłuszczów; zwiększona przemiana materii; wychwytywanie azotu przez guz. Współistniejące: anoreksja wywołana depresją, niesmacznym jedzeniem, zaleganiem w żołądku, zaparciami, bólem, zaburzeniami metabolicznymi, lekami, zespołem „uciśniętego żołądka”, niepokojem; wymioty, nudności; biegunka; zespół złego wchłaniania; niedrożność jelit; znaczne osłabienie wywołane zabiegiem chirurgicznym, radioterapią, chemioterapią; owrzodzenie, krwawienia > utrata białek.

Zespół wyniszczenia prowadzi do powstania odleżyn, depresji, izolacji społecznej.

Postępowanie: ze względu na zaburzony metabolizm odżywianie parenteralne lub przez sondę ma niewielkie znaczenie w zapobieganiu i leczeniu wyniszczenia w zaawansowanej chorobie nowotworowej.

Ważne zalecenia dietetyczne: dostosowanie jedzenia do gustu chorego. Główny wysiłek należy skierować na zmniejszenie społecznych i fizycznych następstw kacheksji: nie ważyć pacjenta; zwracać uwagę na odleżyny; dopasować ubrania, protezy; zapewnić choremu maksymalną możliwą samodzielność.

Postępowanie farmakologiczne: octan magiestroli, ewentualnie ibuprofen; sterydy – deksametazon – efekt przejściowy; kwas eicosapentainowy (w oleju rybim) [3, 5].

Piśmiennictwo

1. Doyle D, Henks GWC, MacDonald N. Oxford Textbook of Palliative medicine. Oxford: Oxf. Med. Publication; 1998.
2. Łuczak J i wsp. Ból i opieka paliatywna. *Nowa Medycyna* 2000; VII (97) 1.
3. Twycross R, Frampton D. *Opieka paliatywna nad terminalnie chorym*. Bydgoszcz: Margrafen; 1996.
4. Twycross R, Wilcock A. *Symptom management in advanced cancer*. Radcliffe Medical Press; 2001.
5. Waller A, Caroline NL. *Palliative care in cancer*. Butterworth Heinemann; 2000.
6. WHO. *Leczenie objawowe w stanach terminalnych*. Elipsa-Jeim; 2002.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM
ul. Chałubińskiego 1a
50-368 Wrocław

Regulacje prawne dotyczące lekarza rodzinnego w zakresie orzecznictwa o zdolności do pracy

Work ability regulations in family practice

ALEKSANDRA STEINMETZ-BECK, EWA LEWCZUK, BOGUSŁAW BECK, RYSZARD ANDRZEJAK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Andrzejak

Streszczenie W artykule omówiono uprawnienia lekarza rodzinnego w zakresie orzekania o zdolności do pracy oraz zacytowano najważniejsze akty prawne uprawniające do opiniowania o zdolności do pracy.

Słowa kluczowe: lekarz rodzinny, zdolność do pracy, regulacje prawne.

Summary Family practice legal basis on work ability certification and main law regulations are presented in this paper.

Key words: family practice, work ability, law regulations.

Związek między zdrowiem a wykonywaną pracą jest dzisiaj zależnością niekwestionowaną. Rozwój przemysłu spowodował masowe zatrudnienie ludzi w procesach produkcyjnych, a warunki tej pracy częstokroć stwarzały i stwarzają zagrożenie dla zdrowia pracujących. Wraz z postępem technologicznym pojawiają się nowe czynniki zagrożenia i ryzyka zdrowotnego, między innymi związane z organizacją i charakterem pracy.

Narastające zagrożenia oraz pojawiające się problemy ze zdrowiem u pracujących przyczyniły się do wypracowania systemu opieki zdrowotnej nad osobami wykonującymi pracę oraz działań prewencyjnych w szerokim rozumieniu. System profilaktycznej opieki zdrowotnej stanowi uzupełnienie przedsięwzięć ogólnego systemu opieki zdrowotnej, w praktyce realizującym zadania minimalizacji niekorzystnego oddziaływania warunków pracy na zdrowie pracujących (Byczkowska Z, Dawydzik L, 1999).

Utworzone zostały podstawy prawne, które mają zapewnić wykonywanie pracy w sposób ograniczający wpływ niekorzystnych czynników występujących w procesie pracy, dostosowanie warunków pracy do indywidualnych możliwości pracownika oraz umożliwiających niezbędną re-

generację sił fizycznych i psychicznych. Ustawodawstwo w zakresie ochrony zdrowia nakłada obowiązki zarówno na pracodawcę, jak i pracownika.

Fundamentem uregulowań prawnych dotyczących warunków pracy jest ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. Kodeks pracy wraz z odnośnymi przepisami wykonawczymi. Natomiast podstawę realizacji opieki zdrowotnej nad pracującymi tworzy ustawa z dnia 27 czerwca 1997 r. powołująca służbę medycyny pracy. Artykuł 1 cytowanej ustawy stanowi: „W celu ochrony zdrowia pracujących przed wpływem niekorzystnych warunków związanych ze środowiskiem pracy i sposobem jej wykonywania, a także w celu sprawowania profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracującymi tworzy się służbę medycyny pracy”. Kodeks pracy nakazuje wykonanie badań profilaktycznych wstępnych, okresowych i kontrolnych.

Badania wstępne dotyczą osób przyjmowanych do pracy, pracowników młodocianych przenoszonych na inne stanowisko oraz osoby przenoszone na inne stanowisko, na którym występują czynniki szkodliwe i uciążliwe, inne niż na dotychczas zajmowanym stanowisku.

Badania okresowe są przeprowadzane u pracowników aktualnie zatrudnionych i mają na ce-

lu systematyczną ocenę zdolności do kontynuowania pracy na określonym stanowisku.

Badaniom kontrolnym podlegają pracownicy, którzy wracają do pracy po absencji chorobowej dłuższej niż 30 dni, a celem badania jest stwierdzenie, czy na skutek choroby nie zmieniła się zdolność do pracy na dotychczasowym stanowisku. Obowiązek przeprowadzenia badań profilaktycznych dotyczy pracodawcy, który jest zobowiązany skierować pracownika na badanie, oraz pracownika, który jest obowiązany poddać się badaniom profilaktycznym. Lekarz profilaktyk przeprowadza badanie na podstawie skierowania na takie badanie, wydane przez pracodawcę i zawierające informacje o rodzaju badania, stanowisku pracy oraz o czynnikach szkodliwych i uciążliwych na stanowisku pracy lub ich braku. Badanie kończy się wydaniem orzeczenia stwierdzającym brak lub istnienie przeciwwskazań zdrowotnych do pracy na określonym stanowisku pracy. Bez stwierdzenia braku przeciwwskazań do pracy na określonym stanowisku pracodawca nie może dopuścić pracownika do wykonywania pracy.

Należy podkreślić, że badania profilaktyczne służą stwierdzeniu braku lub istnienia przeciwwskazań do pracy na określonym stanowisku (wynika z realizacji celów przewidzianych w Kodeksie pracy). Orzekanie o zdolności do pracy (w ogóle) jest zawarowane dla lekarzy orzeczników Zakładu Ubezpieczeń Społecznych dla celów ubezpieczeniowych i pozaubezpieczeniowych.

Do zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej należą też badania konieczne ze względu na szczególne kryteria zdrowotne wymagane od osoby zatrudnionej. Obowiązek przeprowadzania, zakres i tryb tych badań określają odrębne przepisy np. ustawa „Prawo o ruchu drogowym” czy ustawa o zwalczaniu chorób zakaźnych.

Badania profilaktyczne mogą być przeprowadzane tylko przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje (rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r.). Lekarzami uprawnionymi są specjaliści medycyny pracy, przemysłowej, medycyny morskiej i tropikalnej, medycyny kolejowej, lotniczej oraz higieny pracy. Ograniczone uprawnienia do wykonywania badań profilaktycznych mają lekarze legitymujący się co najmniej 6-letnim stażem zatrudnienia w dawnych jednostkach przemysłowej służby zdrowia po ukończeniu specjalnego kursu doskonalącego z dziedziny medycyny pracy do końca lipca 1999 r. oraz lekarze w trakcie realizacji specjalizacji z zakresu medycyny pracy po zaliczeniu kursu podstawowego wymaganego programem specjalizacji.

Badania profilaktyczne mogą także przeprowadzać lekarze posiadający specjalizacje z medycyny rodzinnej lub medycyny ogólnej. Lekarze

o tych specjalnościach mogą przeprowadzać badania profilaktyczne pracowników, którzy mają zostać zatrudnieni albo są zatrudnieni na stanowiskach pracy, na których nie występują czynniki szkodliwe (rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. § 7, ust. 7). Przy identyfikacji stanowisk pracy, co do występowania lub braku występowania czynników szkodliwych, zastosowanie mają „Wskazówki metodyczne w sprawie przeprowadzania badań profilaktycznych pracowników” stanowiących załącznik nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. Uznanie stanowiska za wolne od występowania czynników szkodliwych powinno opierać się na informacji pracodawcy zawartej w skierowaniu na badania profilaktyczne oraz na potwierdzeniu przez właściwego terenowo inspektora sanitarnego braku obowiązku przeprowadzania badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia.

Lekarze uprawnieni do przeprowadzania badań profilaktycznych mają obowiązek dokonania wpisu do rejestru lekarzy przeprowadzających badania profilaktyczne w wojewódzkim ośrodku medycyny pracy właściwym terenowo dla podstawowej jednostki medycyny pracy przeprowadzającej badania. Lekarz figurujący w „Rejestrze” otrzymuje identyfikator cyfrowo-literowy umieszczony na pieczęci lekarza używanej do badań profilaktycznych. Symbole identyfikatora określają symbol województwa, rodzaj i zakres uprawnień lekarza do wykonywania badań profilaktycznych, liczbę porządkową w rejestrze oraz numer rejestracyjny wynikający z prawa wykonywania zawodu.

Podstawowe jednostki służby medycyny pracy prowadzą działalność z zakresu profilaktycznej opieki medycznej na podstawie umowy z podmiotem obowiązany do ich świadczenia. Każde badanie profilaktyczne kończy wydanie orzeczenia o braku lub istnieniu przeciwwskazań zdrowotnych do zatrudnienia na określonym stanowisku pracy. Orzeczenie to zostaje wydane na specjalnym formularzu, którego wzór stanowi załącznik nr 2 i 3 do rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. Orzeczenie to otrzymuje pracownik oraz pracodawca i jest to jedyna informacja o stanie zdrowia pracownika wydana w formie jawnej. Informacje uzyskane w trakcie badania profilaktycznego dotyczące stanu zdrowia oraz wynikające z badania podmiotowego i przedmiotowego podlegają ochronie ustawodawstwa o tajemnicy lekarskiej oraz o ochronie danych osobowych.

Od wydanego orzeczenia zarówno pracodawcy, jak i pracownikowi przysługuje prawo odwołania i złożenie wniosku o ponowne badanie przez lekarza, który wydał kwestionowane orzeczenie. Badanie ponowne przeprowadza

jednostka szczebla nadrzędnego do jednostki wydającej kwestionowane orzeczenie – dla podstawowej jednostki medycyny pracy jest to wojewódzki ośrodek medycyny pracy (rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. § 5 ust. 1 i ust. 2 i ustawa z dnia 27 czerwca 1997 r. o służbie medycyny pracy § 17 pkt 5).

Podstawowa jednostka służby medycyny pracy ma obowiązek prowadzenia i przechowywania dokumentacji profilaktycznej oraz zbiorczej dotyczącej zakresu jej działania (art. 11 ustawy z dnia 27 czerwca 1997 r.; rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 15 września 1997 r. w sprawie rodzajów dokumentacji). Dokumentację tę tworzą: karta badania profilaktycznego, rejestr wydanych zaświadczeń lekarskich (załącznik nr 7 do rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r.), księga podejrzeń i rozpoznań chorób zawodowych, księga odwołań od treści wydanych zaświadczeń, księga wizytacji stanowisk pracy. Indywidualna dokumentacja medyczna służby medycyny pracy powinna być przechowywana przez 20 lat.

Działalność podstawowej jednostki służby medycyny pracy oraz osób wykonujących jej zadania podlega kontroli przez wojewódzki ośrodek medycyny pracy. W myśl artykułu 18 cytowanej ustawy „kontrola obejmuje tryb, zakres i jakość udzielanych świadczeń zdrowotnych oraz sprawowania opieki zdrowotnej. Art. 18, ust. 2, punkt 1 i 2 stanowi, że „na podstawie przeprowadzonej kontroli, kierownik wojewódzkiego ośrodka medycyny pracy: kieruje do podstawowej jednostki służby medycyny pracy wystąpienie pokontrolne, w którym wskazuje źródła i przyczyny nieprawidłowości oraz przedstawia wnioski dotyczące usunięcia nieprawidłowości, a także określa termin powiadomienia o wykonaniu zaleceń zawartych we wnioskach lub o przyczynach ich niewypełnienia oraz w razie stwierdzenia istotnych uchybień dotyczących trybu, zakresu i jakości udzielanych świadczeń zdrowotnych kieruje do zleceńodawcy wnioski o zastosowanie wobec zleceńobiorcy rygorów prze-

widzianych w umowie, a do właściwego terytorialnie okręgowego rzecznika odpowiedzialności zawodowej okręgowej izby lekarskiej – wniosek o wszczęcie postępowania z tytułu odpowiedzialności zawodowej”.

Lekarze specjaliści medycyny rodzinnej mogą zgłaszać podejrzenie choroby zawodowej na podstawie czynności wykonywanych w ramach swojej specjalizacji. Podstawę prawną stanowi rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 lipca 2002 r. w sprawie wykazu chorób zawodowych, szczegółowych zasad postępowania w sprawach zgłaszania podejrzenia, rozpoznawania i stwierdzania chorób zawodowych oraz podmiotów właściwych w tych sprawach (§ 3, ust. 1, pkt 2).

Podejrzenie choroby zawodowej należy zgłosić właściwemu państwowemu inspektorowi sanitarnemu oraz właściwemu inspektorowi pracy (według miejsca wykonywania pracy lub według krajowej siedziby pracodawcy, o ile dokumentacja narażenia zawodowego była gromadzona w tej siedzibie) (§ 3, ust. 3 rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 30 lipca 2002 r.).

Lekarz medycyny rodzinnej dokonuje zgłoszenia podejrzenia choroby zawodowej przez przesłanie kopii skierowania na badania w celu rozpoznania choroby zawodowej.

Współdziałanie lekarzy rodzinnych (posiadających informacje o ogólnym stanie zdrowia osób, nad którymi sprawują opiekę) z lekarzami profilaktykami ułatwia realizację przedsięwzięć zapobiegawczych niekorzystnym następstwom zdrowotnym czynników występujących na stanowisku pracy przez realizację idei wczesnej diagnostyki oraz biomonitoringu. Zespolenie działań obu grup lekarzy ułatwia procedury oceny przydatności zawodowej oraz formułowania profilaktycznych przeciwwskazań do kontynuowania zatrudnienia na dotychczasowym stanowisku pracy.

W podsumowaniu należy podkreślić, że udział lekarzy rodzinnych w systemie opieki zdrowotnej sprawowanej na rzecz osób wykonujących pracę w zakresie określonym przepisami prawa stanowi podstawę pełnego zakresu działań na rzecz ochrony zdrowia pracujących.

Piśmiennictwo

1. Byczkowska Z, Dawydzik L. *Medycyna pracy w praktyce lekarskiej*. Łódź: Instytut Medycyny Pracy im. prof. Jerzego Nofera; 1999: 29–60.
2. Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. Kodeks pracy (jednolity tekst: Dz.U. z 1996 r. nr 24, poz. 110; zmiany: Dz.U. z 1997 r. nr 104, poz. 661, z 1998 r. nr 66, poz. 431).
3. Ustawa z dnia 27 czerwca 1997 r. o służbie medycyny pracy (Dz.U. nr 96, poz. 593; zmiana: Dz.U. z 1998 r. nr 106, poz. 668).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikiem oraz orzeczeń wydawanych dla celów przewidzianych w Kodeksie pracy (Dz.U. nr 69, poz. 332; zmiany: Dz.U. z 1997 r. nr 60, poz. 375 i z 1998 r. nr 159, poz. 1057).

5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 15 września 1997 r. w sprawie rodzajów dokumentacji medycznej służby medycyny pracy oraz sposobu jej przechowywania (Dz.U. nr 120, poz. 768).
6. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 lipca 2002 r. w sprawie wykazu chorób zawodowych, szczegółowych zasad postępowania w sprawach zgłaszania podejrzenia, rozpoznawania i stwierdzania chorób zawodowych oraz podmiotów właściwych w tych sprawach (Dz.U. z 2002 r. nr 132, poz. 1115).

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Najistotniejsze zagrożenia zdrowotne u pracowników pozostających w zakresie orzecznich kompetencji lekarza rodzinnego

The most important health risk factors in employer's for family practice physicians

BOGUSŁAW BECK, ALEKSANDRA STEINMETZ-BECK, ANNA AFFELSKA-JERCHA,
RYSZARD ANDRZEJAK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Andrzejak

Streszczenie Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej, lekarze posiadający specjalizację w dziedzinie medycyny rodzinnej mogą przeprowadzać badania profilaktyczne pracowników, u których w środowisku pracy nie stwierdzono występowania czynników szkodliwych lub warunków uciążliwych, wymienionych w załączniku do rozporządzenia. Badanie lekarz rodzinny przeprowadza na podstawie skierowania wydanego przez pracodawcę, skierowania, w którym pracodawca podaje informację, że na stanowisku lub stanowiskach pracy nie występują czynniki szkodliwe dla zdrowia lub warunki uciążliwe. W niniejszej pracy chcemy przedstawić wybrane, najistotniejsze zagrożenia zdrowotne występujące na stanowiskach pracy, w stosunku do których pracodawcy przedstawiają lekarzowi przeprowadzającemu badania profilaktyczne informację o niewystępowaniu czynników szkodliwych bądź uciążliwych, pozostając przy tym w zgodzie z obowiązującymi przepisami prawa.

Słowa kluczowe: lekarz rodzinny, badania profilaktyczne, uciążliwe i szkodliwe czynniki środowiska pracy.

Summary According to regulations of the Polish Ministry of Health and Social Affairs family practice physicians can perform prophylactic health examinations in workers who are not exposed to noxious factors or difficult work conditions (as specified in the attachment to the regulation). The examination of a worker is performed by a family practice physician upon a written request of an employer, with a statement, that the worker is not exposed to any noxious factors or specific difficult working conditions. In our work we present the most important health risks factors in workers not classified as exposed to noxious factors or difficult health conditions by employers.

Key words: family practice physicians, prophylactic examination, noxious factors of working environment.

Specjalizacja w zakresie medycyny rodzinnej daje lekarzom rodzinnym możliwość przeprowadzania badań profilaktycznych. Podstawę prawną stanowi rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu opieki profilaktycznej nad pracownikami oraz orzeczeń wydawanych dla celów przewidzianych w Kodeksie Pracy. Zgodnie z rozporządzeniem, lekarze posiadający specjalizację w dziedzinie medycyny rodzinnej mogą przeprowadzać badania profilaktyczne pracowników, u których nie stwierdzono występowania czynni-

ków szkodliwych lub warunków uciążliwych, wymienionych we wskazówkach metodycznych w sprawie przeprowadzania badań profilaktycznych pracowników (Rozp. MZiOS, 1996). Wskazówki, przedstawione w formie tabelarycznej, stanowią treść załącznika do wyżej wymienionego rozporządzenia. Określają zakres badań lekarskich i pomocniczych, wykonywanych w ramach badań profilaktycznych (wstępnego, okresowych i ostatniego), częstość badań profilaktycznych oraz wymieniają narządy krytyczne w porządkowaniu do poszczególnych, wymienionych we wskazówkach czynników szkodliwych

lub uciążliwych. Do kompetencji lekarzy rodzinnych w zakresie możliwości wykonywania badań profilaktycznych pracowników odnosi się punkt VI wskazówek, gdzie w kolumnie czynnik szkodliwy lub uciążliwy wymieniona jest: praca bez określonego czynnika narażenia.

Badanie profilaktyczne lekarz rodzinny przeprowadza na podstawie skierowania wydanego przez pracodawcę, skierowania, w którym pracodawca podaje informację, że na stanowisku lub stanowiskach pracy nie występują czynniki szkodliwe dla zdrowia lub warunki uciążliwe. Zgodnie z definicją, czynnik szkodliwy występujący w procesie pracy to czynnik, którego oddziaływanie na pracującego prowadzi lub może prowadzić do schorzenia. Natomiast czynnikiem uciążliwym jest czynnik, którego oddziaływanie na pracującego może spowodować złe samopoczucie lub nadmierne zmęczenie, nie powodując jednak trwałego pogorszenia stanu zdrowia. Informacja uzyskana od pracodawcy powinna być oceniona przez lekarza pod względem jej wiarygodności. W przypadku pojawienia się wątpliwości lekarz powinien zwrócić się do właściwej terenowej stacji sanitarno-epidemiologicznej celem uzyskania informacji dotyczących środowiska pracy w zakładzie, który obejmuje opieką profilaktyczną. W niniejszej pracy chcemy przedstawić wybrane, najistotniejsze zagrożenia zdrowotne występujące na stanowiskach pracy, w stosunku do których pracodawcy przedstawiają lekarzowi przeprowadzającemu badania profilaktyczne informację o niewystępowaniu czynników szkodliwych bądź uciążliwych, pozostając przy tym w zgodzie z obowiązującymi przepisami prawa.

Wśród warunków środowiska pracy, które w sposób precyzyjny nie są wymienione we wskazówkach metodycznych w sprawie przeprowadzania badań profilaktycznych, a zatem pozostających w zakresie kompetencji orzecznich lekarza rodzinnego, mogących stanowić zagrożenie dla zdrowia pracujących, wymienić można m.in.:

- warunki pracy w pomieszczeniach biurowych,
- niektóre czynniki psychospołeczne o potencjalnie niekorzystnym działaniu,
- obciążenie wysiłkiem głosowym, które nie spełnia w sposób ewidentny kryteriów nadmiernego obciążenia wysiłkiem głosowym,
- obecność czynników niebezpiecznych, czyli stwarzających ryzyko wystąpienia urazu.

Warunki pracy w pomieszczeniach biurowych

Środowisko pracy w pomieszczeniach biurowych w powszechnym społecznym odbiorze uwa-

żane jest za szczególnie bezpieczne. Zwłaszcza stanowiska pracy zlokalizowane w nowoczesnych, klimatyzowanych biurach nie wydają się obciążone obecnością czynników szkodliwych i uciążliwych. Jest to jednak wrażenie z gruntu nieprawdziwe. Około 20–30% osób pracujących w pomieszczeniach biurowych w USA odczuwa wiele niespecyficzných dolegliwości (Woods JE, 1989). Do najczęściej zgłaszanych należą: zmęczenie, rozdrażnienie, bóle i zawroty głowy, trudności z koncentracją, dolegliwości związane z podrażnieniem spojówek oraz błony śluzowej nosa i gardła. Dla ich określenia w 1982 r. wprowadzono określenie „zespołu chorego budynku” (SBS – sick building syndrome). Obecnie choroby pozostające w związku przyczynowym z przebywaniem w budynkach o charakterze niemieszkalnym i nieprzemysłowym określa się terminem „building-related illness” (BRI – „schorzenie związane przyczynowo z przebywaniem w budynku”) z podziałem na dwie podgrupy:

- specyficzne – choroby o zdefiniowanym obrazie klinicznym i znanej etiologii (pochodzenia infekcyjnego, immunologicznego i alergicznego),
- niespecyficzne – choroby manifestujące się objawami o niejednorodnym i niespecyficznym charakterze, których czynnik przyczynowy nie jest ściśle określony (Menzies D, Bourbeau J, 1997).

Narażenie na czynniki infekcyjne, powodujące specyficzne postaci BRI pochodzenia infekcyjnego, wynika głównie z zastosowania systemów wentylacyjnych, klimatyzacyjnych oraz urządzeń regulujących wilgotność i temperaturę. Wnętrze tych systemów stanowi wyjątkowo korzystne środowisko do rozwoju drobnoustrojów. Zastosowanie instalacji wentylacyjnych sprzyja ponadto transmisji czynników zakaźnych od człowieka do człowieka. Przykładami zakażeń szerzących się drogą urządzeń klimatyzacyjnych były epidemie spowodowane *Legionella pneumophila* w Waszyngtonie w 1965 r. i Filadelfii w 1976 r.

Substancje produkowane przez grzyby (np. *Penicillium*, *Aspergillus* sp.), bakterie oraz pierwotniaki (np. *Naegleria gruberi*, *Acanthamoeba polyphaga*) kolonizujące instalacje nawilżające i wentylacyjne mogą być przyczyną reakcji immunologicznych, prowadzących do występowania alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i tzw. gorączki spowodowanej przez urządzenie nawilżające – „humidifier fever” (Woodard ED, Friedlander B, 1988).

Do BRI zaliczamy również schorzenia wywołane reakcją alergiczną typu natychmiastowego: alergiczne zapalenie spojówek, alergiczny nieżyt nosa czy astmę oskrzelową. Alergenami mogą być: pleśnie, alergeny roślin ozdobnych (np. *Ficus benjamina*, której liście wydzielają płyn za-

wierający silne alergeny, w tym lateks gumy naturalnej), związki zawarte w tonerach do kserokopiarek, jak i roztocza kurzu domowego, obecne również w pomieszczeniach biurowych. Czynnikiem sprzyjającym alergizacji na alergeny o dużej masie cząsteczkowej jest wysoka wilgotność powietrza w pomieszczeniach klimatyzowanych (Wittczak T, Walusiak J, 2001).

Objawy podrażnienia spojówek, dróg oddechowych, stany zapalne skóry, mogą występować u pracowników biurowych w wyniku działania drażniącego związków, pochodzących z tworzyw sztucznych zawartych w elementach wyposażenia wnętrza (np. formaldehyd).

Specyficzne warunki pracy w biurach, wynikające z dużej szczelności budynków, stanowią o możliwości zwiększonego narażenia na tlenek węgla w przypadku palenia papierosów. Dodatkowymi źródłami tlenu węgla mogą być urządzenia grzewcze oraz spaliny samochodowe (często podziemne garaże stanowią integralną część biurowca).

Niespecyficzne postaci BRI manifestują się najczęściej bólami głowy, sennością i uczuciem zmęczenia. Za najważniejsze czynniki etiologiczne uważa się: narażenie na pył gromadzący się w trudno dostępnych miejscach, będący rezerwuarem grzybów, bakterii i roztoczy, narażenie na toksyny mikroorganizmów zasiedlających instalacje wentylacyjne i nawilżające oraz ekspozycja na tzw. lotne związki organiczne, których źródłem są materiały budowlane nowej generacji, farby, środki czystości, drukarki laserowe i kserokopiarki (Sundell J, Andersson B, 1993). W patogenezie niektórych postaci BRI należy brać pod uwagę również udział mechanizmów psychicznych i psychosocjalnych. Tym można częściowo tłumaczyć częstsze występowanie objawów BRI u kobiet i u osób o niskim statusie zawodowym (Burge PS, Hedge A, 1987).

Czynniki psychospołeczne o potencjalnie niekorzystnym działaniu

Następną grupą czynników środowiska pracy, które należy uwzględnić przy krytycznej ocenie sentencji: brak czynnika szkodliwego lub uciążliwego na stanowisku pracy, użytej przez pracodawcę w informacji dla lekarza profilaktyka, są czynniki psychospołeczne o potencjalnie niekorzystnym działaniu. We wskazówkach metodycznych w odniesieniu do powyższego zagadnienia w punkcie – niekorzystne czynniki psychospołeczne wymienione są jedynie:

a. zagrożenia wynikające ze stałego, dużego natężenia informacji i gotowości do odpowiedzi,

b. zagrożenia wynikające z pracy na stanowiskach decyzyjnych i związanych z odpowiedzialnością,

c. zagrożenia wynikające z narażenia życia,

d. zagrożenia wynikające z monotonii pracy.

Powyższe określenia mają charakter ogólny i nie określają w pełni występujących w środowisku pracy psychospołecznych czynników stresorów, czyli tych, które mogą powodować negatywne emocje, takie jak: lęk, niepokój, poczucie zagrożenia, irytacja, gniew.

Pewne cechy procesu pracy są ściśle powiązane z obecnością potencjalnych stresorów. Do stresorów związanych z treścią pracy, zadaniem wykonywanym na stanowisku pracy, należą m.in.: stała koncentracja uwagi, trudność umysłowa zadania, powtarzanie prostych czynności, monotonia, równoległe wykonywanie różnych czynności, praca precyzyjna, zmienność zadań. Organizacja pracy może być źródłem stresorów, takich jak: narzucone tempo pracy, presja czasu, sztywne godziny pracy, nieuporządkowanie systemu pracy, wieloznaczność roli, konflikt roli czy wystawienie stanowiska pracy na obserwację przełożonych. Kolejną grupę stresorów stanowią czynniki wynikające ze społecznych cech pracy i konieczności interakcji z ludźmi. Wymienić w tym miejscu należy: konieczność rywalizacji, izolację społeczną, konieczność współpracy, zawieranie kompromisów, udzielanie pomocy, możliwość konfliktu z osobami z zewnątrz. Do stresorów, wynikających z psychologicznych cech pracy zaliczamy m.in.: niski prestiż społeczny, odpowiedzialność za ludzi, odpowiedzialność materialną, świadomość ryzyka zdrowotnego i psychicznego, brak kontroli nad pracą i związane z pracą dylematy moralne.

Praca może być źródłem stresu przez zakłócenie relacji praca–dom, może to wynikać z wymogów dyspozycyjności, powodujących częstą nieobecność w domu czy kontynuowania pracy w warunkach domowych. Wreszcie obecność stresorów może być spowodowana uciążliwymi warunkami pracy, np. niekorzystnymi warunkami mikroklimatu, oświetlenia, hałasem lub czynnikami wywołującymi nieprzyjemne odczucia estetyczne, węchowe itp. (Byczkowska Z, Dawydzik L, 1999). Należy pamiętać, że reakcje na czynniki stresorów modyfikowane są przez indywidualne cechy jednostki, takie jak: osobowość, posiadane doświadczenie i stan zdrowia, jak i udzielone pracownikowi wsparcie społeczne. Oprócz negatywnych emocji, następstwem działania stresu zawodowego mogą być zachowania typu agresji lub wycofywania się. Pojawić się mogą: kłopoty z podejmowaniem decyzji, upośledzenie koncentracji uwagi, zaburzenia procesów poznawczych. Skutkować one mogą pogorszeniem jakości i wydajności wykonywanej pracy oraz

zwiększeniem ryzyka spowodowania wypadku. Negatywne stany emocjonalne związane ze stresem zawodowym mogą powodować zwiększenie konsumpcji używek i stosowanie leków psychotropowych. Niekorzystne czynniki psychospołeczne środowiska pracy mają również udział w patogenezie schorzeń układu krążenia (nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca), układu pokarmowego (choroby wrzodowej), układu nerwowego (depresji, nerwic lękowych) i układu immunologicznego.

Innym, istotnym zagrożeniem związanym z pracą, pochodzącym ze środowiska społecznego jest agresja w miejscu pracy. Wynikająca z pracy konieczność funkcjonowania w grupie pracowniczej, przebywania przez długi czas z innymi osobami lub współpracy z nimi, prowadzić może do wielu sytuacji konfliktowych. W przypadku wielu zawodów wystąpić może zagrożenie ze strony osób spoza organizacji pracowniczej, z którymi pracownicy w ramach wykonywanej profesji muszą się kontaktować.

Według raportu Injury Prevention Research Center The University of Iowa agresję według źródła można podzielić na:

- akty agresji związane z kryminalnymi intencjami sprawcy,
- akty agresji ze strony klientów, petentów lub pacjentów,
- akty agresji pracownik–pracownik,
- akty agresji związane z relacjami pozazawodowymi.

Agresja może przybierać bardzo różnorodne formy. Według Neumana można wyróżnić trzy typy agresji:

- manifestowaną wrogość,
- obstrukcjonizm, czyli celowe utrudnianie wykonywania pracy,
- jawną agresję (Neuman JH, 1998).

Bardziej szczegółowo formy agresji wymienione są w listach opublikowanych w wydawnictwach organizacji zajmujących się m.in. ochroną zdrowia pracowników, takich jak: International Labour Organization, National Institute for Safety and Health czy Australian Institute of Criminology (Mościcka A, Merez D, 2003). Wśród licznych wymienionych tam aktów przemocy znajdują się:

- bullying, czyli działania powodują u ofiary poczucie lęku i zagrożenia, np. przez udzielanie publicznych nagan, nieuzasadnioną krytykę, ignorowanie opinii, pomniejszanie efektów pracy i kwestionowanie kompetencji zawodowych ofiary,
- mobbing, który jest bardziej usystematyzowaną i o dłuższym przebiegu formą bullyingu, stosowaną przez większą grupę osób,
- molestowanie seksualne, zdefiniowane jako „każde niechciane, nieodwzajemnione i nie-

mile widziane zachowanie o charakterze seksualnym, które jest nieprzyjemne dla osoby, która jest jego obiektem, powodujące, że osoba ta czuje się zastraszona, upokorzona i skrępowana”,

- bierna agresja – przybieranie groźnej postawy ciała, wrogie spojrzenie (Chappel D, Di Martino V, 1999).

Do grup zawodowych szczególnie narażonych na agresję w miejscu pracy należą pracownicy sektora usług i handlu (pracownicy służb publicznych, pracownicy banków, pracownicy hoteli i restauracji, sprzedawcy w sklepach monopolowych). W przypadku bullyingu częściej narażenie dotyczy kobiet. Narażenie na agresję może powodować: obniżenie samopoczucia, zaburzenia zdrowia psychicznego oraz zaburzenia psychosomatyczne. W konsekwencji oprócz pogorszenia stanu zdrowotnego, zaburzeniu ulega społeczne i zawodowe funkcjonowanie osoby narażonej na agresję (Mościcka A, Merez D, 2003). Należy podkreślić, że obecnie stres zawodowy i narażenie na agresję są jednymi z najpowszechniej występujących zagrożeń dla zdrowia pracujących.

Obciążenie wysiłkiem głosowym

Czynnikiem środowiska pracy o potencjalnie niekorzystnym wpływie na stan zdrowia pracownika, który bywa również pomijany przez pracodawcę przy udzielaniu informacji o zagrożeniach na stanowisku pracy, jest obciążenie wysiłkiem głosowym. O ile niekwestionowane jest narażenie na wysiłek głosowy w przypadku śpiewaków, mówców radiowych i telewizyjnych, pedagogów, mówców zawodowych (tłumaczy, polityków czy telefonistek), o tyle w przypadku niektórych profesji, takich jak: prawnicy czy pracownicy handlu, zwłaszcza zatrudnieni w hałaśliwym otoczeniu, znaczenie tego rodzaju obciążenia, wynikającego z pracy, bywa niedoceniane. Przy przeprowadzaniu badań profilaktycznych należy uwzględnić obciążenie wysiłkiem głosowym, zwłaszcza w przypadku pracowników, u których stwierdzamy takie schorzenia, jak: niewydolność podniebiennogardłowa, brodawczaki krtani, guzki i polipy fałdów głosowych, niewydolność głośni, upośledzenie słuchu znacznego stopnia, poważne schorzenia alergiczne czy przewlekłe stany zapalne górnych dróg oddechowych z tendencją do podsychania i zmian zanikowych w zakresie błony śluzowej. Należy pamiętać również o tym, że ryzyko dysfonii zwiększa konsumpcja alkoholu i palenie papierosów (Pruszewicz A, 1992; Marek K, 2001).

Czynniki niebezpieczne

Kolejnym zagadnieniem, wymagającym uwagi w kontekście wykonywania badań profilaktycznych przez lekarzy rodzinnych, jest występowanie w środowisku pracy czynników niebezpiecznych, czyli mogących prowadzić do wystąpienia urazu. Ograniczenia kompetencji lekarzy rodzinnych w zakresie wydawania zaświadczeń o braku przeciwwskazań do pracy na stanowiskach, gdzie występują czynniki niebezpieczne, wynikają m.in. z wyszczególnienia we wskazówkach metodycznych czynników mogących być przyczyną urazów chemicznych i termicznych (mikroklimat gorący i zimny). Dodatkowo zakres możliwości orzecznich w zakresie badań profilaktycznych lekarza rodzinnego jest ograniczony przez wymienienie we wskazówkach jako czynników szkodliwych, czynników stanowiących o zagrożeniu głównie urazami mechanicznymi, takich jak: praca na wysokości, zagrożenie wynikające z narażenia życia czy prace wymagające pełnej sprawności psychoruchowej.

Szczegółowy wykaz prac wymagających szczególnej sprawności psychofizycznej zawiera załącznik do rozporządzenia Ministra Pracy i Polityki Socjalnej z dnia 28 maja 1996 r. (Rozp.

MPiPS, 1996). W przypadku niektórych niebezpiecznych czynników mechanicznych wykluczenie z zakresu kompetencji lekarza rodzinnego wynika z równoczesnej obecności na stanowisku pracy innych czynników szkodliwych (np. zapylenie, hałas). Niemniej jednak, przy analizie warunków środowiska pracy, należy pamiętać, że takie jego elementy, jak śliskie powierzchnie podłogowe, typowe przeszkody architektoniczne (np. schody) czy użytkowanie sprzętu elektrycznego mogą być przyczyną wypadku.

W artykule oczywiście nie omówiono wszystkich czynników środowiska pracy o potencjalnie niekorzystnym działaniu na stan zdrowia pracowników, u których badania profilaktyczne przeprowadzają lekarze rodzinni. Zwrócono jedynie uwagę na te czynniki, których znaczenie bywa często niedoceniane przez pracodawców przy udzielaniu informacji lekarzowi profilaktykowi. Właściwej ocenie rzeczywistych warunków środowiska pracy i zagrożeń z nimi związanych służą niewątpliwie: poszerzanie wiedzy w zakresie higieny pracy, wizytacje stanowisk pracy przez lekarza, jak również korzystanie z informacji i konsultacji udzielanych przez działy higieny terenowych stacji sanitarno-epidemiologicznych i wojewódzkie ośrodki medycyny pracy.

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich z zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych dla celów przewidzianych w Kodeksie pracy (Dz.U.1996, nr 69, poz. 332).
2. Woods JE. Cost avoidance and productivity in owning and operating buildings. *Occup Med* 1989; 4: 753–770.
3. Menzies D, Bourbeau J. Building-related illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1524–1531.
4. Woodart ED, Friedlander B i wsp. Outbreak of hypersensitivity pneumonitis on an industrial setting. *JAMA* 1988; 259: 1965–1969.
5. Wittczak T, Walusiak J i wsp. „Sick building syndrome” – nowy problem w medycynie pracy. *Med Pr* 2001; 52; 5: 369–373.
6. Sundell J, Andersson B i wsp. Volatile organic compounds in ventilating air in buildings at different sampling points in the buildings and their relationship with the prevalence of occupant symptoms. *Indoor Air* 1993; 3: 82–93.
7. Burge PS, Hedge A i wsp. Sick building syndrome: a study of 4373 office workers. *Ann Occup Hyg* 1987; 31: 493–504.
8. Byczkowska Z, Dawydzik L. *Medycyna pracy w praktyce lekarskiej*. Łódź: Oficyna Wydawnicza IMP; 1999: 198–206.
9. Neuman JH. Workplace violence and workplace aggression: evidence concerning specific forms, potential causes, and preferred targets. *J Manag* 1998; 24(3): 391–419.
10. Mościcka A, Merecz D. Agresja w miejscu pracy – źródła, formy, grupy ryzyka, konsekwencje. *Med Pr* 2003; 54(4): 361–368.
11. Chappel D, Di Martino V. Violence at work. *Asian Pac Newslet Occup Health Safety* 1999; 6: 1.
12. Pruszewicz A. *Foniatria kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1992: 205–210.
13. Marek K. *Choroby zawodowe*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001: 460–473.
14. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Socjalnej z dnia 28 maja 1996 r. w sprawie rodzajów prac wymagających szczególnej sprawności psychofizycznej (Dz.U. 1996, nr 62, poz. 287).

Adres Autorów:
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego AM
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Współpraca pomiędzy lekarzami służby medycyny pracy a lekarzami rodzinnymi

Occupational medicine physicians and family practice collaboration

EWA LEWCZUK, ALEKSANDRA STEINMETZ-BECK, ANNA AFFELSKA-JERCHA

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Andrzejak

Streszczenie Wynikająca z ustawy o służbie medycyny pracy współpraca pomiędzy lekarzami rodzinnymi a lekarzami zajmującymi się medycyną pracy w praktyce jest niedoceniana i zaniedbywana. Autorzy przedstawiają tematy, które mogą być podstawą współpracy, wzajemne korzyści oraz przyczyny obecnej sytuacji.

Słowa kluczowe: współpraca lekarza rodzinnego z lekarzem medycyny pracy.

Summary Family practice and occupational medicine physicians collaboration is often unestimated and neglected. Analysis of current state and perspectives, law regulations and advantages of family practice and occupational medicine physicians cooperation are presented.

Key words: family practice, occupational medicine physicians, cooperation.

Ochrona zdrowia pracujących jest obecnie na całym świecie wielodyscyplinarnym zagadnieniem angażującym nie tylko lekarzy, ale również inżynierów, ergonomistów, polityków, ekonomistów, psychologów, prawników. Przedmiot medycyna pracy jest obszerną dziedziną wiedzy medycznej i choćby częściowa jej znajomość jest dużym wyzwaniem dla specjalistów z innych dziedzin medycyny, zarówno wąskich specjalizacji, jak i takich, jaką jest medycyna rodzinna, w związku z potrzebą stałej dla dobra chorego człowieka racjonalnej współpracy między specjalistami medycznymi. Medycyna pracy w obecnym kształcie w znacznym stopniu łączy się z działalnością lekarza rodzinnego. W kompetencji lekarza rodzinnego jest dziś m.in. orzecznictwo o zdolności do pracy na stanowisku bez narażenia na czynniki szkodliwe (Rozporządzenie MZiOS 1996). W praktyce mogą istnieć duże wątpliwości dotyczące identyfikacji takich stanowisk. Istotnym źródłem informacji o zagrożeniach na danym stanowisku jest skierowanie na badanie od pracodawcy, które jest niezbędne do wydania orzeczenia lekarskiego o braku przeciwwskazań do podjęcia pracy w określonych wa-

runkach. Jeśli pracodawca nie wymienia szkodliwości, a nazwa stanowiska sugeruje, że takie zagrożenia istnieją, wydane przez lekarza rodzinnego orzeczenie może być zakwestionowane przez służby upoważnione do kontroli badań profilaktycznych – Inspekcję Sanitarną i Państwową Inspekcję Pracy. W takim wypadku lekarz służby medycyny pracy może pomóc rozstrzygnąć wątpliwości, czy dane stanowisko pracy może być uznane za wolne od występowania narażenia zawodowego.

Także znajomość patologii zawodowej jest ogromnie przydatna dla lekarza rodzinnego, który po reformie służby zdrowia zajął najważniejszą pozycję w podstawowej opiece zdrowotnej. Można przyjąć, że około 1/3 pacjentów lekarza rodzinnego to osoby w wieku produkcyjnym, a wielu z nich prezentuje dolegliwości z kręgu chorób parazawodowych bądź wymagających różnicowania z chorobami zawodowymi. Dlatego tak istotna jest właściwa współpraca pomiędzy lekarzami rodzinnymi a lekarzami służby medycyny pracy; lekarzami, ponieważ dziedzina ta jest reprezentowana przez kilku specjalistów – przede wszystkim specjalistów medycyny pracy, lecz nie

tylko – również lekarzy higienistów, lekarzy przemysłowych, specjalistów medycyny morskiej i tropikalnej, medycyny lotniczej i kolejowej.

W ciągu ostatniego półwiecza zasadniczo zmieniła się koncepcja ochrony zdrowia ludzi pracujących w Polsce. Po wojnie umieszczono ją w podstawowej opiece medycznej, powołując w tym celu instytucję przychodni przemysłowej i specjalizację medycyny przemysłowej. Koncepcja ta wynikała z przesłanek głównie medycznych, lecz miała także aspekt humanitarny, ekonomiczny, a także polityczny. Chodziło bowiem o to, by rządząca klasa robotnicza otoczona była właściwą opieką medyczną, zlokalizowaną możliwie najbliżej człowieka pracującego, czyli w samym zakładzie pracy. Jednocześnie istniejące wówczas trudne warunki pracy związane ze stosowaną technologią i duże zagrożenia zdrowotne dla pracowników, także zagrożenia wypadkami w pracy, w pełni potwierdzały słuszność tej koncepcji.

Powstawały także większe przychodnie międzyzakładowe, gdzie znajdowali zatrudnienie głównie młodzi lekarze, z których część zainteresowana problemami medycyny pracy z czasem podejmowała specjalizację z medycyny przemysłowej, a części z nich udało się odejść do bardziej atrakcyjnych specjalizacji medycznych. Niekiedy opieka lekarska w zakładzie pracy stawała się cennym uzupełnieniem opieki podstawowej, a nawet konkurencyjna w stosunku do niej, zwłaszcza w sytuacji małej jej sprawności w rejonie. Stopniowo też badania profilaktyczne pracowników schodziły na plan dalszy w działalności lekarza przemysłowego, który koncentrując się na działalności usługowo-leczniczej wykonywał badania okresowe niejako przy okazji. Choć tego typu rozwiązania miały swe niewątpliwe zalety, między innymi zapewniały dobrą, prawie wszechstronną znajomość problemów zdrowotnych pacjenta–pracownika, to jednak nie odpowiadało to nowoczesnemu podejściu do wymagań stawianych medycynie pracy w Europie i w świecie w obliczu pojawiających się nowych zagrożeń zdrowotnych adekwatnie do wprowadzania nowych technologii, a co wymagało kompleksowego postrzegania i rozwiązywania problemów medycznych, technicznych, ekonomicznych i prawnych związanych z pracą. W nowym ujęciu medycyna pracy stawała się odrębną atrakcyjną dziedziną medycyny, wymagającą szczegółowej wiedzy, a także innego podejścia do specjalizacji lekarzy zajmujących się nią. Tym samym chciano podkreślić jej ogromne znaczenie dla współczesnego człowieka, dla którego wykonywanie pracy zawodowej wiąże się nie tylko z koniecznością zapewnienia sobie egzystencji i nieuniknionym z tego tytułu obciążeniem zdrowotnym, ale także istotnym elementem wpływającym na jakość życia i źródłem

życiowej satysfakcji. Współczesny dorosły człowiek co najmniej 1/3 czasu spędza w pracy, realizując zawodowe i życiowe ambicje, dlatego tak ważne jest kształtowanie właściwych, z punktu widzenia zdrowia, warunków pracy. Takie podejście znalazło swe odbicie w encyklice *Laborem exercens*, a także w Europejskiej Karcie Praw Socjalnych Unii Europejskiej i miało ścisły związek z lansowaną od wielu lat koncepcją dotyczącą praw człowieka (Indulski JA, 1997).

W dzisiejszej dobie ochrona zdrowia pracujących dąży przez liczne przedsięwzięcia do osiągnięcia sytuacji komfortu w pracy, czyli takiego zminimalizowania negatywnego wpływu pracy na zdrowie człowieka, by jego degradacja zdrowotna zbliżona była jak najbardziej do naturalnego fizjologicznego procesu starzenia. Jest to możliwe w odniesieniu do skutków szkodliwego oddziaływania czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych, które znajdują się pod coraz większą kontrolą. Wraz ze zmianami w polskiej gospodarce ubywa stanowisk pracy z narażeniami na ten rodzaj szkodliwości zawodowych, a przybywa stanowisk pracy, na które orzeczenia mogą wydawać lekarze rodzinni. Również jednak wpływ czynników o negatywnym dla zdrowia działaniu psychospołecznym, przede wszystkim stresu. Niepokojącym zjawiskiem jest fakt, że wśród osób kończących zawodową aktywność w Polsce tylko 50% to rzeczywiście emeryci, pozostała część stanowią osoby, które przedwcześnie utraciły zdolność do zarobkowania, na co w części wpływ miały warunki pracy (Byczkowska Z, 1999).

Wspólnym celem działania lekarzy rodzinnych i lekarzy służby medycyny pracy powinna stać się szeroko rozumiana promocja zdrowia. Zakład pracy z wielu względów może stać się dobrym polem oddziaływać w tym kierunku. Wspólne inicjowanie i wdrażanie programów prewencji w odniesieniu nie tylko do problemów zdrowotnych związanych z wpływem niekorzystnych warunków środowiska pracy, ale również dotyczących codziennego życia poza pracą, czyli sposobu odżywiania się, palenia tytoniu, uprawiania ćwiczeń fizycznych, picia alkoholu, może przynieść niespodziewane pozytywne rezultaty. Lekarz rodzinny może wspomagać swoim autorytetem działania lekarza profilaktyka odnoszące się do przestrzegania bezpiecznego i higienicznego sposobu zachowania pracownika w miejscu pracy, zachęcać do właściwego stosowania środków ochrony osobistej, często lekceważonej w praktyce przez pracowników, chroniąc go tym samym przed negatywnymi skutkami szkodliwości zawodowych na zdrowie. Choć w dzisiejszych polskich warunkach podejmowanie realizacji programów promocji zdrowia w zakładach, które na co dzień borykają się z licznymi waż-

niejszymi problemami, jest zadaniem trudnym, współpraca między lekarzem służby medycyny pracy a lekarzem rodzinnym może być dobrym zaczątkiem późniejszych szerszych przedsięwzięć w tej dziedzinie (Gniazdowski A, 1997).

Także w zakresie szczepień ochronnych niezbędnych w związku z wykonywaną pracą, nie tylko wśród pracowników służby zdrowia, może istnieć współpraca. Zainteresowane zmniejszoną absencją chorobową zakłady pracy mogą na dogodnych warunkach współuczestniczyć w szczepieniach ochronnych pracowników, np. przeciwko grypie lub innym chorobom sezonowym.

Najistotniejszym źródłem uregulowań prawnych w zakresie profilaktycznej opieki nad pracownikami jest Kodeks pracy i przepisy wykonawcze wydane na jego podstawie, a w odniesieniu do opieki zdrowotnej Ustawa o Służbie Medycyny Pracy z 1997 r. i przynależne do niej przepisy z późniejszymi zmianami (Ustawa, 1997; Rozporządzenie MZiOS, 1996; Dawydzik LT, 1997). Ustawa powstała na kanwie dyrektyw Unii Europejskiej i konwencji MOP dostosowanych do warunków gospodarki wolnorynkowej. Ustawa zakłada współpracę lekarzy służby medycyny pracy z lekarzami pierwszego kontaktu, w tym lekarzami rodzinnymi, w zakresie wymiany informacji o stanie zdrowia podopiecznych, zwłaszcza w odniesieniu do stanów chorobowych mających potencjalny związek z zagrożeniami zawodowymi lub sposobem wykonywania pracy, a także ze szkodliwościami, które przyspieszają lub ujawniają przebieg innych chorób zależnych od czynników genetycznych, środowiskowych i stylu życia (Ustawa, 1997).

Zakres niezbędnej profilaktycznej opieki zdrowotnej wyznaczają dane o warunkach higienicznych stanowiska pracy badanej osoby. Pracodawca ma obowiązek, w myśl jeszcze obowiązujących przepisów, wykonywać je na własny koszt, podobnie jak pomiary czynników szkodliwych środowiska pracy, i udostępniać je pracownikom oraz służbie medycyny pracy. Badania profilaktyczne wykonywane są przed przyjęciem do pracy na danym stanowisku, okresowo z częstotliwością wynikającą z istniejących warunków higienicznych (stały monitoring dotyczy tylko stanowisk, gdzie stwierdza się przekroczenia norm najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych) oraz u osób z tytułu dłuższej niż 30 dni absencji chorobowej przeprowadza się tzw. badania kontrolne (Dawydzik LT, 1997). Współpraca z lekarzem rodzinnym może być niezwykle istotna, gdy chodzi o badania kontrolne. Na podstawie dostarczonej dokumentacji przez lekarza rodzinnego, lekarz profilaktyk może wyrobić sobie zdanie o problemach zdrowotnych pracownika i zalecić odpowiedni panel badania kontrolnego (Byczkowska

Z, 1999; Dawydzik LT, 1997; Rozporządzenie MZiOS, 1996).

Abstrahując od dzisiejszej sytuacji gospodarczej Polski, która nie pozwala na podjęcie zatrudnienia mimo posiadania z punktu widzenia zdrowia pełnej zdolności do pracy z powodu znacznego stopnia bezrobocia (co także staje się źródłem swoistej patologii z konsekwencjami zdrowotnymi, pozostającymi w kręgu zainteresowań już nie lekarzy medycyny pracy, a przede wszystkim lekarzy rodzinnych), należy dążyć wspólnie do wypracowania modelu współpracy między tymi specjalistami. Główną zasadą tej racjonalnej współpracy powinna być optymalizacja działań w kierunku wykorzystania wiedzy medycznej oraz właściwa wymiana informacji, służących zdrowiu pracującego człowieka. Nawet współcześnie wykonywanie pracy staje się źródłem utraty zdrowia. Każda praca niesie z sobą ryzyko zdrowotne, jednak nie każdy poziom ryzyka bywa uzasadniony i akceptowany. Lekarz profilaktyk posiada z tytułu wykonywanej funkcji dostęp do wiarygodnych informacji na temat warunków pracy i wiedza ta może być niezwykle ważna dla lekarza rodzinnego. Może się z nią podzielić, bo nie zawsze pacjent bywa właściwie zorientowany zarówno co do rodzaju zagrożenia, jak i stopnia ryzyka zdrowotnego. Dla lekarza rodzinnego może to oznaczać krótszą i tańszą drogę do postawienia właściwej diagnozy.

Szczególnie istotne mogą okazać się dane dotyczące narażenia na substancje rakotwórcze lub o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym. Lekarz profilaktyk może udzielić na ten temat dokładnych informacji, które mogą zostać odnotowane w indywidualnej dokumentacji pacjenta u lekarza rodzinnego i w przyszłości mogą stanowić jedyny dostępny ślad prowadzący do ustalenia zawodowego tła choroby nowotworowej, co wiąże się z możliwością otrzymania rekompensaty finansowej przez chorego. W tym wypadku lekarz rodzinny z uwagi na potencjalny wieloletni kontakt z pacjentem, o wiele dłuższy i dokładniejszy niż pracownika z lekarzem profilaktykiem, co ma istotne znaczenie w aspekcie długiego okresu rozwoju choroby nowotworowej, ma znaczącą przewagę nad lekarzem profilaktykiem, którego umowa o świadczenie opieki profilaktycznej dla pracowników zakładu w świetle obecnych przepisów może trwać tylko rok, jeśli nie zostanie przedłużona. Z powyższego powodu lekarz rodzinny powinien także wiedzieć i informować swoich podopiecznych, którzy w trakcie swojej pracy zawodowej w przeszłości byli narażeni na substancje rakotwórcze i czynniki zwiótkniające, o prawie do bezpłatnej opieki ze strony zakładu, w którym byli zatrudnieni, w odniesieniu do odległych skutków zdrowotnych wynikających z narażenia, a jeśli zakład nie istnieje –

w wojewódzkich ośrodkach medycyny pracy (Byczkowska Z, 1999; Dawydzik LT, 1997).

Jednocześnie lekarz rodzinny może stać się ważnym źródłem informacji medycznych odnoszących się do aktualnego stanu zdrowia pracownika i jego przeszłości chorobowej. Wskutek oddzielenia działalności wynikającej z profilaktycznej opieki zdrowotnej w zakładzie pracy od działalności leczniczej oraz biorąc pod uwagę trudną sytuację na polskim rynku pracy, nierzadko spotyka się sytuację symulacji zdrowia i ukrywania objawów chorobowych, ponieważ z reguły ogranicza to szansę do kontynuowania pracy na danym stanowisku niezależnie czy jest to skutkiem narażenia zawodowego, czy patologii ogólnej. Bywają paradoksalne sytuacje, gdy z jednej strony pracownik, chcąc zapewnić sobie środki utrzymania, staje przed lekarzem orzecznikiem ZUS, dokąd kieruje go lekarz rodzinny, manifestuje nasilone objawy chorobowe i przedstawia stosowną dokumentację lekarską, z drugiej – poszukuje jednocześnie pracy i przed lekarzem profilaktykiem zataja istotne problemy zdrowotne, chcąc uzyskać zaświadczenie o zdolności do pracy na danym stanowisku.

Współpraca może dotyczyć również działań w zakresie wykrywania wczesnych objawów patologii zawodowych z uwagi na większą szczerść pacjenta w ujawnianiu objawów chorobowych przed lekarzem rodzinnym. Zgodnie z procedurą rozpoznawania chorób zawodowych, podejrzenie o chorobie zawodowej może złożyć każdy, w tym wypadku szczególna rola przypada właśnie lekarzowi rodzinnemu ze względu na zaufanie, jakim cieszy się u pacjentów, pod warunkiem że znana mu jest symptomatologia wczesnych objawów choroby zawodowej, która z reguły jest mało swoista. W tym względzie lekarz rodzinny może liczyć na fachową pomoc lekarza medycyny pracy oraz wojewódzkich ośrodków medycyny pracy prowadzących działalność diagnostyczną i orzeczniczą, zobowiązanych do bezpłatnych konsultacji w tym zakresie.

Współpraca w zakresie opieki profilaktycznej dotyczyć może nie tylko osób będących pracownikami w myśl umowy o pracę, ale również uczniów szkół ponadpodstawowych i studentów, którzy w trakcie praktycznej nauki zawodu narażeni są na działanie szkodliwych czynników.

Współpraca lekarza rodzinnego i profilaktyka może przyczynić się do lepszego wykorzystania badań dodatkowych wykonywanych z tytułu profilaktycznej opieki nad pracownikiem na koszt pracodawcy. Wprawdzie zakres tych badań jest ograniczony do obowiązkowego zestawu wynikającego z rodzaju szkodliwości, ale w uzasadnionych przypadkach może być on rozszerzony i bezpłatnie udostępniony lekarzowi rodzinnemu w myśl zasady, że zdrowotnie zadbanej pracownik oznacza większą wydajność, a więc korzyść

z przeprowadzonych badań bywa podwójna niezależnie od oszczędności finansowych. Zapewnienie wybranych świadczeń medycznych wynikających z narażenia może przyczynić się również do zmniejszenia liczby wizyt u lekarza rodzinnego, a więc oszczędzić mu pracy, a jednocześnie lepsza opieka medyczna zmniejsza absencję chorobową, obniżając straty pracodawcy. Tak więc zwiększone wydatki pracodawcy na dodatkowe świadczenia zdrowotne mogą być w końcowym efekcie dla niego opłacalne.

Współpraca może dotyczyć również rehabilitacji zawodowej pracownika wynikającej ze stwierdzenia patologii zawodowej, a mającej również związek z działalnością lekarza rodzinnego.

Wydawane na podstawie badania lekarskiego orzeczenie o braku przeciwwskazań zdrowotnych do podjęcia pracy na danym stanowisku otrzymuje pracodawca i pracownik. Inne dane objęte są tajemnicą lekarską i przepisami o ochronie danych osobowych, jednakże nie stanowi to przeszkody formalnej we współpracy lekarza rodzinnego i lekarzy służby medycyny pracy, ponieważ wymiana informacji medycznych między lekarzami dla dobra chorego jest pożądana i nie jest sprzeczna z prawem. W myśl przepisów wynikających z ustawy o służbie medycyny pracy w opiece profilaktycznej obowiązuje zasada powszechności i równości, lecz należy pamiętać o tym, że ustawie podlega tylko około połowa pracujących w Polsce. Druga część pracująca na własny rachunek pozbawiona jest tego rodzaju opieki, z czego lekarze rodzinni powinni zdawać sobie sprawę i w miarę możliwości dbać o zdrowie tej grupy ludzi w ramach prowadzonej przez nich ogólnej profilaktyki zdrowotnej.

Jak wynika z powyższego, celem współpracy pomiędzy lekarzami służby medycyny pracy a lekarzami rodzinnymi powinno być zapewnienie spójnej kompleksowej opieki medycznej w zakresie profilaktyki i promocji zdrowia podopiecznym. W praktyce najczęściej brakuje satysfakcjonujących kontaktów między tymi specjalistami, a przyczyny tej sytuacji leżą po obu stronach i w dużym stopniu są natury obiektywnej. To lekarz profilaktyk częściej zainteresowany jest uzyskaniem informacji o stanie zdrowia pracownika od lekarza rodzinnego, rzadziej odwrotnie, i to w sytuacji wyjątkowej. Pracownicy jednego zakładu podlegający jednemu lekarzowi profilaktykowi, mają wielu lekarzy rodzinnych, co także utrudnia z nimi kontakt. Pośpiech, brak czasu, brak wypracowanego wzorca współpracy i nieświadomość płynących z tej współpracy korzyści to inne przyczyny obecnej sytuacji. Ze strony lekarzy rodzinnych może istnieć również niechęć do ujawniania problemów zdrowotnych w obawie przed obniżeniem szans na znalezienie pracy bądź jej utratą przez pacjenta i w konsekwencji utratą zaufania chorego.

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników z zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie pracy (Dz.U. 1996, nr 69).
2. Indulski JA. Medycyna pracy na progu XXI wieku – analiza zmian i ich uwarunkowań. *Med Pracy* 1997; 4: 355–359.
3. Byczkowska Z. *Medycyna pracy w praktyce lekarskiej*. Łódź: Oficyna Wydawnicza IMP; 1999.
4. Gniazdowski A. *Promocja zdrowia w miejscu pracy. Teoria i zagadnienia praktyczne*. Łódź: Oficyna Wydawnicza IMP; 1997.
5. Ustawa o służbie medycyny pracy (Dz.U. 1997, nr 96, poz. 593).

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Choroby parazawodowe

Work-related diseases

ANNA AFFELSKA-JERCHA, ALEKSANDRA STEINMETZ-BECK, EWA LEWCZUK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak

Streszczenie Choroby parazawodowe mają wieloczynnikową etiologię, a środowisko pracy odgrywa częściową rolę w ich powstawaniu. Ujawniają je lub nasilają warunki pracy, takie jak: czynniki chemiczne, zapylenie powietrza, нефизjologiczny sposób wykonywania pracy, stres psychiczny. Do tej grupy chorób należą: zespoły bólowe kręgosłupa, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i choroby psychosomatyczne.

Słowa kluczowe: choroby parazawodowe.

Summary The work-related diseases have multi factor etiology and work environment plays a partial role of their causation. They are induced or progressed by working conditions such as chemicals, dust pollution, unphysiological job performance and psychosocial factors. This group of diseases are back pains, arterial hypertension, ischaemic heart disease and psychosomatic disturbances.

Key words: work-related diseases.

Aby zrozumieć pojęcie choroby parazawodowej, należy przytoczyć definicję choroby zawodowej – jest to choroba, która bezspornie lub z wysokim prawdopodobieństwem została spowodowana działaniem czynników szkodliwych dla zdrowia występujących w środowisku pracy lub w wyniku sposobu wykonywania pracy i widnieje w wykazie chorób zawodowych. Środowisko pracy może też mieć niekorzystny wpływ na powstawanie chorób o wieloczynnikowej etiologii występujących w populacji ogólnej, przyczyniając się do ich ujawnienia lub nasilenia. Są to choroby parazawodowe, a więc takie, w powstawaniu których warunki pracy stanowią jeden z wielu czynników wpływających na powstawanie, przyspieszenie lub pogorszenie choroby. Oprócz czynników środowiska pracy dużą rolę odgrywają tutaj czynniki konstytucjonalne, genetyczne, nałogi, warunki socjalne, nawyki żywieniowe, oddziaływanie środowiska naturalnego.

Do chorób parazawodowych można zaliczyć: choroby narządu ruchu, zwłaszcza zespoły bólowe kręgosłupa, nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca oraz zaburzenia behawioralne i choroby psychosomatyczne. Do ich roz-

poznania niezbędne jest udowodnienie niekorzystnego wpływu warunków lub sposobu wykonywania pracy na powstawanie lub pogorszenie choroby (Byczkowska Z, Dawydzik L, 1999; Iżycki J, 1996; Mostafa A. El Batawi, 1987; Marek K, 2001).

Choroby narządu ruchu stanowią problem społeczny i ekonomiczny. Są one jednym z najczęstszych powodów absencji zawodowej oraz przyczyną roszczeń rentowych i rehabilitacyjnych ze względu na ich znaczne rozpowszechnienie. Czołowe miejsce zajmują choroby zwyrodnieniowe kręgosłupa, których podstawą jest dyskopatia. Jest ona określoną pod względem patologicznym i symptomatycznym chorobą krążków międzykręgowych uwarunkowaną ich zużyciem. Może być procesem poprzedzającym inne choroby kręgosłupa, np. przepuklinę krążkową i spondylozę, lub towarzyszyć zwyrodnieniowej chorobie stawów, obejmującej kręgosłup – *spondyloarthrosis*.

Do czynników przyczynowych dyskopatii należą wyczerpanie biologiczne tkanek związane z procesem starzenia, skłonność osobnicza, czynniki genetyczne, wpływy hormonalne i metaboliczne, zaburzenia rozwojowe. Czynnikiem wy-

zwalającymi są urazy, niewłaściwe uprawianie sportu, a przede wszystkim nadmierne obciążenie kręgosłupa wysiłkiem statycznodynamicznym, związane ze sposobem wykonywania pracy zawodowej. Mogą one ujawniać, przyspieszać i nasilać dolegliwości związane ze zmianami zwyrodnieniowo-zniekształcającymi.

Uogólnioną postacią dyskopatii jest spondyloza. Zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze powstają najczęściej wielopoziomowo i obejmują cały kręgosłup. Destrukcja kręgosłupa pociąga za sobą jego dysfunkcję, zmniejsza się stopniowo jego wydolność. Klinicznym wykładnikiem dyskopatii, przy współdziałaniu unerwienia własnego kręgosłupa i korzeni nerwowych, są bólowe zespoły kręgosłupowo-korzeniowe. Manifestują się one bólami o różnorodnym umiejscowieniu i nasileniu, wzmożonym napięciem mięśni przykręgosłupowych oraz ograniczeniem ruchomości kręgosłupa. Mogą im towarzyszyć korzeniowe objawy neurologiczne, manifestujące się odcinkowymi zaburzeniami odruchów, niedoczulicą, a nawet niedowładami. Diagnostyka pomocnicza tych zaburzeń obejmuje badania radiologiczne, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny (Bruhl W, 1987).

Na podstawie licznych opublikowanych badań i obserwacji można przyjąć, że w niektórych grupach zawodowych zespoły bólowe kręgosłupa mogą być bardziej nasilone i występować częściej. Nie są one jednak bezpośrednio spowodowane przez warunki pracy, które jedynie niekorzystnie oddziałują przez obciążenie związane z нефизjologicznym sposobem wykonywania pracy. Ze względu na różnorodność czynników etiologicznych i trudności z ich identyfikacją oraz brak jednoznacznej i porównywalnej metody oceny dolegliwości związanych z tym zespołem występują duże trudności w ocenie wpływu niekorzystnego oddziaływania warunków pracy na stan narządu ruchu w indywidualnych przypadkach (Iżycki J, 1996a; Iżycki J, 1996b; Limburska I, Gaździk T, 1996; Eriksen W, Bruusgaard D, 2004; Sińczuk-Walczak H, Iżycki J, 1994; Polakowska B, 1992; Polakowska B, 1993).

Do chorób parazawodowych zalicza się również chorobę niedokrwienną serca i nadciśnienie tętnicze. Choroba niedokrwienna serca jest to zespół objawów klinicznych wynikających z niedokrwienia mięśnia serca. Dochodzi do niego wówczas, gdy przepływ krwi przez dany obszar mięśnia sercowego nie jest wystarczający w stosunku do jego zapotrzebowania na tlen. W 80% przypadków powodem tego jest miażdżycza tętnic wieńcowych, pozostałe to zaburzenia czynnościowe i metaboliczne mięśnia sercowego. Do klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca należą: zaawansowany wiek, płeć męska i predyspozycje genetyczne, zespół

metaboliczny X, czyli otyłość typu centralnego, insulinooporność i hiperinsulinemia, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL w surowicy, obniżenie HDL-cholesterolu w surowicy, podwyższone stężenie trójglicerydów, cukrzyca, nadciśnienie. Inne to podwyższone stężenie kwasu moczowego, hiperfibrynogenemia, hiperhomocystynemia, osobowość, depresja i stres psychospołeczny, palenie tytoniu, picie miękkiej wody, brak ruchu, pigułka antykoncepcyjna, nadużywanie alkoholu, status socjoekonomiczny.

Postaciami klinicznymi choroby niedokrwiennej serca są: utajona, czyli bezobjawowa, choroba wieńcowa oraz jawna, czyli klinicznie objawowa choroba wieńcowa. Do tej ostatniej zaliczamy: dławicę piersiową manifestującą się bólami w klatce piersiowej, zawał serca, tzn. martwicę mięśnia serca spowodowaną niedokrwieniem, niedokrwienne uszkodzenie mięśnia serca, zaburzenia rytmu serca, nagłą śmierć sercową.

Objawami choroby wieńcowej są: zależny od wysiłku ból w klatce piersiowej, który może promieniować do karku, żuchwy, barku i ramion, duszność wysiłkowa, nudności, obfite poty, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, zmienione ciśnienie tętnicze i rytm serca. Rozpoznanie potwierdzają badania EKG spoczynkowego i w próbie wysiłkowej, koronarografia, która jest metodą z wyboru w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz potrzeby leczenia rewaskularyzującego, MRI serca.

Nadciśnienie tętnicze, podobnie jak choroba niedokrwienna serca, stanowi ogromny problem medyczny i społeczny. W krajach uprzemysłowionych rozpoznane jest u 20% ludzi i prawie tyle samo stanowi choroba nierozpoznana lub nieleczona. Najczęściej jest skutkiem zwężenia światła naczynia (miażdżycza) lub zwiększonego napięcia ścian tętnic. U większości chorych jest uwarunkowane genetycznie, sprzyjają mu czynniki ryzyka warunkujące chorobę niedokrwienną serca. Może przebiegać bezobjawowo, szczególnie w pierwszym okresie, ale często występują bóle głowy, zawroty głowy, szum w uszach, niepokój, bóle zamostkowe, uczucie bicia serca, nudności, zaburzenia widzenia. W rozpoznaniu i różnicowaniu istotne są wielokrotnie powtarzane pomiary ciśnienia tętniczego na obu kończynach górnych, badanie tętna i dna oka. Wśród badań laboratoryjnych wykonuje się badanie ogólne moczu z określeniem mikroalbuminurii, klirens kreatyniny, stężenie elektrolitów, glukozy, cholesterolu i trójglicerydów we krwi. Badania dodatkowe obejmują ponadto EKG, RTG klatki piersiowej, echokardiografię czy arteriografię nerwową (Herold G, 2001; Kośmicki M, 2003).

Znany jest wpływ środowiska pracy na rozwój lub nasilenie chorób układu krążenia. Dwusiarczek węgla usposabia do rozwoju miażdżycy, związku

azotowe, związki arsenu i tlenek węgla wpływają na naczynia wieńcowe, niektóre rozpuszczalniki, pestycydy, związki arsenu, baru, tlenek węgla mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca, kadm i ołów mogą wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego (Piotrowski JK, Byczkowska Z, 1993; Martynowicz H, Skoczyńska A, 2003; Skoczyńska A, Poręba R, 2002; Antonowicz-Juchniewicz J, 1999).

Do zawodowych czynników ryzyka należą ponadto: nadmierny wysiłek fizyczny, praca zmianowa, czynniki psychospołeczne. W Polsce około 12% zatrudnionych, np. w sektorze służb publicznych, komunikacji, przemyśle, w sektorze usług, wykonuje pracę zmianową. Organizm człowieka jest w porze nocnej znacznie bardziej wrażliwy na działanie czynników szkodliwych i uciążliwych środowiska pracy, np. hałas, substancje toksyczne. Dobrze znanym zjawiskiem jest okołodobowy rytm występowania i nasilenia epizodów wieńcowych. Zamiana rytmu biologicznego spowodowana pracą zmianową wpływa na dobowy rytm wydzielania kortykosteroidów, katecholamin, proces krzepnięcia, metabolizm lipidów i glukozy, co w powiązaniu ze stresem oddziałuje negatywnie na układ krążenia (Knutsson A, Akerstedt T, 1986; Ogiński A, Pokorski J, 1987; Byczkowska Z, Dawydzik L, 1999).

Od dawna podejrzewano, że stres psychiczny ma wpływ na przebieg nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Stres to niespecyficzna reakcja organizmu na wymagania środowiska. Stresorami mogą być czynniki fizyczne, np. infekcja, jak i środowisko społeczne, w tym zawodowe. Boddźce psychospołeczne i osobowość wynikająca z czynników genetycznych i wczesnych wpływów środowiska determinują psychologiczne i fizjologiczne reakcje stresowe niebezpieczne dla zdrowia. Reakcja na stres może manifestować się wielorako. Na poziomie przeżyć psychicznych przejawia się depresją, niepokojem, wyczerpaniem, brakiem zadowolenia z pracy, niechęcią do życia. Organizm narażony na stres reaguje wzmożonym napięciem układu wegetatywnego,

podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami hormonalnymi. Wreszcie napięcie psychiczne wywołane stresem przejawia się na poziomie zachowań stosowaniem używek, niewłaściwymi nawykami żywieniowymi, absencją w pracy. Praca jest często źródłem stresu. Występujące w środowisku pracy szkodliwe czynniki fizyczne i chemiczne wywołujące lęk przed utratą zdrowia czy życia, zbyt dużo lub zbyt trudna praca, praca monotonna, mało urozmaicona, niewykorzystująca prawdziwych umiejętności, brak możliwości wyboru wykonywanych zadań, niemożność uczestniczenia w decyzjach, brak wsparcia społecznego to zawodowe czynniki wywołujące stres, mające udowodniony udział w rozwoju choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego (Schnall PL, Landsbergis PA, 1994; Schnall PL, Schwartz JE, 1998; Pickering TG, 2002; Koradecka D, 1997). W latach 80. XX wieku wysunięto koncepcję uznającą typ A zachowania za czynnik ryzyka choroby wieńcowej i zawału serca. Ten typ zachowania można scharakteryzować jako ciągłą walkę, osiągnięcie jak najwięcej w jak najkrótszym czasie, niecierpliwość, tendencję do rywalizacji z towarzyszącą jej wrogością. Stopniowo jednak uznano, że to uczucie wrogości i złości są stymulatorami rozwoju tych chorób. Ostatnio podnosi się rolę depresji w rozwoju nadciśnienia tętniczego (Williams JE, Paton CC, 2000; Dudek B, Waszkowska M, 1996).

Choroby parazawodowe ze względu na ich złożoną etiologię zajmują szczególne miejsce w patologii i wymagają kompleksowego systemu opieki zdrowotnej. Obok niepodważalnej roli służb medycyny pracy, konieczna jest współpraca partnerów biorących udział w procesie pracy i ochronie zdrowia, a więc pracodawców i pracowników, a przede wszystkim lekarzy pierwszego kontaktu, zwłaszcza w zakresie przepływu informacji o stanie zdrowia ich podopiecznych w odniesieniu do stanów chorobowych, mogących mieć związek z zagrożeniami zawodowymi lub sposobem wykonywania pracy.

Piśmiennictwo

1. Antonowicz-Juchniewicz J. Wpływ ołowiu na układ krążenia. *Med Pr* 1999; 50; 3: 253–268.
2. Bruhl W. *Zarys reumatologii*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1987.
3. Byczkowska Z, Dawydzik L. *Medycyna pracy w praktyce lekarskiej*. Łódź: Instytut Medycyny Pracy; 1999.
4. Dudek B, Waszkowska M. Zagrożenie zdrowia pracowników czynnikami psychospołecznymi związanymi z pracą – wyzwanie dla służb medycyny pracy. *Med Pr* 1996; 47, 1: 63–72.
5. Eriksen W, Bruusgaard D, Knardahl S. Work factors as predictors of intense or disabling low back pain; a prospective study of nurse's aides. *Occup Environ Med* 2004; 61, 5: 298–404.
6. Herold GI i wsp. *Medycyna Wewnętrzna. Repetytorium dla studentów i lekarzy*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
7. Indulski JA, Piotrowski JK. *Toksykologia przemysłowa*. Łódź: Instytut Medycyny Pracy; 1993.
8. Iżycki J (a). Choroby parazawodowe – problem medyczny czy społeczny? *Med Pr* 1996; 47, 1: 55–62.
9. Iżycki J (b). Problemy diagnostyczne i profilaktyka chorób parazawodowych kręgosłupa. *Med Pr* 1996; 67, 6: 651–655.

10. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG i wsp. Increased risk of ischemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986; 12: 89–92.
11. Koradecka D. *Bezpieczeństwo pracy i ergonomia*. Warszawa: Centralny Instytut Ochrony Pracy; 1997.
12. Kośmicki M. *Choroba wieńcowa w praktyce lekarza rodzinnego. Wieńcowe czynniki ryzyka*. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2003.
13. Limburska I, Gaździk T, Zejda JE. Bóle krzyża u górników kopalń węgla kamiennego – wyniki badania pilotowego. *Med Pr* 1996; 47, 4: 339–346.
14. Marek K. *Choroby zawodowe*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
15. Martynowicz H, Skoczyńska A. Wpływ kadmu na funkcję śródbłonna naczyniowego. *Med Pr* 2003; 54, 4: 383–388.
16. Mostafa A. El Batawi. Choroby parazawodowe. Nowy program Światowej Organizacji Zdrowia. *Med Pr* 1987; 38, 2: 121–130.
17. Ogiński A, Pokorski J, Pietsch E i wsp. Współwystępowanie pracy nocnej i innych czynników obciążenia na stanowiskach roboczych w przemyśle hutniczym. *Ergonomia* 1987; 10, 1: 27–40.
18. Pickering TG. Stres psychiczny jako przyczyna rozwoju nadciśnienia i chorób układu sercowo-naczyniowego. *Kardiol po Dypl* 2002; 1, 1: 19–25.
19. Polakowska B. Czynniki etiopatogenetyczne choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa, znaczenie wysiłku fizycznego i warunków pracy. *Med Pr* 1992; 63, 2: 153–158.
20. Polakowska B. Orzekanie o stanie zdrowia i zdolności do pracy osób z zespołami bólowymi korzeniowymi. *Med Pr* 1993; 44, 4: 395–400.
21. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA i wsp. A longitudinal study of job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. *Psychosom Med*. 1998, 60: 697–706.
22. Sińczuk-Walczak H, Izyski J. Zespoły bólowe kręgosłupa u stomatologów. Zagadnienia diagnostyki i różnicowania. *Med Pr* 1994; 65, 1: 71–74.
23. Skoczyńska A, Poręba R, Derkacz A. *Endothelia dysfunction in workers exposed to lead. Atherosclerosis: Risk factors, diagnosis and treatment*. Salzburg, Austria, July 7–10, 2002: 77–81.
24. Schnall PL, Landsbergis PA, Baker D. Job strain and cardiovascular disease. *Ann Rev Public Health* 1994; 15: 381–411.
25. Williams JE, Paton CC, Siegler IC i wsp. Anger Proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2000; 101: 2034–2039.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Prawo w praktyce lekarza rodzinnego

Right in family doctor's practice

BARBARA ŚWIĄTEK

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Barbara Świątek

Streszczenie Znajomość przepisów prawnych regulujących wykonywanie zawodu lekarza jest jego obowiązkiem i podstawą bezpieczeństwa prawnego. Każdego lekarza obowiązują przepisy ogólne, jednakże szczególnie te, które są związane ze specyfiką specjalizacji. Specyfiką praktyki lekarza rodzinnego jest stały, ścisły kontakt z pacjentem i jego rodziną. Realizacja zatem praw pacjenta i przestrzeganie przepisów regulujących kontakty między nim a lekarzem wymagają nie tylko znajomości stosownych zapisów ustawowych, ale także ich rozumienia.

Słowa kluczowe: prawo medyczne, prawa pacjenta.

Summary The acquaintance of legal recipes, regulating executing the doctor's occupation is his duty and basis of legal safety. General recipes are in force every doctor, yet particularly these which be connected with specific of specialisation. Realization right of patient and warnings regulating between him and doctor contacts recipes requires not only acquaintance of appropriate legal records and their understanding.

Key words: medical right, patient's right.

Przez wiele lat przepisy prawne regulujące wykonywanie zawodu lekarza i funkcjonowanie placówek służby zdrowia nie zmieniały się. Prawa pacjenta ograniczały się do możliwości sprzeciwu na leczenie szpitalne i przeprowadzenie zabiegu operacyjnego. Prawo gwarantowało mu także zachowanie tajemnicy lekarskiej. Poza tymi ograniczeniami o wszelkim postępowaniu diagnostyczno-leczniczym decydował lekarz i jego sytuacja w uspołecznionej służbie zdrowia była stabilna, bezpieczna prawnie. Największa liczba przepisów pochodziła z lat 60., najważniejsze jednak ustawy, tj. ustawa o zakładach leczniczych i ustawa o zawodzie lekarza, obowiązywały od lat przedwojennych. Zmienione zostały dopiero w latach 90. i w tym też czasie powstała olbrzymia liczba ustaw i rozporządzeń wykonawczych tworzących prawo medyczne. Przepisy były nie tylko tworzone, ale niestety, ze względu na ich nie najlepszą jakość, szybko i często nowelizowane. Śledzenie na bieżąco przez lekarzy zmieniających się przepisów wydaje się wręcz niemożliwe i w każdej placówce służby zdrowia powinni zajmować się tym fachowi pracownicy; lekarz powinien uzyskiwać od nich wyrażone jasno przepisy do konkretnego sto-

sowania. Jest jednak bezdyskusyjne, że w epoce rewolucyjnych zmian w służbie zdrowia (organizacyjnych i na styku pacjent–lekarz, wobec poszerzających się praw pacjenta) ugruntowana świadomość prawna powinna cechować każdego lekarza. Świadomość taka związana być musi nie tylko ze znajomością obowiązujących konkretnego lekarza, na konkretnym stanowisku, przepisów, ale także z rozbudzeniem wyobraźni prawnej, rozumianej jako umiejętność przewidywania skutków prawnych konkretnego działania bądź zaniechania zawodowego. Problemem są tu także trudności w rozumieniu przez lekarzy prawniczego języka ustaw i rozporządzeń. Aczkolwiek piśmiennictwo z dziedziny prawa medycznego jest bardzo obszerne i aktualizowane, to autorami opracowań są zazwyczaj prawnicy; używają zatem tego samego, niezbyt zrozumiałego dla lekarzy języka, a ponadto ich interpretacje takiego samego i wydawałoby się w miarę zrozumiałego przepisu są niejednokrotnie skrajnie różne. Studia medyczne nie przewidują w swych programach zajęć dla studentów z prawa medycznego. Bieżący rok akademicki jest pierwszym, w którym dla studentów VI roku wprowadzono fakultatywne wykłady „Zagadnienia pra-

wne w praktyce lekarskiej”. Cieszą się one dużym zainteresowaniem.

Obowiązek znajomości przepisów prawa medycznego powinien – moim zdaniem – być wpisany do art. 4 ustawy o zawodzie lekarza i artykuł ten powinien brzmieć: „Lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz należytą starannością; **ponadto zgodnie z wymogami obowiązującego prawa medycznego**”.

Na podstawie wieloletniej praktyki medyczno-sądowej, w której opiniowanie w tzw. sprawach „przeciwko lekarzom” jest wyjątkowo ważnym zadaniem, należy stwierdzić, że do programów specjalizacji lekarskich, oprócz wymogów merytorycznych, powinny być także wpisane wymogi formalne, niejednokrotnie odmienne dla różnych placówek służby zdrowia i konkretnych specjalizacji lekarskich. Brak znajomości prawa medycznego uniemożliwia bezpieczne wykonywanie zawodu lekarza, grozi konfliktami z prawem i niejednokrotnie błąd formalny, wynikający z nieznaności prawa, staje się przyczyną popełnienia błędu merytorycznego i takie przypadki zdarzają się już w praktyce.

W praktyce lekarza rodzinnego, tak jak lekarza każdej innej specjalności, obowiązują te same, ogólne przepisy, ale także te, które są niezbędne dla realizacji wymaganych umiejętności praktycznych, charakterystycznych dla danej specjalizacji. Praktyka lekarza rodzinnego jest specyficzna; żadna inna specjalizacja nie pozostaje w tak stałej bliskości z pacjentem. To powiązanie tworzy szczególną sytuację na styku lekarz–pacjent, które prawo przewidziało, rozwiązało, a lekarzowi pozostaje tylko poznać obowiązujące zasady i je realizować.

Praktyczne aspekty omawianych problemów przedstawią najlepiej przykłady konkretnych sytuacji, z jakimi na co dzień zetknąć się może lekarz rodzinny. Sytuacje te, przy nieprawidłowym, spowodowanym nieznanością prawa rozwiązaniu, mogą doprowadzić do popełnienia błędów skutkujących odpowiedzialnością karną, cywilną, zawodową i służbową.

Przestrzeganie praw pacjentów

Wydawać by się mogło, że obowiązujące od 1991 r. podstawowe prawa pacjenta są już doskonale znane wszystkim lekarzom. Niestety tak w rzeczywistości nie jest. Nie do końca rozumiana jest przez lekarzy konstytucyjna autonomia pacjentów, która daje im prawo do wszelkich decyzji dotyczących proponowanych działań zdrowotnych wobec ich osoby.

Prawo do świadczeń zdrowotnych zgodnych z wymogami aktualnej wiedzy medycznej – jest jednym z podstawowych praw pacjenta, aczkolwiek ustawy wprowadzają pewne ograniczenia co do ich realizacji.

Przywołany powyżej art. 4 ustawy o zawodzie lekarza mówi bowiem o działaniu lekarza „dostępnymi mu metodami i środkami”, a zatem bezwzględnie nakazuje przestrzeganie wymogów **aktualnej** wiedzy medycznej nie ma. W ustawie nie określono także dopuszczalnych odstępstw od tych wymogów i każdy lekarz musi się kierować zdrowym rozsądkiem i nie godzić się na postępowanie niekorzystne dla pacjenta. Gdy stan zdrowia pacjenta wymaga większych możliwości diagnostycznych, aniżeli może mu zapewnić lekarz rodzinny, pacjent musi być skierowany do innej placówki na badania specjalistyczne fizykalne i dodatkowe. Specyficznym, będącym podmiotem wielu sporów, badaniem specjalistycznym są badania prenatalne. Jest to takie samo świadczenie zdrowotne, jak każde inne, i tak jak przy kierowaniu na inne badania lekarz rodzinny musi ustalić wskazania.

Skierowanie przy wskazaniach bezwzględnych nie powinno stwarzać żadnych wątpliwości; brak jest także przeciwwskazań merytorycznych i prawnych do kierowania kobiety ciężarnej na takie badania przy istnieniu wskazań względnych albo braku wskazań lekarskich. Obawa kobiety co do stanu zdrowia płodu jest bowiem wystarczającym wskazaniem, kobieta ma prawo do informacji o stanie zdrowia płodu, który od chwili poczęcia staje się pacjentem – lekarz rodzinny wystawia skierowanie, a dopiero lekarz genetyki zadecyduje, czy i jakie badania w konkretnym przypadku należy przeprowadzić.

Wspomniana wyżej autonomia pacjenta daje mu prawo wyrażania zgody bądź odmowy na proponowane świadczenia zdrowotne o charakterze diagnostycznym i leczniczym. Brak zgody może uniemożliwić lekarzowi działanie zgodne z aktualnymi wymaganiami wiedzy medycznej, a tym samym zmniejszyć szanse lecznicze. Pacjent musi zostać o tym poinformowany, a zdanie powinno znaleźć odzwierciedlenie w dokumentacji lekarskiej.

Przepisy nie wymagają co prawda pisemnej zgody np. na leczenie konkretnym lekiem, ale jeśli lek ten jest lekiem z wyboru, a pacjent nie wyraża zgody na leczenie nim, osobiście radziłabym, z czystej asekuracji, uzyskać jego pisemny sprzeciw. Niestety udowodnienie decyzji pacjenta wymaga niejednokrotnie działań asekuracyjnych, przekraczających wymogi prawa. W przeciwnym przypadku, w razie skargi pacjenta na nieprawidłowe leczenie, los lekarza będzie zależał od jego zdolności przekonania prokuratora i sądu, co do własnej prawdomówności, a mija-

nia się z prawdą przez pacjenta. Mam nadzieję, że opisane sytuacje występują rzadko, ale zwracam na nie uwagę, gdyż zdarzyły się już w mojej praktyce opiniodawczej.

Prawo pacjenta do informacji o stanie zdrowia – to drugie podstawowe prawo pacjenta. Zawiera ono także w sobie prawo do tajemnicy lekarskiej. Mimo jednoznacznych przepisów w tym zakresie, nadal nie wszyscy lekarze są świadomi, że rodzina dorosłego pacjenta ma niewiele praw i to wyłącznie dotyczących ściśle określonych warunków albo w zakresie określonym przez pacjenta. Już w nazwie specjalizacji „medycyna rodzina” podkreślana jest rola rodziny; należy to jednak rozumieć zgodnie z obowiązującym prawem, co oznacza, że lekarz opiekuje się zdrowiem całej rodziny, ale każdy jej członek (poza małoletnimi i ubezwłasnowolnionymi) jest indywidualnym pacjentem, decydującym o postępowaniu lekarza względem niego. Nie można traktować automatycznie członków rodziny, w tym o różnym stopniu pokrewieństwa jako osób upoważnionych do informacji o stanie zdrowia ich bliskiego. Prawo do informacji o stanie zdrowia ma bowiem pacjent i ewentualnie upoważniona przez niego osoba lub osoby.

Nowelizacja rozporządzenia w sprawie dokumentacji medycznej w zakładach opieki zdrowotnej (2001 r.) wprowadziła obowiązek wpisywania – przy przyjęciu do szpitala – do historii choroby „osoby upoważnionej przez pacjenta do otrzymywania informacji o jego stanie zdrowia i udzielonych świadczeniach zdrowotnych (par. 13, ust. 6) – tego jakże zasadnego wymogu nie wpisano jednakże do zasad prowadzenia dokumentacji zakładów udzielających świadczeń w zakładach opieki zdrowotnej w warunkach ambulatoryjnych i gabinetach prywatnych. Osobiście uważam, że *per analogiam*, w każdej, także ambulatoryjnej, historii choroby lekarz powinien dokonać adnotacji o takim upoważnieniu (lub braku upoważnienia) i respektować go w praktyce. Nie narazi się wówczas na zarzut złamania powyższego prawa pacjenta; zawinione złamanie tego prawa rodzi automatycznie odpowiedzialność cywilną, a zatem problemu tego bagatelizować nie można. Z powyższym łączy się tryb odbywania się wizyt pacjentów – niejednokrotnie pacjentowi towarzyszą członkowie rodziny, roszcący sobie prawo do decydowania o świadczeniach zdrowotnych i uczestniczenia w ich realizacji. Takie żądania mogą być realizowane wyłącznie za zgodą pacjenta (wskazane jest, dla uniknięcia nacisku psychicznego rodziny, uzyskanie decyzji pacjenta bez obecności osób mu towarzyszących) i tylko wówczas, gdy obecność tych osób nie zaburzy pracy lekarza. Decyzja, zwłaszcza odmowna, pacjenta co do upoważnienia innych osób ułatwia lekarzowi

kontakt z tymi osobami i ułatwia mu znacząco pracę. Przy upoważnieniu przez pacjenta wszystkich osób do informowania zadanie lekarza jest bardzo trudne. Niejednokrotnie z akt spraw „przeciwko lekarzom” wynika, że lekarz nie jest w stanie udzielić każdej osobie, takiej samej i w takim samym zakresie informacji – dla niefachowców stają się one sprzeczne i niewiarygodne, a od tego już prosta droga do skargi. W kontekście powyższych rozważań, informowanie telefoniczne, a zatem nieznaney osoby, o stanie zdrowia pacjenta, jest niedopuszczalne.

Udzielanie świadczeń zdrowotnych osobie niepełnoletniej (także ubezwłasnowolnionej) jest uzależnione od zgody przedstawiciela ustawowego, którymi są zazwyczaj rodzice. Lekarzowi rodzinnemu nie wolno bez zgody i obecności rodzica udzielać – poza stanem zagrożenia życia – świadczeń zdrowotnych dziecku, nawet gdy powołuje się ono na przyzwolenie rodziny, lub zgłasza się z innym członkiem rodziny, np. babcią. Babcia może nabrać stosownych uprawnień za zgodą rodziców dziecka – zgoda taka musi być jednak przez nich wyrażona osobiście i udokumentowana w historii choroby. Szczególną ostrożność zachować należy przy badaniu ginekologicznym nieletnich; należy nie tylko przestrzegać powyższych zasad, ale także badanie wykonywać w obecności pielęgniarki, jako – w razie konieczności – bezstronnego świadka.

Dobre kontakty osobiste lekarza rodzinnego z całą rodziną nie mogą usprawiedliwiać łamania powyższych zasad. Nie mogą także usprawiedliwiać telefonicznego udzielania porad i zlecenia leczenia (tłumaczone jest to znajomością stanu zdrowia pacjenta) oraz powtarzania leków bez kontrolnego badania pacjenta, a wyłącznie na prośbę członka rodziny.

W realizacji praw pacjenta szczególną rolę odgrywa tzw. opiekun faktyczny, tj. osoba, która pełni stałą opiekę nad chorym bez obowiązku prawnego. Opiekunem takim może być np. konkubin, a najczęściej jest sąsiadka, która opiekuje się z dobroci serca obłożnie chorym. Gdy taki chory nie jest w dobrym stanie psychicznym, opiekun faktyczny ma prawo do informacji o jego stanie zdrowia, a nawet może podejmować za niego pewne decyzje, np. udzielać zgody na badania. Taka sytuacja w praktyce lekarza rodzinnego może i najprawdopodobniej zdarza się i to często.

Należy pamiętać, że nawet najbliższa rodzina, np. dzieci, jeśli nie mieszkają na stałe z chorym i nie opiekują się nim, nie mają z tytułu pokrewieństwa takich praw, jak opiekun faktyczny i nie wolno bez zgody chorego udzielić im informacji o jego stanie zdrowia. Może to oczywiście rodzić nieporozumienia, ale prawo w tym zakresie jest jednoznaczne.

Obowiązek prawidłowego prowadzenia dokumentacji lekarskiej – jest to obowiązek lekarza wpisany do ustawy o zakładach opieki zdrowotnej i ustawy o zawodzie lekarza. Znaczenia dokumentacji lekarskiej nie da się przecenić. Powinna być prowadzona zgodnie z wymogami stosownych rozporządzeń, odzwierciedlać stwierdzane badaniami stan zdrowia pacjenta i wyniki przeprowadzonych badań dodatkowych. Zawierać powinna rozpoznanie i dane o zastosowanym leczeniu. Wszystkie te dane powinny być czytelne, używany powinien być język polski, medyczny, a nie skróty i symbole, o znaczeniach znanych tylko ich twórcy. Być może to, co napisałam, jest trochę złośliwe, ale zmaganie się na co dzień z nieczytelną dokumentacją lekarską jest dla medyka sądowego ciemną stroną specjalności. Rozważania na temat dokumentacji lekarskiej przekraczają ramy omawianego tematu. Zwróć jedynie uwagę na następujący problem: zdarza się, i to wcale nierzadko, że pacjenci lekarza rodzinnego w ściśle określonym dniu sporządzają testament. Testament ten po jego śmierci jest podważany przez niezadowolonych, bo wydziedziczonych członków rodziny, a podstawą podważenia jest niemożność wyrażenia przez testamentatora wolnej woli w związku z nasilonymi zmianami psychicznymi. Sąd zleca opracowanie opinii biegłym, a jej podstawą ma być historia choroby, prowadzona przez lekarza rodzinnego. Poszukujemy w niej danych o stanie zdrowia testatora w okresie najbliższym sporządzeniu testamentu. Czasem znajdujemy, ale wyjątkowo rzadko, ujęty w opisie stan psychiczny. Sądzę, że – wobec wymogu umiejętności badania psychiatrycznego – lekarz rodzinny powinien, gdy stan zdrowia pacjenta wskazuje na taką konieczność – dokonywać oceny stanu psychicznego i odzwierciedlać wyniki badania w dokumentacji.

Postępowanie w razie śmierci pacjenta – lekarz rodzinny ma towarzyszyć swemu pacjentowi od urodzenia aż do śmierci. Aczkolwiek w naszym społeczeństwie istnieje tendencja kierowania śmiertelnie chorych i umierających do szpitala, by tam zakończyli swoje życie (jest to temat rozważany przez filozofów i psychologów), to nadal zdarza się śmierć poza szpitalem – w domu, ogrodzie, na ulicy. W takich przypadkach zadaniem lekarza jest przede wszystkim wykluczenie możliwości śmierci gwałtownej, a gdy to uczyni musi:

- stwierdzić zgon,
- wystawić kartę zgonu.

Stwierdzić zgon może tylko lekarz (wyjątkowo położna lub felczer) po osobistym zbadaniu zwłok i stwierdzeniu pewnych cech śmierci, jakimi są plamy opadowe. Jeszcze do niedawna przepisy stwarzały wymóg, że ten sam lekarz musiał osobiście dokonać badania zwłok i wystawić kartę zgonu. Obecnie zgon może stwierdzić inny

lekarz, np. lekarz pogotowia ratunkowego, sporządzając w wyniku badania protokół stwierdzenia zgonu. Na podstawie tego protokołu lekarz rodzinny, znający stan zdrowia zmarłego, wystawia kartę zgonu. Prawo stanowi bowiem, że kartę zgonu wystawia lekarz, który w ostatnich 30 dniach przed śmiercią udzielał zmarłemu świadczeń zdrowotnych.

Sądzę, że tego wymogu czasowego nie należy traktować rygorystycznie, najważniejsze jest wykluczenie gwałtownej przyczyny śmierci oraz wcześniejsze stwierdzenie schorzeń uzasadniających zejście śmiertelne. Może się jednak zdarzyć, że człowiek umiera niespodziewanie, a istniejące u niego schorzenia nie mogą być przyczyną śmierci albo też zmarły był człowiekiem zdrowym i aczkolwiek formalnie był pacjentem lekarza rodzinnego, to nigdy u niego się nie leczył. Teoretycznie prawo problem ten rozwiązuje jednoznacznie – lekarz może uzależnić wystawienie karty zgonu od wykonania sekcji tzw. administracyjnej, mającej na celu jedynie rozpoznanie przyczyny zgonu (zapis w ustawie o zawodzie lekarza). Niestety nie ma rozporządzenia wykonawczego do tego zapisu ustawowego i jego realizacja w praktyce jest w zasadzie niemożliwa. Lekarzowi pozostaje zatem złe, choć sankcjonowane prawem, postępowanie – wpisanie do karty zgonu zamiast konkretnej przyczyny zgonu określenia: „przyczyna zgonu nieustalona”. Jest to jednak rozwiązanie lepsze od wpisywania w takich przypadkach – na wycucie – jako przyczyny zgonu zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Takie wpisy tworzą fałszywą statystykę przyczyn umieralności Polaków. Zwracam także uwagę na sposób wypełniania kart zgonu, regulowany nowym rozporządzeniem. Niedopuszczalne jest, a niestety częste w praktyce, podawanie jako wyjściowej przyczyny śmierci „ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej” i niejednokrotnie takiej samej jako przyczyny zasadniczej i bezpośredniej (ostatecznej). Taka karta zgonu stwierdza jedynie, że bezpośrednią przyczyną zgonu była – jak w każdym przypadku – ostra niewydolność krążenia. A jakie schorzenie doprowadziło do niewydolności pozostaje tajemnicą.

Zaświadczenia lekarskie – lekarz rodzinny, znający najlepiej stan zdrowia swych pacjentów, jest zobowiązany do wydawania wielu zaświadczeń o ich stanie zdrowia i jest to regulowane stosownymi przepisami.

Bardzo specyficznym dokumentem wystawianym przez lekarzy rodzinnych jest zaświadczenie „dla celów sądowych”. Lekarz nie ma obowiązku wystawiania takiego dokumentu, czyni to zazwyczaj na prośbę pacjenta, z dobrego serca i bez pewności, w jaki sposób zostanie dokument ten wykorzystany. Sporządzając takie zaświadczenie lekarz podaje w nim zazwyczaj rozpoznanie

schorzenia, z powodu którego pacjent jest leczony, oraz zalecane zachowania, np. oszczędzający tryb życia, unikanie stresów itp. Odnotowuje też, że zaświadczenie wydawane jest dla celów sądowych, a zatem przeznaczone do ujawnienia danych osobowych i lekarskich o pacjencie. Pacjent otrzymujący takie zaświadczenie musi być tego świadomy i wyrazić zgodę – w związku z formułą zaświadczenia – na złamanie przez lekarza tajemnicy lekarskiej. Czemu jednak ma służyć takie zaświadczenie?

Lekarz musi wiedzieć, że nie stanowi ono np. usprawiedliwienia niestawiennictwa przed sądem, bo takie usprawiedliwienie dla uczestników postępowania karnego (oskarżonych, świadków) wystawić mogą jedynie upoważnieni do tego lekarze i to w formie przewidzianej w rozporządzeniu.

Pacjenci wykorzystują wystawione przez lekarza rodzinnego zaświadczenie, np. przesyłają je do sądu (a sami nie stawiają się) i tym samym lekarz pośrednio przyczynia się do przewłocznosci postępowań sądowych. Dodatkowo zdarza się, że zaświadczenia te zawierają treści niecałkowicie zgodne ze stanem faktycznym (przedstawiają w sposób przesadny zły stan zdrowia pacjenta) i mogą stać się, po skontrolowaniu stanu zdrowia tej osoby przez np. biegłych, przedmiotem zainteresowania prokuratora. Tego typu sprawy przeciwko lekarzom zdarzają się w praktyce sądowo-lekarskiej.

Obowiązek współpracy z funkcjonariuszami Wymiaru Sprawiedliwości – opiekujący się rodziną lekarz rodzinny, niezależnie nawet od swej woli, poznaje nie tylko jasne, ale także ciemne tajemnice rodzinne. Może zetknąć się z objawami przemocy i innej patologii społecznej; szczególną sytuacją jest stwierdzenie przemocy wobec dzieci. Czy lekarz powinien zainteresować się tą sytuacją, zareagować, zawiadomić policję? Zgodnie z obowiązującymi przepisami (kodeks karny, kodeks postępowania

karnego) każdy, a zatem i lekarz, ma obowiązek zawiadomienia o przypadku zabójstwa bądź usiłowania zabójstwa; w praktyce może to być rozpoznanie u pacjenta ran kłutych, ran postrzałowych, objawów duszenia itp. Zawiadomienie w przypadkach stwierdzenia objawów innych rodzajów przemocy (np. pobicia) to spełnienie obywatelskiego obowiązku (nie jest zatem obligatoryjne, jeśli się nie jest funkcjonariuszem publicznym, np. dyrektorem ZOZ-u). A zatem od sumienia lekarza rodzinnego zależy, czy zawiadomi policję o stwierdzonych śladach pobicia u dziecka, zwłaszcza jeśli się powtarzają. Zdają sobie sprawę z tego, że wtrącanie się lekarza do prywatnego życia rodziny nie jest dobrze widziane, ale czy ochrona zdrowia i życia dziecka, zagrożonego przez patologię w rodzinie, nie powinny być przez niego chronione?

Ochrona danych osobowych – to dodatkowy, ustawowy obowiązek lekarza rodzinnego. Związany on jest z organizacją placówki. Niedopuszczalne jest publiczne ujawnianie nazwiska i imienia pacjenta, pozagabinetowe kontakty z nim muszą zapewniać mu anonimowość, nawet wówczas, gdy lekarz ma świadomość, że wszyscy, np. oczekujący w poczekalni pacjenci, dobrze się znają. Lekarz musi także zapewnić ochronę dokumentacji lekarskiej.

Poruszone powyżej problemy nie wyczerpują z pewnością wszystkich, związanych ze specyfiką praktyki lekarza rodzinnego problemów. Uwzględnić należałoby bowiem jeszcze olbrzymią jego rolę w profilaktyce, rehabilitacji, propagowaniu zdrowego stylu bycia, a nawet prawnym uświadamianiu pacjentów. Wszelka jednak jego działalność odbywać się musi w zakresie dopuszczalnym przez przepisy prawa, a znajomość prawa medycznego jest obowiązkiem każdego lekarza. Obowiązek ten należy wypełniać dla własnego dobra zawodowego i osobistego.

Adres Autorki:
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 4
50-368 Wrocław

Ochrona danych osobowych w praktyce lekarza rodzinnego

Personal data security in general practitioner practice

JERZY BŁASZCZUK^{1, 2}, PAWEŁ LESIAK¹, MIROSŁAW NIENARTOWICZ¹, PAWEŁ SZYMAŃSKI¹

¹ Z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Witold Knast

² Z Państwowej Wyższej Medycznej Szkoły Zawodowej w Opolu

Rektor: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Ochrona danych osobowych jest nowym terminem, jaki pojawił się w związku z leczeniem chorych. Do tej pory lekarze kierowali się przysięgą Hipokratesa, która również zawierała obowiązek utrzymywania w tajemnicy wiadomości uzyskanych w trakcie leczenia pacjenta. Ustawa o ochronie danych osobowych nakłada jednak nowe ściśle zdefiniowane obowiązki na wszystkich obywateli, w których posiadaniu są dane osobiste innych ludzi. Lekarze są wyróżnieni w tej ustawie, ponieważ większość gromadzonych przez nich danych jest zaliczana do kategorii tzw. *danych wrażliwych*. Nakłada to szczególne ograniczenia i obowiązki na administratorów tego typu danych.

Słowa kluczowe: ochrona danych osobowych, dane wrażliwe, administrator danych.

Summary Personal data security is a new terminology which emerged in medical care recently. Up to our time doctors were fulfilling the Hippocratic Oath. It contains the obligation to keep secret all information gathered during the patient treatment. Law of the personal data security imposes new strictly defined duties on all people dealing with personal information. Doctors are treated specially by the law because most of the information they are gathering is so called *vulnerable data*. Dealing with that type of information imposes special duties on the data administrator.

Key words: personal data security, vulnerable data, data administrator.

Wydawałoby się, że lekarze, którzy od lat przed rozpoczęciem pracy składają przysięgę Hipokratesa, są dobrze przygotowani do sytuacji, kiedy ochrona danych osobowych uzyskała ochronę prawną. Jednak zanim zastanowimy się nad obowiązkami lekarzy wynikającymi z Ustawy o ochronie danych osobowych [1], spróbujmy odpowiedzieć na kilka pytań.

1. Czy jesteście Państwo pewni, że spełnicie ustawowo określone warunki i obowiązki uprawniające Was do zgodnego z prawem przetwarzania, w swojej działalności, danych osobowych?
2. Czy zatrudniany przez Państwa personel zna przepisy ustawy o ochronie danych osobowych i został w tym zakresie przeszkolony?
3. Czy opracowaliście Państwo instrukcje, formularze i ewidencje wymagane przepisami

ustawy o ochronie danych osobowych i rozporządzenia MSWiA? [2].

Jeśli na wszystkie pytania możecie Państwo odpowiedzieć twierdząco, to znaczy, że dalsza część artykułu nie dostarczy Państwu nowych informacji. Jeśli natomiast odpowiedź na chociaż jedno z tych pytań jest przecząca, to bardzo proszę o kontynuowanie lektury.

Ochrona danych osobowych jest młodą dziedziną prawa. Korzenie koncepcji ochrony danych osobowych tkwią w koncepcji prawa jednostki do zachowania prywatności. Obrazowo można to opisać jako: możliwość decydowania przez każdego człowieka o tym, jakie informacje jego dotyczące mogą być pozyskiwane i udostępniane innym osobom.

Dyskusję o prawie do prywatności rozpoczął opublikowany w 1890 roku przez profesorów

Harvard University S. Warrena i L. Brandeis'a artykuł: *The Right to Privacy*.

W Europie koncepcja ochrony prawa do prywatności znalazła swoje prawne odzwierciedlenie w art. 8 Konwencji o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności z 1950 r. Jak mówi ten artykuł: „każdy ma prawo do poszanowania swojego życia prywatnego i rodzinnego, swojego mieszkania i swojej korespondencji”. Określono w nim granice, których nie wolno przekroczyć w trakcie zbierania danych osobowych. Organa państwowe i urzędy mają szersze uprawnienia: „Niedopuszczalna jest ingerencja władzy publicznej w korzystanie z tego prawa, z wyjątkiem przypadków przewidzianych przez ustawę i koniecznych w demokratycznym społeczeństwie z uwagi na bezpieczeństwo państwowe, bezpieczeństwo publiczne lub dobrobyt gospodarczy kraju, ochronę porządku i zapobieganie przestępczości, ochronę zdrowia i moralności lub ochronę praw i wolności innych osób...”, natomiast ochrona przed ingerencją osób prywatnych ma charakter absolutny [4].

Prawną podstawą wprowadzenia w Polsce zasady ochrony danych osobowych jest art. 51 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej:

„1. Nikt nie może być obowiązany inaczej niż na podstawie ustawy do ujawniania informacji dotyczących jego osoby.

2. Władze publiczne nie mogą pozyskiwać, gromadzić i udostępniać innych informacji o obywatelach niż niezbędne w demokratycznym państwie prawnym.

3. Każdy ma prawo dostępu do dotyczących go urzędowych dokumentów i zbiorów danych. Ograniczenie tego prawa może określić ustawa.

4. Każdy ma prawo do żądania sprostowania oraz usunięcia informacji nieprawdziwych, niepełnych lub zebranych w sposób sprzeczny z ustawą.

5. Zasady i tryb gromadzenia oraz udostępniania informacji określa ustawa” [5].

Dane osobowe należy rozumieć jako każdą informację dotyczącą konkretnej lub dającej się zidentyfikować osoby. Są one elementem życia prywatnego, a prawo do ich ochrony przysługuje jednostce na równi z innymi prawami podstawowymi. Wśród danych osobowych na szczególną uwagę lekarzy zasługuje kategoria tzw. *danych wrażliwych*. Ustawa o ochronie danych osobowych zabrania zbierania i przetwarzania danych ujawniających pochodzenie rasowe lub etniczne; poglądy polityczne lub filozoficzne; przynależność wyznaniową, partyjną lub związkową oraz informacje o stanie zdrowia, kodzie genetycznym, nałogach lub życiu seksualnym. Danych takich w ogóle nie wolno gromadzić i przetwarzać pod groźbą kary 3 lat pozbawienia wolności.

Właśnie te dane szczególnie często znajdują

się wśród informacji, jakie lekarz zbiera od swojego pacjenta. Dane na temat stanu zdrowia stanowią szczególną kategorię danych osobowych. Związane są ściśle ze sferą intymności człowieka, ich ujawnienie może spowodować uczucie zażenowania, skrępowania, a w niektórych przypadkach może stać się powodem dyskryminacji ze strony otoczenia. Utrzymanie informacji o stanie zdrowia pacjenta w tajemnicy jest od czasów Hipokratesa jedną z podstawowych zasad etycznych w zawodzie lekarza. Stąd też sama tajemnica lekarska stanowi normę prawną.

Na szczęście ze zrozumiałych względów nie jest zabronione przetwarzanie danych prowadzone w celu ochrony zdrowia, ust. 2 art. 27 dopuszcza możliwość przetwarzania danych osobowych, jeżeli:

„1) osoba, której dane dotyczą, wyrazi na to zgodę na piśmie,

2) przepis szczególny innej ustawy zezwala na przetwarzanie takich danych bez zgody osoby, której dane dotyczą, i stwarza pełne gwarancje ich ochrony,

3) przetwarzanie takich danych jest niezbędne do ochrony żywotnych interesów osoby, której dane dotyczą, lub innej osoby, gdy osoba, której dane dotyczą, nie jest fizycznie lub prawnie zdolna do wyrażenia zgody, do czasu ustanowienia opiekuna prawnego lub kuratora...,

7) przetwarzanie jest prowadzone w celu ochrony stanu zdrowia, świadczenia usług medycznych lub leczenia pacjentów przez osoby trudniące się zawodowo leczeniem lub świadczeniem innych usług medycznych, zarządzania udzielaniem usług medycznych i są stworzone pełne gwarancje ochrony danych osobowych...,

9) jest to niezbędne do prowadzenia badań naukowych, w tym do przygotowania rozprawy wymaganej do uzyskania dyplomu ukończenia szkoły wyższej lub stopnia naukowego; publikowanie wyników badań naukowych nie może następować w sposób umożliwiający identyfikację osób, których dane zostały przetworzone”.

Ustawa o ochronie danych osobowych w art. 43 zwalnia z obowiązku rejestracji niektóre zbiory danych:

„1. Z obowiązku rejestracji zbioru danych zwolnieni są administratorzy danych:

1) objętych tajemnicą państwową ze względu na obronność lub bezpieczeństwo państwa, ochronę życia i zdrowia ludzi, mienia lub bezpieczeństwa i porządku publicznego,

2) przetwarzanych przez właściwe organy dla potrzeb postępowania sądowego oraz na podstawie przepisów o Krajowym Rejestrze Karnym...,

5) dotyczących osób korzystających z ich usług medycznych, obsługi notarialnej, adwokackiej, radcy prawnego, rzecznika patentowego, doradcy podatkowego lub biegłego rewidenta”.

Jak widać lekarz nie ma obowiązku rejestracji w GIODO prowadzonej przez siebie bazy danych osobowych dotyczącej leczonych przez niego pacjentów. Zwolnienie z obowiązku rejestracji nie zwalnia administratora danych z konieczności stosowania się do innych przepisów ustawy, np. zabraniających zmieniania celu przetwarzania danych bez zgody zainteresowanego. Przykładem takiej zmiany celu może być wykorzystanie danych do promocyjnej akcji korespondencyjnej. W takiej sytuacji konieczna jest rejestracja posiadanej bazy danych.

Inne szczegółowe obowiązki administratora bazy danych dotyczą:

1. zabezpieczenia hasłem zbiorów danych osobowych,
2. zmiany hasła co najmniej raz na miesiąc,
3. szkolenia pracowników mających dostęp do danych osobowych,
4. ograniczenia dostępu do pomieszczeń, w których przechowywane są dane osobowe.

Należy pamiętać, że bazy zawierające dane wrażliwe muszą być szczególnie dobrze chronione. Warto pamiętać, że niedbałość lekarza, który dopuścił do ujawnienia osobie niepowołanej danych dotyczących stanu zdrowia swoich pacjentów może spowodować jego odpowiedzialność karną.

Kolejnym obowiązkiem osoby zarządzającej bazą danych jest obowiązek dołożenia szczególnej staranności w celu ochrony interesów osób, których dane są gromadzone w bazie. Gromadzone dane muszą być przetwarzane zgodnie z prawem i nie wolno ich wykorzystywać do innych celów. Obowiązkiem każdego administratora jest również pilnowanie, żeby dane były merytorycznie poprawne i przechowywane nie dłużej, niż jest to niezbędne.

Kolejnym obowiązkiem jest poinformowanie osoby, której dane są gromadzone, o adresie siedziby administratora, celu zbierania danych, prawie wglądu do swoich danych oraz dobrowolności lub obowiązku ich podania. Należy też podać podstawę prawną, na której opiera się zarządzający bazą danych. Z powyższego wynika obowiązek udostępnienia danych osobom, których one dotyczą.

Obowiązek zabezpieczenia zbiorów wiąże się ze stosowaniem przez administratora odpowiednich urządzeń technicznych, ograniczeniem dostępu osób niepowołanych, a także kontrolą danych napływających do zbioru.

Rodzaj i metody stosowania odpowiednich zabezpieczeń podano w rozporządzeniu Ministra Spraw Wewnętrznych i Administracji z 3 czerwca 1998 r. [2].

Przepisy te zobowiązują administratora do zastosowania zabezpieczeń przetwarzanych danych, polegających m.in. na określeniu obszaru, na którym dane będą przetwarzane przy użyciu

stacjonarnego sprzętu komputerowego, a w razie stosowania komputerów przenośnych – zachowania szczególnych środków ostrożności poza tym obszarem. Określają również sposoby zabezpieczenia dysków i urządzeń, zarówno przed utratą danych, jak i dostępem niepowołanych osób. Zobowiązują administratora do regularnego sporządzania kopii zapasowych oraz opracowania szczegółowych instrukcji określających sposób zarządzania systemem informatycznym oraz postępowania w sytuacji naruszenia zasad ochrony danych osobowych.

Za przetwarzanie danych w sposób sprzeczny z ustawą grozi kara więzienia do 2 lat. Jeżeli naruszenie dotyczy *danych wrażliwych* to kara więzienia może sięgać 3 lat. Za nielegalne udostępnianie danych osobom nieupoważnionym grozi do 2 lat więzienia.

Osobną kategorię naruszenia przepisów o ochronie danych osobowych, występującą szczególnie często w kontaktach lekarzy z pacjentami, jest ograniczanie dostępu chorych do zgromadzonych na ich temat danych. Dokumentacja taka, jest często wręcz niezbędna chorym przy kontynuowaniu leczenia w innych placówkach medycznych i lekarz będący w jej posiadaniu nie może odmówić choremu możliwości zapoznania się z jej zawartością [6]. Chory może potrzebować kopii będących w posiadaniu lekarza dokumentów w celu przyspieszenia postępowania leczniczego prowadzonego w innym ośrodku. Pozwala to również ograniczyć powtarzanie badań oraz zmniejsza koszty leczenia.

Lekarz przekazuje dane osobowe zgromadzone w trakcie swojej pracy do urzędów, z którymi rozlicza się ze świadczonych usług. W Polsce, w chwili obecnej, jest to głównie Narodowy Fundusz Zdrowia.

Przy przekazywaniu danych pojawiają się jednak dodatkowe problemy. Art. 27 pkt 7 ustawy o ochronie danych osobowych pozwala na przekazywanie danych, jeżeli leży to w interesie pacjenta.

Firmy ubezpieczeniowe, które zajmują się sprzedażą polis ubezpieczeniowych na życie, żądają od lekarzy świadectwa o stanie zdrowia ich potencjalnego klienta. Udzielanie tego typu informacji nie jest zgodne zarówno z prawem, jak i kodeksem etyki lekarskiej. Kwestie te reguluje także ustawa o zawodzie lekarza.

Zakłady ubezpieczeniowe żądają danych, korzystając z zasady domniemanej zgody osoby zawierającej umowę ubezpieczeniową. Ustawa o zawodzie lekarza stawia istotny wymóg: lekarz może na żądanie pacjenta wystawić opinię o stanie jego zdrowia, ale ma obowiązek powiadomić pacjenta o skutkach wydania tej opinii.

W kwestionariuszach firm ubezpieczeniowych stosowana jest klauzula „*wyrażam zgodę na udzie-*

lenie informacji o moim stanie zdrowia przez wszystkich lekarzy, którzy mnie kiedykolwiek leczyli, badali (...)". Nie jest ona wystarczająca i nie daje lekarzowi upoważnienia do udzielenia żądanych informacji. Dyskusja dotyczy zwłaszcza przypadków chorób takich, jak: AIDS czy WZW.

Pacjent może zaprotestować przeciwko wykorzystywaniu swoich danych bezpośrednio w zakładzie opieki zdrowotnej. Złamanie obowiązujących przepisów pozwala zastosować środki przewidzia-

ne w ustawie o ochronie danych osobowych, łącznie z zawiadomieniem organów ścigania.

Każdy lekarz ma obowiązek trzymać się ściśle litery prawa. Zarówno lekarz kierujący własną praktyką, jak i zatrudnieni przez niego pracownicy muszą brać pod uwagę konsekwencje łamania prawa, łącznie z grożącą im odpowiedzialnością karną. Należy pamiętać, że ustawa o ochronie danych osobowych przewiduje ściśle określone, surowe kary.

Piśmiennictwo

1. Ustawa o ochronie danych osobowych (Dz.U. 1997, nr 133, poz. 883).
2. Rozporządzenie Ministra Spraw Wewnętrznych i Administracji w sprawie określenia podstawowych warunków technicznych i organizacyjnych, jakim powinny odpowiadać urządzenia i systemy informatyczne służące do przetwarzania danych osobowych (Dz.U. 1998, nr 80, poz. 521).
3. Warren S, Brandeis L. The right to privacy. Harvard Law Review; 1890.
4. Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności (Dz.U. 1993, nr 61, poz. 284).
5. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej (Dz.U. 1997, nr 78, poz. 483).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 sierpnia 2001 r. w sprawie rodzajów dokumentacji medycznej w zakładach opieki zdrowotnej, sposobu jej prowadzenia oraz szczegółowych warunków jej udostępniania (Dz.U. 2001, nr 88, poz. 966).

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego AM
ul. Traugutta 57/59
50-417 Wrocław

Błędy w praktyce lekarza rodzinnego – odpowiedzialność karna

Mistakes in family doctor's practice – doctor's responsibility

BARBARA ŚWIĄTEK

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Barbara Świątek

Streszczenie Tradycyjne definicje, tj. „błąd w sztuce lekarskiej” i „błąd lekarski”, winne być obecnie zmienione na określenie „błąd medyczny”. Organizacja służby zdrowia powoduje, że lekarz działa nie samodzielnie, lecz w zespole specjalistów, a obowiązujące go przepisy prawa mogą stać się przyczyną popełniania błędów formalnych. Lekarz rodzinny może popełnić takie same błędy jak lekarze innych specjalności, jednakże ze względu na specyfikę tej specjalności istnieje zagrożenie szczególnymi rodzajami błędów.

Słowa kluczowe: błąd lekarski, lekarz rodzinny.

Summary Traditional treat the continually current definition of doctor's mistake is conducting discordant with principles of present medical knowledge. This mistake, which at present owing to be called "medical mistake". Organizational changes and legal in arrangement doctor – the commissions by doctor of formal mistake of (discordant working with valid legal recipes) lead patient to real possibility at present. Family doctor is subject to the same rights what every different yet the specific of specialisation exposes him on commission special mistakes, about which owing to remember.

Key words: medical mistake, family doctor.

Historia medycyny to zarazem historia popełnianych przez lekarzy błędów diagnostycznych i leczniczych. Pogłębianie wiedzy o fizjologii i patologii organizmu człowieka doprowadziło do tworzenia obowiązujących na danym etapie poznania konkretnego schorzenia zasad postępowania. Postępowanie niezgodne z tymi przyjętymi powszechnie zasadami, uważane było za błąd w „sztuce lekarskiej”, choć niejednokrotnie właśnie takie nietypowe postępowanie okazywało się z czasem właściwe.

Każdy lekarz, niezależnie od specjalizacji, może popełnić błąd związany z wykonywaniem zawodu, aczkolwiek tzw. specjalizacje zabiegowe są obarczone większym ryzykiem popełnienia błędów. Rozważania na temat problematyki błędów popełnianych przez lekarzy rodzinnych należy zatem zacząć od ustaleń ogólnych, dotyczących wszystkich lekarzy.

W praktyce, mediach i piśmiennictwie, używane są następujące określenia:

– błąd w „sztuce lekarskiej”,

- błąd lekarski,
- błąd medyczny.

Termin „błąd w sztuce lekarskiej” ma charakter historyczny i wydźwięk emocjonalny; nie powinien być już używany, gdyż wykonywanie zawodu lekarza nie jest „sztuką”, aczkolwiek – czemu nie można zaprzeczyć – swoisty talent jest wielce pożądany. Określenie „błąd lekarski” funkcjonował przez wiele lat, jednakże nadeszły czasy, gdy najbardziej właściwym określeniem stała się nazwa „błąd medyczny”.

Klasyczną definicję „błędu lekarskiego”, zgodną z orzecnictwem Sądu Najwyższego, podał B. Popielski: „błąd lekarski jest postępowaniem (działaniem bądź zaniechaniem wbrew podstawowym, powszechnie uznanym zasadom, współczesnej (aktualnej) wiedzy lekarskiej”.

Na podstawie wieloletniej praktyki w opiniodawstwie sądowo-lekarskim, w którym ocena spraw tzw. przeciwko lekarzom należy do najtrudniejszych i najbardziej odpowiedzialnych, należy stwierdzić, że prawidłowe postępowanie służ-

by zdrowia, stanowiące zasadniczą podstawę poczucia bezpieczeństwa zdrowotnego, a także osobistego pacjentów, uzależnione jest od:

- wiedzy lekarskiej w danej dziedzinie medycyny,
- możliwości wykorzystywania tej wiedzy w określonych placówkach służby zdrowia,
- przygotowania i doświadczenia zawodowego lekarzy i innych pracowników służby zdrowia,
- cech osobowościowych lekarza, decydujących o stylu komunikowania się z pacjentem i innymi pracownikami służby zdrowia,
- cech osobowościowych pacjenta, w szczególności umiejętności (i chęci) współpracy w realizacji proponowanych mu procedur, a także:
- wymogów prawa umownie nazywanego prawem medycznym,
- możliwości ekonomicznych państwa.

Aktualna wiedza lekarska jest zatem podstawą i gwarantem prawidłowego, tj. bez kolizji z prawem i sumieniem, wykonywania zawodu lekarza.

Obowiązująca od 1950 do 1996 r. ustawa o zawodzie lekarza nie odnosiła się do wymogu wykonywania tego zawodu zgodnie z wiedzą lekarską – uważano to najprawdopodobniej za rzecz oczywistą.

Pacjentowi ustawa ta gwarantowała jedynie prawo do tajemnicy lekarskiej (z ograniczeniami) oraz dawała prawo odmowy leczenia w szpitalu i wykonania zabiegu operacyjnego – a zatem wyłącznie lekarz decydował o przyjętym trybie postępowania diagnostycznego i leczniczego; jego sytuacja i pozycja w społecznej służbie zdrowia była więc w miarę stabilna, a zagrożenie wejścia w konflikt z prawem w związku z oskarżeniem o popełnienie błędu lekarskiego nie było zbyt realne.

Czasy zmieniły się i lata 90. ubiegłego wieku przyniosły rewolucję nie tylko w prawie medycznym, ale także w obowiązujących zachowaniach pracowników służby zdrowia i roli pacjentów w procedurach diagnostyczno-leczniczych. Obowiązek udzielania pacjentom „świadczeń zdrowotnych, odpowiadających wymaganiom wiedzy lekarskiej” wpisano do ustawy o zakładach opieki zdrowotnej w 1991 r. i ograniczając go w nowelizacji ustawy w 1997 r. przez przyjęcie bardziej realnej formuły; uzyskano to, dopisując do powyższego stwierdzenia: „a w sytuacji ograniczonych możliwości udzielania odpowiednich świadczeń – do korzystania z rzetelnej, opartej na kryteriach medycznych procedury ustalającej kolejność dostępu do tych świadczeń”. Również w nową ustawę o zawodzie lekarza (1996 r.) wpisano warunki wykonywania tego zawodu: „...zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób,

zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz należytą starannością”. Już sam ten zapis czyni względny obowiązek przestrzegania wymogów wiedzy lekarskiej, gdyż uzależnia ten wymóg od dostępnych metod i środków.

Lekarz, posiadający wiedzę medyczną i możliwości diagnostyczno-lecznicze może zostać pozbawiony możliwości wykorzystania tych atutów, a sprawcą tego swoistego ubezwłasnowolnienia może być pacjent.

Pacjent przestał być bowiem wyłącznie biernym odbiorcą świadczeń – stał się świadomym, współdecydującym partnerem dla lekarza, a status ten nadały mu jakże rozbudowane prawa pacjenta. Najważniejsze z nich to prawo do wyrażania zgody bądź odmowy na proponowane świadczenia zdrowotne. Prawo to zostało uznane za tak ważne, że znalazło odzwierciedlenie w zapisie art. 192 kodeksu karnego. Przepęstwem stało się „wykonanie zabiegu leczniczego bez zgody pacjenta” i jest ono ścigane na wniosek pokrzywdzonego, czyli w relacji pacjent–lekarz.

Na możliwości wykorzystania wiedzy lekarskiej wpływają także zmieniające się i stwarzające możliwość różnej interpretacji przepisy regulujące funkcjonowanie Narodowego Funduszu Zdrowia.

Konieczność przestrzegania wymogów (choć obiektywnie ograniczona) aktualnej wiedzy medycznej jest – przynajmniej teoretycznie – podstawowym warunkiem uniknięcia popełnienia błędu lekarskiego i ten bardzo ważny wymóg zależny jest od samego lekarza. Lekarz bowiem przez stałe samokształcenie się musi aktualizować swoją wiedzę specjalistyczną i nowe osiągnięcia medycyny wprowadzać do swojej praktyki. Wiele dodatkowych wymogów stworzyły zapisy w jakże obszernym prawie medycznym i lekarz musi je znać. Moim zdaniem, do przywołanego powyżej zapisu w ustawie (o warunkach wykonywania zawodu), należałoby zatem wpisać obowiązek wykonywania zawodu także „zgodnie z przepisami prawa medycznego”. Prawidłowe wykonywanie zawodu lekarza i zapewnienie bezpieczeństwa pacjentowi bez przestrzegania prawa medycznego jest obecnie niemożliwe.

Aczkolwiek zawód lekarza jest zawodem samodzielnym (nie zostało to jednakże wpisane do ustawy), to już z powyższych rozważań wynika, że ta samodzielność jest pozorna – postępowanie lekarza jest bowiem uzależnione od wielu, niezależnych od niego czynników; lekarz działa w rozbudowującym się zespole specjalistów, wśród coraz bardziej skomplikowanej aparatury i „osaczany” jest przez coraz bardziej szczegółowe wymogi formalne.

Lekarz nie działa zatem sam i określenie „błąd medyczny” jest najbardziej adekwatne do obecnej rzeczywistości. Określenie to uzasadnione

jest nie tylko koniecznością pracy lekarza w zespole, ale także koniecznością przestrzegania przepisów prawa medycznego. Wobec powyższego klasyczna definicja błędu lekarskiego, stanowiąca, iż jest nim postępowanie (działanie bądź zaniechanie) niezgodne z zasadami aktualnej wiedzy medycznej, powinno być zweryfikowane. Było ono bowiem aktualne, gdy o całości kształcie postępowania z chorym decydował lekarz. Teraz prawo współdecydowania ma pacjent, a zatem on stwarza lub niweczy możliwości wykorzystania aktualnych możliwości diagnostycznych i leczniczych. Decyzje pacjenta mogą powodować, że w pewnych warunkach działanie lekarza niezgodne z zasadami wiedzy lekarskiej przestaje być „błędem” i jest usankcjonowane prawem. W dodatku taki „błąd” lekarz popełnia z pełną świadomością – umyślnie, a zatem trudno mówić nawet o błędzie, który może być popełniony tylko z winy nieumyślnej.

Prostym przykładem może być brak zgody pacjenta na zastosowanie u niego konkretnego leku, będącego dla danego schorzenia lekiem z wyboru. Niepodanie tego leku jest błędem leczniczym, ale odpowiedzialnym za jego popełnienie staje się sam chory, który poniesie dodatkowo konsekwencje zdrowotne. W opisanej sytuacji, którą spotkałam w praktyce, nie ma gwarancji, że pacjent i jego rodzina nie obciążą lekarza odpowiedzialnością za brak korzystnych skutków leczenia.

Świadomość prawna lekarzy nie jest zbyt wysoka, zbyt rzadko zdają sobie sprawę z możliwych w praktyce konfliktów na styku prawa i medycyny. W dodatku zapisy zawarte w prawie, a zwłaszcza ich interpretacja, dokonywana przez prawników, są nie tylko niespójne, ale nawet sprzeczne.

Dotyczy to np. pojęcia „zabieg leczniczy” wymieniony jako potencjalny czyn przestępny określony w art. 192 kodeksu karnego, czy też różne, a w zasadzie skrajnie sprzeczne podejścia znanych prawników do problemu dotyczącego obowiązku ratowania życia chorych, którzy nie godzą się świadomie na proponowane świadczenia zdrowotne.

Problemy, moim zdaniem, bardzo poważne, bo brzemiennie w skutkach prawnych wprowadza zapis art. 32 Kodeksu Etyki Lekarskiej, który zezwala lekarzowi na zaniechanie działania w określonej sytuacji zdrowotnej pacjenta. Jednakże w żadnych przepisach prawa medycznego stanowionego nie ma przyzwolenia na zaniechanie działań lekarza. Więcej, lekarz zgodnie z art. 2 kodeksu karnego ponosi odpowiedzialność karną za przestępstwo skutkowe popełnione przez zaniechanie, gdyż ciąży na nim „prawny, szczególnie obowiązek zapobiegnięcia skutkowi”.

Czy wobec powyższych, zmienionych warunków funkcjonowania służby zdrowia, nie nadzedł czas zmiany definicji i interpretacji „błędu

lekarskiego”? Powinien niewątpliwie przyjąć nazwę „błąd medyczny” i dzielić się na:

- merytoryczny, spowodowany brakiem przestrzegania wymogów aktualnej wiedzy medycznej. Może on mieć charakter błędu diagnostycznego i leczniczego, a także decyzyjnego;
- formalny, spowodowany brakiem przestrzegania wymogów prawa medycznego, w szczególności praw pacjenta i obowiązków lekarza;
- organizacyjny, spowodowany nieprawidłową organizacją poszczególnych placówek służby zdrowia lub organów nadzorujących;
- techniczny, spowodowany nieprawidłowym wykorzystywaniem aparatury bądź zastosowaniem nieprawidłowych technik – metod, np. operacyjnych.

W praktyce może dojść, i już dochodzi, do popełniania błędu medycznego merytorycznego w związku z popełnieniem błędu formalnego wynikającego z nieznanomości obowiązującego prawa. Przykładem może być uzależnienie udzielenia świadczeń zdrowotnych dorosłemu pacjentowi od woli rodziny.

Powyżej podałam, że pacjent jest obecnie świadomym, współdecydującym o wszelkim postępowaniu partnerem lekarza. Czy aby zawsze świadomym? Czy znane są mu pojęcia ryzyka leczniczego, ryzyka operacyjnego, nietolerancji na leki, niepowodzenia leczniczego? O powyższych, niepożądanych skutkach leczenia, które nie wynikają z błędnego postępowania lekarskiego, pacjent – w ramach realizacji prawa do informacji o stanie zdrowia – powinien być przystępnie poinformowany przez lekarza. Jakość tej informacji zależy od umiejętności lekarza, a jej zrozumienie przez chorego jest gwarantem zmniejszenia liczby niesłusznych oskarżeń lekarzy o popełnienie błędu. Pacjent niedoinformowany bądź niebędący w stanie pojąć wyżej wymienionych określeń, nastawiony w dodatku negatywnie do służby zdrowia jako całości, co w dzisiejszych czasach stało się wręcz normą, brak korzystnych skutków leczenia, a zwłaszcza pogorszenie mimo leczenia stanu zdrowia, kojarzyć będzie z nieprawidłowymi działaniami lekarza, a utwierdzać go w tym będzie zbyt pochopnie wypowiedziane słowo, gest zniecierpliwienia, brak zainteresowania, odmowa wykonania żądanego badania bez uzasadnienia tej decyzji.

Dużą rolę spełnia przy tym rodzina chorego, roszcząca sobie nieuzasadnione najczęściej prawo do współdecydowania o postępowaniu z ich bliskim i żądająca od lekarza informacji o jego stanie zdrowia.

Sprawy „przeciwko lekarzom” dotyczą różnych specjalności lekarskich, ale najwięcej jest niewątpliwie spraw dotyczących specjalności zabiegowych.

Najczęstszymi przyczynami wszczynania spraw przeciwko lekarzom są:

- nagła, niespodziewana śmierć po uważanym powszechnie za prosty zabiegu operacyjnym i leczniczym lub w przebiegu uważanego za „łatwe do wyleczenia” schorzenia,
- wystąpienie ciężkich powikłań, w tym mieszczących się w granicach ryzyka leczniczego, z którymi chory i jego rodzina się nie liczyli,
- udzielenie świadczeń zdrowotnych, na które według pacjenta nie wyraził zgody,
- nieudzielenie pomocy choremu przez wezwanego lekarza, a zwłaszcza pozostawienie go w domu, podczas gdy – zdaniem rodziny – wymagał hospitalizacji,
- styl pracy lekarzy i personelu pomocniczego, nasuwający wrażenie lekceważenia i braku zainteresowania pacjentem. Chory poczuł niebezpieczeństwo zdrowotnego wiąże ze stopniem zainteresowania personelu jego osobą,
- nieprzeprowadzania lub przeprowadzanie zbyt pobieżne wywiadu i badań fizykalnych chorego, co budzi podejrzenie o niemożności postawienia w takiej sytuacji prawidłowego rozpoznania. Jakże często pacjenci lub członkowie ich rodzin zarzucają lekarzom brak przeprowadzenia nawet podstawowego badania, np. osłuchania serca i płuc, obmacania brzucha, pomiaru ciśnienia tętniczego krwi.

Odnosić można czasem wrażenie, że lekarze coraz mniejszą wagę przywiązują do badania fizykalnego, zawierając aparaturze i badaniom dodatkowym. Kontynuując problem zawierania wyników badań dodatkowych, w tym dokonywanych na aparatach specjalistycznych, częstym powodem zarzutów jest nieprawidłowa ocena takich badań, albo sprzeczność wyników takich samych – dokonanych przez innych lekarzy – badań.

Lekarz rodzinny może popełnić błąd z każdej wymienionej powyżej przyczyny. W praktyce sądowno-lekarskiej spotykamy najczęściej, a kierowanymi przeciwko tym lekarzom zarzutami są:

- bagatelizowanie schorzenia, doprowadzającego do śmierci chorego. Niejednokrotnie postępowanie lekarza jest prawidłowe, a jego nie do końca prawdziwa informacja o stanie zdrowia wynika z obawy przed załamaniem się psychicznym pacjenta. Do takiego postępowania lekarz ma prawo; skargę na lekarza składa jednak rodzina, której pacjent nie zawsze daje prawo do informacji;
- udzielenia świadczenia zdrowotnego niezgodnie pod względem formalnym z prawem, np. zbadanie dziecka (niebędącego w stanie zagrożenia życia) bez obecności przedstawiciela ustawowego. Kilka spraw dotyczyło badania ginekologicznego nieletnich dziewcząt (np. przez lekarza rodzinnego – laryngologa). Choć przeprowadzenie takiego badania jest

zgodne z wymaganymi umiejętnościami lekarza rodzinnego, to niedopuszczalne jest jego dokonanie u nieletniej, bez zgody i obecności np. rodzica. W tych przypadkach lekarz popełnił błąd formalny, złamał prawa pacjenta, ale także stał się podejrzanym o dokonanie „innej czynności seksualnej”;

- wiele spraw dotyczy odmowy skierowania chorego do leczenia szpitalnego. W większości tych spraw postępowanie lekarza uznawane jest za prawidłowe, aczkolwiek zdarzają się przypadki złej interpretacji zapisu EKG i spowodowane tym zaniechanie skierowania na leczenie szpitalne.

Zdarzają się też przypadki nierozpoznania pęknięcia wrzodu żołądka. Rodziny chorego (przypadki te kończą się zazwyczaj zejściem śmiertelnym) pomyłkę lekarza uzasadniają zbyt pobieżnym badaniem (nawet bez rozebrania chorego), brakiem zebrania wywiadu, bagatelizowaniem podawanych objawów. Zdarzają się drastyczne przypadki, np. pozostawienie w domu kobiety, w wysokiej ciąży, u której wystąpił nagły ostry ból brzucha. Lekarz nie odsłuchał akcji serca płodu, nie zmierzył ciśnienia tętniczego krwi kobiety. Doszło do przedwczesnego oddzielenia się łożyska i pęknięcia macicy;

- kilka przypadków dotyczyło prawidłowej kwalifikacji pacjenta do leczenia szpitalnego, jednakże lekarz nie wzywał osobiście karetki pogotowia, lecz czynność tę zlecał rodzinie. Z różnych powodów przewóz do szpitala tak się opóźnił, że spowodowało to negatywne dla pacjenta skutki;
- aczkolwiek wymagane od lekarza rodzinnego umiejętności praktyczne dotyczą różnych dziedzin medycyny, to nie mogą one dorównać umiejętnościom lekarzy w konkretnych specjalnościach. Dotyczy to np. badań radiologicznych, zwłaszcza wysokospecjalistycznych, czy wyników badań konsultacyjnych. Błędy popełniane przez specjalistów – konsultantów mogą przynieść z opóźnieniem niekorzystny skutek dla chorego; w takiej sytuacji chory obciąża odpowiedzialnością lekarza rodzinnego;
- trudnymi do rozwiązania problemami jest prawidłowe postępowanie lekarza pełniącego funkcję lekarza rodzinnego w np. w domu opieki, znajdującego się poza miastem. Lekarz ma określone dni wizyt, a pensjonariusze często ulegają nagłym zachorowaniom. Pogotowie Ratunkowe niechętnie przyjeżdża na wezwanie, zlecając wezwanie lekarza rodzinnego. Lekarz rodzinny nie zawsze ma taką możliwość, a chory niejednokrotnie wymaga szybkiej pomocy. Zdarza się więc, że lekarz zleca telefonicznie leczenie, co zgodnie z wiedzą lekarską jest niedopuszczalne. Po-

pełnia błąd, ale jak taką sytuację rozwiązać? W jednej z podobnych spraw oskarżonymi są dwaj lekarze pogotowia i lekarka, lecząca przez telefon. Zasygnalizuję tu problem tzw. powtarzania leków, bez kontrolnego badania pacjenta, a na prośbę członka rodziny. Jest to sprzeczne z obowiązującymi przepisami i może rodzić skutki prawne;

- ważnym, choć o małym zagrożeniu prawnym błędem jest nieprawidłowe prowadzenie dokumentacji lekarskiej. Źle merytorycznie prowadzona, a w dodatku nieczytelna dokumentacja lekarska może spowodować bardzo niekorzystne skutki dla chorego – zagadnienie to przekracza ramy niniejszego opracowania;
- bardzo często opiniowane sprawy dotyczą nagłych zgonów niemowląt i małych dzieci na śródmiąższowe zapalenie płuc. Zgon dziecka poprzedzony jest objawami uznawanymi przez lekarza rodzinnego za „przeziębienie” i niestanowiącymi wskazań do badania RTG klatki piersiowej. W takich przypadkach postępowanie lekarzy uznawane jest zazwyczaj za prawidłowe;
- ostatni przykład to błąd zaliczany przeze mnie do szarej strefy błędów lekarskich. Jest to postępowanie lekarza, nieadekwatne do istniejącej sytuacji zdrowotnej czy pourazowego stanu, doprowadzające do poczucia pogłębiającej się choroby i narastającej postawy roszczeniowej pacjenta. Pacjent taki zaniecha pracy, skupi się np. na dążeniu uzyskania renty czy odszkodowania i nie uwierzy żadnemu orzecznikowi czy medykowi sądowemu, że jego stan zdrowia jest dobry.

Analizując sprawy „przeciwko lekarzom”, należy stwierdzić, że najczęstszymi przyczynami popełniania błędów są:

- niewłaściwa interpretacja istniejących, nawet typowych dla danego schorzenia lub stanu pourazowego objawów,
- niewykorzystywanie dostępnych, a koniecznych w określonej sytuacji zdrowotnej możliwości diagnostycznych,
- podjęcie się świadczeń zdrowotnych mimo braku odpowiednich kompetencji,
- nieuzasadniona zwłoka w przeprowadzeniu badań np. konsultacyjnych lub skierowania na zabieg operacyjny,
- nieprawidłowości w leczeniu farmakologicznym,
- nieprawidłowości w organizacji działania całej placówki medycznej, za które szeregowo lekarz, co prawda, nie odpowiada, ale na które się godzi, narażając się na możliwość popełnienia błędów.

Wymienione powyżej przyczyny popełniania błędów przez lekarzy nie wyczerpują oczywiście problemu. Są one najczęstsze i w większości

przypadków do uniknięcia przy zachowaniu ostrożności, staranności i umiejętności przewidywania skutków podejmowanych decyzji.

Zagadnienia związane z odpowiedzialnością, zwłaszcza karną lekarza za popełniony błąd, to obszerny temat, którym zajmuje się wielu prawników, a niewielu lekarzy. Należy uświadomić sobie najważniejsze: lekarz popełnia błąd w stosunku do człowieka chorego lub w stanie pourazowym. Oba te stany same przez się niosą określone ryzyko, nawet przy prawidłowo postawionym rozpoznaniu i zastosowanym leczeniu. Bardzo trudno jest ustalić, a czasem jest to nawet niemożliwe, jakie skutki spowodowało schorzenie, a jakie błąd. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, w których rokowanie było bardzo złe, a leczenie stwarzało niewielkie, ale jednak stwarzało, szansę na uratowanie życia.

W znaczącej liczbie przypadków nie można zatem obarczać lekarza odpowiedzialnością za negatywne skutki schorzenia czy śmierć chorego. Można natomiast mówić o zmniejszeniu szansy na uniknięcie takich skutków bądź narażeniu na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia czy doznania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu.

Kwalifikacja karna skutków błędu medycznego należy do prokuratora i sądu. Jednakże podstawą kwalifikacji jest opinia sądowno-lekarska, dokonująca oceny postępowania lekarskiego i jego skutków dla chorego.

Lekarz może być oskarżony o następujące czyny przestępne:

- spowodowanie ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (w rozumieniu art. 156 k.k.), którym jest np. doprowadzenie do choroby realnie zagrażającej życiu, spowodowanie ciężkiego kalectwa, trwałego istotnego zeszpecenia, ciężkiej choroby długotrwałej;
- spowodowanie naruszenia czynności narządu ciała lub rozstroju zdrowia na czas powyżej 7 dni (art. 157 paragraf 1 k.k.), np. niepodanie właściwego leku, w związku z czym przedłużenie czasu trwania choroby czy nierozpoznanie, a tym samym niezaopatrzenie w odpowiednim czasie złamania kości;
- spowodowanie naruszenia czynności narządu ciała lub rozstroju zdrowia na czas poniżej 7 dni (art. 157 paragraf 2 k.k.), a zatem skutki mniejsze od poprzednich i nieścigane z urzędu przez prokuratora;
- narażenie człowieka na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 160 k.k.) – skutkiem jest samo narażenie, które nie musi się zrealizować. Przykładem może być nierozpoznanie zawału mięśnia sercowego i opóźnienie leczenia w sytuacji, gdy nawet szybkie i prawidłowe działanie lekarskie dawało nikłe szanse na uratowanie życia. Jest to najczęściej

stosowany w postępowaniu karnym przeciwko lekarzom oskarżonym o popełnienie błędu lekarskiego artykuł kodeksu karnego;

- najcięższe jest dla lekarza oskarżenie o nieumyślne spowodowanie śmierci (art. 155 k.k.). Podstawą takiego oskarżenia może być np. uszkodzenie podczas zabiegu dużego naczynia i nierozpoznanie takiego powikłania czy nieprawidłowe podanie leku;
- zdarza się, że prokurator oskarża lekarza o niedzielenie pomocy lekarskiej człowiekowi w położeniu grożącym bezpośrednim niebezpieczeństwem utraty życia bądź ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 162 k.k.), co uważam za skutek niezrozumienia istoty błędu lekarskiego. Czyn przestępny spełniający warunki tego artykułu popełnić bowiem można wyłącznie z winy umyślnej, tzn. lekarz musiałby rozpoznać stan bezpośredniego zagrożenia życia i mimo tego nie podjąć żadnego

działania. Lekarz jednak popełnia błąd i nie rozpoznaje zagrożenia życia, w związku z czym nie podejmuje działania. Co znamienne – na rozprawach przeciwko lekarzom, które toczyły się z oskarżeniem lekarza z powyższego artykułu, ani lekarz, ani nawet jego obrońca nie zdawali sobie sprawy z niewłaściwej kwalifikacji karnej czynu.

Czy lekarz może ustrzec się popełnienia błędu lekarskiego? Wobec bardzo złożonego systemu zależności, w jakim pracuje, jest to trudne. Jednakże przy posiadaniu ciągle aktualizowanej wiedzy lekarskiej, predyspozycjach psychicznych, spełnianiu nałożonych prawem obowiązków i przestrzeganiu praw pacjenta z jednej strony, a stworzeniu przez państwo wymaganych przez wiedzę lekarską możliwości diagnostyczno-leczniczych z drugiej strony, lekarz mógłby w miarę bezpiecznie pod względem prawnym wykonywać swój zawód.

Adres Autorki:
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 4
50-368 Wrocław

Świadoma zgoda chorego – kiedy konieczne jest pisemne potwierdzenie?

Patient's informed consent – when written is obligatory?

JERZY BŁASZCZUK^{1, 2}, PAWEŁ SZYMAŃSKI¹, PAWEŁ LESIAK¹, MIROŚŁAW NIENARTOWICZ¹

¹ Z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Witold Knast

² Z Państwowej Wyższej Medycznej Szkoły Zawodowej w Opolu

Rektor: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Problem konieczności uzyskiwania świadomej zgody chorego na proponowane postępowanie diagnostyczne oraz lecznicze jest mimo wielu publikacji na ten temat ciągle słabo uświadamiany przez lekarzy. W naszej pracy spróbowaliśmy dokonać klasyfikacji różnych sytuacji, w których lekarz rodzinny musi uzyskać zgodę swojego pacjenta na proponowane postępowanie medyczne. Uważamy, że szczególnie ważne jest wyróżnienie sytuacji, w których konieczne jest uzyskanie zgody w formie pisemnej. Nasze rozważania mają zwrócić uwagę lekarzy rodzinnych na stale obecną w ich pracy konieczność podmiotowego traktowania powierzonego im opiece pacjenta.

Słowa kluczowe: świadoma zgoda, postępowanie medyczne, lekarz rodzinny.

Summary Importance of patient's informed consent on the proposed diagnostic as well as therapeutic procedure is still poorly recognised by many doctors. In our paper we have tried to classify different situation in which general practitioner is obliged to obtain informed consent from his patient. The most important is to realise the situation when consent must be written. Our goal was to focus general practitioner attention on constant subjective treatment of patient in care.

Key words: informed consent, medical procedure, general practitioner.

W większości przypadków chorzy zgłaszają się do lekarza dobrowolnie, z własnej i nieprzymuszonej woli, z przekonaniem, iż właśnie w danej chwili potrzebują konkretnej, fachowej, lekarskiej pomocy. Wyjątkiem są ofiary wypadków oraz osoby, u których doszło do niespodziewanego, nagłego zachorowania. W tych przypadkach trafiają najczęściej do lekarza niespodziewanie, bez wcześniejszego planowania wizyty, jednak w większości przypadków w tych sytuacjach wyrażają zgodę na diagnozę i leczenie.

Już samo dobrowolne zgłoszenie się pacjenta do lekarza należy rozpatrywać w kategoriach zawarcia swoistej umowy oraz wyrażenia zgody na leczenie. Stworzenie relacji między pacjentem a lekarzem w gabinecie lekarskim, izbie przyjęć itp. jest nie tylko wyrażeniem zgody pacjenta na leczenie, ale i zgody lekarza na podjęcie się le-

czenia. Takie stanowisko prezentuje Nesterowicz w pracy pt. *Przymus zabiegów lekarskich*, który uważa, że „już samo zgłoszenie się chorego do lekarza jest formą wyrażenia zgody na leczenie, zaś podjęcie przez lekarza czynności zawodowych (nawet w formie zebrania wywiadu) może być uważane za przystąpienie do umowy” [1].

Jeszcze kilkanaście lat temu dobrowolne zgłoszenie się pacjenta do lekarza w przychodni rejonowej spełniało idealnie, z uwagi na niewielki zakres faktycznie wykonywanych w trybie ambulatoryjnym zabiegów, kryteria tzw. zgody domniemanej. Większość potencjalnie groźnych dla życia lub zdrowia pacjenta zabiegów wykonywanych było w warunkach oddziału szpitalnego. Dziś, gdy jesteśmy świadkami gwałtownych przemian w sposobie funkcjonowania podstawowej opieki zdrowotnej, wydaje się, że zgoda taka

nie zawsze jest wystarczająca. Wynika to z faktu, że odgrywający zasadniczą rolę, w obecnym systemie podstawowej opieki zdrowotnej, lekarze rodzinni włączają w zakres swoich obowiązków coraz więcej procedur medycznych, spośród których wiele wiąże się z podwyższonym ryzykiem dla pacjenta. W tych wypadkach niezbędna jest zgoda wyrażona przez pacjenta na piśmie z odpowiednią adnotacją w dokumentacji medycznej.

Niniejsza praca ma na celu przybliżenie problematyki związanej z pobieraniem zgody na proponowane świadczenia medyczne oraz jest próbą odpowiedzi na pytanie, kiedy niezbędna jest pisemna forma zgody.

Przepisy prawa traktujące o zgodzie na czynności medyczne

Najwyższym i nadrzędnym wobec wszystkich aktów prawnych w naszym kraju jest Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej, w której podkreślone zostały m.in. wartości takie, jak wolność i nietykalność osobista. Artykuł 41 ust. 1 Konstytucji RP mówi: „Każdemu zapewnia się nietykalność osobistą i wolność osobistą. Pozbawienie lub ograniczenie wolności może nastąpić tylko na zasadach i w trybie określonych w ustawie”.

Oczywisty jest fakt, że cytowany przepis ma bardzo szeroki, „ponadlekarski” zakres. Odnosi się jednak także do interwencji lekarskich, w trakcie których jakże często dochodzi do naruszenia integralności w sferze wolności i nietykalności osobistej. Dlatego każda interwencja medyczna musi być przedmiotem zgody [2].

Przepis artykułu 5 konwencji bioetycznej stanowi: „Nie można przeprowadzić interwencji medycznej bez swobodnej i świadomej zgody osoby jej poddanej. Przed dokonaniem interwencji osoba zainteresowana otrzyma odpowiednie informacje o celu i naturze interwencji, a także jej konsekwencjach i ryzyku. Osoba zainteresowana może w każdej chwili wycofać swoją zgodę” [3].

Konieczność uzyskania zgody pacjenta na czynności medyczne narzucają także: ustawa o zawodzie lekarza, ustawa o zakładach opieki zdrowotnej oraz Kodeks Etyki Lekarskiej. W ustawie o zawodzie lekarza artykuł 32 ust. 1 brzmi: „Lekarz może przeprowadzić badanie lub udzielić innych świadczeń zdrowotnych, z zastrzeżeniem wyjątków przewidzianych w ustawie po wyrażeniu zgody przez pacjenta”.

Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej w artykule 19 ust. 1, pkt 3 zawiera zapis: „Pacjent ma prawo do wyrażenia zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych lub jej odmowy, po uzyskaniu odpowiedniej informacji”. W Kodeksie Etyki Lekarskiej w artykule 15 znajdujemy

natomiast stwierdzenie: „Postępowanie diagnostyczne, lecznicze i zapobiegawcze wymaga zgody pacjenta” [4].

Jak wynika z powyższych przepisów prawa zgoda pacjenta (lub jego pełnomocnika prawnego) jest niezbędnym warunkiem, który musi być spełniony przed przystąpieniem lekarza do czynności medycznych.

Całkiem niedawno w kodeksie karnym pojawił się nieznany dotąd polskiemu prawu przepis sformułowany w artykule 192. Paragraf pierwszy tego artykułu brzmi: „Kto wykonuje zabieg leczniczy bez zgody pacjenta, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2”. Paragraf drugi mówi natomiast, że ściganie następuje na wniosek pokrzywdzonego. Należy jednak zaznaczyć, iż za zabieg leczniczy w rozumieniu art. 192 k.k. uznać należy zarówno zabieg o charakterze terapeutycznym (a więc stanowiącym czynność leczniczą), jak i nieterapeutycznym. Jako takie rozumie się czynności podejmowane wobec pacjenta w trakcie profilaktyki, diagnozy, terapii i rehabilitacji. Zabieg ten, ze względu na stosowaną w jego trakcie technologię medyczną, łączy się z naruszeniem integralności ciała pacjenta [5].

Prof. A. Zoll w swojej pracy pt. *Odpowiedzialność karna lekarza za niepowodzenie w leczeniu* pisze, że istotnym czynnikiem decydującym o legalności zabiegu jest zgoda pacjenta, a lekarz podejmujący się przeprowadzenia zabiegu leczniczego bez zgody pacjenta atakuje jego wolność, prawo do decydowania o stanie własnej osoby i o swoim losie. Przyjmuje się, że przy zabiegach o małym stopniu ryzyka wystarczy ogólnie wyrażona zgoda na leczenie i brak sprzeciwu. Przy zabiegach niosących większe ryzyko działań nieprzewidzianych i niepożądanych zgoda musi być wyrażona każdorazowo, a ponadto fakt ten powinien być udokumentowany, co sprzeczne jest najczęściej do jej wyrażenia na piśmie. Takie stanowisko wybitnego prawnika nadaje całej sprawie szczególnego wymiaru i podkreśla wagę problemu [6].

Świadoma zgoda chorego

Świadoma czy też poinformowana zgoda (ang. *informed consent*) jest nową instytucją, szczególnie w prawie polskim. Wywodzi się ona z fundamentów nowoczesnej bioetyki, które oprócz dotychczasowych zasad nieuszkodzenia i dobroczynności nakazują także szacunek dla autonomii jednostki. W ustawie o zawodzie lekarza sprzed ponad 50 lat w bardzo zwięzły sposób były ustalone reguły dotyczące pobierania zgody pacjenta na leczenie. Dokument stosował podział wszelkich czynności leczniczych na „zwykłe”

i operacyjne (chirurgiczne) oraz mówił o konieczności uzyskania zgody pacjenta na leczenie w sposób zdecydowany tylko w przypadku czynności zabiegowych. Ustawa sama w sobie pomijała potrzebę pobierania zgody chorego na czynności nieoperacyjne. W rzeczywistości jednak obowiązek uzyskania zgody na zabiegi nieoperacyjne uzasadniano przepisami konstytucyjnymi.

W owych czasach pobierano od pacjenta albo zgodę wyraźną, albo chociaż tzw. konkludentną, czyli domniemaną, jeśli zaś chodzi o treść tej zgody, to najczęściej była to tzw. zgoda blankietowa, czyli ogólna zgoda na leczenie. W tym czasie na Zachodzie pojawił się wymóg mówiący, iż zgoda powinna być specyficzna (ang. *specific*) – odnosząca się do poszczególnych, jednoznacznie określonych czynności w postępowaniu medycznym, czyli przeciwieństwo zgody blankietowej, a ponadto jak powyżej wspomniano powinna być świadoma (poinformowana – ang. *informed*) – co narzuca obowiązek należytego poinformowania pacjenta.

Do polskiego systemu prawnego świadomą zgodę wprowadził art. 19 ust. 1 pkt 3 ustawy o zakładach opieki zdrowotnej mówiący, że pacjent ma prawo do „*wyrażenia zgody na udzielanie określonych świadczeń zdrowotnych lub ich odmowy po uzyskaniu odpowiedniej informacji*”. Zasadnicze znaczenie mają użyte w tym przepisie wyrażenia: zgoda na określone świadczenia oraz odpowiednia informacja [7]. Formalnie wykluczyły one możliwość pobierania zgody blankietowej, która w związku z powyższym w obecnym stanie prawnym jest po prostu nieskuteczna.

Również ustawa o zawodzie lekarza (art. 31, ust. 1) mówi, że „*lekarz ma obowiązek udzielać pacjentowi lub jego ustawowemu przedstawicielowi przystępnej informacji o jego stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych, leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu*” [8].

Ze względu na podmiot uprawniony do wyrażania zgody w dzisiejszym stanie prawnym można wyróżnić zgodę własną, zastępczą oraz zgodę równoległą.

1. Zgoda własna – udzielana jest przez samego zainteresowanego pacjenta.
2. Zgoda zastępcza – udzielana jest przez osobę inną niż zainteresowany. Może ona być wyrażona przez:
 - przedstawiciela małoletniego, który nie ukończył 16 lat,
 - przedstawiciela ustawowego osoby niezdolnej do świadomego wyrażania tej zgody,
 - sąd opiekuńczy, który wyraża zgodę za osobę niezdolną do świadomego wyraża-

nia zgody lub za osobę, która nie ma przedstawiciela ustawowego, albo kontakt z nim jest w danej chwili niemożliwy. Także w przypadkach braku zgody jednego lub obu podmiotów upoważnionych do wyrażania tzw. zgody równoległej,

- opiekuna faktycznego (na podstawie tej zgody można przeprowadzić jedynie badanie pacjenta).

3. Zgoda równoległa – do jej skuteczności potrzeba dwu lub jednego podmiotów. Zgodę równoległą pobiera się w przypadkach, gdy:
 - pacjent jest małoletni, ale ukończył 16 lat,
 - pacjent jest całkowicie ubezwłasnowolniony, ale jest zdolny z rozeznanem wypowiedzieć się w sprawie udzielenia świadczenia zdrowotnego.

W tym momencie należy także nadmienić, iż kompetencji do wyrażania zgody na wykonanie czynności medycznych zgodnie z ustawą o zawodzie lekarza nabywa się z chwilą uzyskania pełnej zdolności do czynności prawnych, tj. z ukończeniem 18 r.ż. W przypadku pacjentów małoletnich, którzy nie ukończyli 16 r.ż., do legalnego wykonania diagnostyki i leczenia wymagana jest zgoda samego małoletniego oraz jego ustawowego przedstawiciela. W razie wyrażenia sprzeciwu przez jeden z ww. podmiotów konieczne jest skierowanie sprawy do sądu i orzeczenie sądu opiekuńczego. Podobne rozwiązania odnoszą się do osób ubezwłasnowolnionych.

Jak wspomniano już wcześniej, jednym z warunków uzyskania świadomej zgody pacjenta jest jego odpowiednie poinformowanie. Obowiązek informowania dotyczy każdego pacjenta, który jest w stanie informację zrozumieć, niezależnie od jego zdolności do wyrażenia zgody. Obowiązuje więc zasada, że każdy ma prawo wiedzieć, co się dzieje z jego osobą. Art. 31 ust. 5 ustawy o zawodzie lekarza narzuca obowiązek informowania także pacjentów małoletnich, którzy ukończyli 16 lat, a ponadto ust. 7 nakazuje, chociaż w ograniczonym zakresie, informować także pacjentów, którzy nie ukończyli 16 r.ż. Art. 35 ust. 6 pozwala zaniechać informowania jedynie pacjentów nieprzytomnych oraz takich, którzy są niezdolni do zrozumienia informacji, co odnosi się zarówno do małoletnich, jak i dorosłych.

Przekaz powinien zawierać informacje o stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych, leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu.

Każdy pacjent ma prawo do zrzeczenia się prawa do informacji, ale jego wola musi być w takiej sytuacji wyrażona w sposób wyraźny i stanowczy, ukazujący jego zdecydowanie. Zrzeczenie się prawa do informacji nie oznacza zrzecze-

nia się prawa do wyrażania zgody na leczenie. Powyższe stanowisko pacjenta pociąga za sobą konsekwencje takie, że zgoda wyrażona na czynności medyczne nabiera charakteru zgody blankietowej.

Forma zgody

W prawie medycznym funkcjonują obecnie dwie formy zgody: zwykła i pisemna:

- 1. Forma zwykła** – ma miejsce wtedy, gdy zgoda zostaje wyrażona ustnie lub nawet poprzez takie zachowanie osoby uprawnionej do wyrażenia zgody własnej lub zastępczej, które w sposób nie budzący wątpliwości wskazuje na wolę poddania się proponowanym przez lekarza czynnościom medycznym (art. 32 ust. 7 ustawy o zawodzie lekarza). Jeżeli tylko ustawa nie żąda uzyskania zgody szczególnej, to ta forma zgody jest zawsze wystarczająca i skuteczna. Zgoda w formie zwykłej może więc być wyrażona ustnie lub w sposób dorozumiany, czyli konkludentny. Zgoda dorozumiana jest jak najbardziej prawdziwa i pokrywa się z treścią woli pacjenta, a jej ujawnienie dokonuje się bez użycia słów. Przed wyrażeniem zgody ustnie, czy tym bardziej w sposób dorozumiany, pacjent musi zostać dokładnie i sumiennie poinformowany na temat proponowanych czynności medycznych. W przypadku zaistnienia jakichkolwiek wątpliwości dotyczących zachowania pacjenta, lekarz powinien, zadając pytania, upewnić się, co do treści decyzji pacjenta.
- 2. Forma pisemna** – wymagana jest do wykonania zabiegu operacyjnego albo do zastosowania takiej metody leczenia lub diagnostyki, która stwarza podwyższone ryzyko dla pacjenta (art. 34 ustawy o zawodzie lekarza). Formę tę stosuje się zarówno dla zgody własnej, zastępczej i równoległej. Zgoda taka jest wymagana także w przypadku niektórych interwencji medycznych, które nie mają charakteru leczniczego, np. dawstwo tkanek lub narządów *ex vivo* do przeszczepów, udział w eksperymencie medycznym. Aby zgoda z prawnego punktu widzenia nie była wadliwa, musi charakteryzować się dwiema bardzo ważnymi cechami:
 - musi być pozytywnie udzielona, gdyż sam brak sprzeciwu nie jest zgodą,
 - musi być uprzednia, tzn. uzyskana przed przystąpieniem do określonej czynności. Zgoda uzyskana po wykonaniu czynności medycznej, czyli tzw. zgoda „następcza”, nie jest zgodą, a jedynie przyjęciem do wiadomości i zaakceptowaniem czegoś, co zdarzyło się w przeszłości.

Ponadto informacja poprzedzająca wyrażenie woli pacjenta w odniesieniu do przeprowadzenia określonych działań lekarskich powinna być:

- przystępna – swoją formą powinna być dostosowana do intelektualnych możliwości percepcyjnych pacjenta,
- wszechstronna – musi obejmować swą treścią wszelkie aspekty sprawy w sposób kompleksowy,
- rzetelna – lekarz powinien poinformować pacjenta o wszelkich sprawach związanych z diagnostyką i leczeniem konkretnej choroby w sposób zbiektywizowany, w oparciu o przeciętne doświadczenie medyczne. Kategorycznie zabronione jest manipulowanie pacjentem,
- adekwatnie szczegółowa – nie trzeba przekazywać pacjentowi szczegółów technicznych zabiegów czy innych procedur medycznych, wystarczy natomiast informacje, co do samej istoty postępowania, konsekwencji, rokowania oraz innych możliwości leczenia.

Zakres i liczba procedur medycznych pozostających w kompetencjach lekarzy rodzinnych są imponujące. Oprócz stosunkowo nieskomplikowanych i bezpiecznych czynności, wykonywane są zabiegi o średnim stopniu ryzyka, czy wręcz działanie typowo inwazyjne związane z wysokim ryzykiem. W związku z czym proponujemy podział ww. zabiegów na trzy grupy:

1. zabiegi o niskim lub znikomym stopniu ryzyka – anamneza, auskultacja, badanie palpacyjne, oftalmoskopowe, ultrasonografia, elektrokardiografia, neurologiczne, otoskopowe itp. – dla wykonania których wystarczająca w zupełności jest zgoda konkludentna,
2. zabiegi o średnim stopniu ryzyka – iniekcje dożylnne, dożylnne przetaczanie płynów, zgębnikowanie żołądka i dwunastnicy, płukanie żołądka, cewnikowanie pęcherza moczowego, znieczulenie miejscowe, opracowanie małych ran chirurgicznych – dla wykonania których wydaje się konieczna zgoda blankietowa, wyrażona pisemnie jednorazowo i ewentualnie każdorazowo potwierdzana ustnie,
3. zabiegi o dość wysokim stopniu ryzyka – gastroscopia, rektoscopia, sigmoidoscopia, włącznie z pobieraniem wycinków, nakłucie jamy stawowej, zabiegi z zakresu chirurgii kosmetycznej itp. – dla wykonania których niezbędna jest każdorazowo wyrażona zgoda pacjenta w formie pisemnej.

Nie trzeba oczywiście dodawać, iż wszystkie ww. rodzaje pobieranej przez lekarza rodzinnego zgody muszą spełniać kryteria zgody skutecznej i świadomej.

Zaprezentowane powyżej stanowisko jest jedynie próbą stworzenia pewnych standardów oraz odpowiedzi na postawione na początku py-

tanie. Jest też propozycją podziału świadczeń medycznych ze względu na stopień ryzyka, co pociąga za sobą konieczność uzyskania zgody pacjenta w różnej, określonej formie. Takie postępowanie pozostaje w zgodzie z przepisami prawa i jest szczególnie uzasadnione w czasach, kiedy coraz częściej wszyscy spotykamy się z postawami roszczeniowymi ze strony pacjentów.

Stanowisko powstało na podstawie własnych doświadczeń w pracy zawodowej lekarzy oraz własnych przemyśleń.

Autorzy chętnie poddadzą je dyskusji, aby w najbliższym czasie można było stworzyć ogólnie przyjęte standardy postępowania w odniesieniu do pobierania zgody pacjenta na świadczenia medyczne.

Piśmiennictwo

1. Nesterowicz M. Przymus zabiegów lekarskich. *Pol Tyg Lek* 1983; 38: 1045.
2. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej (Dz.U. 1997, nr 78, poz. 483).
3. Europejska Konwencja Bioetyczna Rady Europy z dnia 4 kwietnia 1997 r.
4. Kodeks Etyki Lekarskiej z dnia 2 stycznia 2004 r.
5. Ustawa Kodeks karny (Dz.U. 1997, nr 128, poz. 840).
6. Zoll A. *Odpowiedzialność karna lekarza za niepowodzenie w leczeniu*. Warszawa; 1988.
7. Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej (Dz.U. 1991, nr 91, poz. 408).
8. Ustawa o zawodzie lekarza. Tekst pierwotny: Dz.U. 1997, nr 28, poz. 152, tekst jednolity: Dz.U. 2002, nr 21, poz. 204.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego AM
ul. Traugutta 57/59
50-417 Wrocław

Etyczne usprawiedliwienie racjonowania świadczeń zdrowotnych

Ethical justification of health care rationing

KAZIMIERZ SZEWCZYK

Z Zakładu Etyki i Filozofii Medycyny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Kazimierz Szewczyk

Streszczenie W artykule uzasadniam tezę o strukturalnym rozdziewie między popytem i podażą opieki zdrowotnej. Jego przyczyną jest etyczny charakter medycyny. Zmniejszanie luki popytowo-podażowej wymaga racjonowania opieki zdrowotnej. Najefektywniejsze sposoby racjonowania wymagają ekonomicznej oceny procedur. Etycznego usprawiedliwienia rachunku ekonomicznego w opiece zdrowotnej dostarcza sprawiedliwość zakorzeniona w trosce o pacjentów w ich zdrowiu, chorobie i umieraniu.

Słowa kluczowe: etyka, racjonowanie opieki zdrowotnej, współpłacenie.

Summary In the paper I argue that in health care there is a structural gap between the demand and the supply. The reason for that is the ethical character of medicine. Health care rationing is considered essential for lessening this gap. If health care rationing is really to be effective, however, economical assessment of medical procedures must be prepared. The economical approach in health care is ethically justified by the value of justice grounded in care of a patient in his/her health, illness and dying.

Key words: ethics, health care rationing, co-payment.

Zdrowie i polityka

Coraz większe uzasadnienie empiryczne zyskuje przekonanie, że na stan zdrowia jednostek i całych społeczeństw decydujący wpływ mają społeczne, polityczne i ekonomiczne warunki ich życia (Daniels N, Kennedy B, 2000). Wśród czynników socjalnych na plan pierwszy wysuwają się takie dobra, jak: powszechna edukacja, zdrowe środowisko pracy czy równość płci. Ważny jest także szacunek dla samego siebie. Z determinant politycznych należy wymienić podstawowe wolności, między innymi prawo do zrzeszania się, swobody wypowiedzi i realnej równości szans w dostępie do pracy, stanowisk i urzędów. Najsilniej jednak na zdrowie oddziałuje ekonomiczne otoczenie jednostek i grup społecznych.

Truizmem jest stwierdzenie, że biedzie nieodłącznie towarzyszy choroba. Ubóstwo negatywnie wpływa na zdrowie w sposób bezpośredni i pośredni – poprzez czynniki socjalne i polityczne. Biedni mają utrudniony dostęp do opieki zdrowotnej i zazwyczaj są grupą mniej korzysta-

jącą z dobrodziejstw wykształcenia oraz prerogatyw politycznych, z równością szans na czele. Również szacunek dla samego siebie w enklawach nędzy jest niższy niż wśród zamożnych członków społeczeństwa. Pogorszenie zdrowia powodowane biedą pogłębia upośledzenie społeczno-polityczne. Między ubóstwem i chorobą zawiązuje się niezwykle trudny do przerwania obwód dodatniego sprzężenia zwrotnego.

Wiele danych wskazuje, że relacje między polityką i zdrowiem mają dodatkowy aspekt rzadko dotychczas analizowany przez organizatorów opieki zdrowotnej (Wilkinson RG, 1996). Kraje o znacznych dysproporcjach ekonomicznych są także obszarami większych nierówności zdrowotnych. Nierówności ekonomiczne wytwarzają coś w rodzaju „gradientu zdrowotnego”: w krajach nimi dotkniętych wszystkie klasy mają relatywnie gorsze zdrowie i krótsze życie w porównaniu z odpowiadającymi im grupami w mniej ekonomicznie i socjalnie zróżnicowanych społeczeństwach. Dysproporcje w rozdziale zasobów ekonomicznych, a także dóbr socjalnych i politycz-

nych, są niekorzystne dla naszego zdrowia. Stąd wniosek, że stan zdrowia obywateli przede wszystkim zależy od jakości polityki prowadzonej przez władze. Według znanej metafory, medycyna jest jedynie ambulansem czekającym u stóp urwiska, nad którego krawędź wiedzie pacjentów ich socjalna biografia. Każdy z nas lwią część odpowiedzialności za tę biografię bierze rękami wybieranych przez siebie polityków.

Naczelną normą moralną polityki powinna być zasada sprawiedliwości. Dopuszcza ona tylko takie nierówności społeczne, których skutki są korzystne dla wszystkich, przede wszystkim zaś dla grup najbardziej ekonomicznie upośledzonych (Rawls J, 1994). Stosując tę zasadę politycy i organizatorzy opieki zdrowotnej muszą wziąć pod uwagę, że dobra sfery socjalnej, politycznej i ekonomicznej są wymienne. Eliminacja dysproporcji w dostępie do opieki zdrowotnej może na przykład od pewnego momentu powiększać nierówności edukacyjne. Wymieniając wykształcenie na zdrowie, uruchomimy ciąg zdarzeń prowadzący do obniżenia poziomu zdrowia społeczeństwa, w tym szczególnie warstw najmniej uposażonych. Wyrównywanie tak powstałych niesprawiedliwych różnic wymagać będzie coraz większych nakładów finansowych na opiekę zdrowotną, kosztem pozostałych sfer, aż do ewentualnego załamania się równowagi budżetowej państwa.

Medycyna jako działalność etyczna

Pomimo realnej groźby wywołania zasygnalizowanych procesów, demokratyczne społeczeństwa Zachodu skłonne są przeznaczać na opiekę zdrowotną o wiele więcej pieniędzy niż na inne dziedziny aktywności państwa. Co więcej, w obrębie systemu zdrowotnego na największe zasilanie finansowe liczyć może medycyna naprawcza, na mniejsze profilaktyka, na najmniejsze natomiast działania objęte programami zdrowia publicznego. Moim zdaniem, głównym powodem finansowego uprzywilejowania opieki zdrowotnej i medycyny naprawczej w szczególności jest uznanie tej dziedziny ludzkiej aktywności za przedsięwzięcie *sensu stricto* etyczne (Szewczyk K, 2001).

Filozof francuski Paul Ricoeur utrzymuje, że do świata etycznego wkroczyliśmy u zarania dziejów ze strachu przed karaniem chorobą i śmiercią naruszeniem nakazów i zakazów płynących ze sfery *sacrum* (Ricoeur P, 1986). Królestwo etyczności jest więc obszarem archaicznej trwogi przed zemstą bogów. Nieco później dołącza się do niej lęk przed niedostatkiem miłości. Ma on dwie formy: a) poczucia, że nie dość się kocha Boga (i bliźnich) oraz b) obawy, że nie

dość się jest kochanym przez Boga (i bliźnich). Podstawowa funkcja etyki sprowadza się do budzenia obu rodzajów lęku i ustawicznego ponawiania nadziei na ich ostateczne usunięcie, poprzedzone eliminacją bólu, cierpienia, choroby i śmierci.

Opieka zdrowotna na co dzień, mająca do czynienia z tymi zjawiskami egzystencjalnymi, wchodzi, rzecz można, „od archaicznej strony” w królestwo etyczności. Osiągnięcia technologiczne medycyny naprawczej uruchamiają wciąż nowe pokłady nadziei na definitywne zwalczanie chorób, co ma nam zapewnić technologiczną nieumieralność. W świecie bez chorób i śmierci zniknie też, jak sądzimy, trwoga przed nimi. Natomiast oświata zdrowotna i profilaktyka, apelująca przede wszystkim do lęków tanatycznych, ustawicznie podsyca tę trwogę. Lawinowo rosnące nakłady na medycynę są w dużej części ceną płaconą za obietnicę nieumieralności. Skutecznie podbija ją strach przed śmiercią jako karą za naruszenie – już nie boskich, lecz formułowanych przez medycynę – nakazów i zakazów zdrowotno-profilaktycznych.

Lęk przed niedostatkiem miłości stanowi kolejny, niebagatelny czynnik wzrostu kosztów uprawiania medycyny. Często pojawiająca się w chorobie podejrzliwość, że nie dość się jest kochanym przez bliźnich sprzyja postawom roszczeniowym. Socjalizm, w którym opieka zdrowotna była „za darmo”, pospołu z omawianą formą lęku sprawia, że w Polsce postawy te są silnie zaznaczone. Echo tęsknoty za darmową służbą zdrowia wyraźnie słychać w poglądzie 60% polskich respondentów, przekonanych, że obciążenia podatkowe powinny być zmniejszone, nawet jeśli oznacza to redukcję wydatków na cele opiekuńcze (Kornai J, Eggleston K, 2001).

Podejrzenie o brak dostatecznej miłości ze strony bliźnich daje dogodne usprawiedliwienie dla egoizmu terapeutycznego – przekonania, że zagrożenie śmiercią nakłada na innych moralny obowiązek ratowania chorego bez względu na finansowe koszty podejmowanych działań. Jednocześnie poczucie, że nie dość się kocha bliźnich jest bodaj najważniejszą przyczyną wymuszania daremnej terapii przez bliskich pacjenta. Lekarze bojąc się oskarżeń o zaniechanie czy wręcz eutanazję, zazwyczaj bez oporów ulegają tej presji i podejmują częstokroć drogie leczenie, którego jedynym efektem jest przedłużanie umierania i wzrost cierpień ich podopiecznych.

Obie postaci lęku przed niedostatkiem miłości łączą się z archaiczną trwogą przed śmiercią jako karą i prowadzą do pojawienia się syndromu „zasypanego górnika”. Nazwa ta opisuje społeczne nastawienie, zgodnie z którym współczuciem można obdarzać jedynie konkretne, dające się zidentyfikować jednostki, o których zagrożone

życie, podobnie jak o życie zasypanego górnika, należy walczyć, nawet gdy pacjent nie ma już szans na przeżycie. Omawiany syndrom prowadzi do zdominowania opieki zdrowotnej przez medycynę naprawczą skupioną na identyfikowalnych pacjentach. Zjawisko to ma ujemne finansowe konsekwencje. Wzmacnia też społeczną negację ludzkiej skończoności. Identycznie jak w archaicznym czasie rozwoju ludzkości, skłonni jesteśmy sądzić, że każda śmierć jest spowodowana jakimś naszym zaniedbaniem, a życie nie ma naturalnego kresu.

Warunki racjonowania opieki zdrowotnej

Opieka zdrowotna w krajach Zachodu uprawiana jest w sytuacji ograniczonego niedoboru środków finansowych. Stwierdzenie to odnosi się zarówno do bogatych Stanów Zjednoczonych, jak i do względnie biednej Polski. Z jego przyjęcia wynika, że planiści społeczni muszą opanować trudną sztukę równoważenia popytu na usługi zdrowotne z ich zawsze ograniczoną podażą. Etyczność medycyny jest – jak próbowałem pokazać – głównym czynnikiem narastającego rozbieżności między zapotrzebowaniem na opiekę zdrowotną a możliwościami jej zaspokojenia. Należy ona do czynników strukturalnych opieki zdrowotnej. Nie można jej usunąć, nie likwidując zarazem medycyny. Stąd wniosek, że również luki popytowo-podażowej w systemie opieki nie można całkowicie zasypać bez utraty etycznego charakteru medycyny.

Zachowująca etyczność i zarazem skuteczna reforma tej sfery działalności człowieka powinna zaczynać się od zmian w systemie wartości kulturowanych przez służbę zdrowia. Ich początkiem powinna być zamiana głównego celu medycyny z napędzanej lękami walki ze skończonością na troskę o pacjenta w jego zdrowiu, chorobie, umieraniu i śmierci.

W sytuacji ustawicznego i nieredukowalnego niedoboru środków także troska musi mieć swoje granice. Może nią być zakorzeniona w trosce sprawiedliwość. Po jej włączeniu w system etyczny medycyny, sprawiedliwość staje się trudniejszą troską. Zbyt kosztowne leczenie jednego pacjenta należy uznać za objaw beztroski w stosunku do pozostałych chorych. Planista organizujący opiekę zdrowotną, podobnie jak lekarz ordynujący leczenie przy łóżku pacjenta, musi brać pod uwagę potrzeby zdrowotne wielu nieznanymi ludźmi. Inaczej mówiąc, wszyscy powinniśmy rozwinąć w sobie umiejętność statystycznego współczucia. Jest ono pełnym i właściwym wyrazem solidarności społecznej w prowadzonej przez nas grze ze skończonością. Nie ma dobrych moralnych racji

dla przedkładania cierpienia niewielu aktualnie doznających go jednostek, nad taki sam los wielu anonimowych ludzi (Williams A, 2001). W medycynie troski ograniczanej sprawiedliwością ratowanie każdego umierającego pacjenta równie heroicznie jak zasypanego górnika jest działaniem zasługującym na moralną dezaprobatę.

Przedstawiona koncepcja etyczna wyznacza opiece zdrowotnej obszar działalności porównywalny do balonu napełnianego troską i ograniczanego sprawiedliwością, niczym elastyczną powłoką. Jej sprężystość obrazuje względną ruchomość granicy sprawiedliwości. Obszar troski będzie się powiększał lub zmniejszał zależnie od wielkości sum przeznaczanych na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych. Sprawiedliwość otwiera służbę zdrowia na decyzje ekonomiczne oraz na uwarunkowania polityczne, społeczne i kulturowe mające wpływ na te decyzje.

Przed tak zdefiniowanym systemem opieki zdrowotnej stoi trudne zadanie wprowadzenia ograniczeń zakresu świadczonych usług, zazwyczaj nazywane ich racjonowaniem. Ma ono zasadnicze znaczenie dla powodzenia podejmowanych prób reformy służby zdrowia. Z dokonanych analiz wynika, że do najważniejszych determinant udanego wdrożenia racjonowania w system opieki zdrowotnej należą:

- 1) Odrzucenie dominującej obecnie w medycynie etyki walki na rzecz etyki troski ograniczanej sprawiedliwością. Podstawowa trudność wdrożenia tego warunku wiąże się z drugą determinantą reformy, jaką jest:
- 2) Społeczna akceptacja śmierci i pewnego nieredukowalnego poziomu cierpienia związanego z ludzkim życiem (Szewczyk K, 2002). Wypełnienie tego warunku bardzo utrudniają nasilone współcześnie lęki związane z etycznością medycyny. Dodatkowe i bardzo mocne zapory stawia dominująca forma oświaty zdrowotnej, apelująca przede wszystkim do archaicznej trwogi przed śmiercią i chorobą.
- 3) Wprowadzenie rachunku ekonomicznego do opieki zdrowotnej. Są trzy zasadnicze przeszkody utrudniające wdrożenie tego mechanizmu. Pierwsza wynika z ciągłego deficytu empirycznych danych dotyczących klinicznej efektywności danej usługi w stosunku do kosztów jej stosowania. Druga trudność ma charakter polityczny – w demokracjach politycy, chcąc zwiększyć popularność wśród (starzejących się) wyborców, skłonni są powiększać koszyk bezpłatnych usług, nie licząc się z finansową wydolnością systemu. Trzecią przeszkodę tworzy determinant psychologiczny, kierująca nasze współczucie ku indywidualnym pacjentom, możliwym do bezpośredniej identyfikacji. Bez próby jej zburzenia nie będzie udanej reformy opieki zdrowotnej. Stąd

kolejnym warunkiem powodzenia tego przedsięwzięcia jest:

- 4) Społeczne uznanie moralnego znaczenia statystycznego współczucia w podejmowaniu decyzji bezpośrednio terapeutycznych i dotyczących racjonowania usług zdrowotnych.

Etyczne usprawiedliwienie racjonowania

Limity w opiece zdrowotnej obejmują racjonowanie ekonomiczne opierające się na różnych metodach ekonomicznej oceny procedur i istotnie różniące się od niego racjonowanie nieekonomiczne. W racjonowaniu nieekonomicznym najważniejsze są dwie formy: 1) ograniczenia bezpośrednio motywowane troską o pacjenta i 2) mające na celu zdrowie publiczne jako dobro wspólne.

Troska o chorego jest moralnym nakazem dla niepodejmowania lub przerwania leczenia uznanego przez lekarza za daremne, tj. takiego, którego skutki zaczynają przysparzać cierpienia nieproporcjonalnego w relacji do uzyskiwanych korzyści medycznych. Skrajnym przypadkiem daremnej procedury jest świadczenie niedające efektu terapeutycznego bądź diagnostycznego. Działania wynikające z syndromu zasypanego górnika i zaliczane do heroicznej terapii mieszczą się w tej formie racjonowania. Rachunku cierpienia z uzyskiwanym skutkiem medycznym może dokonywać również pacjent. Gdy wypadnie niekorzystnie, mówimy o tzw. leczeniu nieproporcjonalnym, z którego godziwie jest zrezygnować.

Dbłość o dobro wspólne nakazuje lekarzowi, w pewnych okolicznościach, zaniechać stosowania procedur sprzecznych z tą wartością. Dobrym przykładem jest wstrzymanie się od podania silnego szerokowidmowego antybiotyku w infekcji bakteryjnej, motywowane zmniejszeniem prawdopodobieństwa pojawienia się lekoopornych szczepów bakterii. Omawiane ograniczenia mają oczywiście swój wymiar finansowy, który należy brać pod uwagę. Jednak schodzi on na dalszy plan w porównaniu z wiodącym motywem decyzji medycznej, jakim jest bezpośrednia troska o pacjenta, bądź dbłość o dobro wspólne.

Racjonowanie ekonomiczne jest lepszym sposobem zmniejszania luki popytowo-podażowej. Stanowi ono rezultat pogodzenia się z zawsze ograniczonym zasobem środków, jakie mamy do dyspozycji w tym życiu. Jednakże dla wielu ludzi jest ono moralnie nagannym mechanizmem oszczędzania w opiece zdrowotnej. Jest to, jak próbowałem pokazać, błędny pogląd. Racjonowanie ekonomiczne uzyskuje bowiem sankcję etyczną w sprawiedliwości zakorzenionej w trosce. Przypomnę, że wartość ta jest trudniejszą tro-

ską o podopiecznego nakazującą uwzględnić obecność innych potencjalnych pacjentów. Wobec konfliktowych roszczeń jednostek w warunkach umiarkowanego niedostatku środków, wygodnym narzędziem racjonowania (sitem selekcyjnym) usług zdrowotnych są różne sposoby ekonomicznego rachunku biorące pod uwagę kryterium koszt–efekt. Podkreślmy wyraźnie: wiodącym motywem racjonowania ekonomicznego jest sprawiedliwość zakorzeniona w trosce. Natomiast rachunek ekonomiczny stanowi tylko i wyłącznie środek urzeczywistniania tej wartości: procedura spełniająca wymóg trudniejszej troski musi przynosić sprawdzone efekty zdrowotne za możliwe do przyjęcia w danym kraju koszty finansowe.

Z etyką troski ograniczanej sprawiedliwością pozostają w zgodzie mechanizmy racjonowania ekonomicznego zaproponowane w opracowaniu powołanego przez Ministra Zdrowia Zespołu ds. Rozwiązań Systemowych w Ochronie Zdrowia (2004). Jego autorzy proponują, aby linię oddzielającą usługi gwarantowane od świadczeń rekomendowanych tworzyła granica ekonomiczna. Podstawowym narzędziem selekcji świadczeń tego koszyka jest, zdaniem członków Zespołu, kryterium efektywności kosztowej. Powinny znaleźć się w nim jedynie procedury dające „dostatecznie dużą korzyść zdrowotną za akceptowaną wielkość nakładu”. W skali społecznej efekt zdrowotny mierzy się „uzyskanymi latami życia w stanie zadowolającej sprawności”, w planie indywidualnym – potwierdzoną w badaniach skutecznością diagnostyczną bądź terapeutyczną (kliniczną).

W obszarze świadczeń rekomendowanych znalazłyby się procedury o „potwierdzonej skuteczności”, na które jednakże „system publiczny w obecnej sytuacji finansowej nie może sobie pozwolić”. Ta grupa usług obejmuje więc świadczenia dające dostatecznie dużą korzyść zdrowotną, kosztowo jednakże nie dość efektywne. O umieszczeniu korzystnych, lecz zbyt drogich procedur w grupie usług polecanych, a nie gwarantowanych, decyduje rachunek ekonomiczny.

Autorzy omawianego dokumentu postulują, aby świadczenia rekomendowane pokrywane były „w zasadzie” całkowicie ze środków publicznych. Natomiast usługi rekomendowane byłyby częściowo opłacane przez pacjentów. W odniesieniu do pierwszej grupy procedur obowiązywałyby zasady solidarności społecznej i równego dostępu podmiotów, prowadzące do sprawiedliwej dystrybucji troski. Normy te nie mają zastosowania do rozdziału usług rekomendowanych i są zastąpione regułą współpłacenia bezpośredniego z kieszeni pacjentów lub/i z prywatnych ubezpieczeń. Ta druga forma uczestnictwa w kosztach procedur jest preferowana przez członków Zespołu.

Etyczna problematyczność współpłacenia

Z punktu widzenia etyki ograniczonej sprawiedliwością współpłacenie jest moralnie dyskusyjną metodą łagodzenia rozdziewu między popytem a podażą opieki zdrowotnej; być może jest również mniej wydajnym sposobem zmniejszania luki popytowo-podażowej w porównaniu z powszechnymi, przymusowymi opłatami. Jego moralna problematyczność wynika z trzech powodów. Po pierwsze dlatego, że czyni wyjątki od zasady solidarności dla świadczeń korzystnych medycznie. Dane empiryczne sugerują, że rynek prywatnych ubezpieczeń sprzyja postawom egoistycznym i roszczeniowym (Hurley J, 2001), wzmacniając negatywne cechy strukturalne medycyny jako przedsięwzięcia etycznego. Po drugie, uczestnictwo w kosztach takich usług grozi całkiem realnym niebezpieczeństwem nierównej dystrybucji troski upośledzającej i tak już najbardziej pokrzywdzonych przez los. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że wprowadzenie współpłacenia nasili nierówności niesprawiedliwe, a więc te, które nie są korzystne dla wszystkich grup społecznych. Może okazać się, że najubożsi, tworzący zarazem grupą o najniższej zdrowotności, zmuszeni będą relatywnie więcej (współ)płacić za usługi niż bogatsi, statystycznie bardziej zdrowi. Po trzecie, rynek prywatnych ubezpieczeń, przede wszystkim z powodu moralnego hazardu, jest alokacyjnie mniej wydajny od całkowicie publicznego.

Autorzy *Strategii zmian* dostrzegają to niebezpieczeństwo związane z ubezpieczeniami dobrowolnymi. Sygnalizują także niepokojącą możliwość drenażu zasobów publicznych przez konkurujących z nimi i z sobą prywatnych ubezpieczycieli. Jednakże mimo tych zagrożeń współubezpieczane świadczenia rekomendowane są, według nich, optymalną strategią finansowania opieki zdrowotnej. Wiare w poprawiające finanse tego sektora współpłacenie dzielają także lekarze i liderzy ich zawodowych stowarzyszeń. Oprócz bogatszych i zdrowszych pacjentów są oni drugą grupą, zdaniem Roberta Evansa i współpracowników, najwięcej korzystającą z wprowadzenia dopłat i dobrowolnych ubezpieczeń (Evans RG, Barer ML, 1993).

Kilka powodów składa się na akceptację przez medyków współfinansowania usług. Współpłacenie zasilające system w pieniądze, zwykle w sposób bezpośredni przekłada się na wzrost strumienia gotówki płynącego do kieszeni lekarzy. Przyczyniając się do wzbogacenia zakresu świadczeń, pobudza aktywność systemu i w ten, bardziej pośredni, sposób również wpływa dodatnio na zarobki medyków. Współpłacenie może uruchomić korzystny dla finansów lekarzy proces

zmiany społecznego przekroju pacjentów z najczęściej i najdłużej przebywających w szpitalach ludzi starych i ubogich na bogatszych, zdrowszych i wysoko doubezpieczonych.

W naszym kraju Konstanty Radziwiłł, prezes Naczelnej Rady Lekarskiej, proponuje wprowadzenie: 1) współpłacenia pacjentów za usługi, 2) odpłatności za koszty niebędące procedurami medycznymi, np. koszty hotelowe, żywienia czy transportu; z tej formy finansowania powinno pochodzić 20–25% przychodów w sferze opieki zdrowotnej, 3) ubezpieczeń prywatnych za świadczenia ponadstandardowe (Radziwiłł K, 2004). Wbrew opinii K. Radziwiłła, co najmniej względy moralne przemawiają za jednostopniową organizacją systemu zdrowotnego. Są też poważne racje ekonomiczne ukazujące zalety takiej struktury systemu. Według cytowanego już Evansa, zainstalowanie w systemie mechanizmu współpłacenia i prywatnych ubezpieczeń nie prowadzi do kontroli kosztów, z nadzieją na ich redukcję, lecz do wzrostu wydatków na opiekę.

W jednostopniowym systemie powszechnie dostępne procedury gwarantowane powinny być uzupełnione świadczeniami bezpiecznymi medycznie, lecz niemającymi większego udziału w zaspokajaniu potrzeb zdrowotnych. W terminologii *Strategii zmian* są to tzw. świadczenia uzupełniające. Ich finansowanie należy pozostawić całkowicie w gestii prywatnych inwestorów, producentów i konsumentów. Procedury uzupełniające w dużej części zakwalifikować można do medycznych dóbr luksusowych. Oprócz zwiększania subiektywnego poczucia zdrowotnego bezpieczeństwa ich główną funkcją jest społeczna nobilitacja konsumentów.

Jednostopniowy system typu kanadyjskiego jest krytykowany za niedoceniać, ważnej w naszej kulturze etycznej, zasady poszanowania autonomii pacjentów i nadmierne zawężanie możliwości decydowania jednostek o wyborze sposobów leczenia. Jest to zarzut godny uwagi. Myślę jednak, że w ustawicznej i niemającej końca grze, jaką toczy z chorobami, cierpieniem i śmiercią, musi obowiązywać nas bezwzględna reguła solidarności i sprawiedliwej dystrybucji troski. Dlatego obszar usług zdrowotnych powinien być urządzony jednostopniowo (z ewentualnymi odpłatnymi świadczeniami uzupełniającymi). W Polsce budowanie takiego systemu może ułatwić większa niż w innych krajach Europy wschodniej skłonność do wyboru wartości kolektywistycznych (Kornai J, Eggleston K, 2002).

Podsumowanie

Luka popytowo-podażowa w opiece zdrowotnej wynika przede wszystkim ze struktury

medycyny jako działalności etycznej podejmującej pełną łękę i niemającą końca grę ze śmiercią, chorobą i cierpieniem. Luki tej nie da się usunąć, nie likwidując zarazem medycyny jako działalności etycznej. Można natomiast i trzeba podjąć trud jej zmniejszenia. Pojawia się nieunikniona, jak sądzę, konieczność racjonowania opieki medycznej, łącznie z najbardziej efektywnym racjonowaniem ekonomicznym. Konieczności tej moralną sankcję nadaje sprawiedliwość zakorzeniona w trosce. Rachunek ekonomiczny jest niezbędnym narzędziem sprawowania trudniejszej troski uwzględniającej ogół potrzebujących opieki. Na poziomie całościowego planowania służby zdrowia akceptowalnym sposobem racjonowania ekonomicznego jest proponowane przez autorów *Strategii zmian w systemie opieki zdrowotnej* centralne ustalenie koszyka usług gwarantowanych. Na szczeblu relacji lekarz–pacjent uzupełniać go powinny nie ekonomiczne metody ograniczania świadczeń. Lekarze ro-

dzinni jako lekarze pierwszego kontaktu z natury rzeczy mają do odegrania znaczącą rolę w aplikacji takich metod. Do ważnych zadań lekarzy rodzinnych należy również przygotowanie pacjentów do akceptacji racjonowania ekonomicznego.

Efektywna i sprawiedliwa medycyna troski wymaga przebudowy świadomości etycznej społeczeństwa. W szczególności musi zostać zaakceptowana śmiertelność człowieka oraz zgoda na pewne nieredukowalne „tło” bólu i cierpienia towarzyszące naszemu życiu. Równoległe do przemian w warstwie tanatologicznej kultury powinien przebiegać proces edukacji społecznej ku statystycznemu współczuciu jako warunku rezygnacji z egoizmu terapeutycznego i heroicznej terapii – postaw wysoce destrukcyjnych dla współczesnej technologicznie coraz bardziej wyrafinowanej medycyny. Tak radykalna przemiana postaw moralnych nie dokona się bez czynnego współdziałania lekarzy rodzinnych.

Piśmiennictwo

1. Daniels N, Kennedy B, Kawachi I. *Is inequality bad for our health?* Boston: Beacon Press; 2000.
2. Wilkinson RG. *Unhealthy Societies: The affliction of inequality.* London: Routledge; 1996.
3. Rawls J. *Teoria sprawiedliwości.* Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1994.
4. Szewczyk K. *Medycyna z perspektywy bioetyki kulturowej.* [w:] Alichniewicz A, Szczęsna A (red.). *Dylematy bioetyki.* Łódź: Zakład Etyki i Filozofii Medycyny UM; 2001: 69–89.
5. Ricoeur P. *Symbolika zła.* Warszawa: PAX; 1986: 31–46.
6. Kornai J, Eggleston K. *Solidarność w procesie transformacji. Reforma służby zdrowia w Europie Wschodniej.* Warszawa: Wyższa Szkoła Przedsiębiorczości i Zarządzania im. Leona Koźmińskiego; 2001: 308.
7. Williams A. How economics could extend the scope of ethical discourse. *Jour Med Ethics* 2001; 4: 255.
8. Szewczyk K. Lekarz rodzinny wobec umierania i śmierci. *Pol Med Rodz* 2002; 4, 2: 109–113.
9. Zespół ds. Rozwiązań Systemowych w Ochronie Zdrowia. *Strategia zmian w systemie opieki zdrowotnej. Szansa przezwyciężenia kryzysu.* Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2004.
10. Hurley J. Ethics, economics, and public financing of health care. *Jour Med Ethics* 2001; 4: 237.
11. Evans RG, Barer ML, Stoddart GL, Bhatia V. *Who are the zombie masters, and what they want?* Vancouver: University of British Columbia; 1993.
12. Radziwiłł K. Co dalej w ochronie zdrowia – głos samorządu lekarskiego. *Medicus* 2004; 4: 10–11.
13. Kornai J, Eggleston K. *dz.cyt.* 6.

Adres Autora:
Zakład Etyki i Filozofii Medycyny UM
ul. Lindleya 6
90-131 Łódź

Rola pracowni hemodynamiki w diagnostyce i leczeniu choroby niedokrwiennej serca

The role of cathlab in diagnosing and treating ischaemic heart disease

ARKADIUSZ DERKACZ

Z Pracowni Hemodynamiki Katedry i Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Walentyna Mazurek

Streszczenie W pracowni hemodynamiki przeprowadza się zarówno diagnostykę, jak i leczenie choroby niedokrwiennej serca. Podstawową metodą diagnostyczną jest koronarografia. Umożliwia ona stwierdzenie obecności zmian miażdżycowych w zakresie tętnic wieńcowych oraz ich ocenę będącą podstawą do podejmowania dalszych decyzji terapeutycznych. Diagnostykę inwazyjną uzupełnia ultrasonografia wewnątrznaczyniowa. Stosuje się także inne eksperymentalne metody diagnostyczne (termografia, angioscopia). Jedną z metod leczenia choroby niedokrwiennej serca jest angioplastyka wieńcowa, często połączona z implantacją protezy naczyniowej – stentu. Obecnie stała się ona podstawowym zabiegiem rewaskularyzacyjnym w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Zabiegi angioplastyki przeprowadzane są nie tylko w przebiegu stabilnej choroby wieńcowej, ale coraz częściej stanowią podstawową metodę leczenia ostrych zespołów wieńcowych (niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca).

Słowa kluczowe: koronarografia, angioplastyka wieńcowa, choroba niedokrwienna serca.

Summary Invasive cardiology procedures that are performed in cathlabs, include diagnosis and treatment of ischaemic heart disease. Coronary arteriography remains the standard catheter-based diagnostic method for identifying coronary artery wall changes due to atherosclerotic disease. It provides the reliable anatomical information for determining appropriateness of following medical treatment. Contrast coronary arteriography is often assisted by intravascular ultrasonography (IVUS). Also other experimental catheter-based methods, such as thermography and angiography are performed. Percutaneous coronary intervention (PCI) is the established method of treating coronary artery disease. PCI procedures, often involving coronary stent implantation became the main method of cardiac revascularisation. Coronary angioplasty is performed both in treating chronic coronary artery disease and achieving reperfusion in acute coronary syndromes such as unstable angina and myocardial infarction.

Key words: coronary arteriography, coronary angioplasty, ischaemic heart disease.

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca (ch.n.s.) ze względu na jej częstość występowania w populacji jest jednym z najistotniejszych problemów współczesnej medycyny. Ważną rolę w procesie diagnostyczno-leczniczym tego schorzenia odgrywają zabiegi inwazyjne, przeprowadzane w pracowni hemodynamiki. W pracowni tej odbywa się niejako końcowy etap związany z diagnostyką ch.n.s., mający na celu stwierdzenie obecności (lub braku) zmian miażdżycowych w zakresie tętnic wieńcowych, oraz podjęcie decyzji o dalszej formie leczenia. Na podstawie wykonanej koronarografii, po uwzględnieniu danych klinicznych związanych z diagnozowaną chorobą, oraz uwzględniając obec-

ność innych schorzeń, kwalifikuje się chorego do dalszego leczenia zachowawczego (farmakologicznego) lub inwazyjnego. W tym drugim przypadku możliwe jest przeprowadzenie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych lub angioplastyki wieńcowej. W związku z powyższym pracownia hemodynamiki jest także nierzadko tym miejscem, gdzie po przeprowadzeniu diagnostyki podejmuje się dalsze postępowanie terapeutyczne.

Koronarografia

Koronarografia (angiografia tętnic wieńcowych) jest „złotym standardem” i najczęściej ostatnim etapem diagnostyki ch.n.s. Po licznych

wcześniejszych próbach, w 1967 r. niezależnie od siebie Amplatz i Judkins wprowadzili technikę selektywnego kontrastowania tętnic wieńcowych przy użyciu specjalnych cewników, z dostępu przez nakłucie tętnicy udowej. Metoda ta stosowana jest do dzisiaj jako podstawowa technika koronarografii (Rużyłło W, Purzycki Z, 1984).

Do koronarografii kierujemy osoby z rozpoznaną ch.n.s., u których występują cechy wysokiego ryzyka w teście obciążeniowym (elektrokardiograficzna lub echokardiograficzna próba wysiłkowa, próba dobutaminowa, badanie izotopowe), gdy stwierdzone są zmiany niedokrwienne w spoczynkowym zapisie EKG lub badaniu Holtera. Ponadto koronarografia przeprowadzana jest w przypadku, gdy dolegliwości stenokardialne ograniczają zdolność do pracy i codziennych czynności, a także gdy wystąpi dławica lub dojdzie do jej progresji po zabiegach rewaskularyzacyjnych (angioplastyka lub pomostowanie tętnic wieńcowych). Koronarografia wykonywana jest także jako wstęp do dalszego leczenia inwazyjnego w przypadku stwierdzenia niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału serca.

U chorych bez rozpoznanej ch.n.s. koronarografia jest wykonywana wtedy, gdy bez uchwytej przyczyny dochodzi do niewydolności lewej komory (także obrzęku płuc), nagłego zatrzymania krążenia oraz u chorych z licznymi czynnikami ryzyka ch.n.s. przed zabiegiem kardiochirurgicznym niewieńcowym (np. wymiana zastawki serca) lub innym dużym zabiegiem chirurgicznym. Stwierdzono bowiem, że u chorych z ch.n.s. kilkakrotnie wzrasta ryzyko powikłań krążeniowych w okresie okołoperacyjnym.

Wykonując koronarografię, oceniamy budowę tętnic (z ewentualnym występowaniem ich anomalii), występowanie zmian miażdżycowych, obecność skrzeplin, stanów skurczowych tętnic czy mostków mięśniowych. Ponadto w sposób pośredni, obserwując przepływ kontrastu, można wnioskować o stanie mikrokrążenia wieńcowego.

Poddając ocenie zmiany miażdżycowe, będące najczęstszą przyczyną ch.n.s., oceniamy ich liczbę (pojedyncze lub mnogie), charakter (ograniczone lub rozsiane), lokalizację, typ anatomiczny zmian, średnice tętnic w miejscu zwężenia, a w przypadku amputacji naczyń obecność krążenia obocznego (Mathej D, Schofer J, 1998). Obecnie coraz częściej stosuje się metodę cyfrowej oceny stopnia zwężenia tętnic przez zmiany miażdżycowe (QCA – Quantitative Coronary Angiography). Umożliwia ona obiektywną, pozbawioną błędów pomiaru, ocenę stopnia zwężenia naczyń (Mancini J, 1988).

Tak uzyskane informacje, w połączeniu ze stanem klinicznym obejmującym stopień nasilenia dolegliwości i/lub niedokrwienia oraz współistnienie innych schorzeń umożliwiającą podjęcie decyzji o dalszym postępowaniu terapeutycznym.

Inne metody diagnostyczne

Choć koronarografia jest podstawową metodą w ocenie stanu tętnic wieńcowych, to jednak stosowane są obecnie inne techniki rozszerzające możliwości diagnostyki inwazyjnej. Zalicza się do nich, między innymi, ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS – Intravascular Ultrasonography). Metoda ta polega na wprowadzeniu do światła tętnicy wieńcowej specjalnego cewnika, będącego zarazem głowicą ultrasonograficzną. Dzięki tej technice uzyskuje się poprzeczne, dookolne przekroje naczyń, uwzględniające szczegółową strukturę oraz wymiary ściany tętnicy. Umożliwia to precyzyjne dobranie rozmiarów balonu i stentu w czasie angioplastyki wieńcowej oraz jak dotąd najdokładniejszą ocenę skuteczności zabiegów terapeutycznych.

Innymi stosowanymi eksperymentalnie metodami są: angioscopia (wizualna ocena tętnicy od strony jej światła) czy termografia, umożliwiająca dokładny pomiar temperatury naczynia, wykorzystywana w ocenie niestabilnych (tak zwanych gorących) blaszek miażdżycowych, będących podłożem ostrych zespołów wieńcowych (Topol EJ, 2003).

Angioplastyka wieńcowa

Angioplastyka wieńcowa (wcześniejsza nazwa PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, obecnie coraz częściej PCI – Percutaneous Coronary Intervention), polegająca na poszerzeniu zmiany miażdżycowej w naczyniu specjalnym cewnikiem zakończonym balonikiem, została wprowadzona do praktyki klinicznej w 1977 r. przez Gruntziga. W Polsce pierwszy zabieg angioplastyki wieńcowej wykonał Rużyłło w 1981 r. W 1986 r. zastosowano po raz pierwszy stenty naczyniowe – metalowe protezy implantowane do światła naczynia, zwiększające skuteczność zabiegów angioplastyki.

Rozwój techniki zabiegu oraz wprowadzanie coraz nowocześniejszych generacji cewników spowodował bardzo wysoką skuteczność angioplastyki (przekraczającą obecnie 90%) oraz niewielką liczbę powikłań. Zasadniczym problemem związanym z tymi zabiegami jest nawrót zwężenia w poszerzonym miejscu, zwany restenozą. Proces ten występujący w pierwszych miesiącach po zabiegu (najczęściej nie przekracza pół roku), dotyczy około 20–40% poszerzanych zmian. Użycie klasycznych stentów redukuje jego częstość do około 10–30% (Topol EJ, 2003). W ostatnim okresie wprowadzono stenty uwalniające leki (DES – Drug Eluting Stent). Stenty te są pokryte specjalnym polimerem, który powoduje stopniowe uwalnianie cytotoksycznych antybiotyków

(paclitaxel, rapamycyna) mających zapobiegać nawrotowi zwężenia. Skuteczność tej techniki jest wysoka, a częstość restenozy mniejsza niż 10%. Niestety większe rozpowszechnienie metody jest hamowane wysoką ceną takich stentów.

Obecnie, przy rozwiniętej technice zabiegu, brak jest bezwzględnych przeciwwskazań do angioplastyki wieńcowej. Stała się ona podstawową metodą rewaskularyzacji w przebiegu ch.n.s., a liczba zabiegów na świecie dochodzi do 2 milionów rocznie.

Inne zabiegi terapeutyczne przeprowadzane w ch.n.s.

Oprócz powszechnie wykonywanych, typowych zabiegów angioplastyki wieńcowej stosuje się inne techniki, mające na celu eliminację blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych. Można do nich zaliczyć aterektomię kierunkową, polegającą na ścinaniu specjalnym nożykiem znajdującym się w cewniku zmiany miażdżycowej. Inną techniką jest aterektomia ssąca, wykorzystywana przy eliminacji zakrzepu w naczyniu w przebiegu świeżego zawału serca. Do zmian zwapnianych, występujących na długim odcinku naczynia, stosuje się rotablatory wysokoobrotowe – specjalne „wiertła” mające za zadanie rozetrzeć zmianę. Do eliminacji tego typu „trudnych” zwężeń lub amputacji naczynia wykorzystuje się także wysokoenergetyczne promieniowanie laserowe, powodujące odparowanie zmiany.

W zapobieganiu nawrotowi zwężenia stosuje się niekiedy brachyterapię, wykorzystującą pro-

mieniowanie β lub γ . Wszystkie te metody używane są jednak sporadycznie, jedynie w wybranych ośrodkach, i mają znaczenie bardziej naukowe niż praktyczne (Topol EJ, 2003).

Leczenie ostrych zespołów wieńcowych w pracowni hemodynamiki

Ostatnio wykazano, że udrażnianie tętnicy w przebiegu świeżego zawału serca jest korzystniejsze dla chorego za pomocą angioplastyki wieńcowej w stosunku do leczenia fibrynolitycznego (Standardy ESC, 2003a). Spowodowało to znaczny wzrost zabiegów interwencyjnych w ostrej fazie zawału. Ponadto wykazano, że stosowanie terapii pierwotnie inwazyjnej w przebiegu niestabilnej choroby wieńcowej także przynosi lepszy efekt kliniczny w stosunku do postępowania zachowawczego (Standardy ESC, 2003b).

Podsumowanie

Znaczenie pracowni hemodynamiki stale wzrasta. Obecnie trudno wyobrazić sobie nowoczesną kardiologię bez diagnostyki i leczenia inwazyjnego. Obserwowany w ostatnich latach postęp techniczny związany z zabiegami inwazyjnymi oraz nabywanie coraz większego doświadczenia klinicznego, popartego licznymi randomizowanymi badaniami, otwiera wciąż nowe obszary działania w kardiologii interwencyjnej.

Piśmiennictwo

1. Mathej D, Schofer J. *Kardiologia inwazyjna*. Wrocław: Urban & Partner; 1998.
2. Mancini J. *Clinical applications of cardiac digital angiography*. New York: Raven Press; 1988.
3. Rużyłło W, Purzycki Z. *Diagnostyka hemodynamiczna serca*. Warszawa: PZWL; 1984.
4. Topol EJ. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia: Saunders; 2003.
5. Standardy European Society of Cardiology. *Postępowanie w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST*. Warszawa: Mako Press; 2003.
6. Standardy European Society of Cardiology. *Ostre zespoły wieńcowe bez przetrwałego uniesienia odcinka ST*. Warszawa: Mako Press; 2003.

Adres Autora:

Pracownia Hemodynamiki, Katedra i Klinika Kardiologii AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 66
50-369 Wrocław

Nabyte wady serca – diagnostyka, leczenie, co zmieniło się w XXI wieku?

The acquired heart valve defects – diagnostics and treatment. What has changed in the 21st century?

ANNA GOŹDZIK, MAREK PELCZAR

Z Katedry i Kliniki Chirurgii Serca Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: doc dr hab. Wojciech Kustrzycki

Streszczenie Etiologia wad nabytych serca uległa zmianie w ciągu ostatnich dziesięcioleci w uprzemysłowionych krajach świata. Wiąże się to ze spadkiem zachorowań na chorobę reumatyczną serca z pojawieniem się nowych przyczyn wad serca, postępowaniem technologicznym oraz starzeniem się społeczeństwa. Podstawowym badaniem do rozpoznania i oceny wady serca jest echokardiografia. Obecnie główną wadą zastawki mitralnej jest jej niedomykalność – degeneracyjna lub niedokrwienna. Podział funkcjonalny niedomykalności mitralnej obejmuje 3 typy: 1. związany z poszerzeniem pierścienia, 2. z wypadaniem płatków, 3. restrykcyjny. Do oceny echokardiograficznej niedomykalności zastawki mitralnej posługujemy się następującymi parametrami: 1. pomiarem pola powierzchni fali zwrotnej ($> 8 \text{ cm}^2$ ciężka niedomykalność), 2. pomiarem stosunku powierzchni fali zwrotnej do pola powierzchni lewego przedsionka ($\text{LA} > 40\%$ ciężka), 3. PISA (ERO $> 40 \text{ mm}^2$ ciężka). Dobre wyniki odległe plastyki zastawki mitralnej oraz przewaga niedomykalności niedokrwiennej i degeneracyjnej przyczyniły się do rozpowszechnienia tej metody w chirurgicznym leczeniu zastawki mitralnej. Plastyka zastawki mitralnej stanowiła prawie 50% procedur mitralnych w 2001 r. Stenoza zastawki mitralnej, rzadziej obecnie spotykana, coraz częściej jest leczona przezskórną walwuloplastyką balonową po spełnieniu kryteriów morfologiczno-anatomicznych. Zwężenie zastawki aortalnej jest najczęściej wynikiem degeneracji i wapnienia płatków u ludzi starszych, następstwem zmian na wrodzonej zastawce dwupłatkowej, bądź skutków choroby reumatycznej serca. Ocena ciężkości wady opiera się na ocenie echokardiograficznej: przez zastawkowego gradientu maksymalnego i średniego, funkcji lewej komory oraz powierzchni przepływu aortalnego. Wskazania do operacji ustalane są na podstawie objawów klinicznych oraz oceny echokardiograficznej. Biologiczne zastawki stentowe, bezstentowe i superstentowe są coraz powszechniej wszczepiane zamiast zastawek mechanicznych. Niedomykalność zastawki trójdzielnej jest zazwyczaj funkcjonalna bez istotnych zmian strukturalnych na płatkach i niciach ścięgniastych. Wynika często z patologii lewego serca (z aortalnej lub mitralnej) lub dysfunkcji prawej komory. Jest często występującą wadą o niezrozumiałej patofizjologii. Leczenie to rekonstrukcja zastawki, implantacja zastawki biologicznej lub mechanicznej. Pozawałowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej jest w 5% przyczyną zgonów w przebiegu zawału mięśnia sercowego i najczęściej pojawia się w 1–7 dniu od incydentu wieńcowego.

Słowa kluczowe: wada serca, echokardiografia.

Summary The etiology of the acquired heart valve defects has become conspicuously changed in the industrialized countries for recent 40 years. The significant decrease in number of patients suffering from rheumatic fever, the appearance of new causes of the valve defects, technological development and aging of societies contribute to this phenomenon. The mitral valve insufficiency is the main cause of the acquired mitral valve defects at present. The degenerative and ischaemic mitral insufficiency is most commonly recognized, which is obviously related to the aging of societies. Echocardiography is a basic tool for recognition and estimation of severity of the valve defects. There are three functional types of mitral insufficiency as follows: 1. related to the dilatation of mitral valve annulus; 2. prolapse of mitral leaflets; 3. restrictive regurgitation. The most commonly used echocardiographic techniques for estimation of severity of mitral valve insufficiency include: 1. assessment of mitral regurgitation area: $> 8 \text{ cm}^2$ severe mitral regurgitation (MR), 2. assessment of relation of mitral regurgitation area to left atrium area: $> 40\%$ severe MR, 3. PISA: ERO $> 40 \text{ mm}^2$. The promising long-term results of mitral valvuloplasty and the dominance of degenerative and ischaemic origin of mitral insufficiency significantly contributed to the propagation of the aforementioned method in surgical treatment of mitral valve defects. Valvuloplasty was applied in over 50% of the surgical operations of the mitral valve defects in 2003. The mitral stenosis – a rarely observed heart valve defect at present, mostly treated with percutaneous balloon valvulotomy, if the anatomical and morphological conditions per-

mit. The aortic stenosis can be caused by the congenital valve defects (bileaflet valve) or secondary to the post-rheumatic inflammatory lesions, degeneration and calcification of the valve leaflets in old people. In the clinical setting the precise estimation of severity of aortic stenosis must include: 1. measurement of transvalvular maximal and mean gradient, 2. LV performance (Ejection Fraction, Cardiac Output), 3. Aortic Valve Area (AVA). The clinical condition of a patient (symptoms of heart failure, syncope, anginal pains) and echocardiographic severity of the aortic valve defect should be considered before the ultimate qualification for cardiac surgery is done. The stent, stentless and superstent biologic prostheses are more and more commonly implanted instead of the mechanical valves in cardiac surgery patients now. Tricuspid valve insufficiency is usually functional without any structural impairment of the leaflets or chordae tendineae of the valve. It is most commonly caused by the pathology inside left chambers of heart (aortic or mitral valve defects) or right ventricular dysfunction. The tricuspid insufficiency is often recognized and its pathophysiology is not completely understood. Treatment: 1. reconstruction of the valve (so-called DeVega anuloplasty) – the most frequently used procedure, 2. the implantation of biologic prosthesis or mechanical valve. The postinfarctous Ventricular Septal Defect is observed in 2% of the acquired heart defects.

Key words: echocardiography, valve disease.

Etiologia nabytych wad zastawkowych serca (WZS) uległa zmianie w ciągu ostatnich dziesięcioleci w uprzemysłowionych krajach świata. Ma to związek ze spadkiem liczby przypadków choroby reumatycznej, wydłużeniem czasu życia społeczeństwa, rozpoznawaniem nowych przyczyn WZS oraz rozwojem technologii [1].

Czynniki predysponujące do rozwoju nabytych wad zastawkowych serca

1. Genetycznie uwarunkowane wady rozwojowe tkanki łącznej – zespół Marfana, zespół Ehlers-Danlos, wielotorbielowatość nerek, wypadanie płatków lub płatków zastawki mitralnej.
2. Wrodzone wady serca – dwupłatkowa zastawka aortalna.
3. Czynniki immunologiczno-zapalne – choroba reumatyczna, AIDS, choroba Kawasaki, syfilis, spondyloartropatie, SLE zespół antyfosfolipidowy.
4. Czynniki wsierdziowe – zakrzepowe zmiany wsierdzia, infekcyjne zapalenie wsierdzia, fibroelastoza mięśniowo-wsierdziowa.
5. Zaburzenia funkcji mięśnia sercowego – choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, kardiomiopatia przerostowa.
6. Choroby innych narządów – przewlekła niewydolność nerek, zespół rakowiaka.
7. Starzenie się społeczeństwa – zwapnienia płatków aortalnych, zwapnienia w pierścieniu mitralnym.
8. Leki i czynniki fizyczne [2].

Echokardiografia jest badaniem podstawowym do ustalenia rozpoznania i oceny wady serca.

Wady zastawki mitralnej

W związku ze spadkiem zachorowalności na chorobę reumatyczną serca oraz postępującym

starzeniem się społeczeństwa w ostatnich dziesięcioleciach dominującą wadą zastawki mitralnej jest jej niedomykalność, głównie degeneracyjna i niedokrwienna. Jedną z najczęstszych przyczyn niedomykalności zastawki mitralnej jest niedomykalność niedokrwienna i wypadanie płatków lub płatków zastawki.

Niedomykalność zastawki mitralnej pod względem klinicznym dzielimy na:

1. Ostrą – w przebiegu:
 - infekcyjnego zapalenia wsierdzia,
 - ciężkiego niedokrwienia mięśnia brodawkowatego lub jego pęknięcia,
 - pęknięcia nici ścięgnistej, pourazowego uszkodzenia płatków lub nici ścięgniętych, przecieku okołozastawkowego,
2. Przewlekłą – w przebiegu:
 - wypadania płatków zastawki mitralnej pierwotnego bądź wtórnego,
 - choroby wieńcowej,
 - choroby mięśnia sercowego (kardiomiopatie),
 - nadciśnienia tętniczego,
 - chorób tkanki łącznej,
 - choroby reumatycznej (obecnie rzadko 10% izolowanych wad),
 - stosowania środków anorektycznych, ergotaminy [3].

Niedomykalność zastawki mitralnej – podział funkcjonalny według Carpentiera:

Typ 1 – związany z poszerzeniem pierścienia mitralnego lub/i lewej komory. Ruchomość płatków jest prawidłowa i fala zwrotna położona jest centralnie.

Typ 2 – prolaps mitralny. Nadmierna ruchomość płatków i fala zwrotna asymetryczna – przy wypadaniu jednego z płatków, centralna – przy wypadaniu obu płatków.

Typ 3 – restrykcyjny. Zmniejszona ruchomość płatków. Zmiany poreumatyczne – upośledzone rozkurczowe rozwarcie płatków. Zmiany niedokrwiennie – upośledzone skurczowe zamknięcie płatków [4, 5].

Metody oceny stopnia zaawansowania niedomykalności za pomocą badania USG

- Metoda półilościowa oceny niedomykalności, zasięg fali zwrotnej w skali plusowej (1+ do 4+), mało dokładna – ciężka > +++++;
- Ocena pola powierzchni fali zwrotnej – ciężka > 7–8 cm²;
Zależy od BP, jet ekscentryczny, stanowi zaledwie 40% prawdziwego jetu;
- Ocena stosunku pola powierzchni fali zwrotnej do pola powierzchni LA – ciężka > 40%;
- Metoda PISA (proximal isovelacity surface area – pomiar powierzchni o jednakowej prędkości proksymalnej) – ciężka R vol > 60 ml, ERO > 40 mm²;
- Vena contracta – ciężka > 8 mm;
- Ocena przepływu w żyłach płucnych;
- Ocena wysycenia widma w badaniu za pomocą Dopplera ciągłego;
- Ciśnienie w tętnicy płucnej > 50 mm Hg spoczynek, > 60 mm Hg wysiłek, wymiar końcowoskurczowy lewej komory > 45 mm.

Wypadanie płątka zastawki mitralnej

Pierwotne – może występować rodzinie – schorzenia tkanki łącznej – zespół Marfana, zespół Ehlers–Danlos, często towarzyszy wypadaniu płątka zastawki trójdzielnej lub aortalnej, tętniakowi przegrody międzyprzedsionkowej.

Wtórne – niedokrwienna, pęknięcie mięśnia brodawkowatego, nici ścięgnistych lub wydłużenie nici ścięgnistych [6].

Rozpoznanie

Zalecenia amerykańskich towarzystw kardiologicznych AHA/ACC wskazują, że dla prawidłowego rozpoznania wypadania płątka konieczne jest współistnienie charakterystycznych zjawisk w badaniu fizykalnym wraz z typowym obrazem echokardiograficznym.

Do typowych objawów osłuchowych należą klik śród- lub późnoskurczowy oraz szmer późnoskurczowy lub obejmujący cały okres skurczu. Pozycja stojąca nasila objawy osłuchowe.

Do rozpoznania echokardiograficznego konieczne jest uwidocznienie przemieszczenia płątka w 2D w projekcji przymostkowej w osi długiej. Nie możemy rozpoznawać, gdy widoczne jest ono jedynie w projekcji koniuszkowej. Bez pogrubienia płątka nie rozpoznajemy jego wypadania. Grubość płątka mierzymy w 2D w projekcji przymostkowej w osi długiej w rozkurczu.

Kryteria rozpoznania wypadania płątka:

- ugięcie płątka w M-mode względem skurczowego zamknięcia płatków > 5 mm;
- przemieszczenie > 2 mm w 2D w osi długiej poza linię pierścienia po stronie LA, punkt koaptacji płatków na poziomie pierścienia lub w obrębie LP oraz zgrubienie > 5 mm [7, 8].

Objawy

Pacjenci w większości są asymptomatyczni. Jeśli występują objawy kliniczne, to są to: bóle w okolicy serca, kołatania serca i arytmie, omdlenia, osłabienie, hipotonia ortostatyczna, a nawet utraty przytomności. Współistnienie powyższych objawów z wypadaniem płątka określa się zespołem wypadania płątka, zespołem wiotkiej zastawki lub zespołem Barlowa. Są one wyrazem m.in. obserwowanych u chorych z MVP zaburzeń układu autonomicznego, zaburzeń neuroendokrynych i w zakresie układu renina–angiotensyna.

Pacjenci z uciążliwymi bólami w klatce piersiowej i arytmiami mogą mieć objawy dysfunkcji lewej komory ujawniające się w badaniu scyntygraficznym. Towarzyszą im często zmiany w EKG pomimo prawidłowego obrazu naczyń wieńcowych w koronarografii.

Czynniki ryzyka wystąpienia nagłego zgonu < 1% są:

- przeżyty już jeden incydent zatrzymania krążenia,
- nagłe zgony w młodym wieku u członków rodziny,
- wydłużenie odstępu QT w EKG,
- nadmierna powierzchnia płątka mitralnego [9, 10].

Niedokrwienna niedomykalność zastawki mitralnej

Pod względem funkcjonalnym powstaje w wyniku:

1. mechanizmu restrykcyjnego i objawia się niepełnym zamknięciem, przemieszczeniem brzegów płatków i punktu koaptacji w stronę koniuszka oraz osłabieniem siły skurczowej domykającej płatkki;
2. nadmiernego ruchu płatków lub prolapsu w wyniku wydłużenia mięśni brodawkowatych i nici ścięgnistych lub ich pęknięcia. 6–12 razy częściej występuje pęknięcie mięśnia brodawkowatego tylnoprzyszrodkowego (gałąź tylna zstępująca);
3. poszerzenia pierścienia – rzadziej w niedokrwienu (częściej w kardiomiopatii rozstrzeniowej) [11, 12]:
 - 65% – po zawale ściany dolnej,
 - 88% – po zawale ściany przednio-dolnej,
 - 35% – po zawale ściany przedniej.

Wskazania do operacji niedomykalności zastawki mitralnej

Przewaga niedomykalności degeneracyjnej i niedokrwiennnej oraz dobre wyniki odległe plastyki zastawki wpłynęły na upowszechnienie tej metody w chirurgicznym leczeniu zastawki mitralnej. W 2001 r. plastyka stanowiła prawie 50% procedur mitralnych.

Istnieją różne sposoby naprawy zastawki mitralnej. W zależności od rozpoznanej patologii, korekcji może podlegać każdy z elementów. Pierścień mitralny – implantacja pierścienia, płatki zastawkowe, np. czworokątna resekcja płatka, struny ścięgniste – skrócenie, sztuczne struny. Wreszcie w przypadku znacznego uszkodzenia zastawki – w szczególności jej zwapnienia – metodą z wyboru jest jej wymiana.

1. Wskazania bezwzględne – chory z dużym ograniczeniem wydolności fizycznej, z objawami niewydolności serca, dużą falą zwrotną. Najlepiej przed objawami dysfunkcji LK.

- Ostra niedomykalność mitralna.
- Chory z II, III, IV klasą NYHA z prawidłową funkcją LK > 60%. Wymiar końcowoskurczowy LK < 45 mm. (Objawy? Infekcja, nadczynność tarczycy).
- Pacjenci symptomatyczni lub asymptomatyczni z mierną dysfunkcją LK (EF – 50–60%, ESLVD – 45–50 mm).
- Chorzy z objawami lub bez objawów z umiarkowaną dysfunkcją LK (EF – 30–50%, ESLVD – 50–55 mm).

2. Wskazania względne

- Chorzy asymptomatyczni z zachowaną funkcją LK i FA.
- Pacjenci asymptomatyczni z zachowaną funkcją LK p.sk. w tętnicy płucnej > 50 mm Hg spoczynek, > 60 mm Hg wysiłek.
- Pacjenci asymptomatyczni EF 50–60% – ESLVD < 45 mm Hg, EF > 60% – ESLVD 45–50 mm.
- Chorzy z ciężką dysfunkcją LK [13].

Zwężenie lewego ujścia żylnego

Do rozpoznania i oceny wady wystarcza echokardiograficzne badanie przezklatkowe. Badanie Dopplera umożliwia obliczenie gradientu przezzastawkowego maksymalnego i średniego, powierzchni przepływu przez zastawkę oraz ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej. Ocenę wady można zobiektywizować, stosując punktową skalę Wilkinsona.

Etiologia wady:

- choroba reumatyczna,
- rozległe zwapnienie pierścienia mitralnego u osób starszych,
- rzadko stenoza wrodzona.

Leczenie

1. Zachowawcze:

- Pacjenci bezobjawowi w I klasie czynnościowej – nie wymagają leczenia.
- Pacjenci w II klasie czynnościowej:
 - zaleca się unikanie większych wysiłków,
 - w przypadku tachykardii korzystne jest zastosowanie β -blokerów, Ca-blokerów, przy FA – antykoagulanty przy poziomie INR 2,5–3,0,
 - nawracające FA, incydenty zatorowe – należy rozważyć zabieg operacyjny,
 - u kobiet w ciąży w II klasie czynnościowej może wystąpić konieczność walwuloplastyki balonowej.

2. Zabieg operacyjny:

- zalecany jest u pacjentów w III, IV klasie czynnościowej z postępującym ograniczeniem wydolności wysiłkowej,
- u chorych prowadzących siedzący tryb życia, skąpoobjawowych pomimo zaawansowanej wady, wskazane:
 - wysiłkowe echo dopplerowskie, gdy wzrost gradientu przezzastawkowego > 15 mm Hg i wzrost ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej do 60 mm Hg i więcej – operacja,
- u pacjentów bezobjawowych lub skąpoobjawowych z ciasną stenozą (< 1,0 cm²) i ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej > 50 mm Hg w spoczynku i 60 mm Hg po wysiłku,
- objawowych pacjentów z umiarkowaną lub nieistotną stenozą (dodatni test wysiłkowy lub dobutaminowy) [14].

Obecnie stosowane są trzy metody leczenia zabiegowego:

1. Przeszkórna walwulotomia balonowa (PWB), przeszskórna komisurotomia mitralna,
 - o wskazaniach do PWB decyduje stan anatomiczno-morfologiczny zastawki pod postacią: niezrosniętych spoidel, nieruchomych elastycznych płatków, braku zwapnień lub obecności zwapnień punktowych;
 - w kwalifikacji ważne znaczenie odgrywa ocena zastawki za pomocą punktowej skali Wilkinosa (skala Wilkinosa: < 8 pkt. – doskonały wynik wczesny i odległy; 8–12 pkt. – rozważenie operacji naprawczej lub wszczęcia protezy; > 12 pkt. – wymiana zastawki);
 - przeciwwskazania do PWB:
 - niedomykalność mitralna, istotna hemodynamicznie,
 - skrzeplina w LA [15].
2. Komisurotomia metodą otwartą – rekonstrukcja zastawki z użyciem krążenia pozaustrojowego;
3. Wymiana zastawki.

Wady zastawki aortalnej

Do najczęstszych przyczyn zwężenia ujścia aorty należą:

1. zastawka dwupłatkowa: 36–48,6%,
 2. starcze zwapnienie prawidłowej zastawki: 10–51%,
 3. zmiany pozapalne: 9–35% [16].
- Ad 1. 2/3 pacjentów z zastawką dwupłatkową funkcjonuje dobrze przez całe życie (najczęstsza wada wrodzona serca u dorosłych: 1–2% populacji). Przyczyny:
- Starcze zwapnienia – występują głównie u osób po 60 r.ż., powodując postępujące wapnienie płatków, bez zrastania spoidła.
 - Zmiany pozapalne – powodują pogrubienie płatków, zrastanie się spoidła → zwężenie i niedomykalność (coraz rzadsze).

Diagnostyka

W praktyce klinicznej celem precyzyjnej oceny zwężenia lewego ujścia tętniczego należy wykonać przezklatkowe badanie echokardiograficzne i ocenić:

1. przezastawkowy gradient ciśnień maksymalny i średni – ciężkie zwężenie $\max > 64$ mm Hg; średni > 35 mm Hg,
 2. maksymalną prędkość przepływu przez zastawkę powyżej 4 m/s – ciężkie zwężenie,
 3. czynność skurczową lewej komory (EF, CO),
 4. powierzchnię pola aortalnego – ciężkie zwężenie, gdy $AVA < 1,0$ cm², zwłaszcza gdy współistnieją:
 - a. stany mogące wpływać na niedoszacowanie gradientu:
 - upośledzenie funkcji skurczowej L.K.,
 - współistnieje niedomykalność mitralna,
 - b. stany mogące wpływać na przeszacowanie gradientu
- krążenie hiperkinetyczne (zwłaszcza współistniejąca co najmniej umiarkowana niedomykalność aortalna),

Terapia

Przy kwalifikacji chorego do operacyjnego leczenia zwężenia lewego ujścia tętniczego należy uwzględnić:

- stan kliniczny chorego (objawy niewydolności serca, omdlenia, bóle dławicowe),
- wynik badania echokardiograficznego. Operujemy, gdy doprowadziła do:
 - istotnego zwężenia lub niedomykalności,
 - rozwarstwienia aorty,
 - poszerzenia aorty > 50 mm.

Wskazania do leczenia operacyjnego są następujące:

1. Ciężkie zwężenie u chorych (bezobjawowych

lub objawowych) zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego innych zastawek lub początkowego odcinka aorty [klasa I]

– Ciężkie zwężenie u chorych objawowych (niewydolność serca, dławica, omdlenia) [klasa I].

2. Ciężkie zwężenie u chorych (bezobjawowych lub objawowych) zakwalifikowanych do CABG [klasa I].
3. Bezobjawowi chorzy z ciężkim zwężeniem i:
 - skurczową dysfunkcją LV [klasa IIa],
 - hipotensją podczas wysiłku [klasa IIa],
 - powierzchnia ujścia $< 0,6$ cm² [klasa IIb],
 - VT [klasa IIb],
 - przerostem ściany LV ≥ 15 mm [klasa IIb].
4. Pacjenci z umiarkowanym zwężeniem (bez względu na objawy) zakwalifikowani do CABG, operacji innych zastawek lub początkowego odcinka aorty [klasa IIa].

Rokowanie

Rokowanie jest pomyślne do czasu wystąpienia objawów klinicznych (śmiertelność roczna wynosi 1%, a śmiertelność operacyjna 2–3%), a niepomyślne od czasu wystąpienia objawów klinicznych (śmiertelność 3-letnia 75–100%). 50% chorych umiera w czasie 2 lat od wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności serca, od wystąpienia omdleń – 3 lata, bólów dławicowych – 5 lat.

Wrodzone wady lewego ujścia tętniczego

Wrodzone zwężenie zastawkowe

Etiologia: najczęściej rozwija się na zastawce dwupłatkowej.

- Wskazania do leczenia operacyjnego:
- maksymalny gradient > 70 mm Hg,
 - objawy kliniczne (omdlenia, bóle dławicowe, arytmie) bez względu na wartość gradientu,
 - w razie wątpliwości próba wysiłkowa i operować, gdy wystąpią: ból dławicowy, arytmia, obniżenie RR, objawy niedokrwienia w EKG.

Wrodzone zwężenie podzastawkowe

Membrana lub tunel włóknisto-mięśniowy, zwężenie postępuje, często towarzyszy mu niedomykalność aortalna.

- Wskazania do leczenia operacyjnego:
- maksymalny gradient > 50 mm Hg,
 - występują objawy kliniczne bez względu na wartość gradientu,
 - występuje umiarkowana/duża niedomykalność aortalna.

linie lub glutaraldehydzie, nie aktywują układu krzepnięcia i antykoaguloterapia nie jest konieczna. Mają limitowany okres dobrego funkcjonowania. Głównym problemem jest metoda utrwalenia tkanki i konstrukcja zastawki.

Ewolucja techniczna sprawiła, że poprawiono efektywność oraz wydłużono czas prawidłowego funkcjonowania protezy. Zastosowano nowe metody konserwacji (formaliną vs. glutaraldehyd). Zmodyfikowano budowę (zastawki stentowe vs. bezstentowe). Zastawka stentowa posiada „rusztowanie” – pierścień lub mankiet dakronowy.

Zaletą zastawki bezstentowej jest większa powierzchnia efektywnego przepływu i mniejszy gradient ciśnienia przez zastawkę. Trudniejsza jest technika implantacji, a powierzchnia wszczepionej protezy jest optymalnie zbliżona do powierzchni przepływu wyciętej zastawki. Obecnie pojawiły się zastawki superbezstentowe (Shelhigh), które łączą w sobie cechy zastawki stentowej i bezstentowej.

Wady zastawki trójdzielnej

Przyczyny:

- infekcyjne zapalenie wsierdzia,
- zespół rakowiaka,
- wrodzone zaburzenia (Ebstein),
- choroba reumatyczna serca,
- inne.

Funkcjonalna niedomykalność zastawki trójdzielnej (TR)

Nie jest związana z obecnością zmian strukturalnych zastawki, jej płatków lub strun ścięgniętych. Jest zazwyczaj wynikiem choroby lewego serca, wysokiego ciśnienia w lewym przedsionku i nadciśnienia płucnego, bądź też wynikiem dysfunkcji i remodelingu prawej komory. Występuje dość często. Dając objawy chorobowe w postaci: obrzęków, dysfunkcji wątroby, nadciśnienia w prawej komorze i zastoju brzuszego.

Mechanizm funkcjonalnej niedomykalności zastawki trójdzielnej (TR): dilatacja pierścienia, funkcja komory (zawał RV), nadciśnienie płucne, niedomykalność trójdzielna w ostrej zatorowości płucnej.

Metody oceny

Do oceny nasilenia wady zastawki trójdzielnej służą:

- objawy kliniczne,
- badanie echokardiograficzne,
- badanie za pomocą cewnikowania serca,
- badanie nuklearne.

Badaniem USG serca należy ocenić:

- szerokość pierścienia (norma 22 mm),
- powierzchnię fali zwrotnej PISA ERO > 40 mm² – ciężka TR,
- vena contracta > 6,5 mm – ciężka TR.

Obowiązuje podobny podział funkcjonalny niedomykalności według Carpentier, jak w niedomykalności mitralnej.

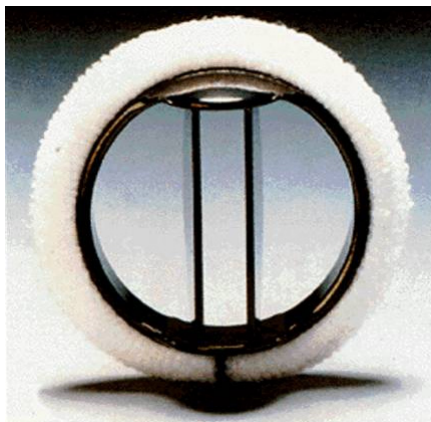
Badaniem USG serca należy wykluczyć zmiany strukturalne.

Leczenie:

- rekonstrukcja zastawki,
 - bioproteza,
 - zastawka mechaniczna.
- Rekonstrukcja zastawki trójdzielnej:
- Plikacja pierścienia; metoda Kaya, plastyka typu sliding, metoda de Vega.
 - Redukcja pierścienia anuloplastyka – Cosgrove–Edwards,
 - Remodeling anuloplastyka – Carpentier–Edwards.

Pozawałowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej

Do nabytych wad serca należy pozawałowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej (VSR). Pojawia się najczęściej w 1–7 dniu od epizodu wieńcowego, po upływie 4–6 tygodni mówimy o prze-



Ryc. 2. Sztuczna zastawka dwudyskowa St Jude Medical



Ryc. 3. Sztuczna zastawka dwudyskowa ATS Medical



Ryc. 4. Proteza bezstentowa TORONTO



Ryc. 5. Bioproteza CARPANTIER-EDWARDS



Ryc. 6. Shel high Model NR-2000 Plus™

wlekłym VSD. Jest przyczyną 5% zgonów w przebiegu zawału mięśnia sercowego i stanowi bezwzględne wskazanie do zabiegu operacyjnego w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoznania [18].

W XXI wieku zmieniła się etiologia wad nabytych serca. Wystąpił olbrzymi postęp w diagnostyce

oraz leczeniu zabiegowym. Odsetek chorych po 70. roku życia, u których operuje się wadę serca, stale wzrasta, a przeżywalność 5-letnia sięga 70%. Dlatego wcześniejsze podejmowanie decyzji o konieczności wykonania operacji, zwłaszcza w tej grupie chorych, zmniejsza ryzyko operacyjne oraz poprawia długość i jakość życia.

Piśmiennictwo

1. Boudoulas H, Vavuranakis M. Valvular heart disease, the influence of changing etiology on nosology. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 516–526.
2. Chosia M [w:] Szwed H (red.). *Niedomykalność zastawki mitralnej*. WIG-Press; 2003.
3. Braunwald E. *Valvular heart disease*. [w:] Braunwald E (red.). *Heart disease-a text book of cardiovascular medicine*. Wyd. VI. WB Saunders Company; 2001: 1653–1673.
4. Carpentier A, Chauraud S. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence; ten year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 338–349.
5. Stewart WJ, Curie EE. Evaluation of mitral leaflet motion by echocardiography and jet direction by color Doppler flow mapping to determine the mechanism of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1353–1361.
6. Freed LA, Levy LA. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1.
7. Bona RO, Carabello B. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 1998; 98: 1949.
8. Cheitlin MD, Alpert JS. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686.
9. Corrado D, Basso C. Sudden death in young people with apparently isolated mitral Valve prolapse. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1097.
10. Zuppiroli A, Rinaldi M. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1028.
11. Kaul S, Pearlman JD. Prevalence and mechanisms of mitral regurgitation in absence of intrinsic abnormalities of mitral leaflets. *Am Heart J* 1989; 118: 963.
12. Thasiro H, Kayanagi S. Role of papillary muscle dysfunction in the pathogenesis of mitral regurgitation in myocardial infarctus. *Echocardiography* 1993; 4: 343–350.

13. Bonow ET i wsp. ACC/AHA Task Force Report Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *JACC* 1998; 32: 1486–1588.
14. Cheriec EG, Pielers FA. Value of exercise Doppler echocardiography in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 1994; 45: 219–226.
15. Wilkins G, Weyman A. Percutaneous mitral valvotomy: Analysis of echocardiographic variables related to mech of dilatation. *Brit Heart J* 1988; 60: 299.
16. Dubiel JS. *Wady zastawkowe serca nabyte*. [w:] Mandecki T (red.) *Kardiologia*. Warszawa: PZWL; 2000: 319–357.
17. Swanton RH. Wady zastawek serca. *Kardiol Prakt* 1994: 79–146.
18. Deja MA, Szostek J. Post infarction ventricular septal defect – can we do better? *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2000; 18: 194–201.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chirurgii Serca AM

ul. M. Skłodowskiej-Curie 66

50-369 Wrocław

Pacjent kardiologiczny – rola lekarza rodzinnego

Cardiosurgical patient – the role of a general practitioner

WOJCIECH KUSTRZYCKI, RAFAŁ NOWICKI, MAREK PELCZAR

Z Kliniki Chirurgii Serca Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Wojciech Kustrzycki

Streszczenie Rosnąca zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe oraz dynamiczny rozwój kardiologii i kardiologii interwencyjnej obserwowany w naszym kraju od drugiej połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku spowodował istotny wzrost liczby pacjentów zgłaszających się do kardiologa, jak i tych po przebytych procedurach kardiologicznych. Wzorem państw rozwiniętych, część postępowania przygotowawczego do zabiegu operacyjnego oraz rehabilitacji pooperacyjnej została przeniesiona do praktyk lekarzy rodzinnych. Spowodowało to potrzebę szerszej edukacji w zakresie diagnostyki chorób serca, a także prowadzenia chorych we wczesnym okresie pooperacyjnym, tj. już w 5–7 dobie po zabiegu. Celem niniejszej pracy jest zapoznanie lekarzy rodzinnych z niektórymi ważnymi aspektami dotyczącymi opieki nad pacjentem kardiologicznym.

Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, procedury kardiologiczne.

Summary The growing cardiovascular diseases morbidity and dynamic development of cardiac surgery, noted in our country since the second half of the 1990's, resulted in the increase in the number of patients admitted to cardiosurgical departments, and those who have undergone cardiosurgical procedures. On the basis of the highly developed countries experience, the part of preoperative management and postoperative reconvalescence have been taken over by GP's private practices. This leads to the need of more advanced education in the range of diagnostic procedures, as well as problems in treatment cardiosurgical patients even in the early postoperative period, i.e. within 5–7 days after operation. The purpose of this article is to make general practitioners more familiar with some important details concerning the treatment of cardiosurgical patient.

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular surgical procedures.

Wstęp

Wzrastająca liczba rozpoznawanych i leczonych schorzeń układu krążenia spowodowała dynamiczny rozwój kardiologii interwencyjnej i kardiologii w Polsce. Przybywa ośrodków kardiologicznych i wzrasta liczba pacjentów kierowanych do kardiologa, również tych po przebytej operacji serca. Reforma ochrony zdrowia wprowadzona w 1997 r. przeniosła, wzorem państw rozwiniętych, część postępowania przygotowawczego do zabiegu oraz rehabilitacji pooperacyjnej ze szpitali do praktyk lekarzy rodzinnych. Przyjęto słuszne założenie, że pobyt pacjenta w szpitalu, a szczególnie w oddziale (klinice) kardiologicznym, powinien być możliwie jak najkrótszy, co jest wymuszone również przez sposób finansowania zabiegów w za-

kresie kardiologii. Dalsza rehabilitacja (przy nieobecności powikłań) powinna odbywać się w warunkach domowych przy udziale i pod kontrolą lekarza rodzinnego. Pełny powrót do aktywności społecznej oraz zawodowej zajmuje zwykle kilka miesięcy i jest procesem skomplikowanym, wymagającym od nadzorującego lekarza znajomości szczególnej sytuacji każdego leczonego pacjenta [1].

Innym poważnym zagadnieniem jest właściwe przygotowanie pacjenta do zabiegu operacyjnego, co również powinno się odbywać (z wyjątkiem przypadków nagłych) pod kontrolą lekarza rodzinnego.

Wzrastająca rola lekarzy rodzinnych w skomplikowanym procesie zabiegowego leczenia chorób serca została, z punktu widzenia kardiologii, omówiona w niniejszym artykule.

Epidemiologia chorób serca

W ostatnich 4 dekadach XX wieku obserwowano w Polsce znaczne zwiększenie umieralności z powodu chorób układu krążenia, która wzrosła z 27,4% w 1960 r. do 52,4% wszystkich zgonów w 1990 r., jeden z najwyższych w statystyce światowej [2]. Niewątpliwie główną przyczyną tego stanu rzeczy jest obserwowany już od pewnego czasu wzrost zapadalności na chorobę wieńcową. Obecnie szacuje się, że na chorobę niedokrwienną serca cierpi w Polsce 1 mln ludzi, a rocznie notuje się około 100 tys. świeżych zawałów serca i około 80 tys. epizodów niestabilnej dławicy, wymagającej hospitalizacji [3].

Jednocześnie należy zauważyć, że w tym samym okresie w krajach Unii Europejskiej nastąpiła istotna redukcja umieralności, z wyraźnym przesunięciem zgonów z powodu choroby wieńcowej na wiek starszy.

W 1993 r. powstał Narodowy Program Ochrony Serca zaaprobowany przez MZiOS, a opracowany przez Instytut Kardiologii i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, który zakładał, między innymi, poprawę dostępności i skuteczności świadczeń leczniczych dla pacjentów z chorobami układu krążenia i w dużym stopniu przyczynił się do rozwoju polskiej kardiologii i kardiochirurgii.

Rozwój kardiochirurgii w Polsce

Jeszcze przed 40 laty istniały w Polsce jedynie trzy liczące się ośrodki kardiochirurgiczne (prof. Brossa, prof. Manteufla i prof. Molla), których działalność w przeważającej większości obejmowała leczenie wrodzonych i nabytych wad serca. Na początku lat siedemdziesiątych wykonywano w Polsce rocznie 700 zabiegów w krążeniu pozaustrojowym [3]. Dalszy rozwój kardiochirurgii dokonał się po wprowadzeniu w latach siedemdziesiątych zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej jako uznanej metody leczenia choroby niedokrwiennej serca. Liczba zabiegów na sercu stopniowo wzrastała w latach osiemdziesiątych, ale najszybszy rozwój dokonał się w połowie lat dziewięćdziesiątych. W 2003 r. w ponad 30 ośrodkach wykonano w Polsce łącznie 21 tys. [4] zabiegów na sercu, jednak w przeliczeniu na milion ludności jest to ciągle liczba niewystarczająca w porównaniu ze statystykami np. z krajów zachodnioeuropejskich.

Najczęstsze zabiegi operacyjne w kardiochirurgii

Dominujące pole działania w kardiochirurgii to leczenie choroby wieńcowej oraz jej powikłań. Pozostałe najczęściej wykonywane opera-

cje kardiochirurgiczne to: wymiana lub naprawa zastawek serca, leczenie wad wrodzonych, operacje tętniaków aorty, nowotworów i urazów serca i osierdzia, transplantacje narządów klatki piersiowej oraz leczenie zatorowości płucnej.

W praktyce lekarza rodzinnego najczęściej pacjentów kardiochirurgicznych to chorzy po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej, czyli po tzw. by-passach, chorzy po zabiegach zastawkowych oraz po zabiegach skojarzonych (naprawa lub wymiana zastawki z jednoczasową rewaskularyzacją wieńcową).

Chirurgiczna rewaskularyzacja wieńcowa, zwana pomostowaniem aortalno-wieńcowym lub popularnie by-passami, polega na wytworzeniu dodatkowych połączeń naczyniowych (pomostów/przeseł) serca, które mają na celu ominięcie miejsc zwężonych i zaopatrzenie w krew niedokrwionych obszarów mięśnia sercowego. Materiał wykorzystywany do pomostowania to tętnice lub żyły własne pacjenta. Najczęściej używa się tętnicy piersiowej wewnętrznej, promieniowej (jako wolny przeszczep), nabrzuszej lub żołądkowo-sięciowej oraz żyły odpiszczelowej większej, rzadziej mniejszej.

Zabieg wykonuje się z użyciem krążenia pozaustrojowego (cardiopulmonary by-pass – CPB), czyli z całkowitym lub częściowym zastąpieniem funkcji serca i płuc (coronary artery by-pass graft – CABG) lub bez CPB, przy bijącym sercu (off pump coronary artery by-pass – OPCAB) z wykorzystaniem technik miejscowo stabilizujących okolicę operowanej tętnicy wieńcowej. Zabieg wykonuje się z dostępu przez sternotomię, czyli środkowe przecięcie mostka, co daje dobry wgląd w pole operacyjne, ale jest dość traumatyczne i wymaga długiego okresu gojenia mostka. Dlatego też wprowadzono, jako alternatywę, zabiegi małoinwazyjne (minimal invasive direct coronary artery by-pass – MIDCAB), aby zminimalizować następstwa urazu pooperacyjnego. W takim wypadku zabiegi wykonuje się z niewielkich nacięć na klatce piersiowej, co daje dobry efekt kosmetyczny, ale ma też swoje ograniczenia polegające głównie na braku możliwości pełnej rewaskularyzacji. Wysoka cena instrumentarium nie jest również bez znaczenia. Odmianą tych zabiegów są operacje z wykorzystaniem technik wideo i robotów operacyjnych, będących jednak obecnie na etapie zachęcających prób klinicznych [5].

Wymiana zastawek serca polega na wycięciu uszkodzonej zastawki najczęściej aortalnej (aortic valve replacement – AVR) lub mitralnej (mitral valve replacement – MVR) i zastąpieniu jej przez protezę mechaniczną, wykonaną z materiałów sztucznych, albo biologiczną, wykonaną częściowo lub w całości z tkanek pochodzenia zwierzęcego lub ludzki homograft. Wszczepienie zastawki przeprowadza się w krążeniu pozaustrojowym.

Przy sprzyjających warunkach anatomicznych przeprowadza się chirurgiczną rekonstrukcję uszkodzonej zastawki. Uniknięcie wszczepienia protezy jest niewątpliwie korzystne dla pacjenta.

Diagnostyka chorego kardiochirurgicznego

Pierwszym ogniwem w procesie diagnostyki chorób układu krążenia jest zazwyczaj lekarz rodzinny i to od jego doświadczenia zależy, jak pokieruje losem chorego. Niezwykle istotnym elementem tego procesu jest przedstawienie pacjentowi potrzeby zdiagnozowania niepokojących objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz podkreślenia płynących z tego korzyści. Możliwości diagnostyczne praktyk lekarzy rodzinnych stale wzrastają i mimo ograniczeń [6] stanowią istotne ogniwo procesu rozpoznania i leczenia chorób serca w polskim społeczeństwie. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonanie (lub skierowanie) wstępnych badań dodatkowych (EKG, RTG, próba wysiłkowa), leży w zakresie możliwości lekarza rodzinnego i często decyduje o skierowaniu chorego do właściwego ośrodka specjalistycznego w odpowiednim momencie zaawansowania choroby.

Przygotowanie chorego do zabiegu operacyjnego

Duża grupa pacjentów zdiagnozowanych w oddziałach kardiologicznych i zakwalifikowanych do planowego leczenia operacyjnego w oczekiwaniu na zabieg trafia ponownie pod opiekę lekarzy pierwszego kontaktu. Z punktu widzenia specyfiki zabiegu kardiochirurgicznego należy wyodrębnić grupę schorzeń mogących w istotny sposób pogorszyć wyniki leczenia lub doprowadzić do niebezpiecznych powikłań. Schorzenia te powinny być rozpoznane możliwie jak najwcześniej, aby wdrożyć odpowiednią terapię lub zaplanować właściwe postępowanie okołoperacyjne.

Najistotniejsze z nich to:

1. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. Niezagojona nisza wrzodowa jest przeciwwskazaniem do planowego zabiegu operacyjnego. Zarówno zabiegi z użyciem, jak i bez użycia krążenia pozaustrojowego wymagają pełnej heparynizacji krwi, co niesie z sobą ryzyko trudnych do opanowania krwawień z przewodu pokarmowego. Perforacja wrzodu z wtórnym zapaleniem otrzewnej w okresie pooperacyjnym jest powikłaniem niebezpiecznym, obciążonym wysokim ryzykiem śmiertelności [7], stąd też bezwzględnie wymagana jest gastroskopowa weryfikacja wszelkich podejrzeń

w kierunku choroby wrzodowej w możliwie najkrótszym terminie przed zabiegiem u wszystkich chorych z wywiadem wrzodowym.

2. Miażdżyca zarostowa tętnic szyjnych. Może nasilić niekorzystne działanie krążenia pozaustrojowego na centralny układ nerwowy. Miażdżyca tętnic dogłowych nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do zabiegu kardiochirurgicznego, ale warto ją zdiagnozować przed zabiegiem w celu zminimalizowania prawdopodobieństwa wystąpienia udaru mózgowego przez np. jednoczasowy z kardiochirurgicznym zabieg udrożnienia tętnic szyjnych. Tego typu zabiegi są obecnie wykonywane w wielu ośrodkach.
3. Niewydolność żył kończyn dolnych/zespół pozakrzepowy. Brak możliwości zastosowania materiału żylnego może stanowić pewne ograniczenie dla kardiochirurga, choć zwykle dostępność tętnic jest wystarczająca (obie tętnice piersiowe wewnętrzne, tętnica promieniowa i inne). Natomiast trudno gojące się zakażone owrzodzenia podudzi niosą ryzyko uogólnienia infekcji i wymagają leczenia w okresie poprzedzającym zabieg kardiochirurgiczny.
4. Zaburzenia gospodarki hormonalnej. Powinny być dokładnie zdiagnozowane i wyrównane przed planowanym zabiegiem.
5. Ogniska infekcji (w obrębie jamy ustnej, gardła, układu moczowego, bezobjawowe nosicielstwo gronkowca metycylooopornego i inne) stanowią szczególne niebezpieczeństwo jako potencjalne źródło zakażenia, szczególnie przy wszczepianiu materiału syntetycznego (protezy zastawkowe, protezy naczyniowe). Sanacja jamy ustnej przed planowanym zabiegiem jest niezbędna.

Prowadzenie chorych po zabiegach kardiochirurgicznych

O niepodważalnej roli lekarza pierwszego kontaktu w opiece nad chorymi po zabiegach kardiochirurgicznych wiadomo już od dawna [8, 9]. Dokonujący się ciągle istotny postęp w tej dziedzinie spowodował znaczne skrócenia okresu hospitalizacji do 5–7 dni po zabiegu operacyjnym, co stworzyło nowe wyzwania dla lekarzy rodzinnych. Pospitalne prowadzenie chorych wymaga obecnie znajomości kilku dodatkowych i ważnych, a oczywistych dla kardiochirurga, aspektów.

Problemy chirurgiczne związane z urazem operacyjnym

Gojenie rany. Wszelkie objawy infekcji rany, czyli obrzęk, ból, gorączka, chełbotanie, wyciek lub rozejście się rany powinny być możliwie

wcześnie wychwycone, aby zapobiec szerzeniu się infekcji w głąb rany na kość mostka.

Niestabilność mostka. Ruchomość względem siebie obu odłamów lub subiektywne „przeskakiwanie” wymagają konsultacji kardiochirurgicznej i rozpatrzenia ponownego zespolenia niestabilnego mostka.

Przetoki ropne, infekcja lub podejrzenie infekcji kości. Zawsze wymagają leczenia szpitalnego.

Parestezje/Bolesność w okolicy rany pooperacyjnej. Najczęściej związana z prawidłowym procesem gojenia rany pooperacyjnej, ale może być również pierwszym objawem infekcji lub drażnienia skóry szwem metalowym od wewnątrz. Wymaga konsultacji.

Bolesność obręczy barkowej i grzbietu. Następstwo rozciągania rozwieraczem klatki piersiowej. Wymaga doraźnego leczenia przeciwbólowego i rehabilitacji.

Obrzęk podudzia po pobraniu żyły odpiszczelowej. Wynika zwykle z zaburzenia odpływu krwi z kończyny i wymaga adaptacji układu żylnego do „nowej sytuacji” po pobraniu żyły odpiszczelowej. Stosuje się elewację kończyny zazwyczaj z dobrym skutkiem.

We wszelkich wątpliwych przypadkach (podejrzenie infekcji) należy niezwłocznie skierować pacjenta do chirurga, a najlepiej do ośrodka, w którym pacjent był operowany.

Farmakoterapia

Pacjenci z protezą mechaniczną. Leczenie pochodnymi kumaryny u osób ze sztucznymi zastawkami należy wprowadzić na stałe. Dlatego też konieczna jest ścisła współpraca pacjenta z lekarzem. W tym celu pacjent powinien być szczegółowo poinformowany o celu leczenia, możliwych działaniach niepożądanych i powikłaniach, dawkowaniu leku i jego kontroli laboratoryjnej, interakcji z innymi lekami, postępowania w przypadku procedur zabiegowych, np. stomatologicznych itp. [10]. Tylko pełne uświadomienie chorego pozwala zapewnić skuteczne leczenie przy najmniejszym odsetku powikłań. Kontrolę wskaźnika INR należy w pierwszych tygodniach po zabiegu przeprowadzać najczęściej, tj. co 7–14 dni, a następnie po ustabilizowaniu się co najmniej raz w miesiącu.

Pacjenci z protezą biologiczną. Leczenie przeciwzakrzepowe w przypadku zastawki aortalnej i mitralnej powinno wynosić 3 miesiące, a trójdzielnej 4–6 miesięcy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące doustnej antykoagulacji po wszczepieniu protez zastawkowych zamieszczono w tabeli 1.

Pacjenci po rewaskularyzacji wieńcowej. W prewencji długotrwałej wskazana jest aspiryna 150 mg/dobę. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania aspiryny zalecana jest ticlopidyna.

Tabela 1. Doustna antykoagulacja u chorych z protezami zastawkowymi serca – standardy PTK

| Rodzaj zastawki | INR |
|---|--|
| Zastawka mechaniczna | |
| – pierwszej generacji, np. Starr-Edwards, Bjork-Shilley (standard) | 3,0–4,5 |
| – drugiej generacji, np. St. Jude, Medical Medtronic, Bjork-Shilley i inne | 2,0–3,0 w pozycji aortalnej 2,5–3,5 w pozycji mitralnej |
| Bioprotezy | |
| – rytm zatokowy po 3–6 miesiącach | bez antykoagulantów |
| – migotanie przedsionków | 2,0–3,0 |
| – wada reumatyczna z rytmem zatokowym, ale obecność innych czynników ryzyka | 2,0–3,0 |

Poza leczeniem przeciwagregacyjnym wszystkim pacjentom po chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej powinno się podawać β -bloker i statynę (nawet przy prawidłowym stężeniu cholesterolu w surowicy) [11].

Opieka psychologiczna nad pacjentami po zabiegach kardiochirurgicznych

Udowodniono, że zabieg z użyciem krążenia pozaustrojowego ma istotny wpływ na psychikę pacjentów, nawet w okresie do kilku tygodni po zabiegu operacyjnym [12], dlatego też wystąpienie jakichkolwiek zaburzeń w sferze psychicznej, zwłaszcza depresyjnych wymaga w tym względzie postępowania specjalistycznego.

Aspekty społeczne

W krajach rozwiniętych większość chorych po zabiegach na sercu wraca do aktywności zawodowej [13, 14], zwłaszcza ci z grupy wolnych zawodów (np. lekarze, prawnicy, architekci). W Polsce ciągle jeszcze dominuje stereotyp, iż przebyty zabieg kardiochirurgiczny jest równoważny z wyłączeniem z życia zawodowego, niezależnie od wieku i sprawności chorego. Widzimy zatem ogromną rolę lekarza domowego w odwróceniu tej tendencji przez rzetelną informację, a nawet pomoc przed podjęciem ostatecznej decyzji przez pacjenta.

Poważniejsze powikłania

Poważniejsze powikłania, takie jak: zaburzenia rytmu, objawy niewydolności krążenia, nawrót dławicy, podejrzenie dysfunkcji wszczepionej zastawki i inne, zawsze wymagają pilnej konsultacji kardiologicznej.

Piśmiennictwo

1. Sellier P, Varailiac P, Chatellier G. Factors influencing return to work at one year after coronary bypass graft surgery: results of the PERISCOP study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003 Dec; 10(6): 469–475.
2. Raport Rządowej Komisji Ludnościowej 1993.
3. Zembala M i wsp. *Chirurgia naczyń wieńcowych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
4. Raport Klubu Kardiochirurgów Polskich 2003.
5. Dogan S, Aybek T, Khan MF. Computer-enhanced telemanipulation enables a variety of totally endoscopic cardiac procedures. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Oct; 50(5): 281–286.
6. Jaeger M. Possibilities and limits of the diagnosis of coronary disease in general practice. *Schweiz Med Wochenschr* 1983 Dec; 17; 113(50): 1888–1892.
7. Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilic U. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10(9): 763–767.
8. Rees G. Cardiac surgery and the general practitioner. *Practitioner* 1978 Mar; 220(1317): 383–392.
9. Acar J, Duron F. Role of the general practitioner in the long term surveillance of patients with heart valve prostheses and detection of complications. *Rev Prat* 1975 Nov 1; 25(49): 3887–3888, 3891–3893.
10. Lippert S, Gutschik E. Views of cardiac-valve prosthesis patients and their dentists on anticoagulation therapy. *Scand J Dent Res* 1994 Jun; 102(3): 168–171.
11. Goldsmith I, Lip GY, Emsden K. Hyperlipidaemia management after primary coronary artery bypass surgery: a survey of patients and general practitioners. *J Cardiovasc Risk* 1999 Aug; 6(4): 263–267.
12. Rymaszewska J, Kiejna A, Górna R. Neuropatologiczne następstwa chirurgicznego leczenia i choroby wieńcowej. *Pol Merk Lek* 2003; 15, 86: 190–192.
13. Lunel C, Laurent M, Corbineau H. Return to work after cardiac valvular surgery. Retrospective study of a series of 105 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003 Jan; 96(1): 15–22.
14. Monpere C, Rajoelina A, Vernochet P. Return to work after cardiovascular rehabilitation in 128 coronary patients followed for 7 years. Results and medico-economic analysis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000 Jul; 93(7): 795–796.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chirurgii Serca AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 66
50-369 Wrocław

Gruźlica z perspektywy lekarza rodzinnego

The general practitioner's role in detecting patients with tuberculosis

RENATA JANKOWSKA

Z Katedry i Kliniki Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Renata Jankowska

Streszczenie W 2002 r. w Polsce zanotowano 10 475 nowych zachorowań na gruźlicę. Z tego ponownych zachorowań było 1280 (12,2%). Współczynnik zapadalności wynosił 27,1. Bakteriologicznie potwierdzono gruźlicę w 56,3% przypadków. Większość chorych wykrywano w sposób bierny. W pracy autorka przedstawia problemy diagnostyczno-terapeutyczne gruźlicy.

Słowa kluczowe: gruźlica płuc, zmiany minimalne, gruźlica niepotwierdzona bakteriologicznie, gruźlica lekooporna.

Summary In 2002 the number of new cases of tuberculosis in Poland was reported 10 475 i.e. 27.1 per 100 000, of these 1280 cases (12.2%) were relapses. Bacteriologically confirmed cases of tuberculosis represented 56.3% of all registered cases TB. In case – finding the main method was presence of symptoms. The autor was described diagnosis and management of tuberculosis in this paper.

Key words: pulmonary tuberculosis, small radiographic changes, sputum smear-negative pulmonary tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis.

W Polsce według danych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2002 r. zarejestrowano 10 475 zachorowań na gruźlicę, w tym nowych zachorowań 9125 (87,8%). Najczęstszą postacią była gruźlica płuc stanowiąca 90,1% wszystkich zachorowań. Współczynnik zapadalności na wszystkie postacie gruźlicy wynosił 27,1 i był znacznie wyższy niż w krajach Unii Europejskiej. Zapalenie opłucnej było najczęstszą postacią gruźlicy pozapłucnej (40,6%). Na terenie Dolnego Śląska w 2002 r. zarejestrowano 756 nowych zachorowań na gruźlicę, a współczynnik zapadalności był niższy niż w kraju i wynosił 25,5 (Szczuka I, 2003).

Zakażenie prątkiem gruźlicy

Gruźlica powstaje na skutek zakażenia prątkiem – *Mycobacterium tuberculosis*. Najczęstszym źródłem zakażenia jest chory prątkujący, a drogą zakażenia układ oddechowy. Zdarza się jednak zakażenie przez przewód pokarmowy lub bezpośrednio przez uszkodzoną skórę. Na ogół do zakażenia dochodzi drogą kropelkową. Chory

kaszląc, kichając lub rozmawiając wydala do otoczenia kropelki płwociny zawierające prątki, które dostają się do dróg oddechowych ludzi znajdujących się w jego otoczeniu. Prątki mogą unosić się w powietrzu przez kilka godzin i w tej sytuacji może dojść do przypadkowego zakażenia.

Ryzyko zakażenia jest największe w środowisku zamkniętym, zależne jest także od zjadliwości prątków. Wśród osób będących w stałym kontakcie z chorym prątkującym zakaża się 25–30% (Rowińska-Zakrzewska E, 2001). Zakażenie prątkiem na ogół przebiega bezobjawowo i pozostaje nierozpoznane w około 90% przypadków. Dowodem na przebycie zakażenia jest dodatni odczyn tuberkulinowy u osób nieszczepionych lub konwersja odczynu z ujemnego na dodatni. Zakażenie prątkiem gruźlicy stwarza ryzyko (5–8%) zachorowania na gruźlicę, trwające całe życie. Największe istnieje w pierwszych dwóch latach po zetknięciu się z chorym prątkującym, szczególnie gdy istnieją warunki sprzyjające zachorowaniu, np. długotrwały stres, intensywne odciążanie się, leczenie immunosupresyjne czy poważne współistniejące choroby.

Zakażenie może mieć charakter: 1. zakażenia pierwotnego bez objawów chorobowych lub z objawami chorobowymi,

2. popierwotnego u osób starszych, które kiedyś uległy zakażeniu lub w którym dochodzi na skutek zmniejszonej odporności ustroju do uczynienia żywych prątków, które przebywały w zmianach włóknistych.

Zachorowanie na gruźlicę

O zachorowaniu mówi się w przypadku, gdy stwierdza się w rozmazie płwociny lub innych materiałach badanych i/lub w posiewie kwaso-oporne prątki *M. tuberculosis*. O zachorowaniu mówi się także, gdy istnieją kliniczne i radiologiczne objawy choroby i występują czynniki ryzyka zachorowania na gruźlicę. 10% zakażonych *M. tuberculosis* choruje na gruźlicę.

Większość ludzi po kontakcie z chorym prątkującym jednak nie choruje. Liczba zachorowań wzrasta, gdy kontakt z chorym jest ścisły, chory obficie prątkuje (co najmniej 10 prątków w polu widzenia rozmazu płwociny), a odporność zakażonego jest niedostateczna.

Grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę to:

1. osoby pozostające w styczności w domu z chorymi prątkującymi,
2. pracownicy służby zdrowia narażeni na kontakt z prątkami lub chorymi na gruźlicę,
3. alkoholicy,
4. bezdomni,
5. narkomani,
6. osoby ze starymi zmianami włóknistymi w płucach,
7. imigranci z krajów o dużym rozpowszechnieniu gruźlicy,
8. pensjonariusze i obsługa zakładów opiekuńczo-leczniczych, więźniowie.

Ponadto zachorowaniu na gruźlicę sprzyja:

1. niedożywienie organizmu,
2. przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów,
3. nowotwory lite i choroby krwi,
4. zakażenie wirusem HIV.

Zaledwie 20% przypadków gruźlicy płuc jest następstwem świeżego zakażenia. W większości przypadków dochodzi do wznowy zakażenia przebytego wiele lat wcześniej. Większość chorych na gruźlicę jest wykrywana w sposób bierny. Sam chory zgłasza się z powodu objawów klinicznych.

Obraz kliniczny gruźlicy płuc

Gruźlica płuc w ponad 20% może przebiegać prawie bez objawów. Objawy są niecharaktery-

styczne. Często jedynym objawem jest uczucie zmęczenia, mimo rozległych zmian radiologicznych. Najczęstszym objawem (90%) jest kaszel często utrzymujący się długo, np. po infekcji dróg oddechowych (Jakubowiak W, Korzeniewska-Koseła M, 2001). Może być suchy lub z odkrztuszeniem płwociny o różnym zabarwieniu. Domieszka krwi pojawia się w zaawansowanym stadium choroby. Ponadto mogą występować bóle w klatce piersiowej i duszność, która może być spowodowana obecnością płynu w jamie opłucnej. Objawy ogólne to stany podgorączkowe lub gorączka, nocne poty, brak łaknienia.

Diagnostyka gruźlicy

Ponieważ objawy gruźlicy nie są charakterystyczne, muszą być różnicowane z rakiem płuca lub nieswoistym zapaleniem płuc.

Podstawową metodą diagnostyki bakteriologicznej w gruźlicy pozostaje nadal badanie mikroskopowe, najczęściej rozmaz płwociny i hodowla prątków (Jakubowiak W, Korzeniewska-Koseła M, 2001). Ocena preparatu z płwociny pod mikroskopem powinna być wykonywana kilkakrotnie, najlepiej w kolejnych następujących po sobie dniach. W razie trudności z odkrztuszeniem płwociny wskazane jest zastosowanie inhalacji z roztworu hipertonicznego NaCl. Gdy nadal nie możemy uzyskać materiału do badania bakteriologicznego, należy wykonać bronchoskopię z płukaniem oskrzeli.

Badanie radiologiczne może wykazać obustronne zacinienie w górnych polach płucnych, często z rozpadem, niekiedy z cechami włóknienia.

W przebiegu gruźlicy popierwotnej występują przede wszystkim zacinienia w szczytach płuc lub w segmencie szczytowym płata dolnego. W przebiegu gruźlicy pierwotnej obraz radiologiczny może być bardziej zróżnicowany. Mogą występować rozległe zacinienia (50%), płyn w jamie opłucnej (24%), powiększenie węzłów śródpiersia lub obraz prosówki.

Badanie radiologiczne pozostaje najważniejszą metodą diagnostyczną w gruźlicy uzupełniającą diagnostykę bakteriologiczną. W celu wykorzystania możliwości, jakie daje nowoczesna technika badań obrazowych dla różnicowania z rakiem płuca, rutynowe badania radiologiczne można uzupełnić tomografią komputerową.

Wykonanie odczynu tuberkulinowego ma wartość pomocniczą w diagnostyce gruźlicy, gdyż w populacji polskiej, z powodu powszechnych szczepień BCG, jest on na ogół dodatni. W Polsce szczepienia BCG są obowiązkowe i wykonywane u noworodków w 1 dobie po urodzeniu, u dzieci w 7 i 12 roku życia. Zarówno

szczepienie BCG, jak i zakażenie prątkami wywołuje alergię na tuberkulinę, a więc wynik testu powinien być interpretowany w powiązaniu z obrazem klinicznym i innymi badaniami dodatkowymi. Zwiększenie średnicy testu tuberkulinowego o 10 mm w ciągu roku traktowane jest jako prawdopodobne zakażenie *M. tuberculosis*.

Badanie przedmiotowe w gruźlicy płuc

Badanie przedmiotowe może nie wykazywać żadnych zmian. Lekarze nie wysłuchując zmian patologicznych, rezygnują z badania radiologicznego płuc. Tymczasem mimo braku patologii w badaniu przedmiotowym obraz radiologiczny może wykazywać rozległe zmiany. Jeśli występują zmiany osłuchowe, mogą to być trzeszczenia, szmer oskrzelowy, świsty i furczenia, a w przypadku płynu w jamie opłucnej stłumienie wypuku i osłabienie szmeru pęcherzykowego.

Gruźlica niepotwierdzona bakteriologicznie

Jednym z trudniejszych problemów dotyczącym gruźlicy jest postępowanie w gruźlicy niepotwierdzonej bakteriologicznie (Kwiatkowska S, 1999). Zagadnienie to jest szczególnie istotne w Polsce, gdyż według danych z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc z 2002 r. na tę postać gruźlicy choruje 43,7% nowo zarejestrowanych chorych (Szczuka I, 2003). Najczęściej są to niewielkie zmiany radiologiczne w płucach określanymi terminem zmian minimalnych. Wykazano, że u osób z niewielkimi zmianami w płucach częściej dochodzi do rozwoju gruźlicy niż w ogólnej populacji (Kwiatkowska S, 1999). Nolan i Elarth wykazali, że ryzyko rozwoju gruźlicy ze zmianami włóknistymi w płucach jest 10 razy większe niż wśród pozostałej populacji i 6 razy większe niż u osób z dodatnim odczynem tuberkulinowym bez zmian w płucach (Nolan CM, Elarth AM, 1988).

Średnioroczne zachorowanie wśród osób ze zmianami w płucach uważanych za nieczynne, które nigdy nie były leczone przeciwprątkowo, szacuje się na około 10%. Grzybowski wykazał, że sięga 5% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat i od 0,5–1,0% w następnych 15–20 latach (Grzybowski S, 1966). W Polsce uczynieniem zmian minimalnych sprzyja starszy wiek chorych, gorsze warunki socjalne, korzystanie z opieki społecznej, nadużywanie alkoholu i współistnienie innych chorób (Kwiatkowska S, 1999). Na podstawie powyższych obserwacji Kwiatkowska postuluje rutynowe leczenie przeciwprątkowe u alkoholików ze zmianami minimalnymi, ponieważ znamien-

nie częściej dochodzi u nich do rozległych, bakteriologicznie potwierdzonych postaci gruźlicy (Kwiatkowska S, 2001).

Obecność zmian radiologicznych przy braku potwierdzenia obecności prątków budzi wątpliwość, czy na pewno ich przyczyną jest proces swoisty. Konieczne jest wtedy wykonanie bronchoskopii i pobranie materiału dla oceny obecności prątków metodą bezpośrednią czy posiewu. Ponieważ jednak wynik posiewu otrzymuje się po 6–8 tygodniach, w tych wypadkach jest uzasadnione stosowanie innych metod znacznie skracających czas diagnozowania, jak metoda PCR oparta na amplifikacji małych fragmentów wcześniej określonych sekwencji DNA prątków należących do kompleksu *M. tuberculosis*. Tym testem możliwe jest wykrycie bardzo szybko nawet pojedynczych prątków w płwocinie, materiale z płukania oskrzelowego płynu z jamy opłucnej, płynu mózgowo-rdzeniowego, krwi oraz tkanek. Czułość i swoistość tego typu testów w gruźlicy płuc wynosi około 90%.

Kwiatkowska w swoich badaniach udowodniła przydatność metody opartej o łańcuchową reakcję ligazy LCx do diagnostyki zmian minimalnych w płucach. Wykazała, że czułość metody jest porównywalna z metodą radiometryczną Bactec 460, z tym że wynik otrzymać można już po 5 godzinach, podczas gdy wykonaną metodą Bactec po 30 dniach (Kwiatkowska S, 2001). Tak szybkie potwierdzenie bakteriologiczne zmian w płucach pozwala na wdrożenie właściwej terapii.

Leczenie gruźlicy

Zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami światowymi główną rolę w walce z gruźlicą odgrywa szybkie rozpoznanie nowych przypadków czynnej gruźlicy i zastosowanie właściwego leczenia (Schluger NW, Rom WN, 1994). Wskazane jest również badanie osób o wysokim ryzyku zachorowania.

Terapia gruźlicy musi zakładać regularne przyjmowanie leków, wystarczająco długi okres leczenia i stosowanie kilku leków równocześnie. Jest bardziej skomplikowana niż innych chorób zakaźnych ze względu na szczególne cechy prątków *M. tuberculosis*, jak: wolny wzrost, przeżycie w stanie latencji przez wiele lat oraz łatwość powstawania oporności na leki, jeśli są one stosowane w monoterapii.

Zastosowanie jednocześnie kilku leków w terapii gruźlicy wynika z faktu, że w czasie namnażania się prątków w zmianach chorobowych powstają mutanty odporne na leki. Częstość występowania jest różna, np. 1 prątek/1mln komórek jest odporny na streptomycynę, a 1 prątek/100 mln na rifampicynę. Zastosowanie równoczesne kilku le-

ków zapobiega selekcji szczepów opornych, gdyż zastosowanie jednego leku zabija szczepy wrażliwe, pozostawiając oporne. A więc nieprawidłowe leczenie prowadzi do rozwoju lekooporności prątków, uniemożliwiając odprątkowanie, co powoduje, że chory stanowi źródło zakażenia dla innych i to jeszcze prątkami opornymi na leczenie. Ostatnie doniesienie na temat lekoopornych szczepów *M. tuberculosis* wykazało w 2002 r. w Polsce lekooporność pierwotną w 3,5% przypadków. Lekooporność wtórna rozwija się wtedy, gdy nie przestrzega się zasad leczenia: gdy chory leczony jest mniejszą liczbą leków lub gdy przerywa samorzutnie terapię.

Najlepszym sposobem leczenia gruźlicy jest zastosowanie przez 2 miesiące czterech leków: rifampicyny, izoniazyd, pirazynamidu oraz etambutolu lub streptomycyny, a w ciągu następnych 4 miesięcy rifampicyny z izoniazydem.

Chory musi być nadzorowany przez pielęgniarkę przy stosowaniu leków każdej dawki.

Szczególnie ważne jest to w pierwszych miesiącach leczenia.

Podsumowanie

1. Gruźlica jest chorobą zakaźną, należy izolować chorych prątkujących.
2. Przedłużający się kaszel (powyżej 3 tygodni) jest wskazaniem do wykonania badania radiologicznego.
3. W razie wątpliwości diagnostycznych należy koniecznie pacjenta skierować do Poradni Chorób Płuc.
4. Badanie przedmiotowe u chorych na gruźlicę może nie wykazywać żadnych objawów patologicznych, a dolegliwości chorego są niecharakterystyczne.
5. Obraz gruźlicy może być obrazem raka płuca.
6. Szczegółową diagnostykę i leczenie gruźlicy należy powierzyć lekarzom pulmonologom.

Piśmiennictwo

1. Szczuka I. *Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2002 roku*. Warszawa: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc; 2003.
2. Rowińska-Zakrzewska E. *Patogeneza gruźlicy*. [w:] *Gruźlica w praktyce lekarskiej*. Rowińska-Zakrzewska E (red.). Warszawa: PZWL; 2000.
3. Jakubowiak W, Korzeniewska-Koseła M, Kuś J i wsp. *Podręcznik gruźlicy – zalecenia NPZG*. Warszawa: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc; 2001.
4. Kwiatkowska S. Gruźlica płuc nie potwierdzona bakteriologicznie – problem zmian minimalnych. *Pol Merk Lek* 1999; 7: 131–133.
5. Kwiatkowska S, Sporna E, Różniecki J. Contribution of dermographic end socioeconomic factors in active pulmonary tuberculosis developing from minimal changes. *Cur Pneumonol* 1999; 3: 143–148.
6. Kwiatkowska S. *Gruźlica płuc nie potwierdzona bakteriologicznie – weryfikacja etiologii i czynności procesu w oparciu o nowe metody*. Praca habilitacyjna. AM Łódź; 2001.
7. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of southeast Asian refugees. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 305–311.
8. Grzybowski S. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 352–356.
9. Schluger NW, Rom WN. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149: 264–268.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Płuc AM
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław

Pozaszpitalne zapalenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych – zasady leczenia

Community acquired pneumonia, treatment

BOŻENA WERYŃSKA

Z Katedry i Kliniki Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Renata Jankowska

Streszczenie Pozaszpitalne zapalenie płuc, tzw. domowe, powstaje w warunkach domowych lub rozwija się w szpitalu przed upływem 48 godzin od momentu hospitalizacji. W etiologii pozaszpitalnych zapaleń płuc wymienia się: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, wirusy, gronkowce, pałeczki Gram-ujemne, bakterie beztlenowe. W 2002 roku po raz pierwszy opisano zespół ostrej niewydolności oddechowej wywołany wirusem z rodziny koronawirusów, określonym jako SARS-CoV (SCV). W porównaniu z zapaleniem pozaszpitalnym płuc w SARS występowała częściej gorączka powyżej 38,5°C, suchy kaszel, bóle głowy, nudności, biegunka, leukopenia. Zmiany w RTG klatki piersiowej występowały w pierwszej dobie choroby, potem ulegały progresji. W pneumokokowym zapaleniu płuc stosuje się amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ampicylinę z sulbaktamem lub cefalosporyny II lub III generacji. W atypowych zapaleniach płuc zaleca się makrolidy lub alternatywnie doksycylinę czy fluorochinolony. W leczeniu zespołu ostrej niewydolności oddechowej stosowano empirycznie lewofloksacynę, makrolidy, rybawirynę oraz hydrokortyzon.

Słowa kluczowe: zapalenie pozaszpitalne, zespół ostrej niewydolności oddechowej, definicja, etiologia, leczenie.

Summary Community acquired pneumonia develops at home or in hospital to 48 hour since admission. In etiology such pathogens can play role as: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, viruses, *Staphylococcus*, Gram-negative bacteria, anaerobic bacteria. In 2002 first time severe acute respiratory syndrome SARS was observed caused by SARS coronavirus. In SARS more often was observed high temperature, dry cough, short of breath, headache, myalgia, diarrhoe, leucopenia, early abnormal chest radiographs, progression of pulmonary infiltrates, often lack of response to antibioticotherapy than in community acquired pneumonia. In pneumococcal pneumonia in treatment amoxycylav or cephalosporin II or III generation are used. In atypical pneumonia macrolides or doxycycline or fluorochinolone are recommended. In SARS levofloxacin, macrolide, ribavirin and hydrocortison in empiric treatment were used.

Key words: community acquired pneumonia, severe acute respiratory syndrome, definition, etiology, treatment.

Kliniczny podział zapaleń płuc (Chazan R, 2000)

- Pozaszpitalne zapalenie płuc, tzw. domowe (CAP – community acquired pneumonia), powstaje w warunkach domowych lub rozwija się w szpitalu przed upływem 48 godzin od momentu hospitalizacji.
- Szpitalne zapalenie płuc (hospital acquired pneumonia) rozwija się po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala.
- Zachyłkowe zapalenie płuc, które może być zapaleniem pozaszpitalnym lub szpitalnym.

- Zapalenie płuc u osób z upośledzoną odpornością.
- Nawracające zapalenie płuc.

Średnia częstość zachorowań na pozaszpitalne zapalenia płuc waha się od 2,6 do 13,4/1000/rok, najczęściej chorują dzieci poniżej 5 roku życia – 40/1000/rok i ludzie starsi po 65 roku życia – około 15–20/1000/rok (Pachon J, 2003).

W etiologii pozaszpitalnych zapaleń płuc pierwsze miejsce zajmuje *Streptococcus pneumoniae* (30–40%), u 5% chorych przyczyną jest *Haemophilus influenzae*. W zakażeniach atypowych odgrywa rolę *Mycoplasma pneumoniae* (10–15%), *Chla-*

mydiophila pneumoniae (3,4–10%) (Miyashita N, 2000), *Legionella pneumoniae* 1,9–7,9% (Roig J, 2003), *Coxiella burnetii* oraz wirusy, przede wszystkim *Influenzae virus* (ok. 10%). Do czynników etiologicznych zaliczyć należy również gronkowce, pałeczki Gram-ujemne, bakterie beztlenowe.

Pozaszpitalne zapalenia płuc można również podzielić ze względu na ciężkość przebiegu:

- łagodne zapalenia płuc – występują u osób przed 60 rokiem życia dotychczas niechorujących przewlekłe,
- umiarkowane zapalenia płuc – występują u osób po 60 roku życia z dodatkowymi schorzeniami o łagodnym przebiegu,
- ciężkie zapalenia płuc wymagające hospitalizacji.

Zgodnie z definicją ATS (American Thoracic Society), żeby rozpoznać ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc, konieczna jest obecność dwóch mniejszych kryteriów (tachypnoe powyżej 30/min, ostra niewydolność oddechowa, obustronne zapalenie płuc lub zapalenie wielopłątowe, ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg oraz rozkurczowe < 60 mm Hg) lub jednego większego (potrzeba mechanicznej wentylacji, progresja zmian radiologicznych płuc powyżej 50% w ciągu 48 godzin, objawy sepsy w ciągu 4 godzin, ostra niewydolność nerek – poziom kreatyniny powyżej 2 mg% bez objawów przewlekłej niewydolności nerek, istnienie pozapłucnych ognisk zakażenia – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśnia serca i stawów) (ATS, 1993; Oosterheert J, 2003).

Podobnie wymagają hospitalizacji pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, u których pojawiły się objawy zapalenia płuc wyrażające się zmianą charakteru kaszlu z obfitym odkrztuszaniem ropnej płwociny, wzrostem temperatury ciała powyżej 38°C, liczbą oddechów powyżej 30 na minutę, tachykardią powyżej 110 na minutę, nasileniem sinicy, zaburzeniami świadomości.

Do zapaleń pozaszpitalnych płuc najczęściej dochodzi u osób z obniżoną odpornością, jednak osoby zdrowe również mogą chorować. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są: wiek, alkoholizm, niedożywienie, palenie tytoniu. Na ciężkość zapaleń pozaszpitalnych płuc i wyższą śmiertelność mogą wpływać choroby współistniejące: niewydolność serca, centralnego układu nerwowego, nowotwory, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zakażenia HIV, leczenie immunosupresyjne, wcześniejsza wielokrotna antybiotykoterapia, stosowanie inwazyjnych metod diagnostycznych i leczniczych z użyciem sprzętu medycznego.

Rozpoznawanie zapaleń płuc

- Badanie podmiotowe – gorączka powyżej 39°C, zlewne poty, dreszcze, ból opłucnowy,

ropny kaszel (u chorych z zapaleniem płuc wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*). W zapaleniach atypowych dominuje ból gardła, suchy kaszel, bóle stawów, mięśni, występują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego,

- badanie przedmiotowe – wzmożone drżenie głosowe, szmer oskrzelowy, trzeszczenia (czasem brak odchyień od normy),
- badanie radiologiczne oraz w razie konieczności:
- badania bakteriologiczne (posiewy płwociny i posiewy krwi),
- badania serologiczne,
- metoda immunoenzymatyczna ELISA, test immunofluorescencji pośredniej i bezpośredniej z użyciem przeciwciał monoklonalnych,
- badania genetyczne – reakcja łańcuchowa polimerazy PCR z użyciem sondy genetycznej.

U chorych hospitalizowanych można stosować metody inwazyjne:

- badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych BAL (posiew bakteryjny, badanie w kierunku *Legionella*, *Pneumocystis carini*, prątków gruźlicy, posiewy grzybicze),
- badanie płynu opłucnowego (posiew bakteryjny, ocena ogólna, badanie prątków gruźlicy).

Zespół ostrej niewydolności oddechowej – SARS

Pierwsze przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS – *severe acute respiratory syndrome*) zanotowano w listopadzie 2002 r. w chińskiej prowincji Guandong. W lutym 2003 r. potwierdzono 305 zachorowań, w tym 5 zgonów. Kolejne zachorowania obserwowano w Hongkongu, Wietnamie, Singapurze, Kanadzie i USA. Według danych WHO z dnia 26 maja 2003 r. zanotowano w 31 krajach 8100 przypadków zachorowań, w tym 722 zgony. Śmiertelność przed 60 r.ż. wynosiła około 15%, a po 60 r.ż. 55%.

Stwierdzono, że przyczyną choroby jest nowy wirus z rodziny Coronaviridae (CoV). Koronawirusy należą do grupy RNA wirusów i do tej pory były dobrze znane, wywoływały zakażenia układu oddechowego i przewodu pokarmowego u ludzi i zwierząt o łagodnym przebiegu. Izolaty wirusa w czasie epidemii 2003 r. określane jako SARS-CoV (SCV) pochodziły z próbek wydzieliny dróg oddechowych chorych w różnych stadiach choroby. W wydzielinie z gardła, oskrzeli, w materiale z biopsji płuca wirus występował w bardzo dużym stężeniu do kilkudziesięciu milionów kopii w mm³. W surowicy pacjentów w okresie zdrowienia stwierdzano obecność przeciwciał reagujących z wirusem. Wirus izolowany był również z krwi, ale okres wirerii był bardzo krótki i trwał prawdo-

podobnie kilka godzin. Wydaje się, że SCV nie jest mutantem ludzkiego wirusa, lecz raczej nieznanym dotąd wirusem zwierzęcym, który przełamał barierę gatunkową i ma zdolność zakażenia ludzi.

W maju 2003 r. wykryto obecność wirusa SARS w organizmach kotów tybetańskich (cywet). Wyizolowano również przeciwciała przeciwko temu wirusowi z surowicy sprzedawców cywet. Główną drogą zakażenia jest droga kropelkowa na niewielką odległość oraz bezpośredni kontakt z chorym. Wirus może przeżyć 48 godzin w wysychających wydzielinach i płynach ustrojowych.

Rozpoznanie SARS należy podejrzewać u pacjentów z gorączką powyżej 38°C, z kaszlem, bólem gardła, trudnościami w oddychaniu (objawy zapalenia płuc), u pacjentów, którzy mieli w ciągu 10 dni kontakt z osobą chorą na zakażenie SARS (Gładysz A, 2003; Rainer T, 2003). Ciężka niewydolność oddechowa występuje u około 20% chorych i zazwyczaj kończy się śmiercią. Do pogorszenia stanu klinicznego dochodzi zazwyczaj w 7–10 dniu, śmiertelność sięga 14–15%.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej obserwowano zmiany jedno- i wieloogniskowe, rozsiane, obustronne. Średni czas wystąpienia zmian radiologicznych wynosił 4 dni od początku choroby (Grinblat L, 2003).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzano leukopenię z limfopenią, małopłytkowość, wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej, kinazy kreatyninowej, aminotransferazy asparaginianowej.

W diagnostyce SARS stosowano technikę PCR, immunofluorescencji pośredniej, metodę immunoenzymatyczną ELISA, hodowlę tkankową.

W leczeniu stosowano empiryczną antybiotykoterapię – lewofloksacynę i makrolidy. Rybawirynę stosowano w dawce 8 mg/kg masy ciała co 8 godzin dożylnie lub 1,2 g co 12 godzin doustnie. Stopniowo zwiększano dawkę do 4 g/24 godziny przy prawidłowej funkcji nerek przez 7–14 dni w zależności od odpowiedzi. Rybawirynę stosowano w połączeniu z hydrokortyzonem 2 mg/kg masy ciała co 8 godzin dożylnie. Glikokortykoidy podawano jeszcze przez tydzień po uzyskaniu poprawy klinicznej. W ciężkich przypadkach podawano metyloprednizolon 10 mg/kg masy ciała co 24 godziny dożylnie przez 2 dni, potem hydrokortyzon w dawkach jak omówiono poprzednio (Yeung M, 2003).

Porównano SARS i zapalenia płuc pozaszpitalne. W infekcji SARS częściej występowały gorączka powyżej 38,5°C, suchy kaszel, skrócenie oddechu, bóle głowy, mięśni, biegunka. Leukopenię częściej obserwowano w SARS, a leukocytozę w pozaszpitalnych zapaleniach płuc. U 22% chorych z SARS zmiany radiologiczne płuc występowały w 1 dobie choroby, u 71% chorych z SARS zmiany postępowały później. W zapaleniach pozaszpitalnych nie stwierdzano progresji

zmian radiologicznych. Pacjenci z SARS wykazywali brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami, pacjenci z zapaleniem pozaszpitalnym wykazywali odpowiedź na leczenie po 3 dniach. W SARS obserwowano wysoką śmiertelność i objawy ciężkich zapaleń płuc (Xue X, 2003).

Leczenie pozaszpitalnych zapaleń płuc (Chazan R, 2000; Pachon J, 2003)

Pneumokokowe zapalenie płuc

- amoksycylina z kwasem klawulanowym lub ampicylina z sulbaktamem,
- leczenie alternatywne – cefalosporyny II lub III generacji.

Ciężkie zapalenie płuc – etiologia pneumokokowa

- fluorochinolony II lub III generacji.

Atypowe pozaszpitalne zapalenie płuc

- makrolidy (erytromycyna, spiramycyna, roksitromycyna, klaritromycyna, azitromycyna),
- leczenie alternatywne – doksycyklina lub fluorochocholony,
- w zakażeniach *Coxiella burneti* zalecana jest doksycyklina, skuteczne są fluorochinolony i makrolidy,

Legionellowe zapalenie płuc

- makrolidy (azytromycyna), w ciężkim przebiegu makrolidy łącznie z rifampicyną doustnie lub dożylnie lub zamiast makrolidów fluorochocholony,

Haemophilus influenzae

- fluorochinolony,
- **w ciężkich przypadkach pozaszpitalnych zapaleń płuc** wywołanych pneumokokiem penicyliinoopornym, gronkowcem metacyliinoopornym, enterokokiem – antybiotyki z grupy oksazolidonów (linezolid),
- w zakażeniach opornych na antybiotyki beta-laktamowe i makrolidy – można stosować telitromycynę (antybiotyk ketolidowy) (Pankuch G, 1998),
- **w podejrzanym lub potwierdzonym zakażeniu *Pseudomonas aeruginosa***
 - ceftazidim lub cefoperazon w połączeniu z aminoglikozydem (gentamycyna, tobramycyna, amikacyna, netilmycyna),

- lub alternatywnie karbapenemy (imipenem) lub monobaktam (aztreonam),
- w przypadkach szczepów metycyloopor-nych (MRSA) do cefalosporyn III generacji należy dodać wankomycynę,
- **sytuacje nietypowe w pozaszpitalnych zapaleniach płuc – leczenie empiryczne**
 - u chorych po 60 r.ż. ze współistniejącymi innymi chorobami – leczenie skojarzone – cefalosporyny II generacji (cefuroksym) lub III generacji (ceftazydim, cefotaksym, ceftriaksone) w połączeniu z aminoglikozydami (gentamycyna lub amikacyna),
 - w zakażeniach atypowych – dodatkowo makrolid,
 - u kobiet w ciąży i w czasie karmienia (Lim W, 2003) cefalosporyny, penicyliny – amoksylicyna oraz erytromycyna; przeciwskazane są: tetracykliny, aminoglikozydy, fluorochinolony, klarytromycyna.
- *Mycoplasma pneumoniae* 14 dni.
- *Legionella pneumoniae* 21 dni, czasem 6 tygodni.

Ocena leczenia przeciwbakteryjnego

1. Poprawa w przebiegu klinicznym może pojawić się po 48–72 godzinach.
2. Leczenia nie należy zmieniać w ciągu pierwszych 72 godzin, gdy nie ma wyraźnego pogorszenia stanu klinicznego chorego.
3. Podwyższona ciepłota ciała może utrzymywać się od 2 do 4 dni. W zakażeniach *Streptococcus pneumoniae* może obniżyć się gwałtownie, przy innej etiologii powoli.
4. Leukocytoza ustępuje w ciągu 4 dni.
5. Zmiany osłuchowe mogą u 20–40% chorych utrzymywać się dłużej niż 7 dni.
6. Zmiany radiologiczne tylko u 60% chorych na zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* ustępują całkowicie w ciągu 4 tygodni. W zakażeniach wywołanych przez inne bakterie tylko 25% chorych będzie miało prawidłowe badanie radiologiczne klatki piersiowej w ciągu 4 tygodni.

Czas trwania leczenia

- *Streptococcus pneumoniae* 7–10 dni.
- Gronkowce lub bakterie Gram-ujemne 14–21 dni.

Piśmiennictwo

1. Chazan R. *Postępowanie w zakażeniach układu oddechowego*. [w:] *Pneumonologia i alergologia praktyczna*. Chazan R (red.). alfa-medica press 2000; 37–143.
2. Pachon J, Alcantara-Bellon J, Cordero E i wsp. Clinical management of community acquired pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 350–357.
3. Miyashita N, Yoshihito N, Toshihara M i wsp. Community – Acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia. *Chest* 2000; 117: 615–616.
4. Roig J, Sabria M, Pedro-Botet M. *Legionella spp.*: community acquired and nosocomial infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 145–151.
5. Amerinac Thoracic Society: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418–1426.
6. Oosterheert J, Bonten M, Hak E i wsp. Severe community-acquired pneumonia: what's in a name? *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 153–159.
7. Gładysz A, Inglot M, Knysz B i wsp. SARS – pierwsza pandemia XXI wieku. *Adv Clin Exp Med* 2003; 12: 409–414.
8. Rainer T, Cameron P, Smit D i wsp. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–1358.
9. Grinblat L, Shulman H, Glickman A i wsp. Severe acute respiratory syndrome: radiographic review of 4 probable cases in Toronto, Canada. *Radiology* 2003; 228: 802–809.
10. Yeung M, Yu W. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003; 326: 850–852.
11. Xue X, Zhu J, Cheng H i wsp. Comparison of severe acute respiratory syndrome with community-acquired pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jin Yi Xue* 2003; 15: 495–498.
12. Pankuch G. Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and – resistant pneumococci to HMR 3647 a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 624–630.
13. Lim W, Macfarlane J, Colthorpe C. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am J Respir Med*. 2003; 2: 221–233.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Chorób Płuc AM
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław

Badania dodatkowe w zakażeniach układu oddechowego w praktyce lekarza rodzinnego: za i przeciw

Diagnostic tests in respiratory tract infections in family practice: pros and cons

SŁAWOMIR CHLABICZ

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Akademii Medycznej w Białymstoku
p.o. Kierownika: dr n. med. Sławomir Chlabicz

Streszczenie Praca przedstawia wady i zalety badań dodatkowych stosowanych w diagnostyce zakażeń układu oddechowego. Podane zostały rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych testów.

Słowa kluczowe: testy diagnostyczne, zakażenia układu oddechowego, lekarze rodzinni.

Summary The review presents advantages and disadvantages of diagnostic tests utilized in the management of respiratory tract infections. Recommendations referring to use of particular tests have been given.

Key words: diagnostic tests, respiratory tract infections, family physicians.

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną wypisywania antybiotyków w podstawowej opiece zdrowotnej. Dane z różnych krajów pokazują, że 50–90% wszystkich pacjentów z zakażeniami dróg oddechowych opuszcza gabinet lekarski z receptą na antybiotyk (Stalsby Lundborg C, Olsson E, 2002; Leblebicioglu H, Canbaz S, 2002). W badaniu obejmującym 1315 pacjentów z zakażeniami układu oddechowego leczonych w gabinetach lekarzy rodzinnych z Białegostoku antybiotyk otrzymało ponad 60% chorych (Chlabicz S, Ołtarzewska AM, 2004). Ponieważ większość zakażeń układu oddechowego ma etiologię wirusową, to oczywisty jest fakt, że antybiotyki są używane zbyt często. Sytuację utrudnia brak precyzyjnych i obiektywnych kryteriów rozpoznawania poszczególnych zakażeń układu oddechowego w praktyce ambulatoryjnej. Niejednokrotnie ten sam zespół objawów bywa różnie nazywany i w konsekwencji różnie leczony.

Wśród czynników mających wpływ na podejmowanie przez lekarzy decyzji terapeutycznych w zakażeniach układu oddechowego do najważniejszych należy podejrzenie etiologii bakteryjnej. Konsekwencją takiego podejrzenia jest wypisanie antybiotyku w celu złagodzenia objawów

i skrócenia czasu trwania choroby, a także zmniejszenia ryzyka powikłań.

Metody różnicowania etiologii oparte na wywiadzie i badaniu przedmiotowym są wysoce niedoskonałe. Wielu autorów podkreśla, że diagnozowanie paciorkowcowego zapalenia gardła wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego obarczone jest dużą liczbą pomyłek. Podobnie jest w przypadku innych zakażeń układu oddechowego. Nadal trwają więc poszukiwania idealnego testu diagnostycznego, który powinien spełniać następujące założenia: trafnie różnicować etiologię bakteryjną i wirusową (wysoka czułość i swoistość), charakteryzować się niską ceną, małą inwazyjnością, prostotą wykonania, szeroką dostępnością, możliwością otrzymania wyniku w miejscu porady. Obecnie brakuje testów spełniających wszystkie powyższe założenia, a badania dodatkowe, którymi się posługujemy, mają swoje zalety i wady.

Najczęściej stosowane testy diagnostyczne

Lekarze rodzinni w Europie w różnym stopniu korzystają z dodatkowych testów w diagnozowa-

niu zakażeń układu oddechowego. W Polsce większość decyzji jest podejmowana empirycznie. W cytowanym wcześniej badaniu prowadzonym w Białymstoku wśród 1315 pacjentów z zakażeniem układu oddechowego badanie radiologiczne (klatki piersiowej lub zatok) wykonano u 36 chorych (4,5% wszystkich osób z zakażeniem układu oddechowego), leukocytozę lub OB u 7 pacjentów (0,5%), a wymazy z gardła u 5 osób (0,4%) (Chlabicz S, Ołtarzewska AM, 2004). Podobny sposób postępowania dominuje wśród lekarzy opieki podstawowej w krajach Europy Południowej. Odmienny natomiast jest proces podejmowania decyzji przez lekarzy w krajach skandynawskich. W Szwecji w prospektywnym badaniu analizującym postępowanie około 600 lekarzy opieki podstawowej zebrano dane dotyczące 2899 pacjentów z zakażeniem górnych dróg oddechowych (zapalenie migdałków, gardła, przeziębienie, ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok). Przynajmniej jeden dodatkowy test diagnostyczny wykonano u 57,5% pacjentów (Andre M, Odenholt I, 2002). Najczęstszymi badaniami były kolejno: szybki test paciorkowcowy u 38,7% chorych, CRP u 28,7%, leukocytoza u 3,5%, badanie radiologiczne lub ultrasonograficzne zatok u 3,5%. Można przypuszczać, że gdyby uwzględniono również osoby z zakażeniem dolnych dróg oddechowych, to liczba zleconych testów dodatkowych byłaby jeszcze wyższa. W innym badaniu realizowanym również w Szwecji oznaczenie CRP zostało wykonane u 42% spośród ponad 6000 chorych zgłaszających się z zakażeniem dolnych lub górnych dróg oddechowych (Andre M, Odenholt I, 2004).

Najczęstsze rozpoznania powiązane z wypisaniem antybiotyków

Spośród zakażeń układu oddechowego najczęstszymi przyczynami wypisywania antybiotyków w praktyce lekarza rodzinnego w badaniu prowadzonym w Białymstoku były: zapalenia gardła/migdałków (35,1% wszystkich kuracji antybiotykowych zleconych osobom z zakażeniem układu oddechowego), ostre zapalenie oskrzeli (18,6%), nieokreślone nadkażenia bakteryjne (11,6%), ostre zapalenie zatok (9,6%). Zapalenia płuc stanowiły rzadszą przyczynę wypisania antybiotyków, ze względu na mniejsze ich rozpowszechnienie (Chlabicz S, Ołtarzewska AM, 2004).

Testy diagnostyczne przydatne w różnicowaniu etiologii zakażeń układu oddechowego

Zapalenie gardła i/lub migdałków

Najistotniejszym patogenem bakteryjnym zapalenia gardła/migdałków jest paciorkowiec betaemolizujący grupy A. Szacuje się, że patogen ten jest odpowiedzialny za około 30% zapaleń gardła u dzieci od 5 do 12 r.ż. i u około 10% u młodzieży powyżej 12 r.ż. i u dorosłych. Leczenie przeciwbakteryjne paciorkowcowego zapalenia gardła jest potrzebne ze względu na możliwość powikłań w postaci gorączki reumatycznej lub kłębkowego zapalenia nerek. Szeroka dostępność antybiotyków niewątpliwie przyczyniła się do zmniejszenia częstości występowania gorączki reumatycznej. Kryteria kliniczne są pomocne w różnicowaniu zapalenia gardła o etiologii wirusowej i bakteryjnej, ale nie są wystarczająco trafne, by uniknąć błędów. Najbardziej rozpowszechnioną skalą kliniczną są tzw. kryteria Centora (Centor, 1981). Centrum Kontroli Chorób i Prewencji CDC w Stanach Zjednoczonych zaleca wykonanie takiej oceny u każdego pacjenta z zapaleniem gardła (Cooper RJ, Hoffman JR, 2001).

Kryteria Centora obejmują 4 elementy:

- gorączka powyżej 38°C,
- naloty na migdałkach,
- tkliwość i powiększenie szyjnych węzłów chłonnych,
- brak kaszlu.

Jedynie obecność 4 (względnie 3) kryteriów stanowi uzasadnienie do antybiotykoterapii empirycznej. W pozostałych sytuacjach rozpoznanie jest wątpliwe, a zakażenie paciorkowcowe należy wykluczać (lub potwierdzać) za pomocą badań dodatkowych.

Dostępne metody diagnostyczne obejmują wymaz z gardła oraz szybkie testy paciorkowcowe.

Wymaz z gardła

Wymaz z gardła jest metodą nieinwazyjną, pobranie materiału jest stosunkowo proste. Jednocześnie jest to metoda czuła i swoista. Zasadnicze wady tej metody to długi czas oczekiwania na wynik, brak możliwości uzyskania wyniku na miejscu (w gabinecie lekarza rodzinnego).

Wykrywanie antygeny paciorkowcowego

W wielu krajach szeroko stosowane są zestawy do wykrywania antygeny paciorkowcowego aglutynacji cząstek lub przy zastosowaniu technik immunoenzymatycznych. Czas wykrycia to około 10–30 minut. W badaniach klinicznych czułość i swoistość testu wynosiła ponad 90%. Dalsze ba-

dania wykazały, że czułość jest niższa (50–95%), a swoistość wynosi 80–98%. Niższa czułość spowodowała, że Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych zaleca leczenie antybiotykiem osób z dodatnim wynikiem testu, a u osób z wynikiem ujemnym zaleca wykonanie tradycyjnego wymazu z gardła (Bisno AL, Gerber MA, 1997). Wiarygodność testu zależy od kwalifikacji osób wykonujących i interpretujących wyniki testu. Dlatego wiarygodność testu jest mniejsza, gdy jest on wykonywany w gabinecie lekarza, a nie w laboratorium. Jeszcze gorsze wyniki uzyskano u pacjentów przeprowadzających test samodzielnie w domu. Było to przyczyną wprowadzenia przez amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (FDA) zakazu dystrybucji zestawów do domowego wykrywania testów paciorkowcowych.

Zgodnie ze stanowiskiem CDC testy diagnostyczne należy stosować według następującego schematu (Cooper RJ, Hoffman JR, 2001):

- jeśli niespełnione jest żadne lub 1 z kryteriów Centora, to brak wskazań do wykonywania testów ze względu na małe prawdopodobieństwo paciorkowcowego zapalenia gardła,
- przy 4 kryteriach prawdopodobieństwo paciorkowcowego zapalenia gardła wynosi powyżej 50%, co pozwala na rozpoczęcie leczenia antybiotykiem bez diagnostyki mikrobiologicznej,
- przy 2 lub 3 kryteriach (do tej grupy należy duża liczba pacjentów zgłaszających się do poradni lekarza rodzinnego) zaleca się wykonanie testu paciorkowcowego i ograniczenie leczenia do osób z wynikiem dodatnim,
- alternatywnie można niewykonywać testu i nieleczyć osób z 2 kryteriami, a leczyć z 3 kryteriami.

Wady i zalety stosowania szybkich testów paciorkowcowych przedstawiono w tabeli 1.

Ostre zapalenie zatok

Tradycyjny pogląd, że ostre zapalenie zatok i błony śluzowej nosa jest chorobą o etiologii bakteryjnej poddany został w ostatnich latach rewizji. Szacuje się, że w niemal 90% przypadków

przebiegienia mamy do czynienia również ze stanem zapalnym zatok, ale tylko 0,5–2,0% tych przypadków towarzyszy nadkażenie bakteryjne. Podejrzanie nadkażenia bakteryjnego zwykle stawia się na podstawie objawów klinicznych. Wskazywać na nie mogą: nieustępowanie objawów klinicznych oraz charakterystyczny dwufazowy przebieg. Najczęstsze patogeny bakteryjne odpowiedzialne za zapalenie zatok u osób dorosłych to kolejno: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, bakterie Gram-ujemne, beztlenowe. Testami diagnostycznymi w ostrym zapaleniu zatok są badania mikrobiologiczne oraz badania obrazowe.

Badania mikrobiologiczne

Badania mikrobiologiczne wydzieliny z nosa oraz wymazy z gardła nie są pomocne w diagnozowaniu zapalenia zatok, ponieważ uzyskane wyniki nie odzwierciedlają flory zatok szczękowych. Właściwy materiał biologiczny stanowi treść pobrana drogą punkcji zatok. Ze względu na inwazyjność, koszt oraz małą dostępność, badanie to jest zalecane w wybranych sytuacjach, jak np.: brak poprawy po leczeniu antybiotykiem, u osób z immunosupresją, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (sztywność karku, narastanie gorączki, bólu głowy, zmiana stanu psychicznego), powikłania oczne (podwójne widzenie, opadnięcie powieki, obrzęk twarzy, wytrzeszcz).

Badania obrazowe

Z uwagi na to, że zajęcie zatok towarzyszy również infekcjom wirusowym, wskazaniami do badania radiologicznego lub tomografii komputerowej jest utrzymywanie się objawów powyżej 3 tygodni lub nawroty częściej niż 3 razy w roku.

Zawsze zasadne jest wykonywanie badań w przypadku powikłań lub ciężkiej postaci choroby (Hickner JM, Bartlett JG, 2001).

Ostre zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie oskrzeli jest zwykle rozpoznawane, gdy dominującym objawem jest kaszel.

Tabela 1. Wady i zalety stosowania szybkich testów paciorkowcowych w diagnostyce zapaleń gardła/migdałków

| Zalety | Wady |
|---|---|
| <p>Wczesne rozpoznanie i leczenie antybiotykiem pozwala na skrócenie czasu trwania choroby</p> <p>Ograniczenie kuracji antybiotykowych do osób z wynikiem dodatnim ułatwiają uzasadnienie odmowy wypisania antybiotyku</p> <p>Dodatni wynik może ułatwić decyzję o wypisaniu tańszego antybiotyku (penicyliny)</p> <p>Ograniczenie ryzyka powikłań w postaci gorączki reumatycznej i/lub kłębkowego zapalenia nerek</p> | <p>Niedostateczna czułość</p> <p>Konieczność wykonania wymazu przy ujemnym wyniku (zalecenia wielu towarzystw)</p> <p>Zmniejszona wiarygodność, gdy test jest wykonywany przez niewyszkolony personel</p> <p>Dodatkowy czas i koszt związany z wykonywaniem testów</p> <p>Zgłaszanie się pacjentów z banalnymi dolegliwościami w celu wykonania testu</p> |

Mogą mu towarzyszyć (ale nie muszą) inne objawy, takie jak: gorączka, odkrztuszanie wydzieliny, zmiany osłuchowe o typie świstów i furczenia. Jeśli wykluczmy zapalenie płuc, to objawy takie, jak świszczący oddech, świsty i furczenia, gorączka, nie pozwalają na różnicowanie bakteryjnej i wirusowej etiologii zapaleń oskrzeli. Kaszel trwający krócej niż 3 tygodnie jest określany jako kaszel ostry. W jednym z badań ustalono najczęstsze przyczyny ostrego kaszlu u osób leczonych ambulatoryjnie. Były to kolejno: ostre zapalenie oskrzeli u 70% pacjentów, astma u 6%, zapalenie płuc u 5% (Metlay JP, Stafford RS, 1998).

Ocena osób z podejrzeniem ostrego zapalenia oskrzeli powinna koncentrować się na wykluczeniu zapalenia płuc (na podstawie danych klinicznych lub obrazu radiologicznego). Dodatkowa diagnostyka jest potrzebna u osób z nieprawidłowymi parametrami życiowymi (tętno powyżej 100/min lub częstość oddechów powyżej 24/minutę lub utrzymywanie się gorączki powyżej 38°C) lub zmianami osłuchowymi (trzeszczenia, rżężenia, tarcie opłucnej) (Gonzales R, Bartlett JG, 2001). Brak wspomnianych nieprawidłowości u osoby z kaszlem czyni rozpoznanie zapalenia płuc mało prawdopodobne i dalsza diagnostyka wstępna zwykle nie jest konieczna (Metlay JP, Kapoor WN, 1997).

Postępowanie w ostrym zapaleniu oskrzeli u niemowląt, osób z przewlekłą patologią układu oddechowego, u pacjentów z deficytem immunologicznym jest odmienne i nie jest przedmiotem niniejszego artykułu.

Posiew płwociny

Etiologia ostrego zapalenia oskrzeli jest w niemal 90% wirusowa, a najczęstszymi patogenami są wirusy: grypy, paragrypy, RSV, koronawirusy, rinowirusy. Jedynymi pewnymi patogenami bakteryjnymi są bakterie atypowe, takie jak: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*. Ta grupa łącznie jest przyczyną nie więcej niż 10% ostrych zapaleń oskrzeli. Ponieważ posiew płwociny nie wykrywa tych patogenów, to nie zaleca się rutynowego wykonywania posiewów w diagnostyce zapaleń oskrzeli. Posiew jest również mało przydatny w różnicowaniu zapaleń oskrzeli i zapalenia płuc. W badaniu obejmującym 2056 pacjentów z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii z zakażeniami dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc), leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej, badanie płwociny wykonywano jedynie u około 7% pacjentów, natomiast miały one wpływ na wybór terapii jedynie w około 3% przypadków (Woodhead M, Gialdroni Grassi G, 1996). Raport Europejskiego Towarzystwa ds. Chorób Płuc (ERS) zaleca wykonanie badania mikrobiologicznego płwociny u osób z zakażeniem

dolnych dróg oddechowych, które nie odpowiedziały na wstępną empiryczną antybiotykoterapię (ERS Task Force Report, 1998).

Innymi badaniami mogącymi ułatwiać różnicowanie zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapaleń płuc i zapaleń oskrzeli) i ewentualnie ustalenie etiologii w praktyce ambulatoryjnej są: badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie CRP, badania serologiczne i mikrobiologiczne w kierunku zakażeń *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*.

Badania wykrywające zakażenie

Bordetella pertussis

Utrzymywanie się kaszlu powyżej 2 tygodni lub dane epidemiologiczne nakazują rozważenie etiologii krztuścowej. Zalecane w innych krajach badania to PCR lub hodowla – metody te nie są rutynowo dostępne w polskich laboratoriach mikrobiologicznych. Badania serologiczne (oznaczanie metodą ELISA przeciwciał przeciwko toksynie krztuścowej, peraktywnie włókienkowej, hemaglutyninie bądź antygenom fimbrialnym), chociaż szerzej dostępne, wymagają dalszej standaryzacji. Idealny test powinien różnicować odporność nabytą po szczepieniu z zachorowaniem. Najlepszą czułość i swoistość uzyskano przy oznaczeniu przeciwciał przeciw 2 antygenom w 3 różnych klasach przeciwciał (IgM, IgG, IgA) (Halperin SA, Bortolussi R, 1989). Naturalną infekcję przeżytą niedawno wskazuje obecność IgA i IgM. Jedynie rosnący poziom przeciwciał IgG może wskazywać na nabytą infekcję. Należy dodać, że leczenie krztuśca rozpoczęte ≥ 10 dni od początku choroby nie przyspiesza ustąpienia objawów, może natomiast zmniejszać ryzyko zakażenia innych osób. Ponadto informacje te są przydatne do oceny sytuacji epidemiologicznej.

Badania radiologiczne

W cytowanym wcześniej badaniu określającym postępowanie lekarzy podstawowej opieki w zakażeniach dolnych dróg oddechowych w krajach Europy Zachodniej stwierdzono, że radiogram klatki piersiowej jest wykonywany w około 22% przypadków (Woodhead M, Gialdroni Grassi G, 1996). Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc zaleca wykonanie badań radiologicznych klatki piersiowej u: pacjentów niereagujących na wstępną, empiryczną antybiotykoterapię, u osób ze zmianami osłuchowymi w badaniu przedmiotowym (ERS Task Force Report, 1998). Jak wspomniano wcześniej, wskazaniem do diagnostyki są również nieprawidłowe parametry życiowe (przyspieszone tętno, zwiększona częstość oddechów, gorączka) (Metlay JP, Kapoor WN, 1997).

Białko C-reaktywne (CRP)

Białko CRP jest nieswoistym markerem stanu zapalnego. Oznaczanie CRP może być przydatne

w różnicowaniu przewlekłego zapalenia oskrzeli i zapalenia płuc (Melbye H, 2002). Zasadnicza korzyść z określania stężenia CRP wynika z faktu, że przy jego prawidłowym poziomie rozpoznanie bakteryjnego zapalenia płuc jest mało prawdopodobne. Ponadto zmniejszenie stężenia CRP po zastosowaniu antybiotyku może potwierdzać skuteczność zastosowanego leczenia (Szymgin-Milanowska K, Milanowski J, 2002).

Według ekspertów Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc większość dorosłych z podejrzeniem zakażenia dolnych dróg oddechowych może być leczona ambulatoryjnie bez przeprowadzania proponowanych badań dodatkowych (ERS Task Force Report, 1998).

Niewątpliwie dodatkowym elementem mającym wpływ na wykorzystanie testów dodatkowych w praktyce lekarza rodzinnego jest sposób refundowania kosztów ich wykonania. W Szwecji, gdzie wykonane testy są refundowane, pojawiły się wątpliwości, czy nie są one nadużywane

(Engström S, Mölsted S, 2004). W Polsce problem nadużywania nie dotyczy testów diagnostycznych, a raczej stosowanych antybiotyków.

Wnioski

Większość niepowikłanych zakażeń układu oddechowego spotykanych w praktyce lekarza rodzinnego może być we wstępnym okresie leczona bez badań dodatkowych. Spośród dostępnych testów diagnostycznych lekarze rodzinni w innych krajach najczęściej wykonują szybki test paciorkowcowy. Istotnym ograniczeniem testu wydaje się jego niedostateczna czułość. Oznaczanie CRP i badanie radiologiczne klatki piersiowej mogą być szczególnie przydatne w różnicowaniu ostrego zapalenia oskrzeli (domniemana etiologia wirusowa) z zapaleniem płuc (domniemana etiologia bakteryjna).

Piśmiennictwo

1. Stalsby Lundborg C, Olsson E, Mölsted S. Antibiotic prescribing in outpatients: a 1-week diagnosis-prescribing study in 5 countries in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 442–448.
2. Leblebicioglu H, Canbaz S, Peksen Y i wsp. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother* 2002; 14: 181–184.
3. Chlabicz S, Ołtarzewska AM, Pytel B. Respiratory tract infections: diagnosing and use of antibiotics by family physicians in north-eastern Poland. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 446–450.
4. Andre M, Odenholt I, Schwan Å i wsp. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 880–886.
5. Andre M, Odenholt I, Schwan Å i wsp. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 192–197.
6. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP i wsp. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–246.
7. Cooper RJ, Hoffman JR i wsp. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 509–517.
8. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr i wsp. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 574–583.
9. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE i wsp. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 498–505.
10. Metlay JP, Stafford RS, Singer D. National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1813–1818.
11. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE i wsp. Principles of appropriate antibiotic use for Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis: Background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 521–529.
12. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosis pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440–1445.
13. Woodhead M, Gialdroni Grassi G, Huchon GJ i wsp. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 1596–1600.
14. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998; 11: 986–991.
15. Halperin SA, Bortolussi R, Wort AJ. Evaluation of culture, immunofluorescence, and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 752–757.
16. Melbye H. Community pneumonia: more help is needed to diagnose and assess severity. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 886–888.
17. Szymgin-Milanowska K, Milanowski J. Zakażenia dolnych dróg oddechowych. *Med Rodz* 2002; 5: 35–41.
18. Engström S, Mölsted S, Lindström K i wsp. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 213–218.

Adres Autora:

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego AM
ul. Mieszka I 4B
15-054 Białystok

Stosowanie leków wykrztuśnych i przeciwkaszlowych

The principles of antitussives and protussives' application

MARCIN GOŁECKI

Z Kliniki Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Renata Jankowska

Streszczenie Opracowanie obejmuje omówienie zasad stosowania leków wykrztuśnych i przeciwkaszlowych. Przytoczono również nazwy międzynarodowe i handlowe preparatów dostępnych obecnie na rynku polskim. Leki przeciwkaszlowe podzielono na ośrodkowe i obwodowe, a wykrztuśne na sekretomimetyki i mukolityki. W opracowaniu zasygnalizowano problem swoistego leczenia kaszlu, a więc konieczność diagnostyki choroby wywołującej kaszel i jej leczenia. Skuteczność takiego postępowania jest bardzo wysoka i sięga 98%. Wymieniono 20 przyczyn kaszlu. Lekarz powinien leczyć przede wszystkim przyczynę kaszlu, a leki wykrztuśne i przeciwkaszlowe stosować pomocniczo.

Słowa kluczowe: kaszel, leki wykrztuśne, leki przeciwkaszlowe.

Summary In this short review the principles of antitussives and protussives' application are discussed. Antitussives are divided into central and peripheral; protussives – into secretolitics and mucolitics. The problem of cough specific therapy is also mentioned and 20 most common causes of cough are listed.

Key words: cough, protussives, antitussives.

Kaszel jest jednym z najczęstszych objawów, z powodu których pacjenci zwracają się o pomoc do lekarza pierwszego kontaktu.

Po pierwsze należy ustalić przyczynę kaszlu, a jest to możliwe aż w 88–100% przypadków. **Ustalenie przyczyny umożliwia zastosowanie leczenia choroby wywołującej kaszel.** Jest to tzw. swoiste leczenie kaszlu.

Najczęstsze przyczyny kaszlu ostrego (tj. trwającego do 3 tygodni):

- choroba przeziębieniowa,
- ostre zapalenie zatok (wirusowe),
- ostre zapalenie oskrzeli (wirusowe),
- zaostrzenie POChP,
- krztusiec,
- alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa.

Inne możliwe przyczyny, o których należy pamiętać:

- zapalenie płuc,
- niewydolność lewokomorowa serca,
- astma,
- zachłyśnięcie.

Najczęstsze przyczyny kaszlu podostrego (tj. trwającego od 3 do 8 tygodni):

- a) po przebytej infekcji:
 - kaszel poinfekcyjny,
 - bakteryjne zapalenie zatok,
 - astma,

- b) kaszel nie związany z przebyłą infekcją – zob. przyczyny kaszlu przewlekłego (poniżej).

Najczęstsze (w 95% przypadków) przyczyny kaszlu przewlekłego (tj. trwającego ponad 8 tygodni):

- zespół sphywającej wydzieliny po tylnej ścianie gardła,
- astma,
- refluks żołądkowo-przełykowy,
- przewlekłe zapalenie oskrzeli związane z paleniem tytoniu,
- rozstrzenie oskrzeli,
- eozynofilowe zapalenie oskrzeli,
- przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny.

W pozostałych 5% przyczynami przewlekłego kaszlu są:

- rak płuca,
- sarkoidoza,
- lewokomorowa niewydolność serca,
- zaburzenia połykania.

Omawianie diagnostyki różnicowej wymienionych chorób, jak i ich leczenia, wykracza poza ramy tematu niniejszego opracowania. Należy jednak podkreślić, że skuteczność tak pojętego swoistego leczenia kaszlu jest bardzo duża i waha się od 84 do 98%.

Problem ten został szczegółowo opisany w przytoczonym na końcu piśmiennictwie.

Pozostają jednak przypadki, gdy oprócz leczenia swoistego trzeba zastosować również nieswoiste leczenie kaszlu.

Leki, którymi można się wówczas posłużyć, dzielimy na przeciwkaszlowe i wykrztuśne.

Leki przeciwkaszlowe

Leki przeciwkaszlowe hamują kaszel i mogą być w razie potrzeby zastosowane, gdy kaszel jest suchy, a więc nie spełnia żadnej pozytywnej funkcji.

Z zasady nie powinno się ich stosować w kaszlu produktywnym, którego zadaniem jest oczyszczanie dróg oddechowych z wydzieliny.

Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym charakteryzują się największą skutecznością (zob. tab. 1).

Contril (gwajafenezyna i dextrometorfan) jest przykładem preparatu złożonego wykrztuśno-przeciwkaszlowego. Zasadność takiego połączenia może budzić wątpliwości. Zamysłem jego twórców było z pewnością nie tyle całkowite zahamowanie kaszlu, ile zmniejszenie jego nasilenia przy jednoczesnym pobudzeniu do wykrztuszania, a więc utrzymanie jego oczyszczającego charakteru.

Leki przeciwkaszlowe o działaniu obwodowym charakteryzują się niską skutecznością, na granicy placebo. Należą do nich śluzu roślinne

powlekające błonę śluzową gardła (łagodzenie odczucia podrażnienia) i żołądka (gdzie również znajdują się receptory, których pobudzenie wywołuje kaszel). Surowce roślinne o dużej zawartości substancji śluzowych to m.in. korzeń prawoślazu i nasiona lnu. W piśmiennictwie spotkać można opinię, że już samo słodkie i gęste podłoże „syropów na kaszel” ma działanie powlekające na gardło i łagodzące jego podrażnienie (niektórzy twierdzą, że jest to główny i czasami jedyny sposób ich działania).

Leki wykrztuśne

Stosując leki wykrztuśne, należy pamiętać, że:

1. aby działały, konieczne jest równoczesne przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów,
2. już samo obfite nawodnienie organizmu (niegazowane wody mineralne w ilości 2–3 l na dobę) powoduje upłynnienie wydzieliny oskrzelowej i ułatwienie jej wykrztuszania,
3. osoby, u których istnieje konieczność ograniczenia podaży płynów, mogą skorzystać z nawadniania oskrzeli drogą wziewną, co przyczynia się do zmniejszenia lepkości wydzieliny i zmniejszenia odczynu zapalnego błony śluzowej oskrzeli. Zaleca się inhalacje z soli hipertonicznej (np. 2% NaCl) z profesjonalnych inhalatorów (nebulizatorów),
4. aby oczyszczanie oskrzeli było jak najskuteczniejsze, należy pamiętać o jednoczesnym stosowaniu kinezyterapii (oklepywanie, masaż vibracyjny, drenaż ułożeniowy, gimnastyka oddechowa).

Leki wykrztuśne dzielą się na leki o działaniu sekretomimetycznym i mukolitycznym. Sekretomimetyki pobudzają oskrzela do zwiększonej produkcji śluzu o dużej zawartości wody (tab. 2).

Tabela 1. Leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym

| Nazwa międzynarodowa | Nazwa handlowa preparatu jednoskładnikowego | Nazwa handlowa preparatu złożonego | Uwagi |
|---------------------------|---|---|--|
| Codeine phosphate (opiod) | Codeinum phosphoricum | *Antidol *Ascodan *Dafalgan Codeine *Efferalgan Codeine *Nurofen Plus *Solpadeine *Talvosilen Neoazarina | Kodeina ma również działanie przeciwbólowe. Leki złożone oznaczone gwiazdką (*) są połączeniem kodeiny z paracetamolem lub NLPZ (działanie p/bólowe na poziomie II szczebla drabiny analgetycznej według WHO). |
| Dextromethorphan (opiod) | Acodin Dexatussin Tussal antitussicum | Contril Gripex Tabcin Impakt | Nie ma działania przeciwbólowego. Nie hamuje ośrodka oddechowego. Nie wywołuje uzależnienia. |
| Butamirat Supremim | Sinecod | – | W przeciwieństwie do poprzednich nie należy do opiodów. |

Tabela 2. Leki wykrztuśne o działaniu sekretomimetycznym

| Nazwa międzynarodowa | Nazwa handlowa preparatu jednoskładnikowego | Nazwa handlowa preparatu złożonego |
|----------------------|---|---|
| Sulfogwaiakol | Kalium gwajacolosulfonicum | Apipulmol Apitussic Pastylki wykrztuśne |
| Guaifenesin | Guajazyl | Contril |

Do sekretomimetyków (o niewielkiej skuteczności) należą również:

- liczne środki roślinne wchodzące w skład wykrztuśnych syropów ziołowych,
- olejki eteryczne do inhalacji lub nacierania klatki piersiowej,
- sole zawarte w wodach mineralnych czy tabletkach Sal Ems Artificiale.

Mukolityki zmniejszają lepkość wydzieliny oskrzelowej. Można je podawać doustnie lub wziewnie (ta ostatnia droga jest skuteczniejsza). Preparaty wymienione są w tabeli 3.

Wyjątkowym mukolitykiem jest Dornaza alfa (Pulmozyme – roztwór do inhalacji z nebulizatora). Jest to rekombinowana postać deoksyrybonukleazy. Zmniejsza lepkość wydzieliny oskrzelowej w mukowiscydozie poprzez hydrolizę zewnątrzkomórkowego DNA.

Tabela 3. Leki wykrztuśne o działaniu mukolitycznym

| Nazwa międzynarodowa | Nazwa handlowa |
|----------------------|---|
| Acetylocysteine | ACC Fluimucil Syntemucol Tussicom |
| Carbocysteine | Mukolina PectoDrill |
| Bromhexine | Flegamina |
| Ambroxol | Ambro Ambrohexal Ambroksol Ambrosan Deflegmin Flavamed Mukosolvan Tussal expectorans |
| Mesna | Mistabron Mucofluid |

Piśmiennictwo

- Irvin RS, Boulet LP, Cloutier MM i wsp. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S–181S.
- Irvin RS, Curley FJ, Bennet FM. Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. *Drugs* 1993; 46: 80–91.
- Irvin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715–1721.
- Irvin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1469–1474.
- Kostowski W. *Farmakologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
- Morice AH, Kastelik JA. Cough 1: chronic cough in adults. Review series. *Thorax* 2003; 58: 901–907.
- Pharmindex brevier*. Warszawa. Wydawnictwo MediMedia International Sp. z o.o. 2004/1.

Adres Autora:
Klinika Chorób Płuc AM
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław

Leczenie nałogu palenia tytoniu – znaczenie w chorobach układu krążenia i oddechowego

Treatment of tobacco dependence – importance in circulatory and lung diseases

BERNARD PANASZEK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Bernard Panaszek, prof. nadzw.

Streszczenie Palenie tytoniu jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka w chorobach układu krążenia i najważniejszym czynnikiem w schorzeniach układu oddechowego. W patologii układu krążenia nałóg ten powoduje głównie uszkodzenie śródbłonna naczyń i rozwój miażdżycy, natomiast uszkodzenie układu oddechowego skutkuje rozwojem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Konsekwencje socjoekonomiczne wymuszają działania zmierzające do odstawienia palenia tytoniu przez osoby od niego uzależnione. Badania ostatnich lat ujawniły dużą złożoność problemu uzależnienia od nikotyny, między innymi wyjaśniły mechanizm powstawania nałogu na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie prowadzone są prace nad szczepionką przeciwnikotynową i wykorzystywana jest nowoczesna technologia informatyczna (Internet) do leczenia osób uzależnionych. Mimo takich wysiłków zaledwie 50% osób uzależnionych od nikotyny decyduje się wstępnie na leczenie tej choroby.

Słowa kluczowe: uzależnienie od nikotyny, dym tytoniowy, miażdżycy, POChP, szczepionka przeciwnikotynowa, nikotynowa terapia zastępcza.

Summary Tobacco smoking is one of the most important risk factor for circulatory system, and crucial in respiratory system diseases. In pathogenesis of circulatory system this addiction causes mainly damage of endothelium and development of atherosclerosis while respiratory system damage results in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Social and economical consequences made the addicted persons abandon tobacco smoking. Recently obtained data revealed great complexity of the nicotine addiction problem, among others they explained the mechanism of developing addiction in the brain. Simultaneously, research is being conducted concerning antinicotine vaccine and internet is being used in treatment of the addicted. In spite of the effort only 50% of the addicted decide preliminarily to commence the treatment of the disease.

Key words: nicotine addiction, tobacco smoke, atherosclerosis, COPD, antinicotine vaccine, nicotine replacement therapy.

Palenie tytoniu było zwyczajem kulturowym szeroko rozpowszechnionym wśród rdzennych ludów Ameryki, widocznym na obrazach z czasów cywilizacji Majów sprzed około 1500 lat. Najeźdźcy europejscy, którzy podbili Nowy Świat w XV wieku przywieźli ten zwyczaj do Europy, skąd rozpowszechnił się na cały współczesny Świat.

Dym tytoniowy jest wieloskładnikową substancją, która powstaje w czasie palenia tytoniu (papierosy, cygara, fajka), a zawarte w nim związki chemiczne (około 4000) działają na błonę śluzową głównie układu oddechowego, przewodu

pokarmowego oraz na skórę. Można wyróżnić kilka frakcji dymu tytoniowego, a mianowicie frakcję cząstkową oraz gazową, które tworzą strumień główny i strumień boczny [1]. Frakcje te powstają w czasie spalania substancji tytoniowej oraz koszulki papierosa i mają zróżnicowane działanie na organizm człowieka. Strumień główny zostaje zainhalowany do płuc palacza, a następnie wydmuchany do powietrza otaczającego. Strumień boczny powstaje w czasie spalania się papierosa w przerwach między zaciąganiem się i razem z dymem wydychanym z płuc odpowiada za zjawisko tzw. palenia biernego.

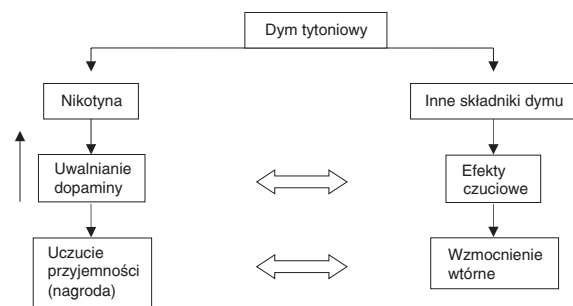
Uzależnienie od palenia tytoniu jest złożonym, dobrze zdefiniowanym medycznie problemem, obejmującym swoiste działanie nikotyny oraz innych jego składników, które wywołują doznania czuciowe wzmacniające główny tor działania nikotyny [2]. Nikotyna jest ciekłym lotnym alkaloidem pirydynowym, który powoduje uzależnienie w sposób podobny do psychotropowych leków pobudzających, takich jak amfetamina i kokaina. Nikotyna działa na poszczególne części układu limbicznego, należące do jądra półleżącego przez stymulację wydzielania dopaminy. Efekt uzależnienia widać szczególnie wyraźnie u palaczy papierosów, ponieważ nikotyna wchłonięta w płucach przedostaje się do mózgu w czasie 10–15 s, tj. w odstępie czasu, w jakim palacz inhaluje do płuc kolejną porcję dymu. W ten sposób wzmocnione zostają mechanizmy uzależnienia, związane z podrażnieniem receptorów rejestrujących doznania czuciowe, które również wymagają spełnienia, dają dodatkowy sygnał domagający się kolejnej porcji dymu tytoniowego (ryc. 1) [3].

Osobnym zagadnieniem jest szkodliwość tzw. „biernego palenia”, czyli narażenia na dym tytoniowy zarówno osób palących, jak i niepalących. Wiele danych wskazuje na porównywalne z czynnym paleniem zagrożenia, jakie towarzyszą paleniu biernemu.

Badania epidemiologiczne sugerują, że palenie w ciąży sprzyja częstotliwości występowania patologicznych zachowań dzieci narodzonych z takiej ciąży w aspekcie predyspozycji do palenia tytoniu, nadużywania alkoholu oraz kryminogennej charakteropatii.

Udział dymu tytoniowego w patogenezie chorób układu krążenia

Patogenne działanie dymu tytoniowego na układ krążenia wyraża się przede wszystkim jego wpływem na szybki rozwój miażdżycy tętnic, po-



Ryc. 1. Rola składników dymu tytoniowego w kształtowaniu nałogu (wg Balfour 2001)

wikłanej chorobą niedokrwienną serca. Znany jest niekorzystny wpływ składników dymu na zmniejszenie stężenia ochronnej frakcji cholesterolu HDL, jak również na zwężenie naczyń wieńcowych i zmniejszenie przepływu wieńcowego. Zaprzestanie palenia tytoniu na 3 miesiące wpływa korzystnie na funkcję płytek krwi, stężenie fibrynogenu, zmniejsza stężenie cholesterolu LDL, a zwiększa stężenie frakcji HDL. Niezależnie jednak od negatywnego oddziaływania na lipidy, dym tytoniowy zaburza funkcję śródbłonna naczyń wyrażoną zmniejszeniem produkcji tlenu azotu oraz zwiększeniem aktywności czynników wskazujących na nasilony proces zapalny, tj. endoteliny-1, cząstek adhezyjnych (sICAM, sVCAM, selektywny E), a ponadto cytokin prozapalnych (interleukina-1 β , interleukina-6) [4].

Zaburzenia funkcji śródbłonna obserwowano również u zwierząt narażonych na palenie bierne [5].

Udział dymu tytoniowego w patogenezie POChP

Palenie tytoniu zajmuje pierwsze miejsce wśród czynników ryzyka POChP, o czym świadczą dane, iż 90% chorych na POChP to byli lub aktualni palacze. Dym tytoniowy powoduje reakcję zapalną tkanki płucnej, która skutkuje postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, nie w pełni odwracalnym. Ryzyko zgonu u palących mężczyzn jest siedmiokrotnie wyższe w porównaniu z grupą niepalących, a zaprzestanie palenia stanowi jedyny sposób na powstrzymanie progresji choroby i spadku wydolności oddechowej mierzonej za pomocą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) [6]. Dym tytoniowy odgrywa podstawową rolę w patomechanizmie POChP już na poziomie molekularnym, powodując infiltrację ściany oskrzeli przez limfocyty T o fenotypie CD8⁺, makrofagi oraz neutrofile, które można wykazać w świetle dróg oddechowych. Neutrofile są zasadniczymi komórkami zapalnymi w POChP. Wydzielane przez neutrofile proteazy (elastaza, katepsyny, metaloproteinazy) powodują zachwianie równowagi między układem proteaz i antyproteaz (alfa-1-antytrypsyna), czego następstwem jest zwiększona sekrecja śluzu oraz rozedma płuc. Makrofagi uszkadzają tkankę płucną nie tylko przez wydzielanie proteinaz, ale również przez uwalnianie cytokin (interleukina-8, leukotrien B4) które rekrutują neutrofile, zwiększając ich napływ do miejsca zapalenia. Limfocyty T CD8⁺ uszkadzają bezpośrednio płuca, uwalniając czynnik martwicy guza – alfa (TNF-alfa) oraz aktywując makrofagi [7].

Problemy socjoekonomiczne

Choroby układu krążenia oraz POChP stanowią poważny problem związany również z kosztami leczenia, które stale wzrastają, oraz stratami ekonomicznymi wynikającymi ze zwiększonej umieralności, absencji w pracy, jak również z konieczności zorganizowania chorym opieki socjalnej.

Największe wydatki spowodowane chorobami krążenia związane są z diagnostyką i leczeniem zastoinowej niewydolności serca. W USA hospitalizuje się z tego powodu przeszło 1 milion Amerykanów, koszty, które ponosi budżet przekraczają 15 miliardów USD [8].

Odnosnie do POChP należy podkreślić, że w 2020 roku choroba ta będzie trzecią w kolejności przyczyną zgonów, a wydatki na leczenie wyniosą 20% wszystkich kosztów funkcjonowania służby zdrowia. W USA w 1993 r. koszty dotyczące POChP osiągnęły kwotę 24 miliardów dolarów. Na świecie cierpi z powodu tej choroby 44 miliony ludzi, w Polsce choruje około 2 miliony osób, tj. 4–6% populacji. W tej sytuacji wielki nacisk kładzie się na walkę z nałogiem palenia tytoniu, powołując grupy ekspertów, które w ramach instytucji zdrowotnych oraz towarzystw naukowych, takich jak National Cancer Institute w USA, European Thoracic Society i Polskie Towarzystwo Ftizjopneumonologiczne, opracowują wytyczne postępowania w POChP, między innymi dotyczące możliwości leczenia choroby nikotynowej [9].

Leczenie nałogu

Strategia leczenia choroby nikotynowej powinna obejmować ocenę stanu aktualnego pacjenta, na którą składa się wykazanie liczby wypalanych papierosów, wieku rozpoczęcia palenia, godziny wypalania pierwszego papierosa przed południem, gotowości rzucenia nałogu (test Schneider), stopnia uzależnienia od nikotyny (test Fragerström) oraz intensywności narażenia na dym tytoniowy (palenie bierne).

Gotowości zerwania z nałogiem sprzyjają programy internetowe oferujące doradztwo medyczne oraz możliwość porozumienia się między sobą osób palących wspierających się nawzajem. Przeprowadzone badania wykazały, że komputerowe programy odzwyczajania od palenia są po-

mocne w rzuceniu nałogu, zwłaszcza w połączeniu z leczeniem farmakologicznym [10].

Farmakoterapia opiera się na podawaniu nikotyny poza dymem tytoniowym drogą doustną lub przezskórną (nikotynowa terapia zastępcza – NTZ) oraz leku antydepresyjnego bupropionu. Bupropion współzawodniczy z neuronalnymi transporterami dla dopaminy i noradrenaliny, zwiększając stężenie zewnątrzkomórkowe tych monoamin w synapsach w mózgu oraz przestrzeniach międzykomórkowych tkanki mózgowej. Dobre wyniki uzyskuje się również, stosując terapię skojarzoną, tj. NTZ i bupropion. Odnotować należy także próby stosowania wysokich dawek w NTZ pod kontrolą stężenia nikotyny w surowicy, w czasie których okazało się, że sama nikotyna nie zagraża organizmowi tak mocno, jak pozostałe składniki dymu tytoniowego, a jej główną wadą jest spowodowanie uzależnienia [2].

W fazie eksperymentu na zwierzętach znajdują się przygotowywania szczepionki przeciw nikotynie. W przeprowadzonych na szczurach badaniach stwierdzono, że specyficzne przeciwciała antynikotynowe klasy IgG mogą wiązać i zatrzymywać nikotynę w łożysku naczyniowym, zmniejszając jej przenikanie do mózgu, powodując redukcję wielu, zależnych od nikotyny fizjologicznych i behawioralnych następstw i objawów [11].

Redukcja intensywności palenia tytoniu u osób, które nie są w stanie rzucić palenia albo nie mają do tego motywacji

Metoda wychodzenia z nałogu polegająca na stopniowym zmniejszaniu palenia przez obniżenie liczby wypalanych papierosów dziennie budzi wiele kontrowersji. Palacze redukujący liczbę wypalanych papierosów o kilka sztuk w ciągu dnia prawie w całości wracają do zwykłej konsumpcji tytoniu w ciągu kilku tygodni lub miesięcy. Takie wnioski wynikają z kilku badań poświęconych leczeniu nałogu palenia tytoniu, między innymi badanie CEASE wykazało, że u osób, które rzuciły palenie w pierwszym tygodniu, odsetek abstynentów po roku obserwacji wynosił 25%, podczas gdy w grupie zmniejszających palenie rocznej abstynencji doczekało 4% włączonych do próby [12].

Piśmiennictwo

1. Leistikow B. Lung cancer rates as an index of tobacco smoke exposures: validation against black male approximate no-lung cancer death rates, 1969–2000. *Prev Med* 2004; 38: 511–515.
2. Balfur DJK. The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 2002; 69: 7–11.

3. Balfur DJK. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 53–57.
4. Poręba R, Skoczyńska A, Derkacz A. Wpływ palenia tytoniu na czynność śródbłonna u mężczyzn z miażdżycą tętnic wieńcowych serca. *PAMW* 2004; 89: 27–35.
5. Hutchison SJ, Reitz MS, Sudhir K i wsp. Chronic dietary L-arginine prevents endothelial dysfunction secondary to environmental tobacco smoke in normocholesterolemic rabbits. *Hypertension* 1997; 29: 1186–1191.
6. Doll R, Peto R, Wheatley K i wsp. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male british doctors. *Brit Med J* 1994; 309: 901–911.
7. Barns PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000; 117 (Suppl. 2): 10–14.
8. Lowery SL, Massaro R, Lancy CW Jr. Advances in the management of acute and chronic decompensated heart failure. *Lippincotts Case Manag* 2004; 9: 4–18.
9. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70 (Supl. 2): 1–44.
10. Shiffman S, Paty JA, Rohey JM i wsp. The efficacy of komputer-tailored smoking cessation material as a suplement to nicotine-polagrinx gum therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1675–1681.
11. Pentel P, Malin D. A vaccine for nicotine dependence: targeting the drug rather than the brain. *Respiration* 2000; 69: 193–197.
12. Tonnensen P. Smoking reduction for smokers not able or motivated to quit? *Respiration* 2002; 69: 475–478.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM
ul. Traugutta 57/59
54-152 Wrocław

Przyczyny i skutki opóźnionej diagnozy pierwotnego raka płuca oraz perspektywa badań przesiewowych

Reasons and results of the delayed diagnosis of lung cancer – the perspectives of screening

IRENA PORĘBSKA

Z Katedry i Kliniki Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Renata Jankowska

Streszczenie W ostatnich kilkunastu latach można zauważyć poprawę rokowania w wielu nowotworach litych dzięki opracowaniu skutecznych metod badań przesiewowych oraz znaczącemu postępowi w leczeniu. Tę grupę reprezentują przede wszystkim: rak sutka, szyjki macicy czy jelita grubego. Niestety rak płuca pozostaje chorobą o fatalnym rokowaniu i co więcej należy do najczęstszych nowotworów litych. W pracy przeanalizowano przyczyny opóźnionego rozpoznania pierwotnego raka płuca, co skutkuje znacznym zaawansowaniem choroby u większości chorych trafiających do specjalistycznej opieki onkologicznej. Przedstawiono także wybrane kierunki badań służących opracowaniu projektów przesiewowych w tej chorobie. Pomimo postępów onkologii nadal najskuteczniejszym sposobem walki z rakiem płuca pozostaje profilaktyka uzależnienia od tytoniu i aktywne zwalczanie nałogu w odniesieniu do czynnych palaczy.

Słowa kluczowe: rak płuca, opóźniona diagnostyka, badania przesiewowe.

Summary During the last years a significant improvement in survival rates were noticed in many solid tumors such as breast, colorectal or cervical cancers. That was result of estimating the effective screening methods and therapy regiments. Unfortunately primary lung cancer remains the fatal disease and major medical problem in clinical oncology. This article provides an analysis of the reasons of delay in primary lung cancer diagnosis or treatment what has great impact on prognosis. Early detection by screening was also discussed, but as yet screening method failed to demonstrate any clinical benefit. The nicotine dependance prophylaxis and treatment appear to be the most effective activity against lung cancer.

Key words: lung cancer, delayed diagnosis, lung cancer screening.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i co więcej zachorowalność na niego stale wzrasta. Taka niekorzystna sytuacja epidemiologiczna wiąże się bezpośrednio z rozpowszechnieniem nałogu palenia papierosów. W Unii Europejskiej rak płuca stanowi 21% wszystkich nowotworów u mężczyzn oraz 5% u kobiet (Spiro SG, 2001). Pomimo sukcesów we wczesnym wykrywaniu innych powszechnie występujących nowotworów litych, do których należy rak sutka czy szyjki macicy i – co z tym związane – poprawy rokowania w tych chorobach, rak płuca pozostaje nadal skrytym zabójcą. 5 lat od momentu rozpoznania raka płuca przeżywa zaledwie 10–20% chorych. Mały odsetek pacjen-

tów, którzy mają szansę wyleczenia choroby wynika głównie z faktu, iż rozpoznanie u większości pacjentów następuje w zaawansowanym stadium choroby.

Podstawowe przyczyny opóźnienia diagnostyki raka płuca

Rak płuca cechuje się bezobjawowym przebiegiem wczesnych stadiów klinicznego zaawansowania (Midthun DE, Jett JR, 1996). Wystąpienie objawów klinicznych jest zależne od miejscowego i regionalnego szerzenia się guza, przerzutów odległych oraz ogólnoustrojowych skutków me-

tabolicznych choroby nowotworowej. Najczęstsze objawy kliniczne przedstawiono w tabeli 1.

Należy zwrócić uwagę, iż większość powyższych objawów ma charakter nieswoisty i może występować w przebiegu wielu innych patologii płucnych. Pomimo występowania symptomów zdarza się więc, iż rozpoznanie choroby nowotworowej poprzedza diagnoza i leczenie odmiennych patologii, jak np. zapalenia płuc czy nieżyty oskrzeli, którym przypisuje się zgłaszane przez chorego objawy. Szczególnie problem ten dotyczy pacjentów, w odniesieniu do których „czujność onkologiczna” bywa uśpiona, tj. chorych w młodszym wieku i kobiet (De Caro L, Benfield JR, 1982).

Jako kolejną przyczynę niepowodzeń we wstępnym rozpoznaniu raka płuca wskazuje się trudności w interpretacji klasycznych radiogramów klatki piersiowej. W zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej około 1/4 objętości płuc jest przesłonięta przez struktury kostne i miękkotkanekowe (Chotas HG, Ravin CE, 1994). Utrudniona jest szczególnie ocena małych zmian, nieprawidłowości zlokalizowanych w polach górnych oraz we wnękach. Na niewłaściwą diagnozę radiologiczną może mieć także wpływ brak analizy porównawczej bieżącej i uprzedniej dokumentacji radiologicznej dotyczącej chorego (Quint LE, Francis IR, 1996). Pominięcie istniejącej nieprawidłowości w interpretacji badań obrazowych może być przyczyną opóźnienia rozpoznania raka płuca nawet u 47% chorych (Turkington PM, Kennan N, 2002).

W praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej konwencjonalne zdjęcie klatki piersiowej jest podstawowym narzędziem diagnostyki obrazowej układu oddechowego. W aspekcie praktycznym warto zwrócić więc uwagę, aby kierując chorego na badania obrazowe dostarczyć diagnoście podstawowe informacje kliniczne oraz uprzednią dokumentację badań radiologicznych. Należy być świadomym, iż podobnie jak objawy kliniczne, również obrazy radiologiczne raka płuca nie są swoiste dla tej choroby. W 60% mają charakter guza (40% zmian lokalizuje się we wnęce, a 20% obwodowo), pozostałe 40% to niedodma (13%), płyn w jamie opłucnej (7%),

naciek wnęki (5%), obwodowo zlokalizowane nacieki w obwodowej części płuca (8%) i inne zmiany (8%) (Khan MG, Lynch JP, 2000).

W analizie przyczyn niewłaściwej diagnozy wstępnej u chorych z rakiem płuca nie można pominąć nieodpowiednich decyzji klinicznych. Przykładem może być uznanie cienia krąglego za zmianę łagodną (szczególnie w przypadku wolno rosnących gruczolakoraków) lub zapalną (Yoshimoto A, Tsui H 2002). Cytowani autorzy wskazali również na fakt, iż wynik biopsji przezoskrzelowej ujemny dla rozpoznania choroby rozrostowej miał istotny wpływ na odstąpienie od procedur chirurgicznych na korzyść obserwacji.

Opóźnienie diagnozy może wynikać również z przyczyn zależnych od pacjenta: unikanie wizyty lekarskiej mimo istniejących dolegliwości, pomijanie wizyt kontrolnych, brak zgody na podjęcie diagnostyki inwazyjnej. Analiza pacjentów z różnymi nowotworami narządowymi wykazała, iż 25% chorych zwlekała powyżej 3 miesięcy ze zgłoszeniem się do lekarza mimo istniejących objawów klinicznych (Mor V, Masterson-Allen S, 1990). Wykazano, iż problem ten nabiera szczególnego znaczenia wśród pacjentów młodych, do 45 r.ż. (Kyriakos M, Webber B, 1974).

Czy można poprawić efektywność wczesnej diagnostyki raka płuca?

Odpowiedź na to pytanie pozostaje trudna, ponieważ w ostatnich kilkunastu latach nie zarejestrowano poprawy rokowania w raku płuca ani w Polsce, ani na świecie, co wskazuje na brak efektywnych metod rozpoznania raka płuca we wczesnym stadium klinicznym.

Dane kliniczne wskazują, iż 94% mężczyzn i 84% kobiet cierpiących z powodu raka płuca to aktualni lub byli palacze. Uzależnienie od nikotyny stanowi więc najistotniejszy czynnik ryzyka raka płuca. Wykazano również, iż wśród osób palących większa częstość pierwotnych nowotworów płuc występuje wśród cierpiących już z powodu POChP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) oraz u pacjentów starszych (powyżej 65 r.ż.) (Midthun DE, Jett JR, 1996).

Znając grupy ryzyka raka płuca od dawna zajmowano się problemem ewentualnych badań przesiewowych w kierunku tej choroby. Takie postępowanie wydaje się szczególnie racjonalne ze względu na wynik analizy Shimizu i wsp., którzy wykazali, iż odsetek przeżyć 5-letnich wśród pacjentów z bezobjawowym rakiem płuca wyniósł aż 51% (Shimizu N, Ando A, 1992).

Nie powiodły się próby badań przesiewowych opartych na ocenie cytologicznej i przeglądowych zdjęciach radiologicznych klatki piersiowej (Melamed MR, Flehinger BJ, 1984). W ostatnich

Tabela 1. Najczęściej występujące objawy kliniczne raka płuca (Midthun DE, Jett JR, 1996)

| Objaw | Odsetek pacjentów |
|-------------------------|-------------------|
| Kaszel | 45–75 |
| Utrata wagi ciała | 8–68 |
| Duszność | 37–58 |
| Krwioplucie | 27–57 |
| Ból w klatce piersiowej | 27–49 |
| Chrypka | 2–18 |

latach podjęto jednak próby badań skriningowych z użyciem tomografii komputerowej (TK). Obecny stan badań w tym zakresie został przedstawiony w ubiegłym roku w piśmiennictwie polskim (Kuźniar T, Masters GA, 2003). W grupie chorych poddanych przesiewowej tomografii komputerowej możliwe było postawienie rozpoznania raka płuca we wczesnych stadiach klinicznych. Autorzy cytowanego opracowania wskazali na konsekwencje badań przesiewowych związane z koniecznością wdrożenia dalszego postępowania diagnostycznego u od 3,5 do 43% uczestników i z potencjalnym ryzykiem powikłań w przypadku zastosowania procedur inwazyjnych. Dużą czułość badania TK w obrazowaniu zmian w miększu płuc powoduje zwiększenie wykrywalności zarówno zmian złośliwych, jak i łagodnych. Nie został jeszcze ustalony wpływ skriningu z użyciem TK na rokowanie u pacjentów z wykrytym rakiem płuca, a więc za wcześnie jest na odpowiedź, czy procedura ta przyczyni się do spadku śmiertelności z powodu tej choroby.

Podsumowanie

Jak dotąd, brakuje skutecznych schematów diagnostycznych dla osób zagrożonych rakiem płuca bez objawów klinicznych. Obecnie najsukuczniejszą interwencją w walce z tą śmiertelną chorobą jest ograniczenie nałogu palenia tytoniu zarówno przez działania zmierzające do zaprzestania palenia przez aktualnych palaczy, jak również prewencja nałogu wśród młodzieży.

W codziennej praktyce klinicznej przydatna jest świadomość wysokiego ryzyka raka płuca wśród palaczy tytoniu i osób biernie narażonych na dym tytoniowy, co powinno skutkować podjęciem wczesnej diagnostyki radiologicznej u chorych zgłaszających dolegliwości dotyczące układu oddechowego, a także dążeniem do weryfikacji rozpoznania w przypadku przewleknięcia się objawów pomimo leczenia zgodnego z diagnozą wstępną.

Piśmiennictwo

1. Spiro SG. *Lung cancer Sheffield, UK*. European Respiratory Society Journals Ltd, 2001: 1–13.
2. Midthun DE, Jett JR. *Clinical presentation of lung cancer*. [w:] Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (Eds). *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia USA: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 421–435.
3. De Caro L, Benfield JR. Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 372–376.
4. Chotas HG, Ravin CE. Chest radiography: estimated lung volume and projected area obscured by heart, mediastinum and diaphragm. *Radiology* 1994; 193: 403–404.
5. Quint LE, Francis IR. *Imaging of lung cancer*. [w:] Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (Eds). *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia USA: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 421–435.
6. Turkington PM, Kennan N, Greenstone MA. Misinterpretation of the chest x-ray as a factor in the delayed diagnosis of lung cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 158–160.
7. Khan MG, Lynch JP. *Choroby płuc. Diagnostyka i terapia*. Wrocław: Urban & Partner; 2000.
8. Yoshimoto A, Tsui H, Takazakura E i wsp. Reasons for the delays in the definitive diagnosis of lung cancer for more than one year from the recognition of abnormal chest shadows. *Intern Med* 2002; 41: 95–102.
9. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg R i wsp. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients. *J Community Health* 1990; 15: 253–266.
10. Kyriakos M, Webber B. Cancer of young men. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1974; 67: 634–648.
11. Shimizu N, Ando A, Teramoto S i wsp. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms *J Surg Oncol* 1992; 50: 7.
12. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB i wsp. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984: 44–53.
13. Kuźniar T, Masters GA, Ray DW. Zastosowanie tomografii komputerowej w badaniach przesiewowych raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2003; 71: 371–375.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Chorób Płuc AM
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław

Metody inwazyjne leczenia rozedmy płuc

Invasive methods of treatment of pulmonary emphysema

ADAM RZETCHONEK¹, JERZY KOŁODZIEJ¹, MACIEJ MRAZ², IRENEUSZ PAWLAK¹

¹ Z Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej we Wrocławiu i Oddziału Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc

Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kołodziej

² Z Katedry Fizjoterapii Klinicznej Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Marek Woźniowski

Streszczenie W Polsce choroba obturacyjna jest częsta – występuje od 202 do 529 na 100 000 ludności. Leczenie chirurgiczne zmniejszające objętość płuc, nie wpływając na etiopatogenezę choroby, daje możliwość poprawy jakości życia chorych na 2–3 lata. Warunkami powodzenia tego leczenia jest uzyskanie dobrych wyników w rehabilitacji przedoperacyjnej, objętości jednosekundowej większej niż 20% wartości należącej oraz operowanie rozedmy zlokalizowanej w górnych płatach płucnych.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba obturacyjna płuc, leczenie chirurgiczne.

Summary The COPD is a common respiratory condition in Poland – 202 to 529 per 100 000 persons are affected. Although the LVRS is not a causal treatment it improves the quality of life that is sustained at 2 to 3 years after treatment. The success of the treatment is dependent upon the good results of preoperative pulmonary rehabilitation, FEV1 at least 20% predicted and the surgery of the emphysema in the upper lobes.

Key words: COPD, surgical treatment.

Przewlekła choroba obturacyjna płuc krajów rozwiniętych stała się jedną z plag społecznych, stanowiąc czwartą przyczynę zgonów. W Europie umieralność z powodu tej choroby wynosi około 10–30/100 000 mieszkańców [1].

W Polsce na choroby obturacyjne płuc (POChP) cierpi od 4 do 5 mln ludzi. Współczynnik zachorowalności u mężczyzn waha się w granicach 512–529/100 000 ludności, u kobiet 202–436/100 000 ludności. Przyjmuje się, że 1/5 tych chorych wymaga leczenia szpitalnego [1]. Leczenie, rehabilitacja i związane z tym koszty społeczne (świadczeń leczniczych i rentowych) stanowi problem medyczny na równi z chorobami układu krążenia i nowotworami. Zasadniczymi zagadnieniami, oprócz prewencji i wczesnego wykrywania, są poszukiwania doskonalszych metod leczenia. Artykuł ten ma na celu przybliżenie lekarzowi pierwszego kontaktu, stosującemu poszczególne stopnie leczenia zachowawczego, kolejnego, zabiegowego etapu leczenia.

Definicja

„Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc”, ustalona przez ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia i Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi Stanów Zjednoczonych, określa POChP jako „chorobę charakteryzującą się słabo odwracalnym postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, będącą procesem postępującym, który rozwija się w efekcie nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej płuc na działanie szkodliwych pyłów lub gazów” [2].

Patofizjologia rozwoju choroby

W przebiegu przewlekłego procesu zapalnego oskrzeli dochodzi do zaburzenia stosunku enzymów proteolitycznych nad antyproteolitycznymi, z przewagą tych ostatnich. Skutkiem tego jest zmniejszenie sprężystości płuc, niszczenie łącz-

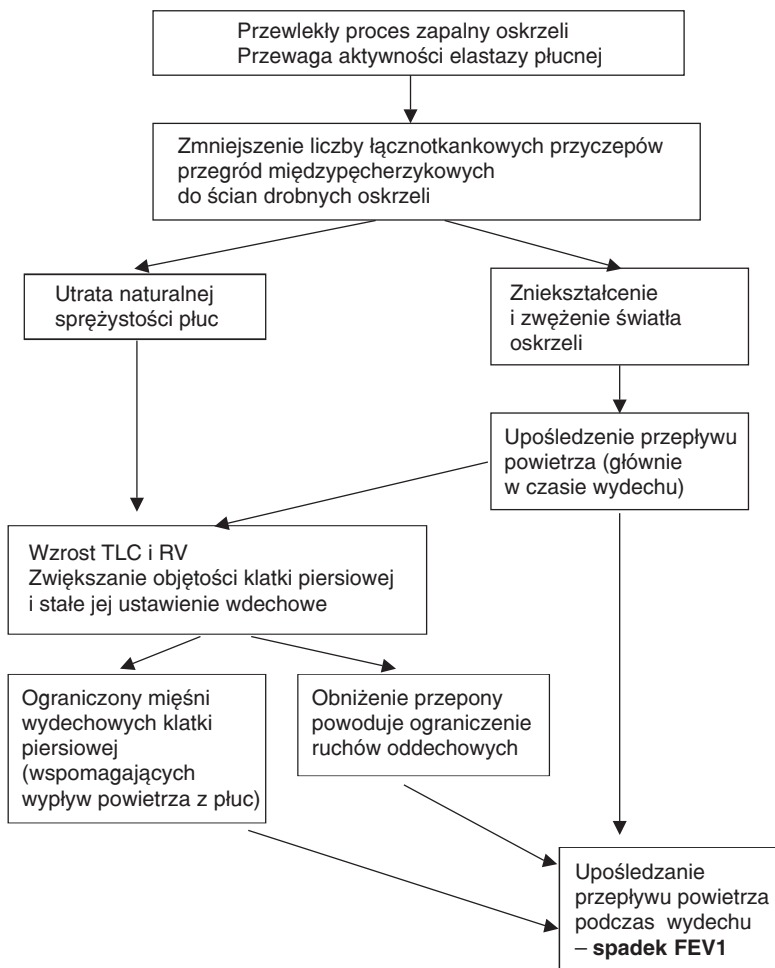
notkankowych przyczepów przegród międzypęcherzykowych do ścian drobnych oskrzeli. Te (pozbawione rusztowania chrzęstnego lub usztywniającej warstwy mięśniowej) ulegają deformacji i zapadaniu się. Konsekwencją tego jest zaburzenie przepływu powietrza, zwłaszcza w czasie wydechu. Z czasem doprowadza to do zwiększania pojemności zalegającej RV całkowitej i pojemności płuc TLC. Uruchamia to mechanizmy kompensacyjne w postaci wdechowego ustawienia klatki piersiowej i obniżenia ustawienia przepony. Te zjawiska dodatkowo wpływają na zmniejszenie szybkości przepływu w oskrzelach, co manifestuje się spadkiem FEV1. Upośledzenie przepływu powietrza nasila z kolei zaleganie powietrza w oskrzelikach końcowych i pęcherzykach płucnych, zwiększając zaleganie powietrza i na zasadzie błędnego koła – dalsze tworzenie się rozedmy.

Już z definicji wynika, że leczenie chirurgiczne w tym przypadku pozbawione jest działania przeciwzapalnego, ma charakter postępowania objawowego. Jednak doświadczenia chirurgów XX wieku w niektórych metodach leczenia potrafiły przynieść korzyść choremu.

Rys historyczny

Pierwsi chirurdzy wychodzili z założenia, że poprawę w leczeniu rozedmy powinno przynieść dostosowanie objętości klatki piersiowej do zwiększonej objętości płuc i metody mającej na celu zwiększenie ruchomości klatki piersiowej. Wykonywano więc kostochondrektomię, czyli wycięcie 4–6 chrząstek żeberowych po jednej lub obu stronach mostka niekiedy z jego poprzecznym przecięciem [3]. Tylna torakoplastyka miała na celu zmianę ustawienia żeber z poprzecznego (typowego dla rozedmy) na skośne (fizjologiczne), co teoretycznie miało poprawiać ruchomość klatki piersiowej [4].

Zwiększeniu wentylacji i pojemności oddechowej miało służyć porażenie nerwu przeponowego [5]. Operacje te, niestety oparte na błędnych przesłankach, nie znalazły trwałego zastosowania. Podobny los spotkał, inną, zapomnianą na kilkadziesiąt lat metodę – redukcji miąższu płucnego zastosowaną przez Brantigana. Wykonano ją u kilkudziesięciu pacjentów w drugiej połowie lat pięćdziesiątych (1956) [6]. Zauważono wówczas, że siły utrzymujące światło oskrzeli zanika-



Ryc. 1. Patomechanizm niewydolności oddechowej w przebiegu przewlekłego zapalenia oskrzeli

ją w rozedmie. Mogą one zaś zostać choć częściowo przywrócone w wyniku wycięcia najbardziej zmienionych części płuc. Konfrontując te założenia z praktyką chirurgiczną Otto Brantigan uzyskał u znacznej części chorych poprawę wydolności oddechowej. Jednak stosunkowo wysoki (16%) współczynnik pooperacyjnych powikłań i zgonów związanych głównie z utrzymującym się przeciekiem powietrza spowodował, że metoda ta została zarzucona [7]. W roku 1990 Cooper zweryfikował metodę Brantigana, wzbogacając ją o trzy istotne elementy. Były nimi:

1. Wykonanie operacji obustronnej.
2. Wycięcie najbardziej zmienionych części płuc określonych wcześniej w badaniu tomograficznym.
3. Zastosowanie staplerów z podkładkami z liofilizowanego osierdzia wołowego. Ten element okazał się przełomowym w ograniczeniu uporczywego przecieku powietrza z miąższu płucnego.

Metoda ta przynosi wymierne korzyści i przechodzi do standardów chirurgicznego leczenia rozedmy płuc.

Technika operacyjna

Redukcja objętości miąższu płucnego, według Coopera, wymaga użycia zszywek (staplerów) (ryc. 2–4). Podczas operacji usuwa się około 25–30% najbardziej zniszczonych brzeźnych części płuc (ryc. 2). Wybór fragmentów do usunięcia następuje na podstawie wyników tomografii komputerowej klatki piersiowej. Usuwane są części miąższu zmie-

nione [8]. Ostateczną decyzję podejmuje chirurg podczas zabiegu. Najlepsze wyniki odległe uzyskuje się przy resekcji zmian umiejscowionych w górnych płatach [9]. Cooper zastosował szwy mechaniczne (staplery), co zmniejszyło przecieki powietrza w okresie okołoperacyjnym [10].

Materiałem uszczelniającym, zakładanym równocześnie ze szwami metalicznymi, były podkładki liofilizowane. Ostatnio zastępują je płyty odpowiednio przygotowanej gąbki fibrynowej (tachocomb) przyklejające się do tkanki płucnej po położeniu na linie szwów mechanicznych.

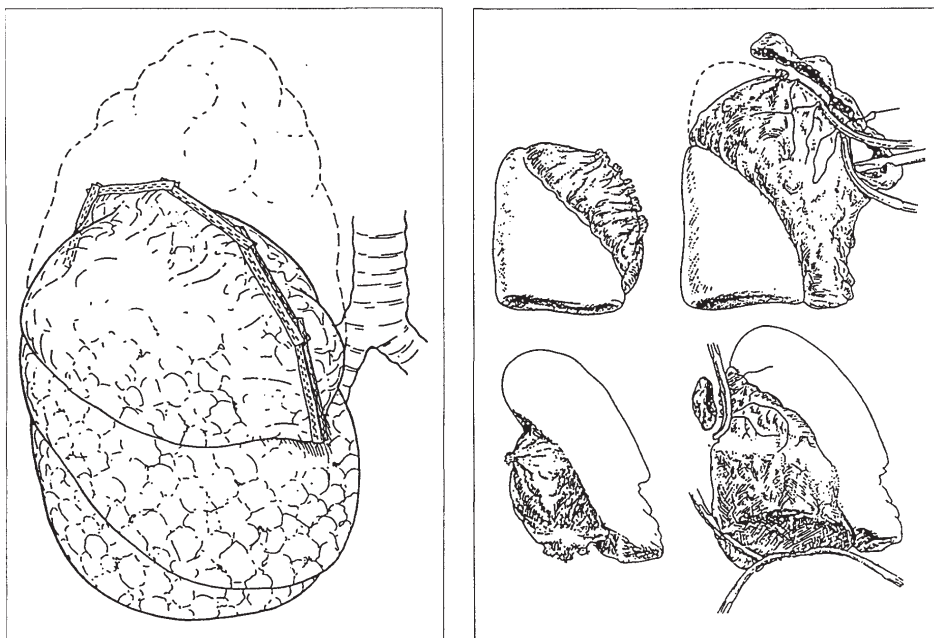
Mechanizmy poprawy wydolności oddechowej

Fizjologiczne skutki operacji redukcji miąższu płucnego w rozedmie płuc dotyczą następujących zjawisk:

1. Czynności mięśni oddechowych.
2. Mechaniki płuc.
3. Mechaniki ściany klatki piersiowej.
4. Wymiany gazowej.
5. Krążenia płucnego.

Poprawa czynności mięśni oddechowych ulega dzięki:

- relatywnemu wzrostowi długości mięśni oddechowych,
- korzystnej zmianie geometrii i skuteczności mechanicznej mięśni oddechowych, np. zasięgu ruchomości przepony,
- wyłączeniu mięśni brzusznych z czynności oddechowej.



Ryc. 2. Technika operacyjna redukcji objętości miąższu płucnego z użyciem zszywek (staplerów) według Coopera



Ryc. 3. Resekcja mechaniczna brzeżna mięszu płucnego



Ryc. 4. Uszczelnienie linii szwów z użyciem płatów tachocombu zapobiegając przeciekowi powietrza

Korzystne zjawiska w mechanice płuc to:

- zwiększenie sprężystości płuc,
- zwiększenie przekroju dróg oddechowych,
- bardziej jednorodna struktura płuc,
- obniżenie wartości wewnętrznego końcowego ciśnienia wydechowego (autoPEEP).

Korzystne zjawiska w mechanice ściany klatki piersiowej sprowadzają się do:

- zmniejszenia oporów sprężystych ściany klatki piersiowej powodujących jej zapadanie się,
- zmniejszenia końcowej objętości wydechowej. Wymiana gazowa zmienia się dzięki:
- poprawie gazowej wymiany pęcherzykowej,
- poprawie miejscowych zależności pomiędzy wentylacją a perfuzją,
- zwiększeniu prężności O_2 w mieszanej krwi tętniczo-żylniej.

Krążenie płucne reaguje na zmniejszenie objętości płuc przez:

- obniżenie oporów naczyniowych w krążeniu płucnym,
- poprawę czynności prawej komory serca [11].

Leczenie operacyjne wiąże się z ryzykiem powikłań (tab. 1). Najczęstszym z nich jest utrzymy-

wanie się przecieku powietrza z licznych nacięć i szwów założonych na rozedmowym mięszu płucnym. Rutynowo u pacjentów po zabiegu pozostawia się drenaży opłucnowe dłużej (co jest związane z utrzymującym się przeciekiem powietrza) nawet do 7 dni (ryc. 5).

Utrzymywanie się znacznego przecieku, podobnie jak krwawienie pooperacyjne, może być wskazaniem do wczesnej torakotomii. Najgroźniejsze dla pacjenta jest wystąpienie niewydolności oddechowej związanej z ryzykiem zgonu. Śmiertelność w okresie do 3 miesięcy waha się od 3,3 do 8,9% [1]. Dla porównania ryzyko zgonu okołoperacyjnego po resekcji mięszu płucnego wynosi 3,6–5%.

Istotny wpływ na wyniki leczenia ma prawidłowa selekcja chorych. Możliwa ona jest na kilku etapach badania chorego.

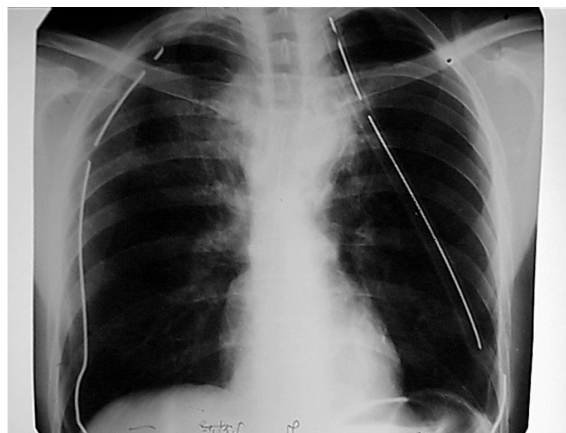
Badania niezbędne do przeprowadzenia kwalifikacji do zabiegu operacyjnego:

- badania przedmiotowe i podmiotowe,
- gazometria krwi tętniczej,
- spirometria: FEV1, FVC, TLC, RV,
- 6-minutowy test chodu,
- tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT),
- echo serca,
- scyntygrafia perfuzyjna,
- cewnikowanie tętnicy płucnej.

Kryteria kwalifikacji lub odrzucenia przedstawiają tabele 2, 3 i 4.

Tabela 1. Powikłania po operacji redukcji mięszu płucnego

| | |
|---|-------|
| Zgon | 3,3%* |
| Niewydolność oddechowa | 10% |
| Przeciek powietrza z płuca > 7 dni | 26% |
| Krwawienie (konieczność wczesnej retorakotomii) | 5% |
| Inne | 16,6% |



Ryc. 5. Obraz rentgenowski pacjenta po zabiegu operacji zmniejszającej objętość płuc

Leczenie chirurgiczne, a także pełna diagnostyka, są procedurami drogimi [12]. Istotne jest uwzględnienie już we wstępnej kwalifikacji kryteriów wykluczających pacjenta od postępowania chirurgicznego i dalszych badań (tab. 3).

Wykonanie powtarzanej gazometrii, tomografii komputerowej, cewnikowania serca czy też

oznaczeń immunologicznych pozwala na dalsze uściślenie kryteriów kwalifikacyjnych (tab. 4).

Koszty

Jak wspomniano, przeprowadzenie już wstępnej kwalifikacji chorych do badań w kierunku leczenia operacyjnego jest istotne również z ekonomicznego punktu widzenia. Poniżej przedstawiono symulację kosztów badań w regionie dolnośląskim w roku 2003.

Badania przed kwalifikacją do zabiegu operacyjnego:

- badania przedmiotowe i podmiotowe – 18 zł,
- gazometria krwi tętnicznej – 19 zł,
- mechanika oddychania: FEV1, FVC, TLC, RV – 20 zł,
- tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT) – 370 zł,
- echo serca – 70 zł,
- scyntygrafia perfuzyjna – 310 zł,
- cewnikowanie tętnicy płucnej – 580–700 zł

Suma: 1507 zł.

Leczenie chirurgiczne rozedmy jest nieporównywalnie droższe od zachowawczego. Koszt 6-miesięcznego leczenia 1 pacjenta, z uwzględnieniem chirurgii, wynosi 62,753 \$, a leczenie zachowawcze, podobnego pacjenta, w tym samym okresie, 12,932 \$ [12]. Ta proporcja, mimo bardzo niskich kosztów osobowych (wynagrodzeń personelu medycznego) występuje też w naszym kraju. Wysokie koszty leczenia chirurgicznego oraz limitowanie budżetów szpitalnych przez Narodowy Fundusz Zdrowia są przyczyną ograniczenia liczby tych zabiegów w naszym kraju. Dlatego też istotna jest racjonalna kwalifikacja chorych do leczenia chirurgicznego.

Ogromny wpływ na kwalifikację i wyniki leczenia chirurgicznego ma rehabilitacja pulmonologiczna. Chory zakwalifikowany do zabiegu powinien być przygotowywany przez ponad dwa tygodnie. Możliwie największe uruchomienie klatki piersiowej, poprawa drenażu oskrzelowego z wydzieliną, nauka skutecznego kaszlu, poprawa ogólnej kondycji, poprawa ukrwienia kończyn dolnych to główne zadania fizykoterapii [13].

Wyniki

Odległe wyniki leczenia chirurgicznego przedstawia tabela 5.

Korzystny wpływ OZOP odczuwalny jest średnio w ciągu około 2–3 lat.

Wyniki prezentowane przez różnych badaczy są podobne. Wyraźna jest poprawa wartości spirometrycznych i tolerancja wysiłku. W mniej-

Tabela 2. Kryteria kwalifikujące chorego z rozedmą uogólnioną do OZOP (operacji zmniejszającej objętość płuc)

- Znaczne ograniczenie sprawności pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego – średni stopień ciężkości duszności wg skali Medical Research Council (w skali od 1 do 5)
- Wynik 6-minutowego testu chodu – ponad 160 m (nawet w czasie oddychania tlenem)
- FEV1 < 35% wartości prawidłowej, ale bezwzględnie FEV1 > 20% [10].
- RV > 250% wartości prawidłowej
- TLC > 120% wartości prawidłowej
- Rozedma uogólniona, ale niejednorodna
- Zdolność chorego do udziału w intensywnej rehabilitacji oddechowej
- Zaniechanie palenia tytoniu przez co najmniej 3 miesiące [7]

Tabela 3. Kryteria wykluczenia od leczenia OZOP (operacji zmniejszającej objętość płuc)

- Objawy zakażenia dróg oddechowych
- Ciężka dychawica oskrzelowa leczona steroidami
- Obecność licznych zrostów w opłucnej (pogruźliczych, pooperacyjnych, torakochirurgicznych i in.)
- Znaczne przodozgięcie kręgosłupa piersiowego (restrykcja)
- Niewydolność narządowa (serce, wątroba, nerki) w stanie dekompensacji
- Otyłość
- Brak współpracy chorego (!)
 - Alkoholizm,
 - Palenie tytoniu (!)
- Choroby psychiczne

Tabela 4. Dodatkowe kryteria wykluczenia od OZOP

- Rozstrzenie oskrzeli
- Hiperkapnia PaCO₂ > 60 mm Hg
- Nadciśnienie płucne (średnia wartość ciśnienia w tętnicy płucnej 30 mm Hg)
- Znaczny niedobór, to znaczy > 80% alfa 1-antytrypsyny

Tabela 5. Wyniki leczenia chirurgicznego według różnych autorów

| Autor | Cooper | | | Wakabayashi | | | wartości średnie różnic |
|---------------------------|--------|------------|---------|-------------|------------|---------|-------------------------|
| Liczba chorych | 20 | | | 100 | | | |
| | przed | po 6 mies. | różnica | przed | po 6 mies. | różnica | |
| FVC (L) | 2,3 | 2,8 | 18% | 56 | 67 | 16% | 16% |
| FEV (L) | 0,77 | 1,4 | 45% | 24 | 31 | 23% | 29% |
| RV (L) | 5,9 | 3,6 | -64% | 201 | 175 | -15% | -35% |
| PaO ₂ (mm Hg) | 64 | 70 | 9% | 65 | 66 | 2% | 5% |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 40 | 39 | -3% | 42 | 41 | -2% | -5% |
| 6 MWD (m) | 366 | 488 | 25% | 4,6 | 8 | 43% | 26% |

Tabela 5. Cd.

| Autor | Daniel | | | Sciurba | | | wartości średnie różnic |
|---------------------------|--------|------------|---------|---------|------------|---------|-------------------------|
| Liczba chorych | 17 | | | 20 | | | |
| | przed | po 6 mies. | różnica | przed | po 3 mies. | różnica | |
| FVC (L) | 2,49 | 3 | 17% | 2,77 | 3,14 | 12% | 16% |
| FEV (L) | 0,73 | 1,02 | 28% | 0,87 | 1,11 | 22% | 29% |
| RV (L) | 6,1 | 4,2 | -45% | 4,8 | 4,1 | -17% | -35% |
| PaO ₂ (mm Hg) | 62 | 66 | 6% | 66 | 68 | 3% | 5% |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 42 | 40 | -5% | 42 | 38 | -11% | -5% |
| 6 MWD (m) | | | | 250 | 279 | 10% | 26% |

szym stopniu, ale również poprawiają się wartości gazometryczne.

Z uwagi na koszty leczenia, chorobowość pooperacyjną, ryzyko zgonu i pogorszenia jakości życia leczonych chirurgicznie chorych z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w USA przeprowadzono wielośrodkowe badanie na ponad 1200 chorych. Dzięki temu udało się ustalić pełniejsze wskazania i przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego.

W myśl tych zaleceń wystąpienie górnej lokalizacji zmian, korzystnego wyniku rehabilitacji przedoperacyjnej, przy wartości przedoperacyjnej FEV1 powyżej 20% wartości należnej, warunkuje korzystne dla chorego wyniki leczenia chirurgicznego redukcji miąższu płucnego i racjonalizację całościowej taktyki leczenia [12] (tab. 6).

Pacjenci z zaawansowaną chorobą obturacyjną płuc, uzyskujący w badaniach spirometrycznych wartości poniżej 20% należnej, żyli po zabiegu krócej niż pacjenci z tej samej grupy leczenia zachowawczo. Wskaźnik ryzyka zabiegu obliczony został na 1,82. Podobnie wysoki wskaźnik ryzyka (powyżej 2) wykazywali pacjenci wykazujący dobrą tolerancję wysiłku, ale poddawani resekcji zmian w dolnych płatach płucnych. U pozostałych chorych wskazania do OZOP są względne [12].

Tabela 6. Wskazania do OZOP ustalone przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Płuc w 2003 r. (wg [12])

1. FEV1 < 20%N (wrz = 1,82) – NIE!!! (nie należy chorego operować)
2. FEV1 > 20%N:
 - A. górny płąt + mała tolerancja wysiłku (wrz = 0,47) – TAK (operacja zalecana)
 - B. górny płąt + duża tolerancja wysiłku (wrz = 0,98) – raczej NIE
 - C. inny płąt + mała tolerancja wysiłku (wrz = 0,81) – raczej NIE
 - D. inny płąt + duża tolerancja wysiłku (wrz = 2,06) – NIE!!!

Wnioski

1. Chirurgia oferuje się jako jedna z metod postępowania leczniczego w przewlekłej chorobie obturacyjnej płuc [10].
2. Uwzględnienie wskazań określonych w wyniku badań wielośrodkowych ASCO pozwala na racjonalizację leczenia [12]. Wówczas:
 - perspektywa „cofnięcia zegara” rozwoju rozedmy o kilkadziesiąt miesięcy jest przy respektowaniu przeciwwskazań warta

- podjęcia ryzyka leczenia operacyjnego i kosztów tego leczenia [7],
- bardzo istotną rolę odgrywa rehabilitacja,

która wpływa na przygotowanie chorego do operacji i ma bezpośredni wpływ na wyniki leczenia [13].

Piśmiennictwo

1. Zieliński J, Chmielewska-Szewczyk D. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; supl. 2, 70: 7.
2. Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc. *Med Prakt* 2001; 123, 5: 8–9 (supl.).
3. Freud WA. Zur operativen behandlung gewisser lungen krankheiten, insbesondere des auf starrer thoraxdilataion beruendenalveolaren emphysems (mit einem operationsfaile). *Z Exp Pathol Ther* 1906; 3: 489–498.
4. Voelcker H. Behandlung des asthma bronchiale durch paravertebrale pfeilerresection. *Arch Clin Chir* 1927; 148: 522–527.
5. Allison PR. Giant bullous cysts of the lung. *Thorax* 1947; 4: 69.
6. Brantigan O, Kress MB, Mueller EA. The surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 1, part 2: 14–202.
7. Orłowski T, Szczęsny T. *Służba Zdrowia*. 8–12 czerwca 2000: 39–40.
8. Cohen G, Saglani S. An alternative to lung transplantation. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 357–358.
9. Fishman A, Martinez F. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; May 22, 348(21): 2059–2073.
10. Cooper ID, Trulock EP, Triantafilon AN. Bilateral pneumectomy (volume reductin) for chronic obstructive pulmonary disease. *Jour Thor Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106–119.
11. Płusa T i wsp. *Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc*. Medpress; 2001; 1: 68.
12. Peck P. ATS: NETT Results Indicate Lung Volume Reduction Surgery Can Improve Quality of Life Doctor's Guide electronic edition. *New Engl Jour Med* 2003; May 21.
13. Chazan R i wsp. *Pneumonologia i alergologia praktyczna*. alfa-medica press; 2003; 1: 162.

Adres I Autora:

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM i Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej
Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc
ul. Grabiszyńska 105
50-439 Wrocław

Chirurgiczne leczenie deformacji klatki piersiowej – sposoby postępowania

Ocena porównawcza leczenia operacyjnego według Ravitcha
oraz sposobem Nussa. Doświadczenia własne
w materiale Wrocławskiego Ośrodka Torakochirurgii

Surgical treatment of thoracic deformations – pectus excavatum

Comparative assessment of surgical therapy (Ravitch vs. Nuss).
Based on our experience in Surgical Thoracic Center, Wrocław, Poland

ADAM RZECHONEK¹, JERZY KOŁODZIEJ¹, GRZEGORZ KACPRZAK¹, MACIEJ MRAZ²

¹ Z Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej we Wrocławiu i Oddziału Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc

Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kołodziej

² Z Katedry Fizjoterapii Klinicznej Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Marek Woźniowski

Streszczenie Celem pracy jest przedstawienie metod chirurgicznych leczenia lejkowatej klatki piersiowej. Przedstawiono też te sposoby, które z powodu dobrych wyników i względnie ograniczonego ryzyka są sposobami – działaniami najczęściej wykonywanymi. Zestawienie aktualnych metod postępowania w wypadkach różnych rodzajów zniekształceń służyć może lekarzowi pierwszego kontaktu w rozmowie z pacjentem o wyborze sposobu postępowania. Autorzy, po dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, z uwzględnieniem powikłań i wyników leczenia, mając 30-letnie doświadczenia własne, prezentują metodę Nussa jako obecnie najskuteczniejszą metodę leczenia części przypadków lejkowatej klatki piersiowej.

Słowa kluczowe: klatka piersiowa lejkowata, leczenie chirurgiczne.

Summary The aim of this study is to present the commonest surgical methods of the treatment of the pectus excavatum. The methods shown here give good results, carry a low risk of complications. This description of current methods of management of the pectus excavatum helps a family doctor to choose the right treatment for a specific patient. Having reviewed the literature on this subject and taking into account their thirty-year experience of managing pectus excavatum the authors find the Nuss method the best one for some pectus excavatum patients.

Key words: pectus excavatum, surgical treatment.

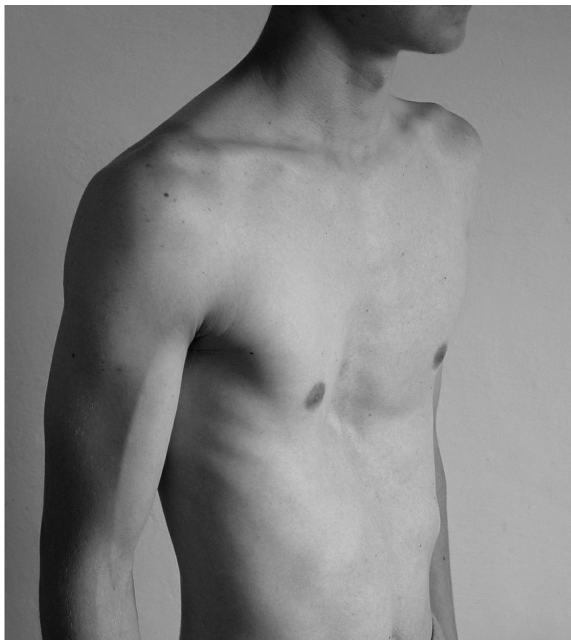
Definicja

Klatka piersiowa lejkowata jest zniekształceniem przedniej ściany klatki piersiowej o charakterze dziedzicznym [1]. Zniekształcenie to polega na zagłębieniu trzonu mostka ku tyłowi. Chrzęstki żebrowe, dłuższe niż prawidłowe, przerastają wstecznie łukowato, często niesymetrycznie [2, 3].

Rękojeść mostka jest ustawiona zwykle prawidłowo, trzon skierowany jest w różnym stopniu ku tyłowi i pociąga za sobą przylegające do niego części chrzęstne żeber [4].

Niedostatecznie wykształcona w kierunku strzałkowym klatka piersiowa rozwija się wyrównawczo w płaszczyźnie czołowej. W następstwie zapadnięcia dolnego odcinka mostka pogłębia się fizjologiczna kifoza w odcinku piersiowym. Może to czasem dawać tzw. obraz strunowy. Typowe jest wysunięcie głowy, barków i nadbrzusza ku przodowi, chory jest z reguły astenicznego budowy ciała.

Występujące niekiedy zaburzenia czynności serca i płuc na skutek bardzo znacznych zniekształceń III° są bezwzględny wskazaniem do



Ryc. 1. Lejkowata klatka piersiowa

zabiegów rekonstrukcyjnych. Psychologiczny wpływ deformacji w wieku rozwojowym może rozwinąć tendencję do obniżonej samooceny, trudności w funkcjonowaniu w grupie rówieśniczej. Związane z tą wadą względy estetyczne oraz znacznie rzadziej spotykane zaburzenia czynności serca i płuc są więc z reguły wskazaniem do zabiegów plastycznych [5–11].

Etiopatogeneza

Przyczyna powstawania lejkowatej klatki piersiowej jest nadal niejasna. Uznawany jest genetyczny charakter wady. Wymieniane są takie elementy sprzyjające jej wystąpieniu, jak: nadmierny wysiłek oddechowy we wczesnym dzieciństwie, nadmierny wzrost żeber spychający klatkę piersiową ku tyłowi, zbyt krótki mostkowy przyczep przepony czy też za duży worek osierdziowy w okresie noworodkowym. (Wówczas leżące w tym okresie serce przemieszczone w lewo wytwarza ujemne ciśnienie w śródpiersiu i pociąga ku tyłowi mostek przez worek osierdziowy) [10]. Niektórzy autorzy wykazywali związek między występowaniem deformacji klatki piersiowej lub/i skrzywienia kręgosłupa z ekspozycją na geny bakterii *Mycobacteriae*, zwłaszcza typu *avis* [12]. Inną przyczyną wady jest nieprawidłowy układ mięśni przyczepiających się do klatki piersiowej i ją kształtujących [1].

Epidemiologia

Lejkowata deformacja klatki piersiowej występuje pięciokrotnie częściej u chłopców niż

u dziewcząt, a różny jej stopień obserwowany jest w zależności od regionu i populacji, nawet do 1:400 urodzeń [9].

Leczenie chirurgiczne

Metody leczenia chirurgicznego i kosmetycznego lejkowatej deformacji klatki piersiowej można podzielić na dwie zasadnicze grupy:

I. Podskórne wypełnienie zagłębienia sztucznym materiałem, bez naruszania rusztowania kostnego ściany klatki piersiowej.

II. Metody korekty wady z przemieszczeniem mostka ku przodowi i jego ewentualną plastyką.

Te ostatnie metody możemy za Ravitchem podzielić na cztery grupy:

1. Operacje bez użycia wyciągu lub stabilizacji wewnętrznej, w której chirurg stara się pomóc naturalnym siłom przywracającym kształt klatki piersiowej drogą odkształcenia mostka, rekonstrukcji zdeformowanych chrząstek żebrowych, uwolnienia mostka ze zrostów przeponowych i śródpiersiowych.

2. Operacje polegające na odwróceniu mostka (the sternal turn over operation) [13].

3. Operacje z użyciem różnych form zewnętrznego wyciągu, utrzymującego zmobilizowany mostek w prawidłowej pozycji podczas gojenia.

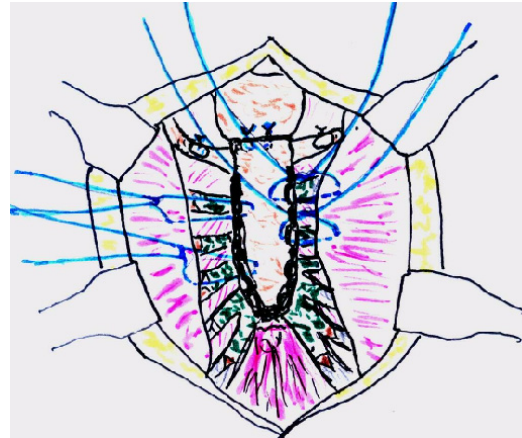
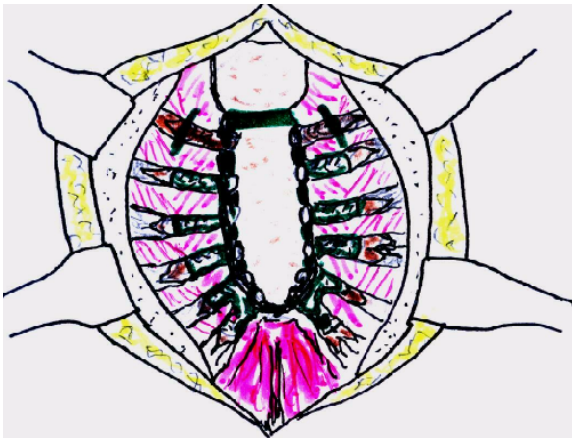
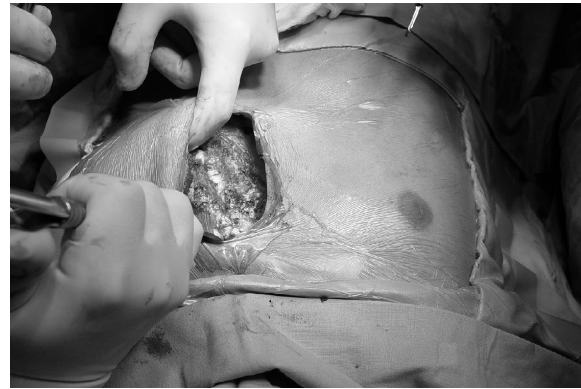
4. Operacji korekcyjne ze stabilizacją wewnętrzną, z użyciem najczęściej metalowych implantów – płyt lub prętów.

5. Możliwe są i stosowane w praktyce operacje kombinowane, polegające na jednoczesnym zastosowaniu kilku powyżej wymienionych metod, np. stabilizacji zewnętrznej po plastyce ściany klatki piersiowej metodą Ravitcha.

Ad I.1. Przy braku cech niewydolności oddechowej u pacjentów stosowane są podskórne protezy silikonowe [14–17]. Sorensen wypreparował podskórną kieszeń. Do tak przygotowanej jamy wprowadzał dren i implantował protezę. Operator nie używał żadnej stabilizacji protezy [14]. Metoda ta nie doczekała się powszechnego zastosowania.

W ostatnich latach największą popularność uzyskały metody operacyjne bez użycia wyciągu lub stabilizacji wewnętrznej Ravitcha oraz operacje korekcyjne ze stabilizacją wewnętrzną, z użyciem najczęściej metalowych implantów – płyt Nussa.

Ad I.2. Technika Ravitcha i jej modyfikacje. Istotą zabiegu jest uruchomienie mostka i żeber po wycięciu wyrostka mieczykowatego, podochręstnowego usunięcia chrząstek żebrowych wciągniętych na mostek w obszar zniekształcenia (ryc. 2). Po mobilizacji mostka i uniesieniu jego do przodu, utrwalano jego prawidłowe położenie przez podłożenie klina chrzęstnego w górnym poprzecz-



Ryc. 2. Sposób mobilizacji i ustawienia mostka w metodzie Ravitcha

nym przecięciu mostka i następnie jego przyszcyciu do mięśni piersiowych większych [4, 18]. W metodzie tej nie jest, w zasadzie, konieczne stosowanie innych metod stabilizacji ściany klatki piersiowej z użyciem obcych materiałów. Względna prostota metody zadecydowała o jej rozpowszechnieniu.

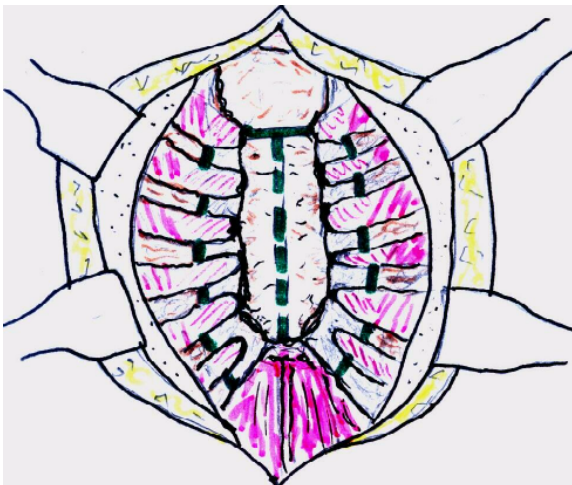
Ad II. 2. Wcześniej uruchomienie mostka i żeber przeprowadzili, po wycięciu wyrostka mieczykowego, drogą licznych nacięć chrząstek żebranych, Sweet, Gross i Brunner (ryc. 3, 4).

Metoda ta stosowana jest również obecnie w niektórych ośrodkach. Poprawę ustawienia

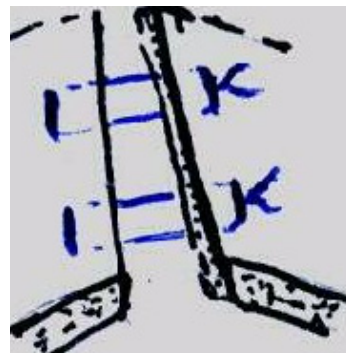
mostka uzyskuje się za pomocą klinowych nacięć trzonu mostka powyżej zapadnięcia i bez przerwania ciągłości jego tylnej blaszki okostnej. Nacięć tych może być – w zależności od sytuacji i temperamentu chirurga – od jednego do kilku. Sweet, Ravitch i Lester wykonywali jedno nacięcie poprzeczne, Gross i Brunner w kształcie litery T, Mahoney i Emmerson wykonywali dwa poprzeczne i dwa podłużne, Humphreys i Conolly nacinali mostek wielokrotnie podłużnie i poprzecznie [4, 19, 20].

Przecięty mostek zostaje zespolony za pomocą szwów metalowych „U” w sposób dachowy (ryc. 4) oraz przykryty mięśniami piersiowymi [19].

Pod mostek zostaje założony dren. W razie przypadkowego otwarcia jamy opłucnowej konieczne jest założenie tam dodatkowego drenu.



Ryc. 3. Schemat nacięć mostka w metodzie Brunnera



Ryc. 4. Sposób korekcji mostka i przylegających żeber

Po nadaniu mostkowi prawidłowego kształtu unieruchamia się go drutem Kirschnera (ryc. 5).

Unieruchomienie można wykonać sposobem Rehbeina i Vernickego lub sposobem Hegemanna za pomocą perforowanej płytki stalowej przechodzącej pod mostkiem i sięgającej przed boczne kikuty żeber [19]. Płytkę przytwierdza się do mostka drutem. Płyty i druty służące do unieruchamiania usuwa się po 6–12 miesiącach [19]. Podobne zabiegi u dorosłych polegające na wycinaniu klinów i stabilizacji podpórkami wykonywał Tjan i współpracownicy [13].

Ad II.3. Dość odważną techniką leczenia operacyjnego klatki lejkowatej jest metoda „turn over” (odwrócenia mostka) [21–24]. Metody tej po raz pierwszy użyto w Japonii. W Europie stosowana po raz pierwszy w latach 1954–1956 przez Francuzów Judeta i Junga, a w Niemczech w latach 1981–1986 przez Toth, Szofs, Forgon, Zaborsky.

Istotą tej metody jest uwolnienie mostka od częściowo zdeformowanych i resekowanych chrząstek żebrowych od osierdzia i opłucnej, wyjęcie go ze swojego łoża, odwrócenie i ponowne przysycie do okolicznych tkanek. Metoda stosowana przez Hirayamę, Nozakiego i Wakamatsu [22] i Ischikawa dawała dobre rezultaty.

W grupie zabiegów z wykorzystaniem stabilizacji zewnętrznej znajdują się sposoby opracowane przez polskich chirurgów: w latach pięćdziesiątych przez Giżycką, a w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku – przez Drewsa i Fibaka [25]. Po uwolnieniu mostka od zdeformowanych chrząstek żebrowych, w jego płastyce stosowano wyciąg pętlami metalowymi podciągającymi mostek do szyny albo odpowiedniej ramki umieszczonej nad cięciem operacyjnym. Podstawa wyciągu (szyny lub ramki) opierała się na bocznych częściach klatki piersiowej (ryc. 6).

Ad II. 4. Metoda Nussa (wprowadzona w 1988 r. przez Donalda Nussa w USA, w Polsce od 1998 r. w Klinice Chirurgii Śląskiej Akademii Medycznej) polega na wprowadzeniu w uprzednio wytwor-

zony tunel, między osierdziem a tylną powierzchnią mostka, metalowego implantu.

W przeciwieństwie do wcześniejszych metod, zniesienie zniekształcenia następuje wskutek nadanego przez szynę kształtu, a nie w wyniku przecięcia oraz resekcji części chrzęstnych i kostnych. Optymalnym wiekiem zalecanym przez autora metody jest okres pomiędzy 12 a 16 rokiem życia [9]. Dalsze obserwacje wykazały, że metoda ta umożliwia też skuteczne operowanie osób powyżej 20 roku życia [6, 7, 9, 11, 26].

Istotnymi etapami zabiegu jest w pierwszej kolejności wprowadzenie klemy i wytworzenie tunelu w śródpiersiu pomiędzy tylną powierzchnią mostka a osierdziem pod kontrolą torakoskopu (ryc. 7).

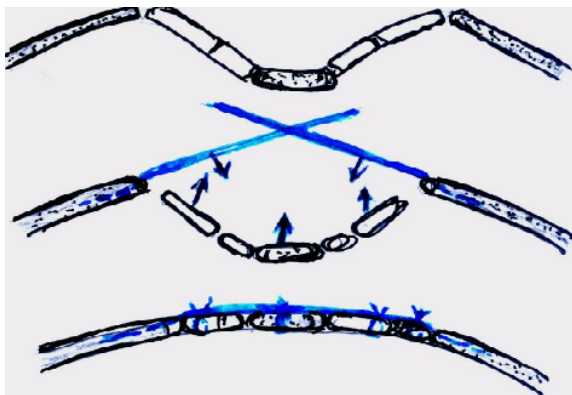
Następnym etapem zabiegu jest przeciągnięcie odpowiednio domodelowanej płyty przez wytworzony tunel, również pod kontrolą torakoskopu (ryc. 8).

Natychmiastowy efekt korekcji deformacji uzyskuje się przez odwrócenie płyty (ryc. 9).

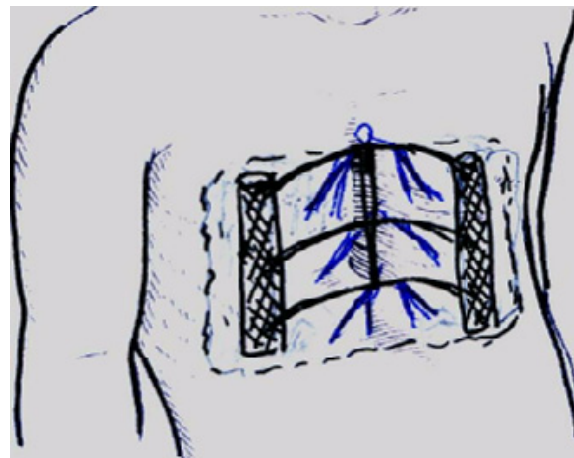
Stabilizacja implantu, drenaż lub staranne odessanie otwartej jamy opłucnowej i zeszytycie powłok przy pełnym rozprężeniu płuca stanowią ostatni etap zabiegu.

Metoda ta, wraz z szybkim rozpowszechnieniem i jednocześnie występującymi przesunięciami implantu [8, 27] uzyskała kilka modyfikacji i ulepszeń. Jedną z nich jest wprowadzenie drugiej płyty powyżej lub poniżej pierwszej przy niewystarczającej korekcji [8], inną umożliwiającą pewniejsze ustawienie płyty za pomocą odpowiednich stabilizatorów – założonych na końcach płyty, ponieważ zdarzały się przypadki jej przemieszczenia [11, 28, 29].

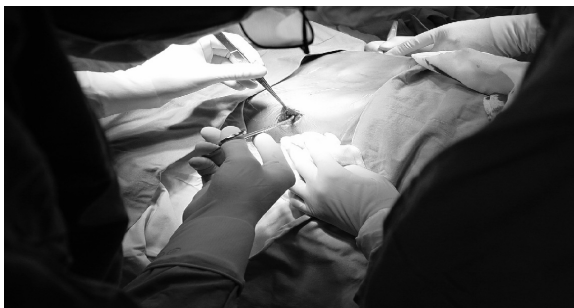
W postępowaniu pooperacyjnym konieczne jest monitorowanie ewentualnych powikłań opłucnowych (odma, płyn). Korekcję klatki piersiowej w metodzie Nussa dokonuje się szybko, z pociąganiem i przerwaniem tkanek, dlatego bardzo istotne jest regularne i w odpowiednich



Ryc. 5. Sposób stabilizacji mostka w metodzie Brunnera



Ryc. 6. Sposób ustawienia ramki Fibaka–Drewsa



Ryc. 7. Cięcia skórne, wprowadzenie klemy i wytworzenie tunelu w śródpiersiu



Genc [36], Erdogan [37], Stavrev [38], a w Polsce Barcikowski [39].

Wyniki i porównanie metod leczenia Nussa i Ravitcha

Powikłania, rodzaje i ich liczba w poszczególnych metodach

Przy metodzie Ravitcha opisywane są następujące powikłania:

- infekcja rany pooperacyjnej 1%,
- nawrót deformacji 0,66% według obserwacji Ravitcha [4].

W metodzie Nussa powikłaniami są:

- odma opłucnowa płaszczowa, w 6,9–8,1% przypadków [8, 27, 31, 40],
- wysięk lub krwiak jamy opłucnej wymagający nakłucia w czasie hospitalizacji lub w okresie do 1 miesiąca od operacji (0,9%) [27, 40],
- przemieszczenie płytki korekcyjnej w od 3,4 do 15,7% [8, 11, 40–43],

dawkach podawanie środków przeciwbólowych przez pierwsze 4 dni po zabiegu, a następnie w zależności od potrzeb. Metodą umożliwiającą najlepsze zniesienie bólu w okresie okołoperacyjnym, jest znieczulenie epiduralne [8]. Wypis do domu następuje zazwyczaj w 4–6 dobie pooperacyjnej. Usunięcie płyty stabilizacyjnej wykonywane jest po dwóch–trzech latach [6,7].

Korzyścią tej techniki małoinwazyjnej korekcji lejkowatej klatki piersiowej jest krótki czas zabiegu (wynosił przeciętnie według różnych autorów 48–52 minuty) skrócony (około 4–5,3 dnia) pobyt chorego w szpitalu oraz bardzo dobry wczesny wynik kosmetyczny (ryc. 10, 11) [9, 11, 29, 30]. Niewielka jest również śródoperacyjna utrata krwi, szacowana średnio na 22 ml [31].

Technika operacyjna zabiegu Nussa pozwala rozszerzyć wskazania do operacji zarówno z uwagi na wiek, jak i rozległość deformacji [6, 7, 9, 11].

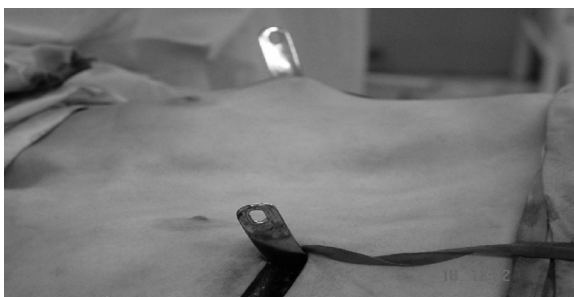
Ad II.5. Zabiegi kombinowane polegające na podochrząstnowym wycięciu chrząstek żeber i wewnętrznej stabilizacji przeprowadził Garcia [32], Moretto [33], Fonkalsrud [34], Saxena [35],



Ryc. 8. Wprowadzanie implantu pod mostek



Ryc. 10. Obraz deformacji przed zabiegiem



Ryc. 9. Odwrócenie płyty korygującej deformację



Ryc. 11. Ten sam pacjent po zabiegu sposobem Nussa

Tabela 1. Kryteria porównawcze metod chirurgicznych leczenia deformacji lejkowatej klatki piersiowej

| Kryterium porównawcze | Metoda Ravitcha | | Metoda Nussa | |
|------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | | Ocena subiektywna wyniku | | Ocena subiektywna wyniku |
| Rozległość zabiegu | ↑ | ☹ | ↓ | ☺ |
| Ból pooperacyjny | ↓ | ☺☺ | ↑↑ | ☹☹ |
| Liczba powikłań | ↓ | ☺ | ↑ | ☹ |
| Liczba nawrotów | ↑ | ☹ | ? | ☹ |
| Efekt kosmetyczny | ↑ | ☹ | ↑↑↑ | ☺ |
| Czas trwania zabiegu | ↑ | ☹ | ↓ | ☹ |
| Czas pobytu w szpitalu | ↑ | ☹ | ↓ | ☹ |
| Rehabilitacja | ↑ | ☺ | ↓ | ☹ |
| Konieczność reoperacji | rzadko | ☺ | konieczne po 2 latach | ☹☹☹ |

- utrzymujący się pooperacyjny ból [9, 30],
- infekcja rany pooperacyjnej (2,6%) [43],
- ziarniniak w ranie,
- wysięk w worku osierdziowym (2,4%) [27, 40, 43],
- perforacja serca,
- zapalenie płuc (0,9%) [40, 43],
- niedodma mięszu płucnego [28, 40],
- nawrót deformacji.

Wyniki kosmetyczne

Przyjęte kryteria w ocenie efektu kosmetycznego operacji deformacji klatki piersiowej przedstawia tabela 2.

Zebrane z piśmiennictwa kosmetyczne wyniki leczenia operacyjnego lejkowatej klatki piersiowej, w zależności od typu plastyki, wskazują na najlepsze rezultaty z użyciem metod bez stabilizacji instrumentalnej (82% – wynik bardzo dobry i dobry). Metody operacyjne z zastosowaniem

stabilizacji wewnętrznej mostka dają wyniki bardzo dobre i dobre w 50%, z zastosowaniem wyciągów zewnętrznych w 79%, a z odwróceniem mostka – w 63%.

Wyniki kosmetyczne są lepsze w metodzie Nussa z powodu krótszych mniejszych i mniej widocznych, bo położonych bocznie w liniach pachowych bliznach pooperacyjnych.

Analizy odległych rezultatów pooperacyjnych sugerują, że po latach obserwuje się niewielkie zapadanie mostka, bez względu na rodzaj zabiegu. Skłania to niektórych chirurgów do hiperkorekcji mostka podczas stabilizacji, co ma zapewnić lepszy odległy rezultat. Moretto podaje w długoletniej obserwacji bardzo dobre wyniki w 64,7%, dobre w 17,7%, dostateczne w 9,8% i złe w 7,8% przypadków. Fonkalsrud podaje ponad 97% dobre i bardzo dobre rezultaty [34].

Wspomnieć należy także o wynikach zabiegu wszczępienia protezy silikonowej, dokonywanego przez Sorensena. Większość (94%) jego pacjentów była zadowolona z ostatecznych rezul-

Tabela 2. Kryteria oceny efektu kosmetycznego operacji deformacji klatki piersiowej

| Kryterium | Przywrócenie prawidłowego kształtu przedniej ściany klatki piersiowej | Linijna blizna pooperacyjna | Zaspokojenie oczekiwań chorego i jego rodziny | Ocena |
|-----------|---|---|---|-----------------------|
| | (+) (+) | (+) blizna przerosła lub zdeformowana | pełne nieistotne, czyli (+) lub (-) | bardzo dobra dobra |
| | nawet niewielkie zniekształcenie ściany klatki piersiowej | nieistotne, czyli (+) lub (-) | nieistotne, czyli (+) lub (-) | dostateczna |
| | zagłębienie mostka porównywalne z istniejącym przed operacją | nieistotne, czyli (+) lub (-) | nieistotne, czyli (+) lub (-) | niedostateczna |

tatów operacji, 52% leczonych weszło do pierwszej grupy prezentującej bardzo dobry rezultat, 41% do grupy z oceną dobrą i tylko 5% z oceną niesatysfakcjonującą. Jedynym powodem, dla którego owe przypadki zostały ocenione jako dobre, a nie bardzo dobre, były skargi pacjentów na nie dość dokładnie dopasowaną protezę, która miała tendencję do przesuwania się w zagłębieniu.

Wyniki operacyjnego leczenia deformacji klatki piersiowej metodą Nussa są zachęcające. Niemniej wielu autorów uważa, że trudno jest jeszcze ocenić odległe, kilku lub kilkunastoletnie rezultaty [8, 9, 40–42, 44]. Hosie podaje, że wczesne wyniki są bardzo dobre lub dobre w 81,5% przypadków, ale brak jest jeszcze wyników odległych [40]. Nuss oceniając rezultaty odległe operacji podaje, że wyniki bardzo dobre wystąpiły u 71%, dobre u 21%, a nawrót u 7,8% pacjentów [43]. Lawson podaje u dzieci wzrost tolerancji wysiłku, zmniejszenie frustracji [45].

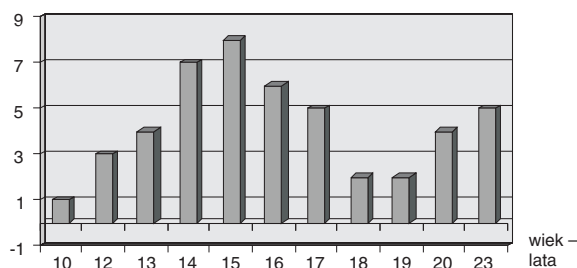
Niektórzy autorzy podjęli próbę porównania tradycyjnej metody operacyjnej z metodą małoinwazyjną. Jo porównał operacyjne leczenie klatki lejkowatej metodą Ravitcha i Nussa. Czas operacji w metodzie Ravitcha wyniósł 196,9 +/- 61,0 min, a w metodzie Nussa 67,2 +/- 33,1 min. Wyniki bardzo dobre i dobre osiągnął w metodzie Ravitcha w 92,3%, a metodzie Nussa w 93,3% przypadków [46]. Fonkalsrud podaje, że w metodzie małoinwazyjnej unika się usuwania chrząstek żebrowych i czas operacji jest krótszy, ale ból pooperacyjny i odsetek powikłań większy oraz istnieje konieczność utrzymania implantu przez 2 lub więcej lat [9]. Fonkalsrud na podstawie własnych doświadczeń podaje, że konieczność reoperacji wystąpiła po zabiegu małoinwazyjnym u 6 osób, a u żadnego po zmodyfikowanym zabiegu Ravitcha. Czas operacji wyniósł odpowiednio 75 i 212 minut, a średni czas powrotu do szkoły lub pracy 18 i 12 dni.

Poprawa czynności układów oddechowego i krążeniowego nie jest jednoznacznie udowodniona. Pojawiają się doniesienia o istotnych statystycznie zmianach w badaniach EKG i USG serca u blisko 2/3 pacjentów przed zabiegiem korekcji klatki piersiowej [9, 29].

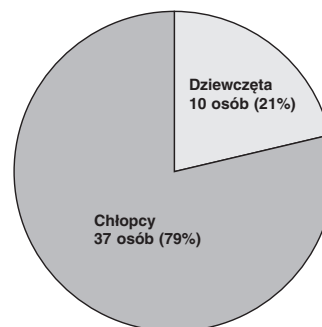
Doświadczenie własne

W latach 2000–2002 we Wrocławskim Ośrodku Torakochirurgii wykonano 49 zabiegów korekcji klatki piersiowej lejkowatej u 47 pacjentów obojga płci; w tym 10 płci żeńskiej i 37 płci męskiej w wieku od 10 do 23 lat. Rozkład płci w grupie badanej przedstawia rycina 13.

Schematycznie rozkład wiekowy przedstawia rycina 12.



Ryc. 12. Rozkład wiekowy w badanej grupie



Ryc. 13. Rozkład płci w badanej grupie

Zabiegi wykonane metodą klasyczną według Ravitcha

W porównywanym materiale na przestrzeni trzech lat, tj. od stycznia 2000 do grudnia 2002 r. poddano plastyce ściany klatki piersiowej z powodu klatki lejkowatej 15 osób z zastosowaniem procedury według Ravitcha. Było w tej grupie 11 osób płci męskiej, co stanowi 73% badanej grupy, oraz 4 płci żeńskiej 27%, w wieku od 12 do 23 lat.

Zabiegi wykonane metodą Nussa małoinwazyjną z użyciem wideotorakoskopii

Od połowy 2000 r. wprowadzono we Wrocławskim Ośrodku Torakochirurgii małoinwazyjną technikę Nussa. W grupie operowanych były 32 osoby, w tym 26 płci męskiej, co stanowi 81% badanej grupy, oraz 6 płci żeńskiej dające 19% w wieku od 10 do 23 lat.

Trzy przypadki dotyczące wczesnego oraz późnego nawrotu deformacji po 1–2 i 11 latach od operacji wykonanych metodą klasyczną zoperowane zostały według metody Nussa. Zabieg wykonywany metodą Nussa trwał średnio godzinę krócej, był lepiej tolerowany przez chorych i obarczony mniejszą liczbą powikłań. Zastosowanie metody małoinwazyjnej łączy się z mniejszym urazem okołoperacyjnym, skraca również okres hospitalizacji. Wiąże się z nim konieczność bardzo starannego prowadzenia pooperacyjnego z uwagi na silne objawy bólowe, występujące

zwłaszcza w początkowym okresie po operacji. Jest to istotne ze względu na komfort pacjenta, a tym samym na prawidłowy przebieg rehabilitacji: ruchowej i oddechowej. Ujemną stroną metody jest konieczność operacyjnego usunięcia metalowego implantu dopiero po 2–3 latach.

W przypadku operacji klatki piersiowej lekowej fizjoterapia powinna rozpoczynać się jak najwcześniej. Ze względu na współistniejące wady postawy ważne jest, aby w wyniku pierwszej wizyty chirurgicznej chory został skierowany do fizjoterapeuty z zaleceniem stosowania odpowiednich ćwiczeń leczniczych. Nuss zaleca przed zabiegiem 6 miesięczną fizjoterapię.

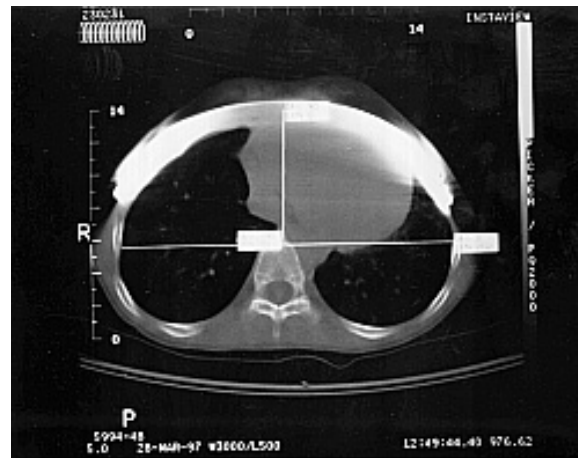
Proces usprawniania pooperacyjnego trwa do momentu wypisu pacjenta ze szpitala, co następuje zwykle po zabiegu Ravitcha w 10–14 dobie, a po zabiegu Nussa w 5–7 dobie po operacji.

Po korekcie metodą Ravitcha z chwilą uzyskania zrostu kostnego wznawia się ćwiczenia korygujące wady postawy. Po operacjach techniką Nussa, z uwzględnieniem przeciwwskazań, ćwiczenia te można realizować bezpośrednio po zabiegu [5, 26].

W grupie operowanych według Nussa stwierdzono powikłania u trzech pacjentów na 32 operowanych, co stanowi 12,5%. W jednym przypadku była to rotacja implantu o 180°, w dwu innych obserwowano powikłania zapalne: w pierwszym po urazie okolicy mocowania płyty (z krwiakiem) doszło do ropienia otoczenia rany operacyjnej, które wymagało leczenia przeciwwzpalnego oraz usunięcia implantu po 1 roku, w drugim wystąpienie odleżyn i następowego zropienia zmusiło do usunięcia implantu i wykonania zabiegu klasycznego.

Zabiegi wykonane metodą Ravitcha były obciążone ponaddwukrotnie wyższym odsetkiem powikłań okołoperacyjnych, które wystąpiły u pięciu chorych (27,8%). W dwóch przypadkach były to objawy wczesnego nawrotu deformacji w ciągu roku. W jednym z nich wykonano ponownie zabieg. Powodem nawrotu było zerwanie przyczepu mostkowego, mięśnia prostego brzucha z następowym krwiakiem i ponownym zapadnięciem mostka, które zaopatrzone wszyciem siatki prolenowej i ponowną plastyką mięśniową. W kolejnym przypadku doszło do nawrotu deformacji z powodu powikłań zapalnych, pacjent został po upływie 7 miesięcy zoperowany sposobem Nussa. W jednym przypadku doszło do reoperacji z powodu krwawienia. Dwukrotnie wystąpiły w przebiegu pooperacyjnym odmy opłucnowe, wymagające leczenia drenażem ssącym.

Od roku 2002 dokonywane są zabiegi usuwania implantów u naszych chorych. Zaobserwowano wyraźną tendencję do otaczania obwodowych części implantu przez tkankę kostną zle-



Ryc. 14. Proponowany sposób ułożenia płyty

wającą się z okolicznymi żebrami. Z tego względu zaczęto stosować z powodzeniem implanty krótsze, sięgające maksymalnie do linii pachowych przednich. Stosowane jest obustronne podszycie implantów do żeber. Zniesienie bocznych, zagiętych łukowato końców implantu zapobiega dodatkowo wcinaniu się płyty w poszerzającą się w miarę wzrostu ścianę klatki piersiowej (ryc. 14).

Wnioski

1. Operacja metodą Nussa klatki piersiowej lekowej jest zabiegiem małoinwazyjnym i dobrze tolerowanym przez chorych.
2. Najlepszy efekt kliniczny uzyskuje się u pacjentów z symetrycznym zniekształceniem – przy asymetrii wyniki kosmetyczne bywają gorsze, choć zazwyczaj akceptowane przez chorych. Asymetria stanowi wskazanie do rozważenia innej metody operacyjnej.
3. Zabiegi metodą Nussa dają najlepsze wyniki u chorych do 12 r.ż., ale możliwe są u pacjentów starszych.
4. W razie konieczności należy stosować dodatkowe zabiegi pozwalające na kompleksową korekcję deformacji asymetrycznej lub operowanej w późniejszym wieku.

Uwagi praktyczne dla lekarza pierwszego kontaktu

Wskazania do operacji korekty deformacji lekowej klatki piersiowej są względne.

Na pytanie: Czy dziecko z deformacją klatki piersiowej należy kierować do leczenia chirurgicznego? Odpowiedź brzmi: Tak. Skierować na konsultację torakochirurgiczną.

W sytuacji:

- gdy wada przekracza index 3 (stosunek wy-

- miaru poprzecznego do najmniejszego w miejscu zagłębienia strzałkowego),
 – dziecko jest w wieku 5–8 lat (starszy wiek nie jest przeciwwskazaniem),
 – występują objawy ze strony układu krążenia
 odpowiedź brzmi: Tak. Można proponować korekcję chirurgiczną.

Piśmiennictwo

1. Fibak J. *Wady wrodzone kształtu klatki piersiowej*. [w:] Góral R (red.). *Zarys chirurgii*. T. II. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1992; 560–562.
2. Oklek K. *Wady rozwojowe klatki piersiowej i narządu oddechowego*. [w:] Delof L (red.). *Choroby układu oddechowego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1971: 111–115.
3. Łukasiewicz M. *Lejkowata i kurza klatka piersiowa*. [w:] Rzepecki W, Langer J (red.). *Chirurgia układu oddechowego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1979: 130–137.
4. Ravitch MM. *Chest wall deformities*. [w:] Shields TW (red.). *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1954: 403–437.
5. Mraz M, Pawlak I, Rzechonek A i wsp. Leczenie lejkowatej klatki piersiowej metodą Nussa. *Fizjoterapia* 2001; 9(2): 38–41.
6. Nuss D, Kelly E, Croitoru DP, Katz ME. A 10-year of minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr Surg* 1998; 33(4): 545–551.
7. Dzielicki J. Małoinwazyjna metoda Nussa w leczeniu lejkowatej klatki piersiowej. *Pol Przegl Chir* 2000; 72(6): 524–530.
8. Park HJ, Lee SY, Lee CS i wsp. The Nuss procedure for pectus excavatum: evolution of techniques and early results on 322 patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(1): 289–295.
9. Fonkalsrud EW. Current management of pectus excavatum. *World J Surg* 2003; 27(5): 502–508.
10. Fibak J i wsp. *Chirurgia dla studentów medycyny*. Warszawa: PZWL; 1996: 112–115.
11. Uemura S, Nakagawa Y, Yoshida A, Choda Y. Experience in 100 cases with the Nuss procedure using a technique for stabilization of the pectus bar. *Arch Surg* 2001; Apr; 136(4): 419–424.
12. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis. Thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by Mycobacterium avium complex. *Pediatr Surg Int* 2003; May 27, 19(3): 186–189.
13. Tjan TD, Semik M, Rotering H i wsp. Pectus excavatum: special surgical technique, perioperative management and long-term results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40(2): 289–297.
14. Sorensen JL. Subcutaneous silicone implants in pectus excavatum. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988; 22(2): 173–176.
15. Chavoïn JP, Dahan M, Grolleau JL i wsp. Funnel chest: filling technique with deep custom made implant. *Ann Chir Plast Esthet* 2003; 48(2): 67–76.
16. Pacini S, Ruggiero M, Morucci G i wsp. Bio-alcamid: a novelty for reconstructive and cosmetic surgery. *Ital J Anat Embryol* 2002; 107(3): 209–214.
17. Marks MW, Iacobucci J. Reconstruction of congenital chest wall deformities using solid silicone onlay prostheses. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10(2): 341–355.
18. Diez Pascual R, Gutierrez Duenas JM, Ardelá Diaz E i wsp. Satisfaction levels and radiological improvement in patients with chest deformity after reconstructive surgery. *Cir Pediatr* 2002; 15(2): 63–67.
19. Grewe HE, Kremer K. *Chirurgia operacyjna. Atlas zabiegów*. Warszawa: PZWL; 1984; t. 1: 112–115.
20. Ravitch MM. Technical problems in the operative treatment of pectus excavatum. *Ann Surg* 1965; 162: 29.
21. Toth T, Szots I, Forgon J i wsp. Surgical treatment of pectus excavatum by “turn over” of the sternum. *Zentralbl Chir* 1986; 111(24): 1515–1184. Ellis DG. Chest wall deformities. *Pediatr Rev* 1989; 11(5): 147–151.
22. Hirayama T, Nozaki M, Wakamatsu S. A new surgical method for repair of funnel chest. *Ann Plast Surg* 1988; 20(5): 485–491.
23. Wada J, Ade WR. Turnover procedure. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10(2): 317–328.
24. Tang Chen YB, Chen JS, Lee YC i wsp. Revascularization of turnover sternum: A definitive treatment for intractable funnel chest. *Microsurgery* 1999; 19(6): 296–302.
25. Giżycka I. *Ocena wskazań i metod leczenia operacyjnego lejkowatej klatki piersiowej u dzieci oraz analiza wyników*. Warszawa: PZWL; 1962.
26. Mraz M, Pawlak I, Rzechonek A i wsp. Leczenie lejkowatej klatki piersiowej metodą Nussa. *Fizjoterapia* 2001; 9(1): 10–12.
27. Park HJ, Lee SY, Lee CS. Complications associated with the Nuss procedure: analysis of risk factors and suggested measures for prevention of complications. *J Pediatr Surg* 2004; Mar, 39(3): 391–395; discussion 391–395.
28. Adamczak J., Pawlak K., Zieliński P., Kasprzak P. Wczesne powikłania po operacjach korekcyjnych klatki piersiowej lejkowatej metodą Nussa. *Kardiochir Torakochir Pol* Maj 2004; t. 1, s. 50 – Streszczenia prac przyjętych na II Kongres Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów 13–15 maja 2004, Katowice.
29. Dzielicki J, Korlacki W, Janicka I, Dzielicka E, Adamczak J, Pawlak K, Zieliński P, Kasprzak P. Małoinwazyjna operacja lejkowatej klatki piersiowej według Nussa – analiza 321 przypadków. *Kardiochir Torakochir Pol* Maj 2004; t. 1, s. 51 – Streszczenia prac przyjętych na II Kongres Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów 13–15 maja 2004, Katowice.

30. Coln D, Gunning T, Ramsay M, Swygart T, Vera R. Early experience with the Nuss minimally invasive correction of pectus excavatum in adults. *Am Rev Respir Dis* 1991; Oct, 144(4): 914–916.
31. Wu PC, Knauer EM, McGowan GE, Hight DW. Repair of pectus excavatum deformities in children: a new perspective of treatment using minimal access surgical technique. *Ann Thorac Surg* 2004; Jan, 77(1): 289–295.
32. Garcia VF, Seyfer AE, Graebner GM. Reconstructio of congenital chest wall deformities. *Surg Chir North Am* 1989; 69(5): 1103–1118.
33. Moretto G, Pollini GP, Pellini F i wsp. Surgical repair of pectus excavatum by internal metal strut fixation. Clinical experience in 51 cases. *Minerva Chir* 2000; 55(12): 835–840.
34. Fonkalsrud EW, Dunn JC, Atkinson JB. Repair of pectus excavatum deformities: 30 years of experience with 375 patients. *Ann Surg* 2000; 231(3): 443–448.
35. Saxena AK, Schaarschmidt K, Schleef J i wsp. Surgical correction of pectus excavatum: the Munster experience. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384(2): 187–193.
36. Genc A, Mutaf O. Polytetrafluoroethylene bars in stabilizing the reconstructed sternum for pectus excavatum operations in children. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(1): 54–57.
37. Erdogan A, Ayten A, Oz N, Demircan A. Early and long-term results of surgical repair of pectus excavatum. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002; 10(1): 39–42.
38. Stavrev PV, Stavrev VP, Beshkov KN. Surgical correction of funnel chest. *Folia Med (Plovdiv)* 2000; 42(2): 57–60.
39. Barcikowski S: Zmodyfikowana operacja Ravitcha w leczeniu chorych z szewską klatką piersiową. *Chir Narządów Ruchu i Ortop Pol* 1989; 54(4–6): 329–334.
40. Hosie S, Sitkiewicz T, Petersen C i wsp. Minimally invasive repair of pectus excavatum – the Nuss procedure. A European multicentre experience. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12(4): 235–238.
41. Till H, Joppich I, Lehner M i wsp. Minimally invasive funnel chest correction: initial experiences and critical evaluation of this fascinating technique. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153(1–2): 34–36.
42. Haecker FM, Bielek J, von Schweinitz D. Minimally invasive repair of pectus excavatum (MIRPE) – the Basel experience. *Swiss Surg* 2003; 9(6): 289–295.
43. Nuss D, Croitoru DP, Kelly RE Jr i wsp. Review and discussion of the complications of minimally invasive pectus excavatum repair. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12(4): 230–234.
44. Petersen C. Pectus excavatum. New aspects since introduction of a minimally invasive surgical technique. *Orthopade* 2003; 32(10): 916–919.
45. Lawson ML, Cash TF, Akers R i wsp. A pilot study of the impact of surgical repair on disease-specific quality of life among patients with pectus excavatum. *J Pediatr Surg* 2003; 38(6): 916–918.
46. Jo WM, Choi YH, Sohn YS i wsp. Surgical treatment for pectus excavatum. *J Korean Med Sci* 2003; 18(3): 360–364.

Adres I Autora:

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM i Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej
Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc
ul. Grabiszyńska 105
50-439 Wrocław

Rola rehabilitacji w postępowaniu leczniczym przewlekłych schorzeń układu oddechowego w warunkach domowych

The role of the rehabilitation in treatment of chronic respiratory diseases under housing conditions

MACIEJ MRAZ^{1, 2}, MAŁGORZATA MRAZ¹, ADAM RZETCHONEK², IRENEUSZ PAWLAK², ZYGMUNT KONIECZNY², PAWEŁ ŁUKASIEWICZ²

¹ Z Katedry Fizjoterapii w Medycynie Zachowawczej i Chirurgii AWF we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Marek Woźniowski

² Z Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu – Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kołodziej

Streszczenie Wiele nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu oddechowego można korygować, stosując fizjoterapię. W leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego powinna ona być realizowana na każdym poziomie zaawansowania choroby, począwszy od stanu odwracalnego, aż do utrwalonego. Wpływa ona na poprawę jakości życia przez stymulację aktywności pacjenta, powoduje wzrost motywacji, zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji, obniża śmiertelność.

Słowa kluczowe: przewlekłe schorzenia układu oddechowego, leczenie, fizjoterapia.

Summary A lot of abnormalities in functioning of the respiratory system can be corrected by the use of physiotherapy. This condition under the treatment of chronic respiratory diseases should be realized on every level of staging of the disease from reversible state until the state fixed. It bears on the improvement of the quality of the life by the stimulation of activity of the patient, causes the increase of the justification (or motivation) and decreased the probability of hospitalisation and reduces mortality rate.

Key words: chronic respiratory disease, treatment, physiotherapy.

Postęp w naukach medycznych zwiększa skuteczność rozpoznawania i leczenia wielu schorzeń układu oddechowego. Jednak liczba zachorowań wciąż się zwiększa, co ma nierzadko związek z oddziaływaniem czynników środowiskowych. Wiele z tych schorzeń ma charakter przewlekły, a ich leczenie, aby było skuteczne, wymaga kompleksowego, wielokierunkowego działania specjalistów z wielu dziedzin.

Większość publikacji dotyczących przewlekłych schorzeń układu oddechowego kierowanych do lekarzy internistów, pneumonologów czy lekarzy pierwszego kontaktu opisuje głównie same jednostki chorobowe, ich przyczyny oraz leczenie farmakologiczne. Rzadko w tych publikacjach można spotkać informację na temat postępowania fizjoterapeutycznego, edukacji cho-

rego czy współpracy między lekarzem, fizjoterapeutą, pacjentem i jego rodziną.

Często zapomina się, że wiele nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu oddechowego można i powinno się likwidować przez często proste, a co również ważne, tanie postępowanie fizjoterapeutyczne. Wiele elementów tego postępowania może być stosowanych samodzielnie przez pacjenta i jego rodzinę po odpowiednim instruktażu i przy okresowej kontroli prawidłowości ich wykonywania.

Rehabilitacja w chorobach układu oddechowego ma bardzo szerokie zastosowanie. Powinna być realizowana na każdym poziomie zaawansowania choroby, począwszy od stanu odwracalnego, aż do utrwalonego. Istotne znaczenie ma w utrzymywaniu prawidłowej czynności układu

oddechowego lub jej poprawie, ale ma też olbrzymie znaczenie w profilaktyce i leczeniu powikłań towarzyszących chorobom płuc, a dotyczącym nie tylko układu oddechowego.

Bardzo istotne jest, aby zalecone zabiegi wdrażane były w jak najwcześniejszym etapie choroby oraz stosowane były systematycznie i kompleksowo.

Celem rehabilitacji w leczeniu przewlekłych schorzeń układu oddechowego jest:

- poprawa mechaniki oddychania,
- wykorzystanie rezerw oddechowych,
- zapobieganie powikłaniom w obrębie układu oddechowego,
- zapobieganie obniżaniu ogólnej sprawności i wydolności chorych,
- zapobieganie powikłaniom w obrębie innych układów organizmu.

Ewentualne przeciwwskazania do ćwiczeń powinien ustalić lekarz indywidualnie dla danego pacjenta, biorąc pod uwagę nie tylko schorzenie układu oddechowego, ale i inne, współistniejące choroby oraz wiek pacjenta.

Część podstawowych zasad postępowania w fizjoterapii przewlekłych chorób układu oddechowego jest stała, a ich znajomość i stosowanie przez chorego powinno być nieodłącznym elementem procesu leczniczego.

Podstawowym elementem w rehabilitacji układu oddechowego, od którego powinno rozpocząć się usprawnianie, jest nauczanie chorego prawidłowego – fizjologicznego oddechu.

Wszystkie cechy tego oddechu powinny być przez pacjenta zrozumiane, zapamiętane i w praktyce stosowane. Krótki, głęboki wdech nosem i bezpośrednio następujący po nim długi, głęboki (często przez przymknięte usta), aż do uczucia braku powietrza wydech, to sposób oddychania, jaki pacjent powinien stosować podczas ćwiczeń. Najczęściej ćwiczenia oddechowe realizowane są w krótkich seriach (3–4 powtórzeń w serii), szczególnie wtedy, gdy ćwiczeniom tym towarzyszy wysiłek fizyczny. Stosunek wdechu do wydechu powinien wynosić 1:2, 1:3.

Kolejnym etapem jest nauczanie pacjenta oddychania odpowiednim torem oddechowym. Najczęściej używanym na co dzień jest tor piersiowy i z tego względu nauczanie posługiwania się nim często sprowadza się do skoordynowania ruchów oddechowych klatki piersiowej z ruchami kończyn górnych i tułowia.

Trudniejszym w realizacji i nauczaniu jest tor oddechowy przeponowy. Ze względu na znaczenie przepony w mechanice oddychania, a jednocześnie częste zaburzenia jej czynności w chorobach układu oddechowego, istotne są ćwiczenia właśnie tym torem oddechowym.

Przy nauce oddychania torem przeponowym pomocne jest odpowiednie ułożenie ćwiczącego.

Leżenie na plecach z ugiętymi kończynami dolnymi w stawach kolanowych i biodrowych i stopach opartych na podłożu jest najwłaściwszą pozycją umożliwiającą rozluźnienie mięśni brzucha, a jednocześnie kontrolę oddechu. Chory poinstruowany przez fizjoterapeutę układa jedną rękę na klatce piersiowej, a drugą na brzuchu, kontrolując unoszenie się przy wdechu i obniżanie przy wydechu powłok brzusznych. W czasie nauki fizjoterapeuta może wspomagać wysiłki pacjenta układając swoje ręce na rękach ćwiczącego i w rytm oddechu, stabilizując klatkę piersiową, uciskać na brzuch przy wydechu, a zwalniać ten ucisk przy wdechu.

Ćwiczenia oddechowe można urozmaicać nakazując, np. odchylenie płotka ligniny strumieniem wydychanego powietrza. Stosuje się też różnego rodzaju urządzenia do ćwiczeń oddechowych z możliwością oporowania w fazie wdechu czy wydechu.

Zawsze należy uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia objawów hiperwentylacji. Zawroty głowy, tzw. mroczki przed oczyma są sygnałem do zaprzestania ćwiczeń, a w przyszłości zmniejszenia liczby powtórzeń oddechów w serii.

Głównym i najczęściej występującym problemem u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc jest zaleganie w drzewie oskrzelowym dużych ilości gęstej, lepkiej, trudnej do usunięcia wydzieliny. Jej zaleganie powoduje nawracające stany zapalne, tworzy ogniska niedodmy, utrudnia oddychanie, a co za tym idzie pogarsza ogólny stan chorego.

Sposobem na zmniejszenie, a często wręcz likwidację zalegania, jest tzw. efektywny kaszel. Systematyczne stosowanie odpowiednich technik tego produktywnego kaszlu poprawia komfort życia pacjenta ze zmianami obturacyjnymi. Aby kaszel był łatwiejszy i skuteczniejszy, powinien być poprzedzony zabiegami wspomagającymi.

Najczęściej stosowanym sposobem ułatwiania ewakuacji wydzieliny jest inhalacja z użyciem różnego rodzaju nebulizatorów rozpylających leki mukolityczne, czy wodę destylowaną lub sól fizjologiczną. Istotne jest, aby w trakcie inhalacji chory oddychał wolno i głęboko. Zalecany jest rytm oddechowy 5–6 oddechów na minutę. Na szczycie wdechu powinna nastąpić 3–5 sekundo-wa przerwa, co sprzyja odkładaniu się aerozolu. Wielu chorych nie informuje się jednak, że sama nebulizacja bez efektywnego kaszlu przynosi tylko chwilową ulgę, nie usuwając przyczyny problemów oddechowych (Kwolek A, 2003).

Fizjoterapeuta umiejętnie oceniając stan chorego może wybrać inne sposoby skutecznej pomocy w ewakuacji wydzieliny adekwatne do aktualnych potrzeb i możliwości. Głębokie oddechy, wymawianie głósłki „r”, „h”, popijanie ciepłych płynów, oklepywanie, masaż wibracyjny, pozycje drenażowe czy odpowiednie uciska-

nie klatki piersiowej przy kaszlu, to tylko niektóre techniki wspomagania wysiłków pacjenta stosowane przez fizjoterapeutę, a jednocześnie możliwe do zastosowania przez samego pacjenta czy jego rodzinę po odpowiednim instruktażu.

Chory z przewlekłą chorobą płuc, pomimo problemów występujących podczas fizycznego obciążenia, powinien stale podejmować wysiłki fizyczne. Większość pacjentów unika każdego wysiłku fizycznego, nawet tego zalecanego przez fizjoterapeutę, w obawie o własne zdrowie.

Lęk przed dusznością jest często silniejszy od chęci uzyskania oczekiwanych korzyści związanych z wytrenowaniem organizmu.

Oddychanie jest procesem złożonym nie polegającym wyłącznie na wymianie gazowej w płucach, ale też na transporcie tlenu przez krew czy zużywaniu tlenu przez pracujące mięśnie.

Badania wykazują, że stosowanie treningu wydolnościowego powoduje przyrost wartości wskaźników spirometrycznych u chorych na POChP (Szczegieliński J, Bogacz K, 2002).

Podejmowanie wysiłków w postaci ćwiczeń ogólnousprawniających nie tylko poprawia wentylację płuc, pogłębiając oddech, ale przez ruch, rozgrzanie organizmu, zmianę ułożenia ciała, ułatwia odkrztuszanie poruszonej gwałtowniejszym oddechem zalegającej wydzieliny.

Trening przez zastosowanie różnych kombinacji ćwiczeń poprawia ekonomię ruchu, zmniejszając przez to zużycie tlenu przez mięśnie.

Pobudzenie krążenia krwi nie tylko ułatwia wymianę gazową na poziomie tkanek, ale zapobiega też nierzadko występującym u chorych pulmonologicznym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym.

Oczywiście, aby ćwiczenia były przyczyną poprawy tolerancji wysiłkowej, powinny być wykonywane według określonych zasad. Najlepiej jeże-

li prowadzone są na ruchomej bieżni czy cykloergometrze, co umożliwia określenie obciążenia. W praktyce jednak często, aby uniknąć szybkiego osiągnięcia progu zmęczenia, stosuje się ćwiczenia kondycyjne jako 5–10-minutowe treningi powtarzane 3–4 razy dziennie. Lepsze wyniki można osiągnąć przez stosowanie ćwiczeń kończyn górnych ze względu na ich mniejszą masę.

Najprostszym wysiłkiem jest marsz. Chory powinien wychodzić z domu i chodzić w tempie powodującym umiarkowaną duszność, a jeżeli to możliwe nawet wykonywać marszobiegi w terenie. Przy zachowaniu umiaru nawet mniej korzystne warunki klimatyczne panujące podczas spaceru mogą korzystnie oddziaływać, hartując organizm (Zieliński J, 2001).

Bardzo lubianym przez pacjentów elementem fizjoterapii jest masaż. W chorobach układu oddechowego ma na celu rozluźnienie mięśni oddechowych, uelastycznienie tkanek oraz ułatwienie odkrztuszania. Nie może on jednak być wyłącznym sposobem oddziaływania.

Większość przewlekłych chorób płuc nieodzwrotnie łączy się z bardzo źle znośnym przez pacjentów objawem – dusznością. Ogranicza ona aktywność fizyczną, budzi lęk prowadzący często do depresji, w konsekwencji prowadząc do ogólnej niesprawności i obniżenia jakości życia (Kończ A, Rożek-Mróż K, 2002).

Fizjoterapia wpływa na poprawę jakości życia przez stymulację aktywności pacjenta, powoduje wzrost motywacji, zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji, obniża śmiertelność.

Uważa się, że fizjoterapia obok farmakoterapii jest podstawowym sposobem leczenia osób z przewlekłą chorobą płuc, a kompleksowość leczenia może przynieść złagodzenie postępujących następstw choroby obejmujących ciało i psychikę chorego.

Piśmiennictwo

1. Kwolek A. *Rehabilitacja medyczna*. Wrocław: Urban & Partner; 2003: 339–361.
2. Szczegieliński J, Bogacz K. Trening wydolnościowy w fizjoterapii chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Fizjoterapia* 2002; 10, 1: 25–30.
3. Zieliński J. *Przewlekła obturacyjna choroba płuc*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2001.
4. Kończ A, Rożek-Mróż K. Wpływ przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na jakość życia pacjentów. *Fizjoterapia* 2002; 10, 1: 18–24.

Adres | Autora:

Katedra Fizjoterapii w Medycynie Zachowawczej i Chirurgii AWF
ul. Rzeźbiarska 4
51-629 Wrocław

Ostre zakażenia górnych dróg oddechowych – zaleca się krótką antybiotykoterapię

Acute respiratory tract infections – short antibiotic therapy is recommended

ANDRZEJ RADZIKOWSKI

Z I Katedry Pediatrii Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie Celem racjonalnej antybiotykoterapii jest eradykacja patogenów. Przedwcześnie przerwana antybiotykoterapia nie zapewnia eradykacji, a niepotrzebnie przedłużona generuje tworzenie opornych szczepów. Na podstawie badań opartych na efekcie bakteriologicznym (eradykacja patogenu) i klinicznym (ustąpienie lub złagodzenie objawów) można ustalić optymalny czas leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego i ostrego zapalenia zatok obocznych nosa amoksycyliną, amoksycyliną z kwasem klawulonowym, cefuroksymem jako nie krótszy niż 5 dni i nie dłuższy niż 7 dni i jako „ultimum refugium” ceftriaksonem przez 3 dni. W leczeniu anginy paciorkowcowej zamiast penicyliny V wymagającej 10-dniowego stosowania można alternatywnie zastosować cefadroksyl przez 5 dni lub amoksycylinę przez 6 dni, a w przypadku alergii na betalaktamy – spiramycynę przez 7 dni.

Słowa kluczowe: krótka antybiotykoterapia, zabicie bakterii w ognisku – efekt bakteriobójczy (eradykacja), oporność bakterii.

Summary The goal of judicious antibiotic therapy is eradication of pathogen. Too short treatment results in bacteriologic failure, while prolonged therapy can generate bacterial resistance. Assessment of bacteriologic and clinical effect is the evidence on which optimal duration of antibiotic therapy should be based. For acute otitis media and acute sinusitis the optimal duration of therapy with amoxicillin, amoxicillin and clavunate and cefuroxime is not shorter than 5 days but not longer than 7 days. Ceftriakson 3 day long therapy as an ultimum refugium achieves maximal eradication. In treatment of streptococcal tonsillitis the 10 day long penicillin V therapy may be substituted with cefadroxil for 5 day therapy, amoxicillin for 6 day therapy and in case of penicillin allergy for spiramycin for 7 days treatment.

Key words: short course of antibiotic therapy, bactericidal effect (eradication), bacterial resistance.

Zakażenia górnych dróg oddechowych to niewątpliwie najczęstsze ostre schorzenia u dzieci i bardzo częste w wieku dorosłym. Są częstą przyczyną szukania pomocy lekarskiej, ale jeszcze częściej podlegają samoleczeniu, stąd wymykają się statystynom lekarskim (Turner TB, 1995; Monto AS, 2004). W ponad 90% mają początkowo etiologię wirusową, a z tego najwyżej w 30% ulegają nadkażeniu bakteryjnemu. Jest oczywiste, że antybiotykoterapia nie wpływa na przebieg samego zakażenia wirusowego, ale także nie zapobiega nadkażeniom bakteryjnym (Gadomski AM, 1993; Kaiser L, Lew D, 1996). Wykazano też, że pojawienie się ropnej wydzieliny w nosie – co dla wielu lekarzy jest oznaką nadka-

żenia bakteryjnego – nie powinno być wskazaniem do antybiotykoterapii (Jacobs RF, 2000). Mimo tych dobrze udokumentowanych zasad różne antybiotyki w zależności od zmieniającej się „mody” są stosowane w zakażeniach górnych dróg oddechowych, szczególnie gdy towarzyszy im wysoka gorączka lub ropna wydzielina. Każdy świadomy swej słabości do „nadużywania” antybiotykoterapii praktyk staje często wobec innego problemu. Jak długo kontynuować antybiotykoterapię? Powszechnie uważa się, że zbyt krótka antybiotykoterapia sprzyja selekcji opornych szczepów bakteryjnych. Faktycznie przedwcześnie przerwana antybiotykoterapia, np. z powodu objawów ubocznych czy też z powodu niedbal-

stwa, nie zapewnia dostatecznej eradykacji patogenów i selekcjonuje szczepy odporne. Okazuje się jednak, że za długa antybiotykoterapia również sprzyja selekcji opornych szczepów, tyle że najczęściej innych niż te, które były „celem” antybiotykoterapii. Na przykład zbyt długie leczenie cefalosporynami anginy paciorkowcowej „eradykuje do cna” paciorkowce ropotwórcze, które z reguły mają bardzo niski MIC, ale jednocześnie będzie sprzyjać selekcji opornych pneumokoków, dla których MIC jest wyższy i zróżnicowany (Guillemont D, Carbon C, 1998).

Są różne przyczyny niewłaściwego i nadmiernego przedłużania antybiotykoterapii; w przypadku zastosowania antybiotyku w zakażeniu wirusowym, np. w mononukleozie zakażenie przebiega swoim torem, pacjent gorączkuje stosunkowo długo, a antybiotyki mogą jedynie dać efekt kosmetyczny, np. w postaci zmniejszenia nasilenia *foetor ex orae*, a w przypadku zakażenia wirusowego „przejaśnienie wydzieliny ropnej”.

Możliwe jest także zakażenie wirusowe osoby w trakcie leczenia zakażenia bakteryjnego, co może dać wrażenie utrzymywania się bakteryjnego procesu choroby, czyli niepowodzenia leczenia antybiotykiem (*failure of antibiotic therapy*). Wykazano taką możliwość w odniesieniu do ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ) (Arola M, Yiegler T, 1990).

Badania nad farmakokinetyką i farmakodynamiką, czyli tzw. parametrami PK/PD, dały podstawy teoretyczne i doświadczalne możliwości zmniejszenia częstości podawania antybiotyków betalaktamowych o krótkim czasie półtrwania ($T_{1/2}$), np. amoksycyliny i penicyliny, których skuteczność eradykacji bakterii zależy od tzw. $T > MIC$ (Craig WA, Andes D, 1996). Przez zwiększenie dawki leku można wydłużyć na tyle $T > MIC$, że zamiast podawać antybiotyk, np. amoksycylinę czy penicylinę V co 6 czy co 8 godzin, można go podawać co 12 godzin. Antybiotyk podawany co 12 godzin, np. cefadroksyl, podawany w anginie paciorkowcowej (AP) u dorosłych w dawce 500 mg co 12 godzin można wtedy podawać 1 g co 24 godziny. Odpowiednio duże zwiększenie dawki, np. amoksycyliny w ostrym zapaleniu zatok obocznych nosa, z 500 mg co 8 godzin na 1500 co 12 godzin pozwala nie tylko zmniejszyć udział stężenia leku, ale także przełamać oporność pneumokoka. Wreszcie wykazano, że zwiększając dawkę amoksycyliny samej lub w połączeniu z kwasem klawulonowym, a także innych betalaktamów, tj. cefuroksymu, ceftriaksonu w leczeniu OZUŚ czy innych zakażeń górnych dróg oddechowych, np. ostrego zapalenia zatok obocznych nosa, można skrócić okres leczenia (Paradise JL, 1995; Pichichero ME, Cohen R, 1997; Dowell SF, Marcy SM, 1998; Pichichero ME, 2000).

Najbardziej przekonujących dowodów dotyczących leczenia OZUŚ dostarczyły prace Hobermana, Paradise i Burcha (1997) i Bottenfielda, Burcha i Hedricka (1998), które wykazały, że zwiększenie dawki dobowej amoksycyliny przy niezmienionej dawce kwasu klawulonowego i rozłożenie jej na co 12-godzinne dawki zamiast co 8-godzinne pozwala nie tylko skrócić okres leczenia, ale także zmniejszyć działania niepożądane. Podobnie wykazano, że 5-dniowe leczenie cefuroksymem jest nie mniej skuteczne niż 10-dniowa terapia cefuroksymem, a nieco mniej skuteczna niż 10 dni leczenia amoksycyliną z kwasem klawulonowym (Gooch WM III, Blair E, 1996; Pessey JJ, Gehano P, 1999; Cohen R, Levy C, 2000). Prace, które ukazały się do 1997 r., zostały poddane systematycznemu przeglądowi, a następnie po uzupełnieniu przez prace wydrukowane po 1997 r., a przed 1999 r. – metaanalizie, z której wynika, **że wystarczy 5–7 dni leczenia, aby uzyskać równie dobry rezultat, jak po 7–10 dniach leczenia** (Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein E, 2000). Pokazują to wykonane po 1997 r. prace Cohena z amoksycyliną z klawulanianem przez 5 dni vs 10 dni i cefpodoksymem przez 5 vs 10 dni. Inną krótką alternatywą leczenia OZUŚ jest zastosowanie ceftriaksonu, który stosowany przez 1 dobę daje równie dobry efekt kliniczny, jak amoksycyлина przez 10 dni lub amoksycyлина z klawulanianem przez 8 dni (Green SM, Rothrock SG, 1993; Varsano I, Volovitz B, 1994), ale dopiero stosowany przez 3 dni daje zadowalający efekt mikrobiologiczny (Leibowitz E, Piglansky L, 1998).

Natomiast 3-dniowa terapia azytromycyną w dawce 10 mg/kg m.c. w porównaniu z 7-dniową amoksycyliną z kwasem klawulonowym wykazuje zdecydowanie niezadowalające zdolności eradykacyjne patogenów OZUŚ pneumokoka i pałeczki hemofilnej (Dagan R, Johnson CE, 2000). Rewelacyjne wyniki z zastosowaniem azytromycyny w jednej dużej dawce 30 mg/kg m.c. uzyskali pediatrzy z Kostaryki (2004), którzy wykazali, że skuteczność kliniczna po jednej dużej dawce azytromycyny nie różni się od standardowej 10-dniowej terapii amoksycyliną (45 mg/kg m.c.) z kwasem klawulonowym i to niezależnie od rodzaju patogenu hodowanego po wstępnej paracentezie, natomiast po amoksycylinie z kwasem klawulonowym zdecydowanie częściej obserwuje się biegunkę, wymioty i inne „brzuszne objawy” (22,5%) niż po azytromycynie (16,5%) (Arguedas A, Loaiza C, 2004).

W zaleceniach Komitetu Kontroli Chorób USA podane są już skrócone okresy leczenia dużymi dawkami amoksycyliny jako leku z wyboru nie dłużej niż 7 dni oraz w przypadku niepowodzenia samej amoksycyliny dużych dawek amoksycyliny z klawulanianem o niezmienionej dawce – cefuroksymu nie dłużej niż 7 dni i ceftriaksonu –

przez 3 dni (Dowell SF, Butler JC, 1999). W alergii na betalaktamy w polskich „Rekomendacjach 2003” sugeruje się zastosowanie nowych makrolidów, tj. klarytromycyny, a w świetle badań Arguedasa i wsp. z 2004 r. azytromycynę w jednej wysokiej dawce.

Według polskich „Rekomendacji 2003” **leczeniem z wyboru w OZUŚ** jest 5–7-dniowe leczenie dużą dawką amoksycyliny (dzieci 70–80 mg/kg m.c. dobę, dorośli 2000–3000 mg na dobę w dwóch podzielonych co 12 godzin dawkach), a w przypadku niepowodzenia samej amoksycyliny dużych dawek (jak wyżej) amoksycyliny z klawulanianem o niezmienionej dawce, czyli o podwyższonym stosunku obu składników (> 7:1), cefalosporyn II generacji, cefuroksymu 30 mg/kg m.c./dobę u dzieci i 500–1000 mg 2 razy na dobę lub alternatywnie cefprozyl w podobnych dawkach nie dłużej niż 7 dni i ceftriaksonu 50–100 mg/kg m.c., a u dzieci starszych 1000 mg 1 raz na dobę przez 3 dni (Hryniewicz W, Grzejski P, 2002) (tab. 1).

Podobną strategię jak do OZUŚ można zastosować w stosunku do ostrego zapalenia zatok obocznych nosa, chociaż nie ma na to bezpośrednich dowodów. Jak wynika z przeglądu M.E. Pichichero z 2000 r. kilka prac dotyczy zastosowania cefpodoksymu w leczeniu OZZPN – leku jeszcze w Polsce nie zarejestrowanego i nie wprowadzonego do leczenia.

Penicylina jest pierwszym z antybiotyków stosowanych w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła i w wytycznych, i zaleceniach uznawana jest za podstawowy lek w tym schorzeniu. Lata szerokiego stosowania penicyliny i jej pochodnych, czyli antybiotyków betalaktamowych, nie spowodowały wystąpienia oporności paciorkowców ropotwórczych na penicylinę ani na żaden antybiotyk betalaktamowy (Macris MH, 1998; Bisno AL, 2001). Mimo że nie zdarza się oporność PR, to jednak ostatnio daje się zaobserwować narastanie liczby niepowodzeń klinicznych i bakteriologicznych w leczeniu angin za pomocą tego antybiotyku. O ile bowiem na po-

czątku lat 70. częstość niepowodzeń bakteriologicznych 10-dniowego leczenia anginy paciorkowcowej za pomocą penicyliny wynosiła 2–10%, o tyle od końca lat 80. notuje się stałe zwiększenie się odsetka klinicznych i bakteriologicznych niepowodzeń leczenia penicyliną sięgających obecnie do 30%. Obecnie **za najważniejszą przyczynę niepowodzenia w leczeniu anginy paciorkowcowej za pomocą penicyliny V uważa się szeroko rozumiane nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance)** (Pichichero ME, 2000).

Inne przyczyny tzw. mikrobiologiczne, takie jak kopatogeneza czy interferencja bakteryjna, mogą mieć znaczenie, ale przede wszystkim w przypadku anginy nawracającej (Brook I, 1994; Brook I, Gober AE, 1995). **W przypadku leczenia anginy paciorkowcowej penicyliną V okres leczenia powinien wynosić 10 dni.** Skrócenie terapii penicyliną do 3 dni powoduje, iż prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu anginy paciorkowcowej u pacjenta wynosi aż 50%. Zakończenie leczenia penicyliną po 6–7 dniach, co niestety zdarza się bardzo często, to ryzyko nawrotu zakażenia PR w 34% (Gerber MA, Randolph MF, 1987).

Samowolne skracanie czasu leczenia przez pacjentów lub ich rodziny wynika przede wszystkim z faktu, że objawy AP, gorączka i ból ustępują po 2 dobach antybiotykoterapii, co nie jest jednak równoznaczne z eradykacją bakterii, natomiast w miarę przedłużania terapii narasta ryzyko objawów ubocznych, a przede wszystkim biegunki poantybiotykowej. Stąd naturalna obawa pacjentów przed niepotrzebnym z ich punktu przedłużaniem leczenia. Takie postępowanie nie tylko nie zabezpiecza przed nawrotami i powikłaniami AP, ale zwiększa ryzyko nosicielstwa i oporności innych potencjalnie patogennych i opornych bakterii, a przede wszystkim *Streptococcus pneumoniae* w nosogardle. Stanowisko to znalazło swe odzwierciedlenie w zaleceniach amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA) z 2002 r., w Rekomendacjach z 2003 r. Polskiej Grupy Roboczej ds. opracowania rekomendacji i standardów profilaktyki i racjonalnej terapii zakażeń (Bisno AL, Gerber JM, 2002).

Mimo że penicylina V stosowana przez 10 dni jest formalnie leczeniem z wyboru, jest coraz częściej zastępowana przez amoksycylinę i doustne cefalosporyny I, II i nawet III generacji. W metaanalizie dokonanej przez Pichichero i wsp. w 1991 r. (Pichichero ME, Margolis PA, 1991) i uzupełnionej przez tegoż autora i wsp. w 2000 r. systematycznym przeglądem piśmiennictwa (Pichichero ME, Casey JR, 2000), a następnie metaanalizą zbiorczą w 2004 r. (Casey JR, Pichichero ME, 2004) wykazano w AP większą skuteczność bakteriologiczną, a także kliniczną

Tabela 1. Schemat leczenia ostrych zapaleń ucha środkowego i zatok obocznych nosa

| |
|--|
| <p>Czuźne wyczekiwanie: 24–48 godzin</p> <p>Leczenie początkowe: Amoksycylina (5–7 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci 80–90 mg/kg m.c./dobę w dwóch (co 12 godz.) dawkach • dorośli 1500–2000 mg co 12 godz. <p>Leczenie skorygowane (5–7 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina/kwas klawulonowy 7–8 : 1 • Cefalosporyna doustna II generacji • Cefuroksym i cefprozyl • Ceftriakson 1 raz na dobę (3 doby) |
|--|

cefalosporyn doustnych różnych generacji nad penicyliną V. Szczegółowa analiza pierwszych badań porównujących cefadroksyl z penicyliną V, jak również badań wykonanych po 1990 r. wykazała zdecydowaną wyższość bakteriologiczną tej cefalosporyny w porównaniu z 10-dniową terapią penicyliną V (Deeter RG, Kalman DL, 1992; Casey JR, Pichichero ME, 2004). Również w eliminacji nosicielstwa PR znacznie skuteczniejsze od penicyliny okazały się cefalosporyny I generacji, a szczególnie cefadroksyl. Według Gerbera i wsp. zastosowanie w terapii cefadroksylu raz na dobę jest równie skuteczne w leczeniu AP, jak penicylina V stosowana trzy razy na dobę przez 10 dni, natomiast jest skuteczniejsze w likwidacji nosicielstwa paciorkowcowego u dzieci z wirusowym zapaleniem gardła (u 92% vs 73% badanych dzieci) (Gerber MA, Tanz RR, 1999).

Wykazano także, że cefadroksyl nie powoduje większych niż penicylina V zaburzeń flory bakteryjnej jelita i jamy ustnej (Adamsson I, Edlund C, 1997). Większa skuteczność cefalosporyn wynika z możliwości ich stosowania co 12 h, a nawet co 24 h (Adamsson I, Edlund C, 1997). Większą skuteczność cefalosporyn wiązano z faktem dłuższego na ogół czasu półtrwania tych leków, co pozwalało na ich stosowanie co 12 h, a nawet co 24 h, a także ich aktywnością w stosunku do niektórych kopatogenów, np. gronkowców złocistych. **Zauważono także, że skracanie leczenia poniżej 10 dni nie wpływa wydatnie na skuteczność bakteriologiczną tych leków. Stąd zrodziła się koncepcja skrócenia czasu antybiotykoterapii jako środka poprawy przestrzegalności.** Wykazano, że cefadroksyl stosowany 5 dni jest równie skuteczny klinicznie i bakteriologicznie nie różni się znamienne w eradykacji paciorkowca od penicyliny V stosowanej 10 dni. Wszystkie wymienione prace są uzasadnieniem pozycji cefadroksylu jako leku alternatywnego do penicyliny V w „Rekomendacjach 2003” (tab. 2).

Zauważono także, że skracanie leczenia poniżej 10 dni nie wpływa wydatnie na skuteczność bakteriologiczną tych leków. Stąd zrodziła się koncepcja skrócenia czasu antybiotykoterapii jako środka poprawy przestrzegalności. Wykazano, że cefadroksyl stosowany 5 dni jest równie skuteczny klinicznie i nie różni się znamienne w eradykacji paciorkowca od penicyliny V stosowanej 10 dni (Milatovic D, 1991).

W „Rekomendacjach 1997” cefuroksym – cefalosporyna II generacji zajmował poczesne miejsce jako lek w przypadku braku efektu leczenia początkowego (Hryniewicz W, Grzesiowski P, 1997). W „Rekomendacjach 2003” cefuroksym ze względu na cenę jak i brak wyraźnej wyższości nad cefadroksylem nie jest zalecanym lekiem w AP. Natomiast jest lekiem o udowodnionej wyższości nad penicyliną V (Holm S, Henning C, 1995) i **umożliwia skuteczniejszą eradykację bakterii po 5, a nawet 4 dobach stosowania w porównaniu z 10-dniową terapią penicyliną V** (Gehano P, 1995; Aujard Y, Boucot I, 1995; Adam D, Sholz H, 2000, 2004). Dlatego powinien znaleźć zastosowanie u dzieci starszych i dorosłych szczególnie zajętych nauką, sportem, pracą, u których szanse na dłuższe stosowanie leku są szczególnie słabe.

W Polsce alternatywą dla penicyliny V w leczeniu początkowym jest cefadroksyl i cefaklor, natomiast w USA i we Francji alternatywą dla penicyliny V jest amoksycylina. Udowodniono w dwóch opracowaniach dotyczących leczenia AP u dorosłych i dzieci, że 6-dniowa terapia amoksycyliną jest tak samo lub nieco bardziej skuteczna bakteriologicznie (eradykacja odpowiednio > 80% i > 90%) i klinicznie, jak 10-dniowa terapia penicyliną V (Peyramond D, Portier H, 1996; Cohen R, Levy C, 1996). W porównaniu z cefalosporynami amoksycylina jest słabszym induktorem oporności, jest tańsza, natomiast istnieje ryzyko mylnego rozpoznania AP w przypadku mononukleozy, co może spowodować wysypkę nieraz o wielkim nasileniu o charakterze plamiczym. Dlatego przed zastosowaniem amoksycyliny w leczeniu AP należy upewnić się, że nie jest to mononukleozą. W pierwszej fazie choroby nie można polegać na ujemnych testach opartych na wykrywaniu przeciwciał heterofilnych, natomiast bardzo pomocny jest dobrze oceniony rozsmaz leukocytozy i niewykrycie. Należy przypuszczać, że amoksycylina ze względu na swe właściwości farmakokinetyczne, a w szczególności lepszą biodostępność i lepszy smak zawiesiny, zastąpi w niedalekiej przyszłości penicylinę V.

W przypadku alergii na wszystkie antybiotyki betalaktamowe zaleca się zastosowanie makrolidów. Ponieważ makrolidy z zasady są antybiotykami bakteriostatycznymi, eradykacja bakterii z miejsca zakażenia przy ich stosowaniu jest możliwa po

Tabela 2. Schemat leczenia anginy paciorkowcowej

Leczenie początkowe: Fenoksymetylpenicylina – 10 dni

- dzieci 100 000–200 000 j./kg m.c./dobę w dwóch (co 12 godz.) dawkach
- dorośli 2 000 000–3 000 000 j. w dwóch (co 12 godz.) dawkach

Leczenie początkowe alternatywne:

- Cefalosporyna doustna (cefadroksyl, cefaklor)
- Leczenie częstych nawrotów anginy paciorkowcowej
- Amoksycylina/kwas klawulonowy, klindamycyna

Leczenie w alergii na betalaktamy:

- makrolid

zastosowaniu odpowiednio wysokich dawek, co w odniesieniu do makrolidów 14-węglowych (erytromycyna, klarytromycyna i roksytromycyna) może spowodować silne mdłości i wymioty. Dlatego po leczeniu makrolidami można częściej spodziewać się nawrotu zakażenia w wyniku przedłużającej się kolonizacji. Wszystkie makrolidy wykazują mniejsze lub większe działanie poantybiotykowe. Należy przy tym pamiętać, iż azytromycyna, mając dłuższy od innych makrolidów okres półtrwania, prezentuje także wydłużony efekt poantybiotykowy. Jest to korzystne w odniesieniu do leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie wewnątrzkomórkowe, ale zarazem niekorzystne przy leczeniu zakażeń spowodowanych przez bakterie zewnątrzkomórkowe. Powoduje to bowiem wydłużoną ekspozycję tych bakterii na obniżone poziomy antybiotyku, a tym samym sprzyja selekcji bakterii opornych. Przekładając to na język kliniczny, azytromycyną należy leczyć zakażenia spowodowane przez bakterie wewnątrzkomórkowe (mycoplasma, legionella), zaś leczenie nią zakażeń spowodowanych przez bakterie przebywające w przestrzeni pozakomórkowej (*Streptococcus*), z uwagi na ryzyko powstania szczepów opornych, nie powinno mieć miejsca lub też powinno być ograniczone do szczególnych przypadków. Natomiast według kryterium przestrzegalności najidealniejszym antybiotykiem wydaje się właśnie azytromycyna stosowana raz na dobę przez trzy dni. Niestety, zgodnie z przewidywaniami na podstawie farmakokinetyki i farmakodynamiki, okazuje się, że lek ten stosowany w zalecanych dawkach 10 mg/kg m.c. lub 250 mg raz na dobę przez trzy doby w bardzo niedoskonały sposób eradykuje paciorkowca (Pacífico L, Scopetti F, 1996; Schaad UB, Heynen G, 1996; Schaad UB, Kellerhals P, 2002). Dopiero podwojenie całkowitej dawki zapewnia zadowalającą eradykację (Cohen R, Reinert P, 2002).

W piśmiennictwie anglojęzycznym spotkać można prace opisujące rolę makrolidów w leczeniu anginy paciorkowcowej. Także i u nas makrolidy są często traktowane przez wielu lekarzy jako alternatywa, a nawet przeciwwaga dla antybiotyków β -laktamowych. Jest to o tyle fałszywe podejście, iż mechanizm działania, farmakodynamika, a także główne spektrum działania bakterioobójczego odróżniają makrolidy od antybiotyków β -laktamowych. Tym samym zastosowanie makrolidów w leczeniu anginy paciorkowcowej zostało według amerykańskich wytycznych (Baquero F, 1999; Gordon ER, Blumer JL, 2004) i polskich „Rekomendacji 2004” obecnie ograniczone jedynie do przypadków prawdziwej alergii na antybiotyki β -laktamowe. Wiadomo bowiem, że szerokie stosowanie makrolidów w anginie prowadzi do bardzo szybkiego narastania oporności na makrolidy paciorkowców ropotwórczych. Obserwowa-

no to w Japonii, w Finlandii i obserwuje się nadal we Włoszech (Seppala H, Klaukka T, 1997; Borzani M, DeLuca M, 1996). Dobrą i tanią alternatywą w leczeniu AP w alergii na betalaktamy jest spiramycyna. Skuteczność mikrobiologiczną porównywalną ze skutecznością penicyliny V zapewnia 7-dniowe leczenie, a zarazem najtańszym jest zastosowanie spiramycyny w dawce u dzieci 150 000–300 000 j. m/kg m.c. na dobę w dwóch dawkach, a u dzieci o masie powyżej 35 kg 3 000 000 co 12 h przez 7 dni. Podobna jest opinia wyrażona w „Przewodniku antybiotykoterapii” (Dzierżanowska D, Jeliaszewicz J, 2001).

Niektórzy w alergii na betalaktamy w leczeniu AP, szczególnie w jej nawrotach, stosują klindamycynę u dzieci o masie do 30–35 kg – 25 mg/kg/dobę w trzech co 8-godzinnych dawkach, a u dzieci większych i dorosłych 150–300 mg co 8 godzin. Klindamycyna ma najlepsze z antybiotyków niebetalaktamowych zdolności eradykacyjne, co udowodniono w badaniach skandynawskich (Orling A, Stjernquist-Desatnik A, 1994, 1997).

Antybiotyk ten nosi w sobie piętno głównej przyczyny biegunki poantybiotykowej, a nawet pseudobłoniastego zapalenia jelit. Częstość biegunek poantybiotykowych (ok. 10–15%) i pseudobłoniastego zapalenia jelit (0,03–0,05%) nie jest częstsza niż po amoksycylinie (10–20%), a rzadsza niż po amoksycylinie z kwasem klawulonowym (> 20%) (McFarland LV, Brandmarker SA, 2000). Proponowana dawka klindamycyny u dzieci: powyżej 3–4 r.ż. 150 mg co 8 godzin i powyżej 12 r.ż. 300 mg co 8 godzin przez 7 dni.

Niewątpliwie jednak, stosując klindamycynę, podobnie zresztą jak stosując amoksycylinę z kwasem klawulonowym, należy jednocześnie zastosować probiotyk o udowodnionej skuteczności. W Polsce zarejestrowany jest *Sacharomyces boulardii*, którego skuteczność w zapobieganiu i leczeniu biegunki poantybiotykowej wywołanej *Clostridium difficile* została udowodniona (Surawicz CM, Elmer GW, 1989).

Stosując antybiotykoterapię, nie należy przez pierwsze dwie–trzy doby zapominać o leczeniu objawowym przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, stosując ibuprofen lub diklofenak, a np. w przypadku wymiotów paracetamol w czopkach (w dawce większej o 50%) jedynie jako analgetyk i antypiretyk (Schachtel BP, Fillingim JM, 1989; Bertin L, Pons GD, 1991).

Podsumowanie

1. Ostre zapalenie ucha środkowego i ostre zapalenie zatok obocznych nosa powinno się leczyć amoksycyliną, amoksycyliną z kwasem klawulonowym lub cefuroksymem nie krócej

- niż 5, ale nie dłużej niż 7 dni. Ceftriakson należy stosować 3 dni, a w alergii na betalaktamy azytromycyna w jednej dużej dawce jest nową alternatywą.
2. Anginę paciorkowcową zamiast leczyć penicyliną V 10 dni można zastosować cefadroksyl przez 6 dni lub amoksycylinę 6 dni.
 3. W leczeniu anginy paciorkowcowej w alergii na betalaktamy dobrym wyborem jest spiramycyna przez 7 dni.

Piśmiennictwo

1. Turner TB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995; 6: 57–56.
2. Monto AS. Occurrence of respiratory virus; time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S58–S66.
3. Gadomski AM. Potential Interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 185–190.
4. Jacobs RF. Judicious use of antibiotics for common paediatric respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 938–943.
5. Kaiser L, Lew D, Stadler H i wsp. Effects of antibiotic treatment in the subset of common cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 1996; 347: 1507–1510.
6. Guillemont D, Carbon C, Balkau A i wsp. Low dosages and long treatment duration of beta-lactams: risk factors for carriage of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365–370.
7. Arola M, Yiegler T, Ruuskanen O. Respiratory virus infection as a cause of prolonged symptoms in acute otitis media. *J Pediatr* 1990; 116: 697–701.
8. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255–259.
9. Paradise JL. Managing otitis media: a time for change. *Pediatrics* 1995; 96: 712–715.
10. Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 680–695.
11. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR i wsp. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998; 101: 163–165.
12. Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ i wsp. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhoea from new formulation of amoxicillin/clavunate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16n b: 463–470.
13. Bottenfield GW, Burch DJ, Hedrick JA i wsp. Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg/day divided every 12 h) of Amoxicillin/clavunate (Augmentin®) in the empiric treatment of paediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 963–968.
14. Gooch WM III, Blair E, Puopolo A i wsp. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 157–164.
15. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein E, Longstaffe EA i wsp. Short course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Library Database Syst Review 2000; 2: CD001095.
16. Pessey JJ, Gehano P, Thorodsen E i wsp. Short course therapy with cefuroxime axetil for acute otitis media: results of a randomized multicenter comparison with amoxicillin clavunate. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 854–859.
17. Cohen R, Levy C, Boucherat M i wsp. A multicenter, randomized, double-blind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *J Pediatr* 1998; 133: 634–639.
18. Cohen R, Levy C, Boucherat M i wsp. Five vs ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 458–463.
19. Green SM, Rothrock SG. Single-dose intramuscular ceftriakson for acute otitis media. *Pediatrics* 1993; 91: 23–30.
20. Versano I, Volovitz B, Horev Z i wsp. Single IM dose of ceftriakson compared to 10 days amoxicillin/clavunate for therapy of acute otitis media in children (Abstract 1059). Presented at the sixth International Congress of Infectious Disease Czech Republic April 26 to 30, 1994.
21. Leibowitz E, Piglansky L, Raiz S i wsp. Bacteriologic efficacy of three day intramuscular ceftriakson regimen in unresponsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 171: 126–131.
22. Dagan R, Johnson CE, Mc Linn S, Abughali N i wsp. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin-clavunate vs. azitromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95–104.
23. Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 929–937.
24. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS i wsp. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug resistant *Str. pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1–9.
25. Hryniewicz W, Grzesiowski P, Meszaros J, Radzikowski A. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Zakażenia dróg oddechowych. Etiologia, rozpoznawanie i leczenie – Rekomendacje 2003. Fundacja Mikrobiologii Polskiej 2002.
26. Arguedas A, Loaiza C, Soley C. Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S108–S114.

27. Macris MH. Studies of continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 377–381.
28. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 205–211.
29. Brook I. Penicillin failure and copathogenicity in streptococcal pharyngotonsillitis. *J Fam Pract* 1994; 38: 175–179.
30. Brook I, Gober AE. Role of bacterial interference and beta-lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Arch Otolaryngol Haed Neck Surg* 1995; 121: 1405–1409.
31. Gerber MA, Randolph MF, Chantary J i wsp. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987; 141: 224–227.
32. Bisno AL, Gerber JM, Gwaltney JR i wsp. Practice guidelines and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113–126.
33. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 275–281.
34. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T i wsp. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 917–923.
35. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113, 4: 866–871.
36. Deeter RG, Kalman DL, Rogan MP, Chow SC. Therapy for pharyngitis and tonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: a meta-analysis comparing the efficacy and safety of cefadroxil monohydrate versus oral penicillin V. *Clin Ther* 1992; 14: 740–754.
37. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Bell GL i wsp. Potential mechanisms for failure of penicillin V to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 911–917.
38. Adamsson I, Edlund C, Sjosted S i wsp. Comparative effects of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin on the normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Infection* 1997; 25: 154–158.
39. Milatovic D. Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 861–883.
40. Hryniewicz W, Grzesiowski P, Meszaros J, Radzikowski A. Rekomendacje 1997 – Zakażenia układu oddechowego. Fundacja Centrum Mikrobiologii 1997.
41. Holm S, Henning C, Grahn E. Is penicillin the appropriate treatment for recurrent tonsillopharyngitis? Results from a comparative randomized blind study of cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin in children. The Swedish Study Group. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 221–228.
42. Gehano P. Tonsillopharyngitis: evaluation of short term treatment with cefuroxime axetil versus standard 10-day penicillin V therapy. *Brit J Clin Pract* 1995; 49: 28–32.
43. Aujard Y, Boucot I, Brahimi N i wsp. Comparative efficacy and safety of four day cefuroxime and ten day penicillin treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995b; 14: 295–300.
44. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Comparison of short course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral penicillin V in the treatment of tonsillopharyngitis. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 45, Topic T1: 23–30.
45. Adam D, Scholz H. Streptococcal A Tonsillopharyngitis: a 5 day Course of Cefuroxime Axetil versus a 10 day Course of Penicillin V. Results Depending on the Children's. *Age Chemotherapy* 2004; 50: 51–54.
46. Peyramond D, Portier H, Geslin P i wsp. 6-day Amoxicillin versus 10-day Penicillin V for Group A beta-hemolytic Streptococcal Acute Tonsillitis in Adults: A French Multicentre, Open label, Randomized Study. *Scand Infect Dis* 1996; 28: 497–501.
47. Cohen R, Levy C, Doit C i wsp. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 678–682.
48. Pacifico L, Scopetti F, Ranucci i wsp. Comparative efficacy and safety of 3 day azithromycin and 10 day penicillin V treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 14: 567–561.
49. Schaad UB, Heynen G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis in children results of multicenter open comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 791–795.
50. Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M. The Swiss Pharyngitis Study Group Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 304–308.
51. Cohen R, Reinert P, De la Rocque F i wsp. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 297–303.
52. Baquero F. Evolving Resistance Patterns of *Streptococcus pneumoniae*: A link with Long Acting macrolide Consumption? *J Chemotherapy* 1999; 11: 35–43.
53. Gordon ER, Blumer JL. Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S102–S107.
54. Seppala H, Klaukka T, Vuoppio-Vakkila J i wsp. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441–446.
55. Borzani M, DeLuca M, Varotto F. A survey of susceptibility to erythromycin and clindamycin in *S pyogenes* in Italy 1993–1995. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 339–343.
56. Dzierżanowska D, Jęlaszewicz J. *Przewodnik antybiotykoterapii*. Alpha-medica press 2001.

57. Orling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C, Kanmme C. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994; 26 (50): 535–541.
58. Orling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis – an alternative to tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 618–622.
59. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini J. Pediatric *Clostridium difficile*: A Phantom Menace or Clinical reality? *J Pediatr Gastroent Nutrition* 2000; 31: 220–231.
60. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P. Prevention of antibiotic associated diarrhoea by *sacharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96: 981–988 (letter).
61. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR i wsp. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704–711.
62. Bertin L, Pons GD, N'athis P i wsp. Randomised, double blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991, 119: 811–814.

Adres Autora:

Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny filia Działdowska
ul. Działdowska 1
01-184 Warszawa

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu

Impaired carbohydrate metabolism in subjects with the ischaemic stroke

DOROTA KOZIARSKA, PRZEMYSŁAW NOWACKI

Z Katedry i Kliniki Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Przemysław Nowacki

Streszczenie Udary niedokrwienne, jako najczęstsza patologia naczyń mózgowych, stanowią poważny problem współczesnej medycyny, będąc trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie. Udowodniono, że cukrzyca nie tylko zwiększa ryzyko udaru, ale także pogarsza rokowanie w momencie jego wystąpienia. Zwiększone zagrożenie udarem mózgu wśród chorych z cukrzycą typu 2 spowodowane jest zarówno przewlekłą hiper-glikemią i hiperinsulinizmem, jak też częstym współistnieniem nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń lipidowych i otyłości. Podwyższone wartości glikemii u chorych w ostrej fazie udaru sprzyjają poszerzaniu się strefy niedokrwienia, wiążą się z cięższym przebiegiem klinicznym i zwiększonym ryzykiem zgonu. Brak jest jednoznacznych danych o częstości występowania cukrzycy i nieprawidłowej tolerancji glukozy u pacjentów w okresie ostrej fazy udaru, a poudarowa hiperglikemia, zazwyczaj traktowana jako stresowa, jest trudna w jednoznacznej interpretacji.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, hiperglikemia, udar mózgu.

Summary Ischaemic stroke as the most common pathology of brain vessels is still the third cause of death worldwide. Diabetes not only increases the risk for stroke but also is associated with poorer outcome. It has been demonstrated that the risk for stroke in diabetic patients is much higher because of chronic hyperglycaemia, hyperinsulinism and frequent coexistence of other disorders i.e. hypertension, coronary heart disease, dyslipidaemia and obesity. Post-stroke hyperglycaemia is related to infarct extension and worse clinical outcome. An incidence of diabetes and impaired glucose metabolism in patients with stroke is still unknown, because hyperglycemia observed very often during acute phase of stroke is difficult for interpretation and usually is considered to be a stress hyperglycemia.

Key words: diabetes type 2, hyperglycemia, ischaemic stroke.

Udary niedokrwienne, jako najczęstsza patologia naczyń mózgowych, stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Ma to tym większe znaczenie, że nie dysponujemy obecnie skuteczną i dającą się szeroko zastosować terapią ostrych chorób naczyniowych mózgu. Stąd też zwrócenie uwagi na doprowadzające do tej patologii czynniki ryzyka ma kluczowe znaczenie profilaktyczne [1, 2].

Cukrzyca wymieniana jest jako poddający się leczeniu, niezależny czynnik ryzyka udaru [3, 4]. Wieloletni bezobjawowy okres podwyższonych wartości glikemii często umyka kontroli chorego, niemniej jednak już na około 10 lat przed postawieniem rozpoznania choroby ci obciążeni są zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań naczyniowych.

W chwili rozpoznania cukrzycy u 20% pacjentów występuje już retinopatia, u 9% stwierdza się cechy neuropatii, u 8% nefropatii, a u ponad 50% występuje choroba wieńcowa [5]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 zwiększa się wraz z wiekiem, sprzyja jej otyłość i brak aktywności fizycznej. Paradoksalnie, to wzrost oczekiwanej długości życia przyczynił się do ujawnienia problemu zdrowotnego, jakim jest cukrzyca typu 2. Prognozy dotyczące występowania cukrzycy na świecie, oparte jeszcze na starych kryteriach diagnostycznych (glikemia na czczo ≥ 140 mg/dl i/lub glikemia w 2 godziny po obciążeniu 75 g glukozy ≥ 200 mg/dl) alarmują o zbliżającej się epidemii [6, 7]. Cukrzyca typu 2 w około 80% przypadków współistnieje z nadciś-

nieniem tętniczym, a zaburzenia lipidowe spotyka się u 50% chorych. Należy przyjąć, że sumaryczne oddziaływanie tych patologii wpisanych w zespół metaboliczny doprowadza do większego wzrostu ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, niż ma to miejsce, gdy działa pojedynczy czynnik [8, 9]. Udowodniono, że ryzyko wystąpienia udaru u chorych z cukrzycą typu 2 związane jest z czasem jej trwania i złym wyrównaniem. Z obserwacji tej wynika, że to długotrwała hiperglikemia jest głównym czynnikiem ryzyka udaru, niezależnie od wieku chorego [10].

Znaczenie hiperglikemii w patogenezie udaru mózgu

Przewlekła hiperglikemia doprowadza do przyspieszenia miażdżycy przez zmiany strukturalne w ścianach naczyń oraz zwiększenie ryzyka zakrzepicy. W cukrzycy dochodzi do jednoczesnego podwyższenia poziomu fibrynogenu i czynnika von Willebranda przy zmniejszeniu stężenia prostacyklin. Dodatkowo dyslipidemia, która bardzo często współistnieje z hiperglikemią, a szczególnie podwyższone poziomy trójglicerydów, doprowadzają do hamowania fibrynolizy przez wpływ na podwyższenie poziomu PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1). Nakładanie się upośledzonej fibrynolizy na zwiększoną aktywność prozakrzepową przyczynia się do wystąpienia udaru niedokrwiennego jako późnego powikłania hiperglikemii [10].

Zagadnieniom zależności między cukrzycą a udarem mózgu poświęcono wiele uwagi. Pionierskie prace, których rezultatem było zwrócenie uwagi na znaczenie cukrzycy dla powikłań naczyniowych, były wynikiem trwającej dziesięć lat obserwacji populacji miasta Framingham [1]. Współczesną kontynuacją jest badanie UKPDS w Wielkiej Brytanii [11, 12]. Spośród pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu chorzy z cukrzycą wyróżniają się młodszym wiekiem zachorowania oraz wyrównaniem proporcji między kobietami i mężczyznami, co przypisuje się wcześniejszemu zniesieniu ochronnego wpływu estrogenów [13, 14]. Relatywne ryzyko wystąpienia udaru u mężczyzn z cukrzycą wzrasta czterokrotnie w 5 i 6 dekadzie, a u kobiet w 6 dekadzie życia [1]. Odsetek chorych ze znaną cukrzycą typu 2 wśród pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu oceniany jest między 8 a 20%. Nawroty udaru niedokrwiennego mózgu odnotowuje się u 25% chorych z cukrzycą, podczas gdy w grupie bez cukrzycy występują one u około 19% osób. Choroby naczyń mózgowych stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonu u chorych z cukrzycą [15]. Śmiertelność wczesna z powodu udaru u osób z cukrzycą szacowana jest według

WHO na 15–22%, przy czym w Polsce wskaźnik ten wynosi ponad 23% u osób z cukrzycą i 15% w populacji ogólnej [16].

Obok hiperglikemii związanej z cukrzycą, w przebiegu udaru niedokrwiennego obserwuje się podwyższone wartości glikemii trudne do sklasyfikowania. Często spotykaną interpretacją tego zjawiska jest traktowanie zwyżek glikemii jako odpowiedzi na stres, jakim jest niedokrwienie tkanki nerwowej. Pionierskie prace dotyczące występowania i prognostycznego znaczenia podwyższonego poziomu glukozy u chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego ukazały się już w latach 60. Zajmujący się tą problematyką autorzy na przełomie lat 80–90. wyodrębnili grupę chorych z tak zwaną hiperglikemią stresową, czyli kilkudniowym wzrostem poziomów glikemii, u osób wcześniej niechorujących na cukrzycę [17, 18]. W literaturze ocenia się częstość hiperglikemii przejściowej na około 30% [19–21]. Nie ma jednak jednoznacznych danych, które rozdzielałyby niewykrytą przed udarem cukrzycę i nietolerancję glukozy od „przejściowych-stresowych” zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ostrej fazie udaru.

Mechanizm, w jakim hiperglikemia wpływa na przebieg udaru, nie jest ostatecznie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że w środowisku o podwyższonym poziomie glikemii dochodzi do obrzęku tkanki nerwowej i spadku przepływu mózgowego. Jest to efektem miejscowej produkcji kwasu mlekowego w ognisku niedokrwiennym, w procesie glikolizy beztlenowej. Powodowany tym spadek wewnątrzkomórkowego pH doprowadza do dysfunkcji bądź śmierci komórek. W konsekwencji prowadzi to do wzrostu przepuszczalności bariery krew–mózg, zwiększenia obrzęku mózgu i poszerzenia się strefy niedokrwienia. Zwiększony w hiperglikemii deficyt insuliny doprowadza do zmniejszonego poboru glukozy na obwodzie i zwiększonego stężenia w mózgu, ale też występuje w parze z podwyższonym poziomem wolnych kwasów tłuszczowych, które z kolei zaburzają rozkurcz naczyń zależny od śródbłonna.

W oparciu o model zwierzęcy wnioskuje się, że u podłoża mechanizmów odpowiedzialnych za uszkadzające działanie podwyższonych wartości glikemii w warunkach beztlenowych leży wzrost stężenia kwasu glutaminowego. Ten stymulujący neuroprzebieżnik, przez receptor, z którym się wiąże, umożliwia wejście do komórki sodu, a wraz nim wody i chloru, co prowadzi do obrzęku. Przez inny receptor kwas glutaminowy umożliwia wejście do komórki wapnia, który blokując normalną funkcję mitochondriów, zapoczątkowuje proces produkcji wolnych rodników [22, 23]. W trakcie reperfuzji natomiast hiperglikemia wydłuża przywrócenie prawidłowego stę-

zenia sodu pozakomórkowego, co utrudnia odnowę produkcji związków wysokoenergetycznych, adenozyntroójfosforanu (ATP). Tym samym hiperglikemia doprowadza do wyczerpania energetycznego narażonych na nią komórek. Tak opisywany wpływ hiperglikemii miałby największe znaczenie w obszarze penumbry, czyli w brzeżnej strefie niedokrwienia [23, 24].

Wpływ hiperglikemii na wielkość ogniska niedokrwienego

Udowodniono, że hiperglikemia poprzedzająca udar terytorialny, to znaczy dotyczący zarówno kory mózgowej, jak i jąder podkorowych, doprowadza do powiększania się jego rozmiaru. Badaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazano, że w warunkach hiperglikemii dochodzi do stałego zwiększania się objętości ogniska niedokrwienego z maksymalnym przyrostem między 3 a 5 dniem udaru [25]. Dzięki zastosowaniu badania PET uwidoczniono stopień nasilenia zaburzeń metabolicznych w ognisku niedokrwienym w warunkach hiperglikemii. U chorych z glikemią przy przyjęciu powyżej 155 mg/dl obszar zmienionego metabolizmu rejestrowany badaniem PET był większy niż wynikałoby to z obrazu TK. Przy niższych wartościach glikemii stwierdzano zgodność badań TK i PET [26]. Zjawisko to tłumaczy się stałym dostarczaniem glukozy przez krążenie oboczne, która w warunkach beztlenowych zwiększa zakwaszenie i tym samym obrzęk tkanek. Efektu tego nie obserwuje się w obszarze unaczynienia końcowego, np. w jądrach podstawy, gdyż brakuje dopływu glukozy, a niedokrwienie nie zostaje pogłębione obrzękiem. Pozwala to wyjaśnić, dlaczego udary zatokowe nie powiększają się pod wpływem hiperglikemii [27, 28].

Wpływ hiperglikemii na przebieg kliniczny i rokowanie w udarze

Ocena wpływu hiperglikemii na ciężkość wyjściowego stanu neurologicznego była poruszana w wielu pracach. Udowodniono, że u pacjentów ze znaczną hiperglikemią oraz wcześniej nierozpoznaną cukrzycą podwyższone wartości glikemii obserwowane już we wstępnej fazie udaru związane są od początku z ciężkim i stale pogarszającym się stanem neurologicznym [20, 24–26, 29].

Williams i wsp. analizowali wpływ hiperglikemii poudarowej na zwiększenie ryzyka wczesnego i późnego zgonu [30]. Autorzy ci stwierdzili, że glikemia przy przyjęciu powyżej 130 mg/dl zwiększała blisko dwukrotnie ryzyko zgonu w czasie hospitalizacji. Ryzyko zgonu w tej gru-

pie pacjentów pozostawało podwyższone również po roku i po 6 latach. W badaniach własnych stwierdziliśmy, że znaczne nasilenie hiperglikemii w czasie ostrej fazy udaru związane było z podwyższonym ryzykiem zgonu zarówno w czasie hospitalizacji, jak i w okresie do 6 miesięcy od udaru [31].

Dekompensacja metaboliczna wykrytej przed udarem cukrzyca typu 2 jest mniej burzliwa, niż w przypadku nowo rozpoznanej cukrzyca [20, 25, 26, 32]. Wcześniej znana cukrzyca jest czynnikiem sprawczym dla udaru, ale wydaje się nie mieć już tak istotnego wpływu na jego przebieg.

Potrzeba weryfikacji hiperglikemii poudarowej

Optymalna byłaby możliwość rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej jeszcze przed ujawnieniem się jej późnych powikłań. Jednak momentem ostatecznym powinno być wystąpienie epizodu sercowo-naczyniowego. Weryfikacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej służy nie tylko identyfikacji czynników ryzyka udaru mózgu, ale przede wszystkim stanowi niezbędną informację w planowaniu i wdrażaniu profilaktyki.

Szacunki, co do częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ostrej fazie udaru niedokrwienego, przedstawiane w dotychczasowej literaturze oparte są w dużej mierze na analizie danych tylko z okresu hospitalizacji. Dodatkowo, tylko nieliczni autorzy stosowali seryjne pomiary glikemii dla prześledzenia dynamiki tych zaburzeń [19, 25, 33]. Tak więc wyrwykowa wiedza na temat hiperglikemii poudarowej usprawiedliwiła tezę, że ma ona charakter przejściowy.

Levetan i wsp. podkreślają znaczenie przygodnej hiperglikemii u chorych hospitalizowanych z różnych przyczyn, dla wcześniejszego rozpoznania cukrzyca typu 2 [34]. Tak zwana hiperglikemia stresowa, towarzysząca zabiegom operacyjnym czy ostrym zachorowaniom, powinna być traktowana jako potencjalna cukrzyca i podlegać weryfikacji w okresie poszpitalnym. Niekorzystne następstwa nieleczzonej cukrzyca, w tym zwiększone ryzyko powtórnego udaru mózgu, stanowią wskazanie do diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej u wszystkich chorych po udarze. Stąd też pacjenci z patologią sercowo-naczyniową powinni być traktowani jako zagrożeni cukrzycą.

Najlepszym, bo standaryzowanym, narzędziem kontroli zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest doustny test obciążenia glukozą (OGTT) [35]. Kontrola glikemii po okresie „burzy metabolicznej” za pomocą badania OGTT umożliwia rozpoznanie cukrzyca bądź też stanu przed-

cukrzycowego we wszystkich tych przypadkach, gdzie w czasie ostrej fazy udaru wykryto hiperglikemię trudną do sklasyfikowania.

Gray i wsp. analizowali częstość występowania cukrzycy i nietolerancji glukozy u chorych z hiperglikemią poudarową na podstawie badania OGTT, wykonanego w 3 miesiące po udarze [36]. Autorzy ci stwierdzili normalizację wartości glikemii tylko u 42% badanych. W pozostałych przypadkach poudarowa hiperglikemia okazała się być wcześniej nierozpoznaną cukrzycą lub nietolerancją glukozy (odpowiednio 21 i 37% pacjentów).

Z doświadczeń własnych na podstawie analizy częstości występowania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych wśród chorych z poudarową hiperglikemią stwierdziliśmy, że tylko około 1/3 przypadków hiperglikemii w ostrej fazie udaru okazuje się być hiperglikemią przejściową (stresową) [37]. W pozostałych wypadkach obserwowane w czasie ostrej fazy udaru nieprawidłowości glikemii okazały się być utrwalonymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG: glikemia na czczo $\geq 110 < 126$ mg/dl oraz prawidłowe wartości po obciążeniu) i nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT: prawidłowa glikemia na czczo i glikemia 2 godziny po obciążeniu $\geq 140 < 200$ mg/dl) obecne były u 1/3 chorych z hiperglikemią poudarową, a u 1/3 chorych w kontrolnym badaniu stwierdzono cukrzycę. W oparciu o wyniki własne cukrzycę typu 2 można było rozpoznać u blisko połowy chorych, uwzględniając okres udaru i kontrolne badanie po pół roku.

Z przedstawionych obserwacji wynika, że 2/3 pacjentów z hiperglikemią poudarową ma poważne zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Dotychczasową ocenę rozpowszechnienia poważnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych z przebyłym udarem mózgu należy uznać za zaniżoną. Często występująca w ostrej

fazie udaru hiperglikemia była w wielu przypadkach mylnie traktowana jako wyraz stresu tkankowego w odpowiedzi na ostry epizod naczyniowy.

Podsumowanie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są bardzo częstym zjawiskiem w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, a cukrzyca typu 2 i stany przedcukrzycowe są patologią częstszą niż dotychczas sądzono. Ciężka hiperglikemia w czasie ostrej fazy udaru niedokrwiennego koreluje ze złym stanem neurologicznym przy przyjęciu, źle rokuje co do poprawy neurologicznej i przeżycia. W sytuacji traktowania udaru jako stanu bezpośredniego zagrożenia życia, który wymaga intensywnej i interdyscyplinarnej opieki medycznej, zbyt rzadko zwraca się uwagę na wyrównanie gospodarki węglowodanowej w trakcie hospitalizacji. Fakt wystąpienia hiperglikemii poudarowej w każdym przypadku wymaga weryfikacji. Pacjenci po przebyłym udarze mózgu powinni być traktowani jako chorzy, u których obecność nierozpoznanej cukrzycy jest bardzo prawdopodobna. Na podstawie doświadczeń własnych i doniesień innych autorów optymalnym okresem, w którym należałoby ponownie ocenić gospodarkę węglowodanową, jest czas od 3 do 6 miesięcy po udarze. To właśnie w gestii lekarza podstawowej opieki zdrowotnej powinno być przeprowadzenie badania OGTT w tej grupie chorych. Szacuje się, że wśród dorosłych pacjentów będących pod opieką lekarza rodzinnego około 15% chorych stanowią osoby z cukrzycą [38]. Biorąc pod uwagę szacunki epidemiologiczne, zakłada się, że liczebność tej grupy będzie stale rosła. Stąd też tak ważna jest jak najwcześniejsza identyfikacja poważnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej i wdrożenie optymalnego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Am Med Assn* 1979; 241: 2035–2038.
2. Kopczyński J, Janeczko D, Lewandowski Z i wsp. Czynniki ryzyka zapadalności z powodu powikłań naczyniowych cukrzycy. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 3 (9): 236–244.
3. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38: 1061–1068.
4. Jędrzejewska H, Łysakowska-Sernicka K, Królikiewicz-Ściborska W i wsp. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia rytmu jako niezależne czynniki ryzyka w odwracalnych i dokonanych niedokrwiennych udarach mózgu. *Neurol Neurochir Pol* 1996; 30 (40): 559–570.
5. Kahn CR, Korenman SG. *Atlas diabetologii klinicznej*. Gdańsk: Via medica; 2000: 84–93.
6. Zimmet P. Wzrastająca częstość cukrzycy typu 2: rozwój epidemii w perspektywie ogólnoswiatowej. *Medicographia* 2000; 12: 8–15.
7. Sieradzki J. Cukrzyca – problem społeczny. *Nowa Klinika* 2001; 8 (2): 68–72.
8. Dawson KG. Cukrzyca u osób w wieku podeszłym: szczególne potrzeby i zalecenia terapeutyczne. *Medicographia* 2000; 12: 43–48.

9. Czyżyk A. Czynniki ryzyka przewlekłych powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2. *Diabetol Pol* 2001; 8: 1–18.
10. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; 27: 63–68.
11. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPD 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
12. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI i wsp. UKPDS 60 Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine. *Stroke* 2002; 33: 1776–1781.
13. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P i wsp. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. *Stroke* 1996; 27: 210–215.
14. Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* 1999; 30: 1780–1786.
15. Olsson T, Viitanen M, Asplund K i wsp. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990; 33: 244–249.
16. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu w Polsce. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 33 (supl. 6): 99–103.
17. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B i wsp. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74: 540–544.
18. Power MJ, Fullerton KJ, Stout RW. Blood glucose and prognosis of acute stroke. *Age and Ageing* 1988; 17: 164–170.
19. Słowik A, Zwolińska G, Tomik B i wsp. Prognostyczne znaczenie przejściowej hiperglikemii w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. *Neurol Neurochir Pol* 1998; 32 (2): 317–329.
20. Kiers L, Davis SM, Larkins R i wsp. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 263–270.
21. Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P i wsp. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993; 24 (8): 1129–1132.
22. Li P-A, Shuaib A, Miyashita H i wsp. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke* 2000; 31: 183–192.
23. Tyson R L, Sutherland GR, Peeling J. Na nuclear magnetic resonance spectral changes during and after forebrain ischemia in hypoglycemic, normoglycemic and hyperglycemic rats. *Stroke* 1996; 27 (5): 957–964.
24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K i wsp. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 2001; 32: 2426–2430.
25. Baird TA, Parsons MW, Phan T i wsp. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208–2214.
26. Kushner M, Neuncini P, Reivich M i wsp. Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol* 1990; 28: 129–135.
27. Prado R, Ginsburg MD, Dietrich WD i wsp. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 8 (2): 186–192.
28. Toni D, De Michele M, Fiorelli M i wsp. Influence of hyperglycemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial occlusion. *J Neur Sci* 1994; 123: 129–133.
29. Candelise S, Landi G, Orazio EN i wsp. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661–663.
30. Williams LS, Rotich J, Fineberg N i wsp. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 67–71.
31. Koziarska D, Majkowska L, Nowacki P. Stopień wyrównania cukrzycy a przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36 (supl. 2): 274.
32. Woo J, Lam ChWK, Kay R i wsp. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47: 1174–1177.
33. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neur* 2002; 9: 297–301.
34. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K i wsp. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21 (2): 246–249.
35. Raport of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
36. Gray CS, Scott JF, Alberti KG i wsp. Prevalance and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age and Ageing* 2004; 33 (1): 71–77.
37. Koziarska D, Nowacki P, Majkowska L. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. *Diabetol Pol* 2003; 10 (1): 33.
38. Sieradzki J, Kasperska-Czyżyk T, Grzeszczak W i wsp. Wyniki ogólnopolskie badania DINAMIC 2. *Diabetol Prakt* 2003; 4 (2): 97–111.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Neurologii PAM
ul. Unii Lubelskiej 1
71-252 Szczecin

Zespoły otępienne w praktyce lekarza rodzinnego

Dementia in primary care

JACEK RADZIK¹, BARTOSZ GROTHUS², JERZY LESZEK¹

¹ Z Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Kiejna

² Z Katedry i Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Adam Szeląg, prof. nadzw. AM

Streszczenie Zespoły otępienne są częstymi stanami chorobowymi spotykanymi w wieku podeszłym oraz codziennej praktyce lekarza rodzinnego. W pracy przedstawiono schematycznie problematykę diagnostyczną, różnicową oraz terapeutyczną zespołów otępiennych w leczeniu podstawowym. Ich wczesne wykrycie daje szansę opóźnienia rozwoju choroby i poprawę komfortu życia pacjenta.

Słowa kluczowe: otępienie, lekarz rodzinny.

Summary Dementia is common illness in the elderly, and in primary care. The article present useful management problems of dementia in primary care. Early identification of this illness may improve the outcome and quality of patient's life.

Key words: dementia, family doctor.

Wstęp

W ostatnim okresie gwałtownie zwiększa się liczba ludzi w wieku podeszłym, rośnie populacja osób powyżej 65 roku życia, coraz częściej pojawiają się problemy zdrowotne charakterystyczne dla tego wieku (Gabryelewicz T, 1998). Upośledzeniu mogą ulegać także funkcje poznawcze, jak: pamięć, myślenie, czytanie, pisanie, liczenie, rozumienie, zdolność uczenia, orientacja. Podejrzenie zaburzenia otępiennego wymaga od lekarza rodzinnego zróżnicowania, czy stwierdzone w badaniu neuropsychologicznym zaburzenia pamięci i innych funkcji poznawczych wynikają z fizjologicznego procesu starzenia się mózgu i są adekwatne do wieku i poziomu wykształcenia, czy też są manifestacją chorób somatycznych, neurologicznych, łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI – Mild Cognitive Impairment) lub otępieniem. Częstość występowania otępienia wzrasta wraz z wiekiem, który stanowi niezależny i pewny czynnik ryzyka. Z badań wynika, że zespół otępienny występuje u 0,7% 62-latków, u 3–11% 65-latków oraz u 20–50% osób po 85 r.ż. (Gabryelewicz T, 1998;

Fleming K i wsp., 1995). Heterogenną grupę zaburzeń otępiennych nazywa się niekiedy „zespołem psychoorganicznym” (syndroma psychoorganicum); takie określenie nie wnosi jednak żadnych informacji etiopatogenetycznych i nie ma znaczenia diagnostycznego. Według klasyfikacji ICD-10 przez otępienie rozumie się zespół psychopatologiczny różnego pochodzenia spowodowany chorobą mózgu o charakterze przewlekłym lub postępującym o różnej etiologii (tab. 1) (Walilin A i wsp., 2003).

Diagnostyka

Rozpoznanie zespołu otępiennego jest wieloetapowe i opiera się o przyjęte kryteria, wywiad i badania dodatkowe. Istotne dla rozpoznawania otępienia kryteria uwzględniają zaburzenie co najmniej 2 funkcji poznawczych, w tym zawsze pamięci, oraz upośledzenie samodzielnego funkcjonowania w życiu codziennym. Objawy utrzymują się lub postępują przez co najmniej 6 miesięcy. Choroba prowadzi do stopniowego wyłączenia się z aktywności społecznej, prowadząc

Tabela 1. Przyczyny zespołów otępiennych

| Choroby zwyrodnieniowe mózgu | Nabyte choroby mózgu |
|--|---|
| Ch. Alzheimerera (AD – Alzheimer's disease) | Otępienie naczyniopochodne (VaD – Vascular Dementia): |
| Ch. Parkinsona | – mnogie ogniska zawałowe korowe (multi infarct dementia) i podkorowe (subcortical ischaemic vascular dementia) |
| Ch. Picka | – udar (post-stroke dementia) |
| Ch. Huntingtona | – miażdżycza drobnych naczyń → ogniska podkorowe (subcortical vascular dementia) |
| Ch. ciał Lewy'go (DLB – Dementia with Lewy bodies) | – hipoperfuzja → uszkodzenie podkorowe (hypoperfusion dementia) |
| Otępienie mieszane (MD – Mixed Dementia) | – krwotok śródmózgowy, podpajęczny, podtwardówkowy (haemorrhagic dementia) |
| Zwyrodnienie czołowo-skroniowe (FtD – Frontotemporal Dementia) | Guzy mózgu (pierwotne i przerzutowe) |
| | Wodogłowie normotensyjne |
| | Choroba Creutzfeldta-Jakoba |

do coraz większej zależności i opieki innych osób, a w późniejszych okresach do przewlekłego pobytu w zakładzie opiekuńczo-leczniczym.

Elementy wstępnego rozpoznania otępienia w praktyce lekarza rodzinnego stanowią kryteria diagnostyczne (tab. 2), krótkie testy przesiewowe (tab. 3), pomocne mogą być także badania dodatkowe (tab. 4) (O'Brien J i wsp., 2000). Ponadto możliwe jest występowanie zaburzeń innych niż upośledzenie funkcji poznawczych, takich jak: zaburzenia nastroju, zachowania, psychotyczne, neurologiczne (Kłoszewska I, Rabe-Jabłońska J, 1998).

Różnicowanie

Wśród zespołów otępiennych około 20% to grupa potencjalnie odwracalnych lub przemijających zaburzeń pamięci i innych funkcji poznawczych, ich przyczyny zestawiono w tabeli 5 (Bizard L, 2000).

Spośród somatycznych uwarunkowań pamięci w wieku podeszłym lekarz rodzinny powinien wykluczyć zaburzenia wodno-elektrolitowe, zaburzenia funkcji tarczycy, niedokrwistość oraz zaburzenia metaboliczne (Abrams WB i wsp., 1999).

Rozpoznanie zaburzenia otępiennego w praktyce lekarza rodzinnego wymaga różnicowania z innymi zaburzeniami psychicznymi, jak: łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, depresja i tzw. geriatryczny zespół jatrogenny.

Mianem łagodnych zaburzeń poznawczych (Mild Cognitive Impairment – MCI) określa się osłabienie funkcji poznawczych (pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, funkcje językowe, zdolność do porównywania, oceniania i dokonywania wyborów) przekraczające normę adekwatną do wieku i poziomu wykształcenia, nie spełniające jednak kryteriów diagnostycznych otępienia. MCI jest stanem przejściowym pomiędzy fizjologicznym sta-

zeniem się mózgu a otępieniem. Badania ujawniają związek występowania MCI ze starzeniem, niektórzy autorzy sugerują, że zaburzenia te występują u 15–30% osób powyżej 60 roku życia (Petersen R i wsp., 1997) i donoszą o ich rosnącym rozpowszechnieniu wraz z wiekiem badanych (Callahan M i wsp., 1995). Podstawę rozpoznania MCI stanowi wywiad, ocena kliniczna pacjenta, badania neuropsychologiczne oraz dodatkowe. Skargi na zaburzenia pamięci są wyrażane nie tylko przez chorego, ale również dostrzegane przez jego rodzinę, lekarza. Prosta, codzienna aktywność (jedzenie, mycie) zazwyczaj jest prawidłowa, ale pogarsza się aktywność złożona (zakupy, zarządzanie finansami, podróże do nowych miejsc). Zaburzenia te nie wpływają zasadniczo na codzienną aktywność pacjenta, ale prowadzą do obniżenia jakości jego życia. Ważną rolę w procesie rozpoznania odgrywiają neuropsychologiczne narzędzia oceny: MMSE (Mini-Mental State Examination), Skala Kli-

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania zespołu otępiennego

| |
|---|
| Stwierdzenie obniżenia sprawności intelektualnej w zakresie co najmniej 2 funkcji poznawczych, z których pierwszą jest pamięć (MMSE, Test Rysowania Zegara) |
| Utrzymywanie się lub progresja zaburzeń przez co najmniej 6 miesięcy (obserwacja, testy jw.) |
| Upośledzenie funkcjonowania w pracy zawodowej i/lub w życiu codziennym (ADL) |
| Wykluczenie depresji i psychozy (GDS, konsultacja psychiatryczna) |
| Nie diagnozować otępienia u osób z upośledzeniem umysłowym, w okresie ostrych zaburzeń świadomości (stany majaczeniowe) ani w obecności stanów i objawów uniemożliwiających właściwą ocenę funkcji poznawczych (np. afazja, ostre zatrucie) |
| Potwierdzenie zaburzeń funkcji poznawczych w wywiadzie od rodziny |

Tabela 3. Testy w diagnostyce zespołów otępiennych

| Nazwa testu | Opis testu |
|--|--|
| Mini-Mental State Examination (MMSE) | ocenia zaburzenia poznawcze, określa ich stopień, test łatwo powtarzalny, pozwala na śledzenie dynamiki procesu |
| Test Rysowania Zegara | ocenia zdolności wzrokowo-przestrzenne, konstrukcyjne, myślenie abstrakcyjno-pojęciowe i funkcje wykonawcze |
| Activities of Daily Living (ADL) | ocenia sprawność samodzielnego wykonywania czynności dnia codziennego |
| Instrumental Activities of Daily Living (IADL) | ocenia zdolność pacjenta do wypełniania złożonych czynności koniecznych do samodzielnego funkcjonowania (praca, finanse, zakupy) |
| Physical Activities of Daily Living (PADL) | ocenia zdolność wykonywania prostych czynności samoobsługowych (mycie, ubieranie się, spożywanie posiłków, sprawność zwieraczy) |
| Geriatric Depression Scale (GDS) | pozwała wykluczyć depresję |

nicznej Oceny Otępienia (Clinical Dementia Rating – CDR) oraz Skala Ogólnej Deterioracji (Global Deterioration Scale – GDS). MCI odpowiada w skali CDR wynik równy 0,5, a w GDS przedział 2–3. W praktyce klinicznej znajdują również zastosowanie skale oraz Test Zegara.

Do najczęściej obecnie stosowanych kryteriów diagnostycznych MCI według Mayo Clinic Group (Callahan M i wsp., 1995; Smith G i wsp., 1996) należą:

1. skargi na upośledzenie pamięci wyrażane przez chorego lub jego rodzinę,
2. prawidłowe inne funkcje poznawcze,
3. prawidłowe codzienne funkcjonowanie życiowe chorego,
4. stwierdzone pogorszenie pamięci lub innej aktywności poznawczej potwierdzone odchyleniami standardowymi 1,5–2,0 poniżej wartości adekwatnych dla wieku,
5. wynik w skali CDR = 0,5,
6. nieobecność otępienia.

MCI stanowią duże ryzyko rozwinięcia się otępienia, wpływają na złożoną aktywność życiową i obniżają istotnie jakość życia pacjentów, prowadząc do inwalidyzacji osób starszych. W MCI celem postępowania terapeutycznego jest redukcja zaburzeń funkcji poznawczych lub zahamowanie ich narastania i zapobieżenie wystąpieniu otępienia (Rockwood K, 2000). Metodami postępowania terapeutycznego są porady oraz wsparcie rodziny, postępowanie nefarmakologiczne (psychoedukacja, treningi pamięci) i terapia farmakologiczna.

Zespoły otępienne należy różnicować także z najczęstszym zaburzeniem psychicznym u osób w wieku podeszłym, tj. z depresją (pseudodemencją).

Różnicowanie tych stanów chorobowych w praktyce lekarza rodzinnego jest zadaniem trudnym, ponieważ depresja w wieku podeszłym może przebiegać pod maską otępienia, być zespołem nakładającym się na otępienie lub występować

jako jego objaw wczesny. Wykluczenie depresji w przypadku otępienia przebiegającego klinicznie jak depresja, daje szansę skutecznego leczenia. W każdym przypadku wątpliwości diagnostycznych należy skorzystać z konsultacji specjalistycznej (Haynie D i wsp., 2001; O'Connor i wsp., 1990). Elementy różnicowania tych stanów chorobowych przedstawia tabela 6.

Rozpoznanie zaburzenia otępiennego wymaga także różnicowania z tzw. geriatrycznym zespołem otępiennym, czyli nadmiernym działaniem leków na OUN, takie działania wykazują neuroleptyki i benzodiazepiny (Bidzan L, 1987).

Tabela 4. Badania dodatkowe

OB, morfologia krwi z rozmazem
Lipidogram
Próby czynnościowe wątroby, nerek
Badania hormonów tarczycy
Odczyny swoiste w kierunku kiły, HIV
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego
EKG, EEG, TK, MR

Tabela 5. Przyczyny odwracalnych zaburzeń pamięci

Zaburzenia metaboliczne

niedoczynność tarczycy
zespół Cushinga
niedoczynność i nadczynność przytarczyc
niedobór witaminy B₁, B₁₂, PP
niedożywienie
zaburzenia wodno-elektrolitowe

Zaburzenia toksyczne

zatrucie alkoholem, związkami organicznymi, metalami ciężkimi, narkotykami, lekami, otępienie dializacyjne

Otępienia w przebiegu infekcji

HIV, kiła, zapalenie mózgu

Tabela 6. Elementy różnicowania depresji i otępienia

| Objaw | Depresja | Otępienie |
|------------------------------|----------|-----------|
| Obniżony nastrój | ++++ | ++ |
| Zaburzenia snu i łaknienia | +++ | ++ |
| Myśli samobójcze | ++ | + |
| Niepokój | +++ | ++ |
| Wrogość/drażliwość | ++ | +++ |
| Chwiejność emocjonalna | + | +++ |
| Zaburzenia orientacji | ++ | ++++ |
| Upośledzenie pamięci świeżej | + | ++++ |
| Zachowania społeczne | ++ | ++++ |
| Brak współpracy z lekarzem | ++ | ++++ |

Stopień nasilenia: + niewielki, ++ średni, +++ duży, +++++ bardzo duży

Postępowanie terapeutyczne

Podstawową zasadą postępowania nefarmakologicznego jest zapewnienie choremu bezpieczeństwa przez jak najlepsze warunki życia, niezmienną środowiska i zapewnienie bodźców wynikających ze zmiany pór dnia. Można to uzyskać przez jasny pokój wyposażony w odbiornik radiowy lub telewizyjny, aby pomóc choremu w orientacji i zogniskować jego uwagę. Dodatkowo obecność znajomych, rodziny stymulują funkcje społeczne pacjenta. Opieka powinna uwzględniać odpowiednie planowanie zajęć, kontrolę przyjmowania posiłków, załatwianie potrzeb fizjologicznych, odczytywanie sygnałów niewerbalnych. Główny ciężar opieki nad pacjentem dotkniętym zespołem otępiennym spoczywa na rodzinie, badania wskazują, że blisko 80–90% chorych pozostaje pod jej opieką (Yates M i wsp., 1999). Pogarszanie się stanu, zaburzenia zachowania oraz brak krytycyzmu osoby

chorej stanowią ogromne obciążenie emocjonalne dla opiekunów, w wybranych przypadkach możliwe jest przebywanie chorych na oddziałach opieki dziennej lub w całodobowych ośrodkach.

Leki poprawiające zwłaszcza pamięć (prokognitywne), są szeroko stosowane.

Leczenie farmakologiczne w zespołach otępiennych ukierunkowane jest na zaburzenia funkcji poznawczych (postępowanie pierwotne), ale niekiedy także na inne, współistniejące zaburzenia psychiczne – nastroju, zachowania, psychotyczne (postępowanie wtórne). Decyzje o wdrożeniu farmakoterapii powinny być podejmowane przez lekarzy specjalistów lub lekarza rodzinnego z wystarczającym doświadczeniem. Lekarz rodzinny natomiast powinien kontynuować zainicjowaną farmakoterapię oraz nadzorować proces diagnostyczno-terapeutyczny.

Sposoby działania farmakoterapeutycznego w postępowaniu pierwotnym opierają się na prawdopodobnych mechanizmach patogennych związanych z zaburzeniami przekątnictwa i innych (Jeste D Lacro J, 2000). Leki dostępne na rynku polskim zawiera tabela 7.

Podsumowanie

Szacuje się, że w Polsce występuje około 400 tys. przypadków zespołów otępiennych (Gabryelewicz T, 1998). Im wcześniej rozpocznie się leczenie prokognitywne, tym wolniej będą narastać zaburzenia funkcji poznawczych. Lekarze rodzinni powinni posiadać wiedzę na temat problematyki diagnostycznej i różnicowej stanów otępiennych, aby sprawnie pełnić funkcję konsultantów w opiece nad człowiekiem starym w podstawowej opiece zdrowotnej.

Tabela 7. Leki poprawiające funkcje poznawcze

| Substancja czynna | Dawka/dobę | Mechanizm działania |
|--|-------------|--|
| Piracetam (Nootropil, Memotropil, Lucetam) | 1,2–12 g | nootropowe |
| Winpocetyna (Cavinton, Vinpocetine, Vinpoton) | 15–30 mg | wazodilacyjny wpływ na naczynia mózgowe |
| Donepezil (Aricept, Yasnal, Donepex) | 5–10 mg | inhibitor acetylocholinesterazy |
| Riwastigmina (Exelon) | 3–10 mg | inhibitor acetylocholinesterazy poprawia przepływ mózgowy |
| <i>Ginkgo biloba</i> (Ginkofar, Tanakan, Memoplant, Passibil, Tinctura Ginkgo) | | |
| Cholina (Gliatilin) | 800–1200 mg | uczestniczy w biosyntezie acetylocholin i fosfolipidów błon komórkowych neuronów |
| Deanol (Bimanol) | 75–300 mg | zwiększa syntezę acetylocholin |
| Lecytyna (Buerlecin, Lecigal, Lecitan, Lecithin) | 10–100 mg | |
| Memantyna (Axura, Ebixa) | 5–20 mg | antagonista receptora NMDA |
| Galantamina (Nivalin, Reminyl) | 10–20 mg | parasympatykomimetyk |

Piśmiennictwo

1. Gabryelewicz T. Rozpowszechnienie zespołów otępiennych w podeszłym wieku. *Psychiatr Pol* 1999; 3: 341–352.
2. Gabryelewicz T. *Epidemiologia otępień i choroby Alzheimera na świecie i w Polsce*. [w:] *Nowe perspektywy w leczeniu choroby Alzheimera*. 1998; 2–3.
3. Fleming K i wsp. Diagnosis and evaluation of dementia. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1093–1107.
4. Stanowisko Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania (i leczenia) otępień (IGERO). Wczesne rozpoznawanie i leczenie otępienia typu Alzheimera. Gdańsk: Wydawnictwo MAKmed; 1999.
5. Wallin A i wsp. Classification and Subtypes of Vascular Dementia. *Int Psychogeriatrics* 2003; 15 (Suppl. 1): 27–37.
6. O'Brien J i wsp. *Dementia*. Wyd. II. Londyn: Arnold; 2000.
7. Kłoszewska I, Rabe-Jabłońska J. Zaburzenia zachowania w zespołach otępiennych. *Rocz Psychogeriatr* 1998; 1, 1: 121–134.
8. Bidzan L. Objawy prodromalne zespołów otępiennych typu Alzheimera w świetle kilkuletnich badań prospektywnych. *Ann Acad Med Ged* 2000 XXX; suppl.1.
9. Abrams WB i wsp. *MSD Podręcznik geriatricii*. Wrocław: Urban & Partner; 1999 (I wyd. polskie pod red. K Galus, J Kocemba).
10. Petersen R i wsp. Ageing, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 65–70.
11. Callahan M i wsp. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995; 122: 422–429.
12. Smith G i wsp. Definition, course, and outcome of Mild Cognitive Impairment. *Ageing Neuropsychol Cogn* 1996; 3: 141–147.
13. Rockwood K. *Disordered levels of consciousness and acute confusional states*. [w:] Evans J i wsp. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*, 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 2000: 932–937.
14. Haynie D i wsp. Symptoms of depression in the oldest old: a longitudinal study. *J Gerontol Psychol Sci* 2001; 56: 111–118.
15. O'Connor i wsp. Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 224–227.
16. Bidzan L. Różnicowanie pomiędzy zespołem depresyjnym a otępiennym. *Psychiatr Pol* 1987; 21: 525–532.
17. Yates M i wsp. Contributors to and mediators of psychological well-being for informal caregivers. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54: 12–22.
18. Jeste D, Lacro J. Pharmacologic approaches: characteristics of an ideal drug for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr* 2000; 12 (Suppl. 1); 213–215.

Adres I Autora:

Katedra i Klinika Psychiatrii AM
Wybrzeże L. Pasteura 10
50-367 Wrocław

Depresja – etiopatogeneza, diagnostyka, leczenie

Depression – ethiopathogenesis, diagnosis, treatment

BARTOSZ GROTHUS¹, JACEK RADZIK², JERZY LESZEK²

¹ Z Katedry i Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Adam Szela, prof. AM

² Z Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Kiejna

Streszczenie **Wstęp.** Depresja jest częstym i istotnym klinicznie zaburzeniem psychicznym. Szczególne problemy diagnostyczne i terapeutyczne może sprawiać depresja wieku podeszłego. **Etiopatogeneza.** Czynniki ryzyka depresji wieku podeszłego obejmują: płeć żeńską, osoby rozwiedzione lub żyjące w separacji, niski status socjoekonomiczny, słabe wsparcie społeczne, współistniejące choroby somatyczne, zaburzenia poznawcze oraz niekorzystne wydarzenia życiowe. **Rozpoznawanie i obraz kliniczny.** Depresja wieku podeszłego może różnić się objawami od depresji w populacji ogólnej. U osób starszych rzadziej występuje obniżenie nastroju, a częściej drażliwość, uporczywe skargi somatyczne, zamartwianie się i inne. Obraz depresji może być zaciemniany przez współistniejące choroby somatyczne oraz demencję. **Leczenie.** Leczenie osób starszych może być problemem z powodu zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki. W leczeniu depresji wieku podeszłego skuteczne są praktycznie te same leki, co w zwykłej depresji. Głównym kryterium doboru jest profil działań niepożądanych. Najkorzystniejsze pod tym względem są selektywne inhibitory wychwytu serotoniny. Terapia nefarmakologiczna obejmuje psychoterapię i elektrowstrząsy. **Podsumowanie.** Prawidłowe rozpoznanie i odpowiednie leczenie depresji wieku podeszłego jest kluczowe dla jej dalszego rokowania.

Słowa kluczowe: depresja, osoby w wieku podeszłym, rozpoznawanie, leczenie.

Summary **Background.** Depression is common and important mental illness. Especially late life depression is difficult to diagnose and treatment. **Etiopathogenesis.** Factors associated with late-life depression include: divorced or separated marital status, low socioeconomic status, poor social support, comorbid medical illness, cognitive impairment and adverse life events. **Diagnosis and clinical picture.** Late life depression symptoms may differ from symptoms of depression in general population. Older patients less likely report depressed mood as irritability, somatic complaints, worrying and others. Because of comorbid physical illnesses and cognitive impairment depression in late life could be underdiagnosed. **Treatment.** Pharmacologic treatment of depression is particularly challenging because of changed pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly patients. All antidepressive drugs are efficacious in late life depression. The major factor determining selection of the drug is its adverse effects profile. First line agents for the treatment of late-life depression are selective serotonin reuptake inhibitors. Other effective treatment include psychotherapy and electroconvulsive therapy. **Conclusion.** Proper diagnosis and treatment of late-life depression is crucial to its prognosis.

Key words: depression, aged, diagnosis, treatment.

Wstęp

Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych wynosi od kilku do kilkunastu procent w zależności od metody badawczej i badanej populacji. Dane z USA wskazują, że prawie 20% tamtejszej populacji dorosłych będzie miało przynajmniej jeden epizod zaburzeń nastroju w ciągu życia, a 8%

zachoruje na dużą depresję. Chorobowość u osób w wieku podeszłym jest jeszcze większa [1].

Depresja jest istotnym problemem klinicznym między innymi dlatego, że wiąże się z ryzykiem śmierci lub inwalidztwa. Dane z USA wykazują, że samobójstwa popełnia 15% chorych na dużą depresję, a 66% wszystkich samobójstw jest popełnianych przez osoby cierpiące na tę chorobę

[2]. Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem śmierci czy inwalidztwa nie tylko bezpośrednio, ale także z powodu częstszego występowania w jej przebiegu chorób układu krążenia [3]. Istotne są również nie zawsze mierzalne społeczne koszty depresji, obejmujące między innymi: zmniejszoną produktywność chorych na depresję, negatywny wpływ na funkcjonowanie rodzin, zwiększone ryzyko spowodowania wypadków czy ryzyko uzależnienia od alkoholu oraz innych substancji. Depresja jest szczególnie znaczącym problemem u ludzi w wieku podeszłym, powoduje bowiem wielkie cierpienia, istotnie wpływa na funkcjonowanie społeczne i znacznie pogarsza jakość życia. Depresja wieku podeszłego stanowi również skomplikowaną kwestię diagnostyczną i terapeutyczną.

W większości społeczeństw krajów rozwiniętych odsetek osób powyżej 65 roku życia stale zwiększa się zarówno wskutek wydłużenia czasu życia (postęp medycyny), jak i często ujemnego przyrostu naturalnego. W USA w 1998 r. osoby w wieku podeszłym obejmowały około 15% społeczeństwa [4]. Dane Narodowego Spisu Powszechnego z 2002 r. w Polsce wskazują, że również nasze społeczeństwo starzeje się coraz bardziej – osoby powyżej 65 roku życia stanowią 12,7% populacji Polaków. W związku z tym, w ostatnich latach szczególnie rośnie zainteresowanie zagadnieniami psychogeriatric. Według danych z USA, odsetek osób wieku powyżej 65 roku życia, u których stwierdzono dużą depresję, wynosi około 2%, a odsetek osób cierpiących na różne formy zaburzeń nastroju, niespełniających kryteriów dużej depresji, waha się pomiędzy 15 a 30% [5]. Z badań przeprowadzonych w dużym mieście w USA wynika, że 11,5% osób starszych odwiedzających lekarza podstawowej opieki spełniało kryteria dużej depresji. Istnieją dowody na to, że osoby starsze rzadziej niż młode uzyskują specjalistyczną pomoc psychiatryczną [6]. Pomimo rosnącej w ostatnich czasach publicznej świadomości dotyczącej zaburzeń depresyjnych oraz szeregu skutecznych leków przeciwdepresyjnych depresja u osób starszych często jest bowiem niediagnozowana i nieleczona. U takich pacjentów znacząco rośnie koszt opieki zdrowotnej obejmującej dodatkowe wizyty i konsultacje lekarskie oraz nie zawsze konieczne badania laboratoryjne i pobyty w szpitalu [7]. W porównaniu z osobami młodszymi starsze osoby cierpiące na depresję częściej popełniają samobójstwa [8]. Konsekwencje nierozpoznananej i nieleczonej depresji u osób starszych skutkują podwyższoną śmiertelnością nie tylko z powodu samobójstw, ale także współistniejących chorób somatycznych [9], m.in. wskutek zmniejszenia motywacji do przyjmowania leków.

Większość osób starszych z depresją szuka pomocy raczej u lekarza pierwszego kontaktu niż

u psychiatry. Z tego powodu ważne jest, aby wszyscy lekarze posiadali przynajmniej podstawowe umiejętności w rozpoznawaniu i leczeniu depresji u osób starszych [10]. Depresja u osób w wieku podeszłym może być bowiem trudna do rozpoznania z powodu licznych różnic w odniesieniu do depresji występującej w populacji ludzi młodych. Przy diagnozowaniu depresji u osób starszych trudność sprawiać może przede wszystkim rzadsze występowanie wśród objawów obniżenia nastroju oraz częste współwystępowanie wielu chorób somatycznych czy zaburzeń funkcji poznawczych mogących wpływać na objawy behawioralne.

Etiopatogeneza

Czynniki ryzyka depresji wieku podeszłego obejmują: płeć żeńską, osoby rozwiedzione lub żyjące w separacji, niski status socjoekonomiczny, słabe wsparcie społeczne, współistniejące choroby somatyczne, zaburzenia poznawcze oraz niekorzystne wydarzenia życiowe [11]. U osób starszych częściej niż u młodych depresja ma podłoże reaktywne. Takie zdarzenia związane ze starzeniem się, jak utrata pracy i aktywności zawodowej, pogorszenie zdrowia, spadek atrakcyjności, śmierć przyjaciół czy partnera mogą być mechanizmem wyzwalającym wystąpienie depresji. Ważne jest przy tym, żeby tego rodzaju depresję wynikającą z niekorzystnych zwrotów życiowych traktować równie poważnie, jak depresję endogenną, zwłaszcza że depresja reaktywna może poprzedzać wystąpienie poważnych zaburzeń nastroju. Wykazano, że 21% wdów i wdowców spełniało kryteria dużej depresji 2 miesiące po śmierci małżonka, a 7% rok później [12]. U osób, które po utracie bliskiej osoby wykazywały objawy dużej depresji, stwierdzono znaczący wzrost chorobowości i śmiertelności z przyczyn somatycznych. W badaniach wykazano również skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów wykazujących objawy depresji po stracie bliskiej osoby [13]. Dlatego bardzo ważne jest, żeby nie zbywać osób starszych z obniżonym nastrojem stwierdzeniami typu: „Oczywiście, że jest pan w depresji. Któż nie miałby depresji po takich przeżyciach?”.

Rozpoznawanie i obraz kliniczny

Depresja u ludzi starszych może różnić się swoim obrazem od objawów depresji występujących u ludzi młodych. Kryteria ICD-10 nie zawierają jednak odrębnych zasad dotyczących rozpoznawania depresji u osób w wieku podeszłym. W tabeli 1 ujęto kryteria rozpoznawania epizodu

depresji oraz możliwe objawy depresji częściej występujące u osób starszych. Główny problem w diagnostyce tego schorzenia może stanowić fakt, że osoby starsze z depresją mogą rzadziej ujawniać smutek, uczucie przygnębienia czy wypowiadać myśli samobójcze, częściej natomiast występuje u nich drażliwość, lęk lub zmiany w funkcjonowaniu społecznym [14]. W związku z powyższym nadmierne przywiązywanie wagi do rozpoznania obniżonego nastroju jako podstawowego kryterium może prowadzić do przeoczenia istniejącej u pacjenta depresji [15]. Kolejnym powodem częstego niedodiagnozowania depresji jest fakt, że starsi pacjenci (a także ich lekarze) często wiążą dolegliwości depresyjne ze „zwykłym starzeniem”, problemami życiowymi, chorobami somatycznymi czy demencją [16]. Będąc częstym objawem depresji w tym wieku skargi somatyczne mogą z kolei skłaniać lekarza do ciągłego poszukiwania somatycznych przyczyn dolegliwości, a po dłuższym czasie budzić niechęć do „starego hipochondryka”. Starsze osoby mogą również nie posiadać wiedzy na temat depresji lub bać się stygmatu chorego psychicznie [17].

W warunkach podstawowej opieki zdrowotnej przydatna w rozpoznawaniu depresji wieku podeszłego może być Geriatryczna Skala Oceny Depresji (Geriatric Depression Scale – GDS) (tab. 2), której wypełnienie zajmuje od kilku do kilku-

nastu minut, a pozwala ona wytypować osoby, u których u podłoża dolegliwości leży depresja. Jest to najczęściej stosowana skala w ocenie depresji wieku podeszłego. Cechuje ją wysoka swoistość i specyficzność.

Rozpoznawanie depresji u osób w wieku podeszłym może nastęrczać trudności również z powodu współistniejących u nich często chorób somatycznych czy zaburzeń poznawczych.

Współistniejące choroby somatyczne

Depresja u osób starszych często występuje wraz z chorobami somatycznymi, przy czym czasem depresja poprzedza wystąpienie choroby, a w innych przypadkach zdaje się być ich konsekwencją (tab. 3). Przykładem schorzeń często współistniejących z depresją są choroby układu krążenia i nowotworowe oraz neurologiczne (udar, choroba Parkinsona, urazy głowy, ośpienie, stwardnienie rozsiane), endokrynologiczne (choroba Cushinga, cukrzyca), przewlekłe choroby płuc, zespół bezdechu sennego czy choroby reumatyczne [18]. Depresja może być nie tylko przyczyną lub konsekwencją chorób somatycznych – w licznych badaniach wykazano, że współistniejąca depresja znacząco pogarsza ro-

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania depresji według ICD-10 oraz możliwe objawy występujące często w depresji u osób starszych

| Kryteria depresji wg ICD-10 | Objawy występujące często u osób starszych |
|--|--|
| <p>Kryteria ogólne Epizod depresyjny trwa przez co najmniej 2 tygodnie, dotąd nie występowały objawy hipomaniakalne lub maniakalne oraz wykluczono zaburzenia organiczne i używanie substancji psychoaktywnych</p> <p>Kryteria A utrzymujący się przez większość dnia obniżony nastrój anhedonia spadek aktywności, męczliwość</p> <p>Kryteria B spadek zaufania lub szacunku do siebie nieracjonalne wyrzuty sumienia nawracające myśli o śmierci i samobójstwie trudności z koncentracją zahamowanie lub pobudzenie psychoruchowe zaburzenia snu zmiany apetytu (zwykle utrata)</p> | <p>drażliwość zmniejszona zdolność rozwiązywania problemów pobudzenie łękliwość, zamartwianie się skargi somatyczne zaburzenia poznawcze nieprzywiązywanie wagi do higieny osobistej kłótnie małżeńskie nadużywanie alkoholu, leków uspokajających izolacja społeczna nadmierne poczucie winy paranoja obsesje i kompulsje</p> |
| <p>Jeśli zaburzenie depresyjne spełnia kryteria ogólne, to w zależności od objawów rozróżniamy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epizod łagodny – co najmniej 2 kryteria A, 1 lub 2 kryteria B – w sumie co najmniej 4; • epizod umiarkowany – co najmniej 2 kryteria A, 3 lub 4 kryteria B – w sumie co najmniej 6; • epizod ciężki – co najmniej 2 kryteria A, co najmniej 5 kryteriów B – w sumie co najmniej 8. | |

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób Psychiczych i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 1998.

Tabela 2. Geriatryczna Skala Oceny Depresji (GDS)

| Po jednym punkcie przyznaje się za odpowiedzi na pytania: | | |
|---|---|---|
| 1. Myśląc o całym swoim życiu, czy jest Pan(i) z niego zadowolony(a)? | T | N |
| 2. Czy zmniejszyła się liczba Pana(i) aktywności i zainteresowań? | T | |
| 3. Czy ma Pan(i) uczucie, że życie jest puste? | T | |
| 4. Czy często czuje się Pan(i) znudzony(a)? | T | |
| 5. Czy myśli Pan(i) z nadzieją o przyszłości? | | N |
| 6. Czy miewa Pan(i) natrętne myśli, których nie może się Pan(i) pozbyć? | T | |
| 7. Czy jest Pan(i) w dobrym nastroju przez większość czasu? | T | |
| 8. Czy obawia się Pan(i), że może się zdarzyć Panu(i) coś złego? | T | |
| 9. Czy przez większość czasu czuje się Pan(i) szczęśliwy(a)? | | N |
| 10. Czy często czuje się Pan(i) bezradny(a)? | T | |
| 11. Czy często jest Pan(i) niespokojny(a)? | T | |
| 12. Czy zamiast wyjść wieczorem z domu, woli Pan(i) w nim pozostać? | T | |
| 13. Czy często martwi się Pan(i) o przyszłość? | T | |
| 14. Czy czuje Pan(i), że ma więcej kłopotów z pamięcią niż inni ludzie? | T | |
| 15. Czy myśli Pan(i), że wspaniale jest żyć? | | N |
| 16. Czy często czuje się Pan(i) przygnębiony(a) i smutny(a)? | T | |
| 17. Czy obecnie czuje się Pan(i) gorszy(a) od innych ludzi? | T | |
| 18. Czy martwi się Pan(i) tym, co zdarzyło się w przeszłości? | T | |
| 19. Czy uważa Pan(i), że życie jest ciekawe? | | N |
| 20. Czy trudno jest Panu(i) realizować nowe pomysły? | T | |
| 21. Czy czuje się Pan(i) pełny(a) energii? | | N |
| 22. Czy uważa Pan(i), że sytuacja jest beznadziejna? | T | |
| 23. Czy myśli Pan(i), że ludzie są lepsi niż Pan(i)? | T | |
| 24. Czy drobne rzeczy często wyprowadzają Pana(i) z równowagi? | T | |
| 25. Czy często chce się Panu(i) płakać? | T | |
| 26. Czy ma Pan(i) kłopoty z koncentracją uwagi? | T | |
| 27. Czy rano budzi się Pan(i) w dobrym nastroju? | | N |
| 28. Czy ostatnio unika Pan(i) spotkań towarzyskich? | T | |
| 29. Czy łatwo podejmuje Pan(i) decyzje? | | N |
| 30. Czy zdolność Pana(i) myślenia jest taka sama, jak dawniej? | | N |
| TAK – 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28 | | |
| NIE – 1, 5, 9, 15, 19, 21, 27, 29, 30 | | |
| Liczba punktów: | | |
| 0–10 bez depresji, | | |
| 11–20 lekka depresja, | | |
| >21 głęboka depresja. | | |

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leier O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983; 17: 37–49.

kowania w takich chorobach, jak udar, zawał serca czy złamanie szyjki kości udowej, w porównaniu z pacjentami bez objawów depresji [9]. Kolejnym problemem w diagnostyce są choroby związane ze zmianami organicznymi w mózgu, które mogą imitować obraz depresji. W przebiegu choroby Parkinsona na przykład obserwuje się spowolnienie psychomotoryczne, ubytek energii i motywacji, pogorszenie snu i apetytu, nawet przy nieobecności objawów depresji [19].

W związku z licznymi, nie zawsze łatwymi do rozwikłania, zależnościami między objawami depresji i różnych chorób somatycznych Sable i wsp. [15] proponują, aby w przypadku wątpliwości:

- Nigdy nie przyjmować, że depresja jest zwykłym skutkiem starzenia się bądź choroby somatycznej. Pierwszym krokiem jest optymalizacja leczenia współistniejącej choroby oraz

odstawienie leków mogących być depresjogennymi (tab. 4). Jeśli objawy depresji się utrzymują, należy wprowadzić leczenie przeciwdepresyjne.

- Jeśli jest niejasne, czy objawy są spowodowane przez chorobę somatyczną czy depresję, należy szczególnie skoncentrować się w wywiadzie na takich objawach, jak drażliwość, anhedonia (niezdolność odczuwania przyjemności), niska samoocena czy odczucie beznadziejności i bezwartościowości. W różnicowaniu pomoc mogą również takie objawy behawioralne, jak wycofanie społeczne, nastawienie lękowe czy pesymizm.
- Należy w miarę możliwości zebrać dokładne informacje obiektywne dotyczące historii choroby pacjenta od rodziny, pracowników społecznych i z dokumentacji medycznej, dotyczące

Tabela 3. Współwystępowanie dużej depresji i schorzeń somatycznych

| Schorzenie | Częstość współwystępowania dużej depresji |
|--------------------|---|
| Udar | 22–50% |
| Nowotwór | 18–39% |
| Zawał serca | 15–19% |
| RZS | 13% |
| Choroba Parkinsona | 10–37% |
| Cukrzyca | 5–11% |

Stoudemire A, Fogel BS. *Psychiatric care of the medical patient*. Nowy Jork: Oxford University Press, 1993; 53–69.

zwłaszcza pojawienia się i czasu trwania utraty aktywności życiowej, wycofania społecznego, drażliwości oraz skarg somatycznych.

Zaburzenia poznawcze

Pseudodemencja jest terminem używanym niekiedy dla określenia zaburzeń poznawczych wynikających z depresji i przemijających po jej wyleczeniu. Niektóre objawy depresji i zaburzeń demencyjnych mogą bowiem być podobne i obejmować: spowolnienie toku myślenia, osłabienie pamięci, poczucie osłabienia intelektu. Bywa to przyczyną wielu pomyłek diagnostycznych i prowadzi czasem do rozpoznawania u starszych osób z depresją różnego rodzaju chorób neurodegeneracyjnych, przede wszystkim choroby Alzheimer [20]. Jednocześnie pacjenci z chorobą Alzheimer mogą wykazywać takie cechy depresji, jak zmniejszenie aktywności psychoruchowej, pogorszenie koncentracji i pamięci, bezsenność, wycofanie społeczne, agitacja lub

spowolnienie psychoruchowe. Należy też pamiętać, że w przebiegu choroby Alzheimer depresja rozwija się u 17–31% chorych [21]. Tak więc zawsze rozpoznając u osób starszych zaburzenia otępienne, należy mieć na uwadze możliwość współwystępowania depresji. Rozróżnienie pomiędzy zaburzeniem depresyjnym a objawami wczesnej demencji może być kluczowe dla rokowania, ponieważ leczenie depresji współistniejącej z otępieniem jest korzystne klinicznie, a nieleczona depresja w takim przypadku wpływa niekorzystnie na przebieg procesu otępiennego, prowadzi do znaczącego pogorszenia funkcjonowania, obciążenia opiekunów i wzrostu śmiertelności [22].

Podczas badania pacjentów starszych, u których nie ma pewności, czy dolegliwości subiektywne wynikają z depresji czy zaburzeń poznawczych, należy:

- Zebrać dokładny wywiad dotyczący pojawienia się i dynamiki objawów, bowiem istnieją liczne różnice mogące wskazywać na depresję bądź zaburzenia otępienne jako przyczynę zaburzeń poznawczych (tab. 5).
- Przebadać pacjenta zarówno przy użyciu skali Mini-Mental (MMSE), jak i Geriatrycznej Skali Oceny Depresji (GDS). Oprócz uzyskanych wyników różnicujących te dwa zaburzenia należy obserwować pacjentów podczas wypełniania skal. Pacjenci z depresją częściej będą unikali dawania odpowiedzi, mówiąc od razu „nie wiem”, „nie potrafię”, zaś pacjenci z otępieniem będą raczej współpracować chętnie nawet pomimo niepowodzeń w wypełnianiu zadań.
- W miarę możliwości zebrać wywiad obiektywny od opiekunów pacjenta.
- Wykluczyć wtórne przyczyny otępienia przez dokładne badanie fizykalne, wykonanie ba-

Tabela 4. Leki, których stosowanie może spowodować wystąpienie depresji

| | |
|---|---|
| <p>Leki hipotensyjne rezerpina, α-metylodopa, klonidyna β-adrenolityki, guanetydyna, hydralazyna</p> <p>Neuroleptyki haloperidol, chlorpromazyna, flufenazyna</p> <p>Substancje cholinolityczne fizostygmina, prekursorzy acetylocholinoi, związki fosfoorganiczne</p> <p>Steroidy nadnerczowe, ACTH</p> <p>Hormonalne środki antykoncepcyjne estrogeny + gestageny</p> <p>Antagoniści kanału wapniowego werapamil, nifedypina</p> <p>Leki dopaminergiczne L-dopa, amantadyna, bromokryptyna, pirybedil</p> | <p>Leki przeciwserotoninericzne metysergid</p> <p>Środki hamujące syntezę katecholamin disulfiram</p> <p>Leki o wpływie gabaergicznym walproinian, benzodiazepiny</p> <p>Leki przeciwhistaminowe cymetydyna</p> <p>Środki o działaniu noradrenergicznym amfetamina i jej pochodne</p> <p>Leki wpływające na receptor opioidowy naltrekson, buprenorfina</p> <p>Leki przeciwgruźlicze cyklooseryna, etionamid, izoniazyd</p> <p>Leki przeciwnowotworowe winkrystyna, winblastyna</p> |
|---|---|

Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. *Psychiatria*. Wrocław: Urban & Partner 2002: 354 (zmodyfikowano).

Tabela 5. Różnice między objawami depresji i otępienia w wieku podeszłym

| Depresja | Otępienie |
|--|--|
| <p>pojawia się cyklicznie brak zmian w badaniach obrazowych OUN typowe zaburzenia snu obniżenie nastroju anhedonia samopoczucie gorsze rano silne poczucie choroby negatywna samoocena lęk endogeny, niepokój objawy wegetatywne</p> | <p>powolny i postępujący początek zmiany w badaniach obrazowych OUN brak zaburzeń snu chwiejność nastroju drażliwość samopoczucie gorsze wieczorem obniżenie krytycyzmu dobra samoocena brak lęku brak objawów wegetatywnych</p> |

Roose SR, Devanand DP. *The interface between dementia and depression*. Martin Dunitz; 1999.

dań podstawowych, łącznie z badaniem funkcji wątroby, nerek, poziomem glukozy i elektrolitów, w miarę możliwości poszerzone o badanie poziomów hormonów tarczycy, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego oraz badania serologiczne w kierunku kiły i HIV. W przypadku pacjentów z przebytymi udarami, nowotworami czy urazami głowy wskazane jest wykonanie badań obrazowych.

- Nawet jeśli istnieją ewidentne objawy depresji lub otępienia, należy rozważyć współwystępowanie obu tych zaburzeń.
- Jeśli pomimo szczegółowej diagnostyki rozpoznanie pozostaje niejasne, wskazana może być próba leczenia lekami przeciwdepresyjnymi lub konsultacja specjalistyczna.

Leczenie

Skuteczna terapia farmakologiczna depresji u ludzi starszych może stanowić wyzwanie z wielu powodów. Związane z wiekiem zmiany wpływające na farmakokinetykę przyjmowanych leków obejmują między innymi zmniejszenie się masy ciała, co przy zwiększającym się względnym odsetku tkanki tłuszczowej prowadzi do wzrostu objętości dystrybucji i wydłużenia okresu półtrwania leków rozpuszczalnych w tłuszczach [23]. Znaczącą rolę odgrywa też stopniowe pogarszanie funkcji wątroby i nerek, co prowadzi do zmniejszenia klirensu wielu leków. U osób starszych leki psychotropowe wywierają też często silniejsze działanie zarówno na ośrodkowy układ nerwowy (np. zwiększona podatność na działanie sedatywne), jak i obwodowo (hipotensja ortostatyczna, efekty cholinolityczne i in.). Kolejnym problemem są interakcje z lekami przyjmowanymi ze względu na liczne dolegliwości somatyczne. Istotny, a często niedoceniany jest fakt, że osoby starsze w związku ze stopniowym pogarszaniem się funkcji poznawczych mogą mieć problemy ze sto-

sowaniem się do wskazówek lekarza dotyczących przyjmowania leków.

Lecząc osobę starszą lekami przeciwdepresyjnymi, należy więc pamiętać, że:

- Początkowa dawka leku powinna być niższa niż u osoby młodej. Dawkę leku należy podnosić powoli („start low, go slow”), sprawdzając tolerancję leku i efekt kliniczny, ale także zwracając uwagę na ewentualne pogarszanie się stanu psychicznego czy wystąpienie myśli samobójczych.
- Efekt przeciwdepresyjny leczenia u osób starszych zwykle występuje później – około 8–12 tygodnia leczenia.
- Odsetek osób w wieku podeszłym przerywających terapię waha się między 40 a 75% [24].

Skuteczna terapia lekami przeciwdepresyjnymi u osób w wieku podeszłym wymaga nie tylko dużej wiedzy, ale także umiejętności aktywnego zaangażowania pacjenta, a czasami i jego rodziny w proces leczenia – pacjent musi być powiadomiony o istocie choroby, zasadach terapii, przyjmowanych lekach i ich możliwych działaniach niepożądanych.

Pomimo stosunkowo niewielkiej liczby dużych badań klinicznych, obejmujących osoby powyżej 65 roku życia chorujące na depresję, wydaje się, że praktycznie wszystkie leki przeciwdepresyjne są skuteczne klinicznie w tej grupie wiekowej [4].

Poszczególne grupy leków preferowane są ze względu na:

- profil działań niepożądanych – np. brak działania kardiotoksycznego, cholinolitycznego. Bardzo ważne jest, czy lek powoduje hipotensję ortostatyczną, która u osób starszych może prowadzić do urazów wskutek upadków,
- bardziej wygodne dawkowanie – raz na dobę (lepszą współpracę z pacjentem),
- brak wpływu na funkcje poznawcze – szczególnie istotny u osób starszych,

- korzystny profil działania klinicznego – np. dodatkowe działanie uspokajające, nasenne,
- cenę – zwłaszcza nowe leki mogą kosztować miesięcznie zbyt dużo, jak na możliwości finansowe osoby starszej.

Wskazówki dotyczące dawkowania znajdują się w tabeli 6, a poniżej omówione są krótko poszczególne grupy leków oraz krótko wspomniane niefarmakologiczne metody leczenia depresji, takie jak psychoterapia oraz terapia elektrowstrząsowa.

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Pomimo wysokiej skuteczności, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) nie są obecnie lekami pierwszego rzutu w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym, przede wszystkim ze względu na dużą liczbę działań niepożądanych. Obejmują one efekty antycholinergiczne, takie jak: suchość w ustach, tachykardia, zaburzenia akomodacji, trudności w oddawaniu moczu (zwłaszcza przy przerostie prostaty), zaparcia. Osoby starsze są również bardziej podatne na ośrodkowe działania cholinolityczne TLPD, co może doprowadzić nawet do zaburzeń świadomości. Niedociśnienie ortostatyczne powodowane przez tę grupę leków może prowadzić do upadków i fatalnych w skutkach złamań. TLPD zaburzają też przewodnictwo w mięśniu sercowym – są przeciwwskazane u osób chorujących na serce. Leki te mają ponadto niski indeks terapeutyczny (już trzykrotna dawka dobową może być śmiertelna), co prowadzić może do, zamierzonych bądź omyłkowych, tragicznych w skutkach przedawkowań.

Z tej grupy leków u osób starszych polecić można praktycznie jedynie dezipraminę i nortryptylinę [25], które wykazują niewielki potencjał cholinolityczny. Dodatkowo nortryptylina w mniejszym stopniu powoduje hipotensję ortostatyczną [26], a klirens obu tych leków zdaje się być niezwiązany z wiekiem [27].

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRI) stały się obecnie lekami pierwszego rzutu u osób w wieku podeszłym chorujących na depresję [28]. Powodują one niewielką liczbę działań niepożądanych, mogą być dawkowane raz na dobę, są bezpieczne przy przedawkowaniu. W licznych badaniach porównawczych wykazano ich wysoką skuteczność w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym [29]. Działania niepożądane związane ze stosowaniem SSRI występują rzadko i w większości są łagodne i przemijające. Obejmują: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, jadło-

wstręt, biegunki), bóle głowy, pobudzenie, bezsenność i zaburzenia seksualne.

Inne leki przeciwdepresyjne

Wenlafaksyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty serotoniny i noradrenaliny. W badaniach klinicznych wykazano dobrą skuteczność i tolerancję tego leku u osób starszych [30]. Najczęstsze działania niepożądane były rzadkie i obejmowały nudności, senność, suchość w ustach, zawroty głowy. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia dawkami powyżej 225 mg na dobę jest wzrost ciśnienia skurczowego, dlatego w trakcie terapii tym lekiem wskazane jest monitorowanie ciśnienia krwi [31].

Trazodon jest słabym inhibitorem wychwyty serotoniny oraz antagonistą receptorów 5-HT_{1C}, 5-HT₂ i agonistą autoreceptorów 5-HT_{1A} oraz blokuje silnie postsynaptyczne receptory α_1 i słabo presynaptyczne receptory α_2 [32]. Skuteczność trazodonu w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym została stwierdzona w badaniach porównawczych z fluoksetyną, imipraminą, mianseryną oraz amitryptyliną [33]. Trazodon może być lekiem przydatnym w leczeniu depresji wieku podeszłego ze względu na jego profil kliniczny z zaznaczonym działaniem uspokajającym i nasennym. Ma on także niewielki wpływ na sferę poznawczą. Działania niepożądane w trakcie terapii trazodonom są zwykle łagodne; obejmują senność, bóle głowy, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz hipotensję ortostatyczną [34]. Najpoważniejszym, choć rzadkim (1/6000 przypadków) działaniem niepożądanym jest występujący wskutek blokady receptorów α priapizm, wymagający konsultacji urologicznej [35].

Moklobemid działa przez odwracalne i selektywne hamowanie aktywności monoaminooksydazy typu A. W porównaniu z innymi grupami leków wywołuje mniej działań ubocznych – wywiera niewielkie działanie na układ krążenia, nie ma działania antycholinergicznego ani sedatywnego, nie powoduje przyrostu masy ciała. Przedawkowanie moklobemidu nie jest obciążone dużym ryzykiem. Objawy niepożądane obejmują głównie nudności, zawroty głowy, nasilenie lęku, zaburzenia snu [36]. U osób starszych moklobemid powoduje również znamienne częściej niż u młodszych ból głowy [37].

Mianseryna działa przez blokadę presynaptycznych receptorów α_2 , co powoduje nasilenie transmisji noradrenergicznej, a także serotoniner-gicznej. Wykazuje niewielkie działanie cholinolityczne i praktycznie brak działania kardiotoxycznego [38], co może być przydatne u pacjentów w wieku podeszłym. Może jednak powodować sedację i wzrost liczby upadków, co

Tabela 6. Leki przeciwdepresyjne stosowane u osób w wieku podeszłym

| Lek | Dawkowanie (mg) | t _{1/2} (godz.) | Zalety | Wady |
|--|---|------------------------------------|---|---|
| TLPD Dezypiramina Petylyl | początkowo 10 docelowo 20–100 | 12–24 | najmniej sedujący TLPD, mały potencjał antycholinergiczny | ↓ tolerancji; ryzyko kardiotoksyczności; wąski indeks terapeutyczny; |
| SSRI | | | SSRI jako grupa leków: tolerancja, bezpieczeństwo przy przedawkowaniu, dawkowanie raz na dobę | SSRI jako grupa leków: działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, dysfunkcje seksualne, pobudzenie lub bezsensowność, zespół odsta- wienny, ryzyko zespołu serotonergicznego (rzadko) |
| Citalopram Cital, Cipramil | początkowo 10 docelowo 10–40 | 33–37 | mało interakcji z innymi lekami | patrz działania SSRI (wyżej) |
| Fluoksetyna Fluoxetin, Bioxetin, Seronil, Prozac | początkowo 5–10 docelowo 10–60 | 48–96 (metabolity do 15 dni) | minimalne symptomy odstawienne, aktywizująca | długo utrzymujące się efekty uboczne i interakcje z lekami |
| Paroksetyna Seroxat | początkowo 5–10 docelowo 10–50 | 24 | bezpieczny w chorobach serca | patrz działania SSRI (wyżej) |
| Sertralina Zoloft, Asentra | początkowo 25 docelowo 25–150 | 24–36 | nie jest ani aktywizujący, ani sedujący | patrz działania SSRI (wyżej) |
| Fluwoksamina Fevarin | początkowo 50 docelowo 100–200 | 15–22 | wyraźny wpływ uspokajający | hamuje metabolizm wielu leków |
| Wenlafaksyna Efectin, Efectin ER | początkowo 12,5–37,5 docelowo 37,5–225 | 4–10 | dostępna postać ER o przedłużonym działaniu (wygodne dawkowanie, mniej efektów ubocznych); siła działania TLPD przy bezpieczeństwie SSRI, bezpieczeństwo przy przedawkowaniu | zależny od dawki wzrost RR skurczowego, ryzyko zespołu serotonergicznego; może powodować dysfunkcje seksualne |
| Trazodon Trittico CR | początkowo 25–50 docelowo 50–600 | 12 | ↑ fazy REM snu; właści- wości przeciwłękowe, uspokajające; bezpieczny; nie powoduje dysfunkcji seksualnych | zawroty głowy, sedacja, priapizm (1/6000 przy- padków) |
| Moklobemid Aurorix, Mobemid | początkowo 300 docelowo 300–600 | 4 | mało działań ubocznych | może powodować bóle głowy |
| Mianseryna Lerivon, Norserin, Miansmerck | początkowo 10 docelowo 30–60 | 12–30 | niewielkie działanie cholinolityczne, działanie uspokajające | nadmierna sedacja; może indukować hipomanię; skaza krwotoczna (rzadko) |
| Mirtazapina Remeron | początkowo 7,5 docelowo 15–45 | 20–40 | bezpieczny w przedawko- waniu; mało interakcji; mało działań niepożąda- nych; powoduje ↑ apetytu, wpływ uspokajający | nadmierna sedacja; wzrost masy ciała, zawroty głowy, objawy cholinolityczne; rzadkie przypadki neutro- penii |
| Reboksetyna Edronax | początkowo 4 docelowo 4–8 | 13 | skuteczny w ciężkich przypadkach; dość dobrze tolerowany | niewielka ilość badań u starszych pacjentów; może powodować tachy- kardię i ortostatyczne spadki ciśnienia |

TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Sable JA, Dunn LB, Zisook S. Late-life depression. How to identify its symptoms and provide effective treatment. *Geriatrics* 2002; 57: 18–19, 22–23, 26 (zmodyfikowano).

jest niekorzystne [39]. Inne działania niepożądane obejmują spadek ciśnienia krwi, indukcję hipomanii oraz rzadko skazy krwotoczne.

Mirtazapina działa przez blokadę receptorów 5-HT₂ i 5-HT₃ oraz receptorów presynaptycznych α_2 , co skutkuje wzmożoną transmisją serotonergiczną i noradrenergiczną w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniach klinicznych wykazano dobrą skuteczność tego leku u osób starszych w porównaniu z amitryptyliną [40], przy niewielkiej ilości działań niepożądanych obejmujących głównie wzrost masy ciała, hipotensję ortostatyczną i senność.

Reboksetyna jest lekiem wprowadzonym niedawno na polski rynek. Jest ona selektywnym inhibitorem wychwytu noradrenaliny. W badaniach klinicznych wykazano porównywalną skuteczność tego leku u osób w wieku podeszłym, w porównaniu z imipraminą [41]. Lek ten jest również dobrze tolerowany u osób starszych [42], chociaż ma pewien potencjał cholinolityczny. Należy uważać również ze stosowaniem go u osób chorujących na serce, gdyż może powodować epizody tachykardii oraz prowadzić do niedociśnienia ortostatycznego.

Psychoterapia

W przypadku depresji łagodnych i średnio nasilonych psychoterapia może wykazywać podobną skuteczność, jak leki przeciwdepresyjne. Może być stosowana samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii lekami. Spośród różnych rodzajów terapii najbardziej przydatne w leczeniu depresji są terapia poznawczo-behawioralna oraz terapia interpersonalna [43]. Psychoterapia powinna być prowadzona przez wyszkolonego terapeutę indywidualnie bądź w grupach. Pozytywne efekty tej formy leczenia depresji można zaobserwować zwykle w 8–16 tygodniu od rozpoczęcia terapii. U osób w wieku podeszłym psychoterapia może być szczególnie przydatna w przypadku złej tolerancji leczenia farmakologicznego, a także u pacjentów, których dotknęły ciężkie wydarzenia życiowe, mających duże trudności interpersonalne oraz nieposiadających odpowiedniego wsparcia ze strony bliskich [44].

Elektrowstrząsy

Terapia elektrowstrząsami (EW) jest zarezerwowana raczej dla pacjentów nie reagujących

poprawą na próby leczenia farmakologicznego, źle tolerujących leki lub cierpiących na depresję psychotyczną niewrażliwą na łączne leczenie z lekami przeciwpsychotycznymi. Istnieją badania, które wykazują, że terapia EW jest skuteczna i bezpieczna w przypadku odpornej na leczenie depresji również u osób w wieku podeszłym [45]. Chociaż terapia elektrowstrząsowa jest skuteczniejsza w przypadku ciężkiej depresji niż leczenie farmakologiczne, jest jednak terapią droższą, bardziej skomplikowaną i wymagającą hospitalizacji pacjenta w początkowym okresie leczenia. Działania niepożądane obejmują głównie przemijające zaburzenia pamięci (co może być niewskazane u chorych z demencją). Ponadto EW powodować mogą przemijający wzrost ciśnienia krwi i akcji serca.

Podsumowanie

Depresja u osób w wieku podeszłym stanowi narastający problem w związku z ciągłym zwiększaniem się w populacji odsetka osób powyżej 65 roku życia. Duże trudności nastroczać może zarówno rozpoznawanie jej objawów, jak i skuteczne leczenie. Współistnienie chorób somatycznych czy otępiennych oraz możliwy odmienny obraz kliniczny w porównaniu z osobami młodszymi mogą utrudniać prawidłowe rozpoznanie zaburzeń nastroju i opóźnić włączenie prawidłowego leczenia. Farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne powinno brać pod uwagę zmiany w procesach dystrybucji i metabolizmu u osób starszych, a także ich odmienną wrażliwość na niektóre leki. Główną zasadą leczenia depresji u osób starszych pozostaje stopniowe wprowadzanie leku, przy ciągłym monitorowaniu jego tolerancji. Przy doborze leków należy kierować się głównie profilem działań niepożądanych, które mogą być niekorzystne u danego chorego. Podstawową grupą leków pozostają selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, które są najlepiej przebadane i dobrze tolerowane przez osoby starsze. Z ostatnich badań wynika, że prawidłowo leczona depresja wieku podeszłego charakteryzuje się dość dobrym rokowaniem [46]. Inne skuteczne rodzaje terapii depresji obejmują psychoterapię oraz, zwłaszcza w cięższych przypadkach, zabiegi elektrowstrząsowe.

Piśmiennictwo

1. Murphy JM, Laird NM, Monson RR i wsp. A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 209–215.
2. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1925–1932.
3. Pratt LA, Ford DE, Crum RM i wsp. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123–3129.

4. Montgomery SA. Late-life depression: rationalizing pharmacological treatment options. *Gerontology* 2002; 48: 392–400.
5. Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27: 281–287.
6. Waxman HM, Carner EA. Physicians' recognition, diagnosis, and treatment of mental disorders in elderly medical patients. *Gerontologist* 1984; 24: 593–597.
7. Callahan CM, Hui SL, Nienaber NA i wsp. Longitudinal study of depression and health services use among elderly primary care patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 833–838.
8. NIH consensus conference. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992; 268: 1018–1024.
9. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ i wsp. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 889–895.
10. Sartorius N, Ustun TB, Costa e Silva JA i wsp. An international study of psychological problems in primary care. Preliminary report from the World Health Organization Collaborative Project on 'Psychological Problems in General Health Care'. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 819–824.
11. Small GW. Treatment of geriatric depression. *Depress Anxiety* 1998; 8 (Suppl. 1): 32–42.
12. Zisook S, Downs NS. Diagnosis and treatment of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 4): 80–91.
13. Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE i wsp. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 202–208.
14. Gallo JJ, Rabins PV. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *Am Fam Physician* 1999; 60: 820–826.
15. Sable JA, Dunn LB, Zisook S. Late-life depression. How to identify its symptoms and provide effective treatment. *Geriatrics* 2002; 57: 18–19, 22–23, 26.
16. Gallo JJ, Anthony JC, Muthen BO. Age differences in the symptoms of depression: a latent trait analysis. *J Gerontol* 1994; 49: P251–P264.
17. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS i wsp. Perceived stigma as a predictor of treatment discontinuation in young and older outpatients with depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 479–481.
18. Unutzer J. Diagnosis and treatment of older adults with depression in primary care. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 285–292.
19. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443–454.
20. Bidzan L. Różnicowanie pomiędzy zespołem depresyjnym a otepiennym. *Psychiatr Pol* 1987; 21: 525–532.
21. Alexopoulos GS, Abrams RC. Depression in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 327–340.
22. Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 577–587.
23. Rockwell E, Lam RW, Zisook S. Antidepressant drug studies in the elderly. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11: 215–233.
24. Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl. 1): 18–22; discussion 23.
25. Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl.): 16–22.
26. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG i wsp. Nortriptyline in depressed patients with left ventricular impairment. *JAMA* 1986; 256: 3253–3257.
27. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 141–160.
28. DasGupta K. Treatment of depression in elderly patients: recent advances. *Arch Fam Med* 1998; 7: 274–280.
29. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR i wsp. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46: 191–217.
30. Amore M, Ricci M, Zanardi R i wsp. Long-term treatment of geropsychiatric depressed patients with venlafaxine. *J Affect Disord* 1997; 46: 293–296.
31. Ellingrod VL, Perry PJ. Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 3033–3046.
32. Grotthus B, Radzik J, Leszek J. Trazodon w psychogeriatric. *Psychogeriatr Pol* 2004; 1: 51–58.
33. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 1994; 4: 331–355.
34. Spivak B, Radvan M, Meltzer M. Side effects of trazodone in a geriatric population. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 62–63.
35. Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA i wsp. Trazodone and priapism. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 244–245.
36. Rybakowski J, Rzewuska M, Członkowski A. *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy*. Bielsko-Biała: Alfa-medica Press; 2000.
37. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Potential of concentration monitoring data for a short half-life drug: analysis of pharmacokinetic variability for moclobemide. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 39–46.
38. Burgess CD, Turner P, Wadsworth J. Cardiovascular responses to mianserin hydrochloride: a comparison with tricyclic antidepressant drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5 (Suppl. 1): 21S–28S.
39. Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ i wsp. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988; 17: 365–372.

40. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J i wsp. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 184–190.
41. Katona C, Bercoff E, Chiu E i wsp. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomized trial. *J Affect Disord* 1999; 55: 203–213.
42. Andreoli V, Carbognin G, Abati A i wsp. Reboxetine in the treatment of depression in the elderly: pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 206–210.
43. Niederehe G. Psychosocial treatments with depressed older adults: a research update. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996; 4 (Suppl. 1): 66–78.
44. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS i wsp. Diagnosis and Treatment of Depression in Late Life. Consensus Statement Update. *JAMA* 1997; 278: 1186–1190.
45. Mulsant BH, Rosen J, Thornton JE i wsp. A prospective naturalistic study of electroconvulsive therapy in late-life depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 3–13.
46. Turczyński J, Bilikiewicz A. Depresja u osób w podeszłym wieku. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002; 2: 99–107.

Adres II i III Autora:
Katedra i Klinika Psychiatrii AM
Wybrzeże L. Pasteura 10
50-367 Wrocław

Ból neuropatyczny i jego leczenie

Neuropathic pain and its treatment

RYSZARD PODEMSKI, KATARZYNA MARIAŃSKA, RENATA MARTYNÓW

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Podemski

Streszczenie Autorzy przedstawili aktualne dane na temat etiopatogenezy oraz mechanizmów powstawania bólu neuropatycznego. Zwrócono uwagę na najczęstsze objawy kliniczne oraz schorzenia, w których ból neuropatyczny występuje jako objaw wiodący lub towarzyszący. Omówiono także zasady oraz aktualne kierunki leczenia chorych z bólem neuropatycznym.

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, patomechanizm, zaburzenia czucia, leczenie.

Summary The authors presented current data on the etiopathogenesis and mechanisms of neuropathic pain. They also drew attention to the most frequent clinical symptoms and illnesses in which neuropathic pain is the main or accompanying sign. Principles and current directions of treatment patients with neuropathic pain have been also discussed.

Key words: neuropathic pain, pathomechanisms, dysaesthesia, therapy.

Wstęp

Zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (IASP) [1], jest on określany jako nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne odczucie, które powstaje w odpowiedzi na bodźce uszkodzające tkanki lub zagrażające ich uszkodzeniem. W tym ujęciu jest więc naturalnym, fizjologicznym sygnałem alarmowym, informującym o uszkodzeniu organizmu lub rozwijającym się procesie chorobowym. Przytoczona definicja odnosi się przede wszystkim do **bólu ostrego**, który mobilizuje do obrony, ucieczki lub poszukiwania szybkiej pomocy lekarskiej. Odpowiedzią organizmu na zadziaływanie czynnika bólowego może być reakcja psychiczna (lęk, poczucie zagrożenia), ruchowa (np. retrakcyjne lub repulsyjne odruchy obronne, przyjęcie postawy mającej zmniejszać odczuwanie bólu, odruchowy skurcz mięśni, charakterystyczna mimika twarzy), wegetatywna (przyspieszenie tętna, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, zmiany naczynioruchowe, wzmożona potliwość) i hormonalna (uwalnianie katecholamin i innych hormonów) [2]. **Ból przewlekły** jest natomiast stanem patologicznym, którego znaczenie biologiczne często

bywa niejasne. Ma on odmienny patomechanizm od bólu ostrego i nie jest jedynie jego przetrwałą formą [3]. Obniża zdolność funkcjonowania społecznej osoby, często towarzyszy mu obniżenie nastroju lub depresja, drażliwość, niezdolność do koncentracji uwagi, problemy ze snem i pamięcią. Ból przewlekły może prowadzić do utrwalonych zmian psychicznych, zaburzeń funkcjonowania płciowego, a także do zmian troficznych i zwyrodnieniowych, wynikających z dysfunkcji układu autonomicznego [4, 5].

W warunkach fizjologicznych ból powstaje w wyniku podrażnienia receptorów bólowych (nocyceptorów), którymi są wolne zakończenia nerwów czuciowych. Nocyceptory mogą być pobudzone przez czynniki chemiczne uwalniane przy uszkodzeniu tkanek (bradykinina, prostaglandyny, serotonina, histamina) lub przez bodźce mechaniczne i termiczne. Impulsy te są przewodzone dośrodkowo (aferyntnie), głównie drogą rdzeniowo-wzgórzową, a także innymi wielosynaptycznymi drogami, przez cienkie, pozbawione mieliny, a więc wolno przewodzące włókna typu C (ból rozlany). W mniejszym stopniu bodźce bólowe są przewodzone przez szybkie włókna mielinowe typu A delta (ból ostry, kłujący, umiej-

scowiony). Zniszczenie lub przecięcie neuronów zaangażowanych w przewodzenie bólu prowadzi najczęściej do zniesienia wrażeń bólowych, chociaż mogą one także powstawać spontanicznie, bez pobudzania nocyceptorów [3, 6].

Przewodzenie i odczuwanie wrażeń bólowych jest modulowane na różnych poziomach układu nerwowego; przez neurony wstawkowe w istocie galaretowatej tylnych rogów rdzenia kręgowego (tzw. bramka dla konkurujących ze sobą bodźców aferentnych), w substancji szarej okołowodociągowej i jądrach szwu w pniu mózgu (receptory opiatowe), na poziomie wzgórze i w strukturach układu limbicznego oraz w korze mózgowej [6].

Sposób oraz intensywność odczuwania bólu zależy więc od złożonych mechanizmów neurofizjologicznych i biochemicznych, w których wyróżnić można dwa układy; nocyceptywny (pobudzający) i antynocyceptywny (modulująco-hamujący bodźce bólowe). Z pewnym uproszczeniem można powiedzieć, że wrażenia bólowe są wypadkową działania tych układów.

Biorąc pod uwagę mechanizm powstawania bólu, wyróżnia się:

- **ból receptorowy** (nocyceptywny), powstający w wyniku mechanicznego i/lub chemicznego drażnienia receptorów nerwów czuciowych (nocyceptorów) przez bodźce potencjalnie uszkodzające tkanki,
- **ból niereceptorowy** (neuropatyczny), powstający w wyniku uszkodzenia (podrażnienia) pozareceptorowej części układu nocycepcji, najczęściej na skutek ucisku lub uszkodzenia nerwów, korzeni nerwowych, splotów lub zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.

Ponadto wyróżnia się bóle psychogenne oraz bóle nieznanego pochodzenia [7].

Ból neuropatyczny

Ta szczególna postać bólu, należąca do kategorii bólu przewlekłego, jest związana z zaburzeniem czynności lub uszkodzeniem obwodowego, ośrodkowego lub autonomicznego układu nerwowego [1, 8]. W niektórych przypadkach uszkodzenie to może być minimalne lub nawet nieobecne. Ból neuropatyczny jest generowany w układzie nerwowym, może się więc utrzymywać niezależnie od etapu gojenia się uszkodzonych tkanek. Powstaje w wyniku nadmiernej aktywacji czuciowej części układu nerwowego, a objawem towarzyszącym są zwykle zaburzenia czucia (z wyjątkiem bólu o charakterze neuralgii). Ból neuropatyczny, a więc niereceptorowy, może wtórnie wywoływać ból nocyceptywny, czyli receptorowy; np. odruchowy, obronny skurcz mięśni w obrębie obszaru objętego bólem neuropatycznym,

powoduje powstanie bólu na drodze receptorowej [9].

Etiopatogeneza

Najczęstszymi przyczynami bólu neuropatycznego są [10]:

1. Bezpośrednie pobudzanie lub drażnienie neuronów wrażliwych na ból (ucisk, rozciąganie, stan zapalny): jest odczuwane w obszarze unerwianym przez dany nerw. Przykłady: rwa kulszowa, neuralgia nerwu trójdzielnego, zespół cieśni nadgarstka. Dobre rezultaty w tym przypadku może dawać operacyjne odbarczenie nerwu.
2. Spontaniczne wyładowania w uszkodzonych nerwach: mogą powstawać w miejscu uszkodzenia włókien nerwowych lub w miejscach odległych (tzw. ogniska ektopowe) na całej długości nerwu.
3. Spontaniczne wyładowania powyżej miejsca uszkodzenia: związane są z przerwaniem łańcucha neuronów aferentnych, przewodzących bodźce czuciowe z obwodu do OUN. Zjawisko to, zwane deaferentacją, odgrywa istotną rolę w powstawaniu bólów fantomowych po amputacji kończyn, w przebiegu polineuropatii cukrzycowej, półpaśca lub w następstwie urazu.
4. Nadmierna aktywacja części współczulnej układu autonomicznego: wywołuje objawy zespołu, określanego jako „ból podtrzymywany współczulnie” (sympathetically maintained pain). Może się pojawić po uszkodzeniu nerwu lub tkanek, przy czym uraz może być niewielki. Powstaje prawdopodobnie na skutek wytworzenia nieprawidłowych połączeń pomiędzy współczulnymi włóknami ośrodkowymi a somatycznymi włóknami dośrodkowymi [3, 11]. Ból jest miejscowy, ma charakter stały, z towarzyszącą allodynią lub hiperalgezą. Objawy z reguły nie są ograniczone do zakresu unerwienia pojedynczego nerwu obwodowego, a nasilenie bólu jest nieproporcjonalne do wielkości urazu. Obok częstych zaburzeń czuciowych i ruchowych występują tu objawy dysautonomii: gładka, lśniąca i wilgotna skóra o plamistym rysunku, z nieprawidłową czynnością wydzielniczą, obrzęk nacynioruchowy, zmiany troficzne, zanik mięśni, utrata owłosienia, przykurcze stawowe, osteoporoza [5]. Ból podtrzymywany współczulnie może występować jako zespół kliniczny, zwany wieloobjawowym bólem miejscowym (CRPS – Complex Regional Pain Syndrome). Wcześniejsze nazwy tego zespołu to odruchowa dystrofia współczulna wywołwana przez uraz tkanek lub dłuższe unierucho-

mienie kończyny, jednak bez uszkodzenia nerwu (obecnie CRPS – typ I) oraz kaulgalgia, która związana jest z urazowym uszkodzeniem nerwu (CRPS – typ II) [11, 12].

Patomechanizm

1. Mechanizmy ośrodkowe:

- utrata przez ośrodki rdzeniowe i wyższe piętra ośrodkowego układu nerwowego normalnych, hamujących połączeń z pierwotnymi włóknami aferentnymi,
- nadwrażliwość komórek rogów tylnych rdzenia kręgowego i wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego (ośrodkowa sensytyzacja),
- nieprawidłowe połączenia w następstwie reorganizacji ośrodkowego układu nerwowego.

2. Mechanizmy obwodowe:

- wyładowania ektopowe generowane przez uszkodzone i regenerujące się obwodowe włókna nocyceptywne; powstają w miejscu uszkodzenia nerwu lub w okolicy zwojów korzeni tylnych, czasem są wywoływane przez mikronerwiaki,
- nadmierna aktywność aferentnych włókien współczulnych, pobudzających lub powodujących uwrażliwienie nocyceptorów; tzw. ból podtrzymywany współczulnie,
- antydromowe uwalnianie z aferentnych włókien typu C neuromediatorów (np. substancji P), które powodują stan zapalny i wzrost wrażliwości nocyceptorów,
- zapalenie pnia nerwowego powoduje pobudzanie aferentnych włókien nocyceptywnych w łącznotkankowej pochewce otaczającej nerw obwodowy.

W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na rolę receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginowych) i neurokininowych NK-1 w powstawaniu i podtrzymywaniu bólu neuropatycznego. Do najważniejszych mediatorów biorących udział w przewodzeniu i modulowaniu bólu należą: substancja P – agonista receptorów neurokininowych NK-1, glutaminian – agonista receptorów NMDA, endorfiny i enkefaliny, mające powinowactwo do receptorów opiatowych w pniu mózgu, serotonina i inne substancje neuropeptydowe [13].

W bólu neuropatycznym następuje zachwianie równowagi mediatorowej pomiędzy układem pobudzającym (glutaminian) a hamującym (GABA) w układzie nocyceptywnym, z przewagą układu pobudzającego. Wykazano również, że w powstawaniu bólu neuropatycznego odgrywa rolę tlenek azotu, zwiększając uwalnianie neurotransmiterów z zakończeń presynaptycznych.

Objawy kliniczne

Ból neuropatyczny może mieć charakter:

- **stały**: piekący, parzący, tępy, kurczowy, niekiedy odczuwany jako silny ucisk,
- **napadowy**, odczuwany jako krótkotrwałe, kilkusekundowe napady bardzo silnego, ostrego bólu, określanego jako ból przeszywający, kłujący, szarpiący. Napady te pojawiają się spontanicznie lub mogą być wywołane niewielkim bodźcem, takim jak: zmiana temperatury otoczenia, powiew wiatru, dotyk itp. [7, 14].

Bólowi neuropatycznemu towarzyszą często zaburzenia czucia w obrębie zajętych dermatomów [1, 8, 14]:

- **dysestezje**: przykre wrażenia czuciowe o charakterze pieczenia, cierpięcia i mrowienia (*parestezje*), kłucia, uczucia „przebiegania prądu” lub zimna,
- **allodynia**: ból pojawia się pod wpływem bodźca, który normalnie nie jest bodźcem bolesnym (np. lekki dotyk, dmuchnięcie). Wy różnia się allodynię mechaniczną (ból pod wpływem dotyku) lub termiczną (ból pod wpływem ciepła lub zimna),
- **hiperalgezja**: nadmierna, nieproporcjonalna reakcja na bodziec bólowy o niewielkim natężeniu (tzw. przeczulica),
- **hiperpatia**: nadmierna reakcja na bodziec bólowy, zwłaszcza powtarzający się, z częstym promieniowaniem poza obszar uszkodzonego nerwu. Hiperpatia może występować z opóźnieniem i utrzymywać się po zakończeniu działania bodźca bólowego,
- **hipoalgezja** – osłabienie czucia.

Ból neuropatyczny nasila się zwykle w nocy, kiedy zmniejszeniu ulega ilość i natężenie „konkurujących” z bólem bodźców zewnętrznych (zgodnie z tzw. mechanizmem bramkowania na poziomie rogów tylnych rdzenia). Dynamika nasilenia bólu neuropatycznego wiąże się także z dobową zmiennością progu bólowego [10].

Ból neuropatyczny może stanowić główny objaw choroby, jak np. w neuralgii po półpaścu, neuralgii nerwu trójdzielnego czy w zespole CRPS lub też występuje w różnych schorzeniach jako objaw współtowarzyszący (tab. 1).

Diagnostyka

W trakcie badania fizykalnego należy zwrócić uwagę na miejsca objęte bólem, w celu poszukiwania ewentualnych zmian naczynioruchowych, troficznych lub potowydzielniczych. U każdego chorego powinno być przeprowadzone dokładne badanie neurologiczne, które może wykazać współistniejące zaburzenia czucia lub inne obja-

Tabela 1. Schorzenia, w których ból neuropatyczny występuje jako objaw wiodący lub współtowarzyszający [10, 14]

| Ból neuropatyczny obwodowy | Ból neuropatyczny ośrodkowy |
|--|---|
| zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, przepukliny jąder miażdżystych (ból korzeniowy) cukrzyca (neuropatia obwodowa, mononeuropatia, radikulopatie) choroby nowotworowe, chemioterapia przeciwnowotworowa (polineuropatia obwodowa) neuralgia nerwu trójdzielnego półpasiec (neuropatia, radikulopatie) zakażenie HIV lub AIDS (neuropatia obwodowa, mononeuropatia, radikulopatie) alkoholizm (neuropatia obwodowa, mononeuropatie) wielobjawowy ból miejscowy ostra i przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia neuropatie uciskowe (np. zespół cieśni nadgarstka) stany pourazowe, pooperacyjne: po amputacjach kończyn, po mastektomii (nerwiaki, bóle fantomowe) idiopatyczna czuciowa neuropatia neuropatie związane z niedoborami żywieniowymi i toksyczne | bóle po udarze mózgu (np. wzgórzowe – uszkodzenie bocznej części wzgórza może objawiać się pojawieniem po stronie przeciwnej tępego, palącego i kłującego bólu, z allodynią oraz zaburzeniami emocjonalnymi) [3] stwardnienie rozsiane (mielopatie, nerwoból nerwu trójdzielnego, neurogenne bóle rozsiane) choroba Parkinsona [1] mielopatia: uciskowa związana ze zwężeniem kanału kręgowego, w przebiegu zakażenia wirusem HIV, w jamistości rdzenia, naczyniowe, popromienne lub pourazowe uszkodzenie rdzenia |

wy deficytu neurologicznego. Należy dążyć, w miarę możliwości, do ustalenia przyczyny bólu. Pomocne mogą okazać się badania obrazowe (RTG, USG, TK, MR) lub specjalistyczna diagnostyka elektrofizjologiczna (badanie neurograficzne, elektromiografia).

Leczenie bólu neuropatycznego

Postępowanie lecznicze ma charakter wielokierunkowy i uwzględnia metody farmakologiczne, anestezjologiczne, chirurgiczne, fizjoterapeutyczne i psychologiczne [4, 15]. Najlepsze efekty daje połączenie leczenia przyczynowego z objawowym. Biorąc pod uwagę mechanizmy powstawania bólu, celem leczenia powinno być zmniejszenie lub wygaszanie nieprawidłowej aktywności w obrębie obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego (tab. 2).

Leczenie farmakologiczne

Na podstawie wielu badań klinicznych w leczeniu farmakologicznym bólu neuropatycznego wykazano skuteczność: leków przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, kortykosteroidów, opioidów, antagonistów receptora NMDA oraz niektórych leków o działaniu miejscowym [4, 14, 15] (tab. 3). Należy przy tym pamiętać, że efektu przeciwbólowego przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych i antydepresyjnych można oczekiwać dopiero po 7–10 dniach leczenia.

1. Leki przeciwdepresyjne:

- trójpierścieniowe (TLPD) – działają przez hamowanie wychwyty zwrotnego seroto-

Tabela 2. Podstawowe zasady i kierunki leczenia bólu neuropatycznego [27]

| Zasady |
|---|
| Zmniejszenie dopływu bodźców pobudzających z obwodu Leczenia procesów zapalnych w obrębie układu nerwowego Zmniejszenie ośrodkowej sensytyzacji (nadwrażliwości) Zmniejszenie torowania ośrodkowego Zwiększenie hamowania ośrodkowego |
| Opcje terapeutyczne |
| Leczenie farmakologiczne Stymulacja elektryczna nerwów Leczenie chirurgiczne Metody psychologiczne i inne |

niny i noradrenaliny, powodując zwiększenie ich stężenia i wzrost impulsacji w zstępującym układzie antynocyceptywnym, hamującym transmisję bólu [8, 10]. TLPD są uważane za leki pierwszego rzutu we wszystkich rodzajach bólu neuropatycznego, z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego [16]. Wykazują jednak silne działanie cholinolityczne oraz wpływają na układ bodźcoprzewodzący serca, mogą również powodować nadmierną sedację. Często wchodzi w interakcje z innymi lekami. Najlepsze rezultaty daje kojarzenie leków TLPD z karbamazepiną lub gabapentyną. Należy wprowadzać je stopniowo. Najczę-

| Tabela 3. Leki stosowane w bólu neuropatycznym | | |
|--|--|---|
| Grupa | Lek | Dawkowanie |
| Leki przeciwdepresyjne | trójpierścieniowe czteropierścieniowe SNRI | amitryptylina: 10–100 mg/dobę mianseryna: 30–90 mg/dobę wenlafaksyna: 75–150 mg/dobę |
| Blokery kanałów sodowych | karbamazepina okskarbazepina lamotrygina fenytoina meksyletyna | 200–600 mg/dobę; max: 1800 mg/dobę 25–400 mg/dobę 300–500 mg/dobę 50–200 (400) mg/dobę |
| Inne leki przeciwpadaczkowe | gabapentyna kwas walproinowy pregabalina | 600–2400 mg/dobę; max: 3600 mg/dobę 300–600 mg/dobę; max: 2 g/dobę 300–600 mg/dobę |
| Antagoniści receptora NMDA | ketamina dekstrometorfan amantadyna metadon | doustnie: 0,2 mg/kg m.c. co 4 godziny lub podskórnie 30–40 mg 3 × dziennie 2 × 200 mg (2 × 500 ml) dożylnie 1–15 mg/dobę |
| Opioidy | morfina tramadol | 5–15 mg co 4 godziny 50–100 mg 3–4 × dziennie |
| Sympatykolityki | klonidyna guanetydyna | doustnie: do 3 × 100 mg, zewnątrzoponowo neurolizy zwojów współczulnych |
| Leki działające miejscowo | lidokaina kapsaicyna | 5% żel krem |

ściej stosuje się *amitryptylinę* w dawce 10–25 mg/dobę, zwiększając w razie potrzeby stopniowo do 75–100 mg/dobę [7, 14]. Inne leki z tej grupy to *imipramina*, *doksepina*, *dezypramina*, *klomipramina*;

- czteropierścieniowe: *mianseryna* (Lerivon, Mianserin, Norserin) – działają przez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny, mają bezpieczny profil działania, dawkowanie: 30–90 mg/dobę w 2 dawkach [8];
 - leki przeciwdepresyjne o nowej strukturze: *wenlafaksyna* (Efectin) – silnie hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Badania skuteczności tego leku w bólu neuropatycznym są w trakcie. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) mają w bólu neuropatycznym mniejsze zastosowanie [16, 17].
- 2. Leki przeciwpadaczkowe:** najlepsze rezultaty uzyskuje się w bólu o charakterze napadowym. Mechanizm działania polega przede wszystkim na stabilizacji błon komórkowych neuronów przez blokadę kanałów sodowych, co hamuje ektopowe wyładowania w uszkodzonych strukturach układu nerwowego [8, 17]. Należy wprowadzać je stopniowo, rozpoczynając od dawek najmniejszych, a następnie zwiększać co 3–4 dni, aż do uzyskania dawki optymalnej (tab. 3).
- 3. Leki antyarytmiczne:** *meksyletyna* (Mexitil, Mexicord) – stabilizują błonę komórkową przez niespecyficzną blokadę kanałów sodowych.

Stosowana jest niekiedy w neuropatii cukrzycowej, w dawkach 50–200 mg/dobę [14].

4. Antagoniści receptora NMDA:

- *ketamina* – zapobiega i hamuje nadwrażliwość ośrodkową, zmniejsza stopień nasilenia allodynii, hiperalgezji i hiperpatii [7]. Często daje nasilone objawy uboczne, takie jak: senność, zaburzenia halucynogenne, depresja oddechowa (w połączeniu z opioidami), co znacznie ogranicza jej przewlekłe stosowanie [7, 8];
 - *dekstrometorfan* (Acodin, Argotussin) – daje poprawę w neuropatii cukrzycowej, natomiast nie udowodniono jego skuteczności w innych, obwodowych neuropatiach, neuralgii po półpaści ani w bólach występujących po udarze mózgu [16];
 - *amantadyna* – stosowana we wlewie dożylnym 2 × 200 mg (2 × 500 ml), może zmniejszać nasilenie bólu neuropatycznego, spowodowanego chirurgicznym uszkodzeniem zakończeń nerwowych u pacjentów z chorobami nowotworowymi [18];
 - *metadon* – opioid o odmiennym od morfiny mechanizmie działania. Ma zastosowanie u pacjentów, u których morfina jest nieskuteczna lub źle tolerowana [8].
- 5. Opioidy:** *morfina*, *tramadol* – stosowane rzadko, gdy zawodzą inne środki. W bólu neuropatycznym standardowe dawki opioidów, stosowane np. w bólu receptorowym, są zazwyczaj nieskuteczne. Dlatego wielu autorów zaleca po-

dawanie preparatów opioidowych w wyższych dawkach. Powoduje to jednak nasilone objawy uboczne, a także ryzyko uzależnienia [14].

6. Sympatykolityki:

- *klonidyna* – agonista receptorów alfa-2 adrenergicznych. Klonidyna może dać pewną poprawę w neuropatii cukrzycowej lub neuralgii po półpaścu [16]. Ze względu na nasilone efekty uboczne, zwłaszcza spadki ciśnienia tętniczego krwi, stosowanie jej powinno być ograniczone tylko do tych przypadków, w których wyczerpano inne metody leczenia;
- *guanetydyna* – stosowana do dożylniej sympatykolizy, w bólu zależnym od układu współczulnego.

7. Kortykosteroidy:

znajdują zastosowanie w bólach związanych z uciskiem na nerw w obrzęku tkanek miękkich, w stanach zapalnych, pourazowych i nowotworowych. Poda się wówczas krótkotrwale *deksametazon* (4–8 mg/dobę) lub *prednizon* (30–60 mg/dobę). Efekt analgetyczny osiągany jest przez stabilizację błony komórkowej i hamowanie mediatorów reakcji zapalnych [5].

8. Agoniści receptora GABA:

- GABA-A; benzodwiazepiny – mogą być pomocne w leczeniu bólu, ale powinny być stosowane z dużą ostrożnością i krótkotrwale ze względu na szybki rozwój tolerancji i ryzyko uzależnienia;
- GABA-B; *baklofen* – hamuje przewodzenie bólu w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Zalecany w neuralgii nerwu trójdzielnego [16].

9. Niesteroidowe leki przeciwzapalne:

zwykle nie są skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego. Mogą być stosowane jako leki wspomagające, w celu zmniejszenia procesu zapalnego i obrzęku [7].

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe polega na stosowaniu środków miejscowo znieczulających, blokad, zabiegów fizykoterapeutycznych, itp.

- smarowanie *kapsaicyną* miejsc bolesnych (3–4 razy dziennie). Kapsaicyna powoduje pieczenie i uwalnianie substancji P, z jednoczesnym wyczerpywaniem się jej w nocycceptorach włókien C, co prowadzi do zmniejszenia neurotransmisji bólu [10]. Jest szczególnie wskazana w neuralgii po półpaścu oraz w zespołach bólowych po amputacji sutka [5];
- stosowanie kremów z anestetykiem, np. EMLA, lidokaina 5% w żelu;
- znieczulenie miejscowe:
 - neuroliza lub blokada zwojów współczulnych. Farmakologiczna sympatykoliza za

pomocą guanetydyny jest metodą bezpieczną, ale inwazyjną. Znajduje zastosowanie w leczeniu bólu miejscowego, np. w odruchowej dystrofii współczulnej, kaulgii [15],

- blokada splotów i nerwów obwodowych,
 - blokada zewnątrzoponowa;
- przeskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS – Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) – metoda oparta na teorii bramkowania bólu. Polega na stymulacji nerwów prądem o wysokiej częstotliwości i małym natężeniu. Hamuje transmisję bólu przez pobudzenie układu antynocyceptywnego. Zalecana w odruchowej dystrofii współczulnej i bólach fantomowych, nie jest skuteczna w bólach korzeniowych [15];
 - zabiegi fizjoterapeutyczne: magnetoterapia, laseroterapia, jontoforeza lub fonoforeza, stymulacja rdzenia kręgowego, masaż;
 - unieruchamianie kończyn za pomocą ortez, szyn;
 - akupunktura, elektropunktura;
 - zabiegi neurochirurgiczne: odtwórcze (uwolnienie uciśniętego nerwu, usunięcie nerwiaka) lub neurodestrukcyjne (ablacja zwoju nerwu trójdzielnego, przecięcie drogi rdzeniowo-wzgórzowej). Zabiegi neurodestrukcyjne stosowane są w ostateczności, gdy zawiodą inne metody. Powodują one trwałe uszkodzenie układu nerwowego, a ból może po pewnym czasie powrócić i to z większym nasileniem [1, 15].

Leczenie przyczynowe

Leczenie przyczynowe to np. chirurgiczne odbarczenie nerwu w przypadku jego ucisku lub uwięźnięcia, leczenie przeciwobrzękowe, odpowiednia kontrola glikemii w neuropatii cukrzycowej, leczenie zakażeń, procesu zapalnego itp. [14].

Metody psychologiczne

Metody psychologiczne to najczęściej terapia behawioralna, trening relaksacyjny, biofeedback, muzykoterapia, techniki medytacyjne, terapia poznawcza. Mają one na celu naukę radzenia sobie z bólem, stresem oraz redukcję objawów psychicznych towarzyszących przewlekłemu bólowi, takich jak: frustracja, lęk, obniżenie nastroju, depresja [15].

Należy zwrócić uwagę, że wybór sposobu leczenia w przypadku bólu neuropatycznego wymaga przeprowadzenia wnikliwej analizy jego przyczyn i uwarunkowań. Prowadzenie takiego leczenia wymaga doświadczenia, współpracy specjalistów różnych dziedzin oraz indywidualnego doboru metod.

Piśmiennictwo

1. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and Treatment of Neurophatic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 4–11.
2. Gumułka W. Ból i jego zwalczanie. *Neurol Neuroch Pol* 1998; Supl. 3: 31–36.
3. Szermer P, Szczudlik A. Patofizjologia bólu neuropatycznego. Zespoły z ucisku, diagnostyka i leczenie. Kraków: *Med Prakt* 2003: 115–118.
4. Beydoun A. Neuropathic pain: From Mechanisms to Treatment Strategies. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 1–3.
5. Kaprowicz-Kulesza D. Ból neuropatyczny i korzeniowy – czyli zespoły bólowe neurogenne. *Post Psych Neurol* 1998; 7: 61–67.
6. Woźniak W. Przebieg dróg bólowych. *Neurol Neuroch Pol* 1998; Supl. 3: 21–23.
7. Dobrogowski J, Wordliczek J. *Ból przewlekły*. Kraków: MCKP UJ; 2002: 247–252.
8. Bączyk E, Łuczak J, Kotlińska-Lemieszek A. Patomechanizm i leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego. *Nowa Medycyna – Ból i Opieka Paliatywna I* 1999, 8.
9. Dangel T. Ból neuropatyczny u dzieci. *Leczenie bólu u dzieci. II Konferencja Szkoleniowa dla Lekarzy* 1995; listopad: 17–19.
10. Belgrade MJ. Following the clues to neuropathic pain. *Postgrad Med* 1999; 106: 127–140.
11. Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Golec A. Ból zależny od układu współczulnego – patomechanizm i leczenie. *Neurol Neuroch Pol* 1998; Supl. 3: 37–44.
12. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ. Complex Regional Pain Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 174–180.
13. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–1964.
14. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC i wsp. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–1534.
15. Dobrogowski J. Leczenie bólu neuropatycznego. Zespoły z ucisku, diagnostyka i leczenie. Kraków: *Med Prakt* 2003: 119–121.
16. Caulfield JS. Treatment Options in Neuropathic Pain. *US Pharmacist* 2000; 25: 6.
17. Dobrogowski J, Wordliczek J. Terapia bólu neuropatycznego. *Nowa Medycyna – Terapia Bólu* 2002; 5.
18. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A i wsp. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998; 75: 349–354.
19. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. *Pain* 2002; 95 (3): 259–266.
20. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP i wsp. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60: 1274–1283.
21. McQuay H, Carroll D, Jadad AR i wsp. Anticonvulsant drugs for the management of pain: a systematic review. *Br Med J* 1995; 311: 1047–1052.
22. Mellick GA, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 265–266.
23. Harden RN, Bruechl S, Galer BS i wsp. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83 (2): 211–219.
24. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S i wsp. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127–133.
25. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12: 447–459.
26. Hanson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnosis workup. *Eur J Pain* 2002; 6: 47–50.
27. Troles SJ. Rational Treatment in Neuropathic Pain: What Is New? *Materiał z konferencji New Concepts in Neuronal Modulation in Epilepsy and Neuropathic Pain. ENS Satellite Symposium; Barcelona* 2004.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Neurologii AM

Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka

ul. Traugutta 118

50-420 Wrocław

Nowe spojrzenie na leczenie izolowanego nadciśnienia skurczowego

New concepts on therapy of isolated hypertension systolic

WALENTYNA MAZUREK

Z Katedry i Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Walentyna Mazurek

Streszczenie Izolowane nadciśnienie skurczowe jest najczęstszą postacią nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym. Jest ono ważnym czynnikiem zagrożenia powikłaniami sercowo-naczyniowymi i zwiększonej śmiertelności. Leczenie polega na modyfikacji stylu życia i leczeniu farmakologicznym. Spośród leków hipotensyjnych najbardziej skutecznym i zalecanym są diuretyki tiazydowe, stosowane w małych dawkach oraz długo działające preparaty z grupy antagonistów wapniowych. ACEI i antagoniści receptorów angiotensyny II są zalecane u chorych z nadciśnieniem izolowanym i współistniejącą dysfunkcją lewej komory serca albo neuropatią cukrzycową. Beta-blokery są zalecane u chorych z współistniejącą chorobą niedokrwienną serca.

Słowa kluczowe: izolowane nadciśnienie skurczowe, wiek podeszły, leczenie.

Summary Isolated systolic hypertension is an important and modifiable predictor of cardiovascular morbidity and mortality at elderly patients. Current recommendations involve lifestyle modifications as the initial step and hypertensive drug therapy. The most effective in blood pressure reduction in elderly patients are diuretic thiazides in small doses and long-acting calcium channel blockers. ACEI and blockers receptor AT II are effective in blood pressure reduction in elderly patients with systolic dysfunction left ventricular or with diabetic nephropathy, beta-blockers in hypertensive elderly patients with coronary heart disease.

Key words: isolated hypertension systolic, elderly patients, therapy.

W większości krajów europejskich i Ameryki Północnej stale wzrasta liczebność populacji osób w wieku powyżej 65 lat. Wraz ze starzeniem się organizmu upośledzeniu ulegają funkcje narządów, częściej występują schorzenia degeneracyjne, zwiększa się prawdopodobieństwo zgonu. Wśród schorzeń będących najczęstszą przyczyną śmierci wymienia się choroby układu krążenia, a wśród nich nadciśnienie tętnicze. Począwszy od 50 roku życia obserwuje się wzrost ciśnienia tętniczego, w wieku od 50 do 59 lat nadciśnienie występuje u 10%, od 60 do 69 lat u 20%, a powyżej 80 lat nadciśnienie jest stwierdzane u co drugiej osoby. Ten wzrost dotyczy jedynie ciśnienia skurczowego, bo ciśnienie rozkurczowe w tych przedziałach wieku wykazuje tendencję spadkową. Zmiany ciśnienia towarzyszące starzeniu się organizmu zależą od miażdżycy tętnic. Postępujące z wiekiem sztywnienie tętnic wynika z niekorzystnych zmian lepkości

i elastyczności ściany tętnic, będących skutkiem fragmentacji elastyny, zwiększonego odkładania się kolagenu i wapnia oraz pogrubienia warstwy mięśniowej [1]. Poszerzenie światła aorty wraz ze sztywnieniem jej ściany i utratą elastyczności ztraca zdolność aorty do zapewnienia stałego przepływu krwi podczas pracy serca i w efekcie obniża się ciśnienie rozkurczowe, a zwiększona podatność dużych tętnic powoduje wzrost ciśnienia skurczowego.

Morfologiczne zmiany naczyniowe niosą z sobą zaburzenia hemodynamiczne. Sztywność tętnic powoduje zwiększone obciążenie następcze, a także zwiększone zapotrzebowanie mięśnia serca na tlen, upośledza relaksację komór i koreluje z przerostem mięśnia lewej komory serca [2]. Wskutek obniżania się ciśnienia rozkurczowego i wydłużania czasu skurczu lewej komory serca zmniejsza się przepływ wieńcowy i to zjawisko może odpowiadać za ryzyko powikłań

wieńcowych [3]. W sztywnych tętnicach wypompowywana przez lewą komorę krew rozchodzi się szybciej i po odbiciu od prekapilar wraca do serca podczas skurczu lewej komory, a nie jak w warunkach fizjologicznych podczas rozkurczu. Przyczynia się to dodatkowo do gorszego przepływu wieńcowego, a także zwiększonego obciążenia następczego. Z wzrastającymi wartościami ciśnienia skurczowego, a zarazem obniżaniem się wartości rozkurczowych wiąże się podwyższenie ciśnienia tętna, które stanowi różnicę między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym. Zwraca się uwagę [4], że wartość ciśnienia tętna jest prostym wskaźnikiem sztywności naczyń tętnicznych, wskazuje na stan zaawansowania procesu miażdżycowego w tętnicach i ma być lepszym od ciśnienia skurczowego i daleko lepszym od ciśnienia rozkurczowego wskaźnikiem zagrożenia niewydolnością serca; im jest wyższa jego wartość, tym większe to zagrożenie.

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną powikłań wieńcowych, udarów mózgowych i niewydolności krążenia. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują, że leczenie hipotensyjne redukuje występowanie tych powikłań [5–7]. Metaanaliza 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych nad wpływem leczenia hipotensyjnego wykazała redukcję o 52% niewydolności serca [8]. Dane te są zgodne z wynikami innych badań dotyczących leczenia hipotensyjnego u osób w wieku podeszłym, u których ryzyko niewydolności serca zmniejszało się o 47% [9]. Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie niewydolności serca u osób z nadciśnieniem tętniczym pozwoliłoby na modyfikację leczenia hipotensyjnego. Wskazywałoby to na związek przyczynowy między sztywnością tętnic a chorobowością i śmiertelnością. Sztywność ściany tętnicy i podwyższenie ciśnienia tętna korelują z przerostem mięśnia lewej komory, zawałem serca i insultem mózgowym u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym [4, 10–13]. Ze sztywnością ściany tętnic również ma związek wiek, cukrzyca, które także stanowią o większym zagrożeniu niewydolnością serca [14]. U osób w wieku podeszłym chorych na nadciśnienie tętnicze wzrost ciśnienia tętna ma być niezależnym czynnikiem zagrożenia niewydolnością serca.

W często cytowanych badaniach wykonanych we Framingham [15] wykazano począwszy od 60 roku życia stopniowy wzrost ciśnienia tętna, a więc w czasie, kiedy obniża się ciśnienie rozkurczowe. Badania te są prowadzone od 1948 r. po włączeniu do obserwacji 5209 osób w wieku 29–62 lata. Spośród nich wyodrębniono grupę 2040 w wieku powyżej 60 lat. Po 24 latach wykazano wystąpienie niewydolności serca u 11,8%.

Uwzględniono w tym udział ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i ciśnienie tętna. Wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg wiązał się z częstszym o 56% wystąpieniem niewydolności serca (wskaźnik ryzyka 1,56), wzrost o 16 mm Hg ciśnienia tętna wiązał się z częstszym o 55% wystąpieniem niewydolności serca (wskaźnik ryzyka 1,55), w porównaniu z osobami z niepodwyższonym ciśnieniem tętna. Zagrożenie niewydolnością serca jest wyraźniej widoczne przy uwzględnieniu podziału na tercyle: przy ciśnieniu tętna 24–48 mm Hg wskaźnik ryzyka wynosił 1,0, od 49 do 60 mm Hg – 1,46, a powyżej 61 mm Hg – 2,56. Podobnie dla wartości ciśnienia skurczowego od 87 do 125 mm Hg wskaźnik zagrożenia niewydolnością serca wynosił 1,0, dla ciśnienia skurczowego od 126–141 mm Hg – 1,48 i powyżej 142 mm Hg – 3,07. Natomiast przy uwzględnieniu podziału na tercyle ciśnienia rozkurczowego od 49 do 74 mm Hg wskaźnik ryzyka wynosił 1,0, dla wartości 75–82 mm Hg – 1,33, a dla równych lub wyższych od 83 mm Hg – 1,67.

W badaniach wykonanych u 1621 mieszkańców wschodniego Bostonu w wieku wynoszącym średnio 78 lat (The East Boston Senior Health Project) [16] wykazano ścisły związek między ciśnieniem tętna i niewydolnością serca. Po uwzględnieniu wieku, płci, ciśnienia średniego, obecności choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy, migotania przedsionków w obserwacji 3,8-letniej po zakończeniu założonego czasu badań objawy niewydolności serca wykazano u 221 osób z podwyższonym ciśnieniem tętna. Podobnych spostrzeżeń dokonano w badaniach Established Populations of Epidemiologic Study of the Elderly Program [17] na podstawie obserwacji 2152 osób bez cech choroby niedokrwiennej serca i bez niewydolności serca, wykazując ścisłą korelację między ciśnieniem tętna a zachorowalnością na niewydolność serca. Wzrost ciśnienia tętna o 10 mm Hg wiązał się z 14% większym zagrożeniem niewydolnością serca.

Niebezpieczeństwo podwyższonego ciśnienia skurczowego jest dobrze udokumentowane i znany jest wpływ leczenia hipotensyjnego na redukcję chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [18]. Dotyczy to szczególnie osób w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, u których skuteczne leczenie hipotensyjne przedłuża czas przeżycia i, co bardzo ważne, zmniejsza zagrożenie insultem mózgowym, zawałem serca i niewydolnością serca.

Zbyt niskie ciśnienie rozkurczowe jest niebezpieczne. Z analizy ponad 7500 osób w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w badaniach randomizowanych obserwowano wyższą śmiertelność przy niższych ciśnieniach rozkurczowych [18]. Przy nadmiernym obniżeniu ciśnienia rozkurczowego, które u osób

starszych z nadciśnieniem izolowanym skurczowym nie jest podwyższone, ma miejsce częstsze występowanie powikłań naczyniowych. Dlatego podwyższone ciśnienie skurczowe musi być zredukowane ze zwracaniem uwagi na obniżanie się ciśnienia rozkurczowego.

U pacjentów w wieku podeszłym ważny jest problem, przy jakich wartościach ciśnienia i kiedy należy rozpocząć leczenie hipotensyjne. Należy pamiętać, że osoby starsze już z racji wieku mają większe zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi, a także śmiercią i stąd korzyści z jego leczenia są niewspółmiernie większe niż u osób młodych. We wszystkich badaniach klinicznych, randomizowanych uwzględniano wartości skurczowe równe lub wyższe od 160 mm Hg.

Z badań Rotterdam [19] wykonanych u 2351 osób z leczonym nadciśnieniem tętniczym ryzyko insulcie mózgowego było wyższe u tych z ciśnieniem rozkurczowym poniżej 65 mm Hg w porównaniu z osobami, u których wahało się między 65 a 74 mm Hg. Podobnie analiza pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi obserwowanych w badaniach SHEP [20] wykazała, że mieli oni niższe ciśnienia rozkurczowe od tych, u których nie było takich powikłań. Obniżenie ciśnienia rozkurczowego o 5 mm Hg z wyjściowych wartości 77 mm Hg powodowało zwiększenie o 11–14% zdarzeń sercowo-naczyniowych i insulcie mózgowych.

Tłumaczyć to należy spowodowanym nadmierną redukcją ciśnienia rozkurczowego zmniejszeniem ukrwienia ważnych narządów. W badaniach HOT [21] redukcja ciśnienia rozkurczowego poniżej 70 mm Hg wiązała się z większą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Metaanaliza 8 badań klinicznych na łącznej populacji 13 tysięcy osób w wieku powyżej 60 lat z ciśnieniem skurczowym powyżej 160 mm Hg i rozkurczowym poniżej 95 mm Hg leczonych hipotensyjnie przez 3,8 lat powodowało redukcję śmiertelności ogólnej o 13%, powikłań ze strony układu krążenia o 26%, w tym udarów mózgowych o 30% i ostrych incydentów wieńcowych o 23%, przy czym u osób z najniższymi wartościami rozkurczowymi obserwowano wyższą śmiertelność z przyczyn kardiologicznych [18].

Odrębnym problemem jest skuteczność leczenia hipotensyjnego u osób, które przekroczyły 80 lat. W metaanalizie przedstawionej pod kryptonimem INDANA [22] opublikowanych w latach 1970–1992 badań: SHEP-P, CASTEL, EWPHE, SHEP, STOP, Syst-Eur oceniano skuteczność i celowość leczenia hipotensyjnego osób bardzo starych. Przeanalizowano łącznie 1670 pacjentów, większość stanowiły kobiety (76%). Docelowo oceniano występowanie insulcie mózgowych zakończonych lub niezakończonych śmiercią, zgonów niezależnie od przyczyny, zgonów z przy-

czyn sercowych i naczyniowych, incydentów wieńcowych zakończonych albo niezakończonych zgonem, niewydolność serca i powikłania sercowo-naczyniowe. Wykazano, że leczenie hipotensyjne tiazydami, β -blokerami i antagonistami wapnia osób w tak zaawansowanym wieku zmniejszało o 34% występowanie insulcie mózgowych, o 22% zawałów i o 39% niewydolność serca. Nie wykazano przy tym redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a śmiertelność ogólna zmniejszyła się o 6%.

Leczenie hipotensyjne w wieku starszym wymaga dużej ostrożności. Należy pamiętać o zakłóconej autoregulacji krążenia mózgowego, a to wskazuje na unikanie leków szybko bądź gwałtownie obniżających ciśnienie tętnicze. Nadmierne i zbyt gwałtowne obniżenie ciśnienia u osób w wieku podeszłym może spowodować powikłania narządowe: zmniejszenie rezerwy wieńcowej, pogorszenie funkcji nerek albo obniżenie przepływu mózgowego. Z całą stanowczością należy podkreślić, że jednorazowy pomiar ciśnienia tętniczego nie może stanowić o wskazaniu do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Pomiaru ciśnienia należy dokonywać w pozycji siedzącej bądź leżącej, a także stojącej. Należy opierać się o wyniki pomiarów dokonywanych w warunkach domowych, a nie w gabinecie lekarskim, bo często ma miejsce efekt białego fartucha, u osób w wieku podeszłym również może występować pseudonadciśnienie. Dysfunkcja nerek lub wątroby może zaburzać metabolizm albo eliminację leku, a niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane w leczeniu schorzeń stawowych mogą nasilić retencję płynów i podwyższać ciśnienie tętnicze mimo stosowania leków hipotensyjnych. Pojawienie się w czasie leczenia złego samopoczucia, osłabienia, zawrotów głowy, zaburzeń równowagi, braku zainteresowania wymaga zmniejszenia dawki albo zmiany leku. Aby nie dochodziło do takich sytuacji, ciśnienie należy obniżać bardzo wolno i ostrożnie. Pierwsza dawka leku hipotensyjnego powinna być jak najmniejsza, a następne stopniowo zwiększane, przy stałej kontroli ciśnienia i samopoczucia. Należy zwracać uwagę na objawy uboczne albo niepożądane stosowanych leków, które mogą się przyczyniać do zaniechania leczenia. Nie bez znaczenia jest koszt leku.

Stosowane leki z racji współistniejących schorzeń, najczęściej: cukrzycy, zmian stawowych, niewydolności mięśnia serca, choroby niedokrwiennej serca, COPD, chorób prostaty mogą wchodzić w interakcje z lekami hipotensyjnymi. Dodatkowym problemem u chorych na nadciśnienie tętnicze, szczególnie u osób powyżej 85 lat, jest stan osłabienia zdolności poznawczych czy otępienie. W badaniach Syst-Eur [23] prowadzonych w 106 ośrodkach europejskich na materiale

2470 pacjentów powyżej 60 lat, z których 98% było w wieku wynoszącym średnio 70 lat, leczenie nitrendypiną w dawce dobowej 10–40 mg z enalaprylem w dawce 5–20 mg dziennie i przy braku uzyskania redukcji ciśnienia skurczowego poniżej 150 mm Hg dodatkowo hydrochlorotiazyd w dawce 12,5–25 mg przerwano po 2 latach, kiedy wykazano zmniejszenie o 50% insultów i poprawę zdolności poznawczych. Natomiast w badaniach SHEP [24], w których przez 5 lat stosowano chlortalidon u 2034 osób z nadciśnieniem skurczowym demencję wykazywano w grupie aktywnie leczonych u 1,6%, a w grupie z placebo 1,9%. Są to różnice nieistotne statystycznie, jednak wskazują, że obniżenie ciśnienia tętniczego nie nasila demencji. Metaanaliza trzech badań (SHEP, Syst-Eur oraz MRC) wskazuje, że jedynie nitrendypina obniża częstość demencji o 50%. W większości badań dotyczących leczenia hipotensyjnego u osób w wieku podeszłym stosowano diuretyki tiazydowe. Nie wiadomo, czy zmniejszenie ryzyka insultu zależy od samej redukcji ciśnienia, czy też i/albo swoistego działania tiazydów.

Badanie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [25] leczeniem indapamidem i perindoprylem redukowało insulaty mózgowe o 43% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Sam perindopryl obniżał ciśnienie o 5 mm Hg, a ryzyko insultu zmniejszało się zaledwie o 5%. Natomiast indapamid w monoterapii w badaniach PATS (Post Stroke Antihypertensive Treatment Study) [26] obniżał ciśnienie o 5 mm Hg i ryzyko insultu o 29%. Może to wskazywać na ochronny wpływ na centralny układ nerwowy i zmniejszenie powikłań mózgowych w większym stopniu pod wpływem tiazydów niż innymi lekami hipotensyjnymi. Bendroflumetiazyd w porównaniu z propranololem wykazywał 3 razy lepsze działanie ochronne przed powikłaniami mózgowymi [27]. W metaanalizie przeprowadzonej wśród 48 220 osób wykazano, że diuretyki zmniejszają ryzyko insultu o 51%, podczas gdy β -blokerzy o 26%. Z kolei w badaniach CAPPP (The Captopril Prevention Project) [28] u leczonych kaptoprylem ryzyko insultu było większe niż podczas leczenia propranololem albo tiazydem. Obserwacje kliniczne pokazują, że diuretyki tiazydowe dodane do każdego innego leku hipotensyjnego bardziej zmniejszają powikłania mózgowe niż kombinacja innych poza tiazydami leków [29].

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron i wzrost stężenia angiotensyny II ma mieć działanie ochronne na centralny układ nerwowy i ma zmniejszać ryzyko insultu. Angiotensyna II przez obkurczanie większych tętnic mózgowych chroni mniejsze tętniczki warstwy siatkowatej, gdzie najczęściej zlokalizowane są tętniaki Charcot-Boucharda, których pęknięcie jest przyczyną

krwotoków u chorych na nadciśnienie tętnicze. Według Fourniera i wsp. [30] efekt protekcyjny przed powikłaniami naczyń mózgowych zależy od receptorów angiotensyny II non-AT1, które są obecne w tkance mózgowej ischemicznej. Receptory non-AT1 wykazują regulację w górę po rozległym niedokrwieniu mózgu i mają służyć jako mediatory mechanizmów ochronnych przez poprawę krążenia przez kolaterale i zmniejszenie apoptozy neuronów [31]. Dlatego uważa się, że blokowanie receptorów AT1 może być bardziej skuteczne w ochronie przed insultem niż obniżenie pod wpływem ACEI stężenia angiotensyny II. W badaniach LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) [32] losartan w porównaniu z atenololem, mimo jednakowego efektu hipotensyjnego, redukowało o 25% zagrożenie insultem, zmniejszało przerost mięśnia lewej komory i o 37% więcej redukowało śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zmniejszało jednak zagrożenia zawałem serca.

Patomechanizm insultów mózgowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca w dużej części zależy od destabilizacji blaszki miażdżycowej. U takich pacjentów redukcja krążącej angiotensyny II przez ACEI powinna być bardziej skuteczna w zahamowaniu progresji i w profilaktyce przed chorobą niedokrwinną serca. U osób z nadciśnieniem tętniczym bez zmian w krążeniu wieńcowym antagoniści receptorów angiotensyny II, antagoniści wapnia i diuretyki tiazydowe, te ostatnie również stymulują receptory angiotensyny II AT 2, w porównaniu z β -blokerami i ACEI powinny się cechować wyższą skutecznością w działaniu ochronnym przed insultem mózgowym. Natomiast u chorych z nadciśnieniem izolowanym i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca bardziej skutecznymi wydają się ACEI i β -blokerzy.

Cięnienie tętna u osób w wieku podeszłym jest lepszym wskaźnikiem zagrożenia incydentami sercowo-naczyniowymi niż samo ciśnienie skurczowe albo rozkurczowe [33], należy o tym pamiętać przy podejmowaniu leczenia hipotensyjnego. Zatem ideałem byłoby u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym stosować taki lek hipotensyjny, który obniżałby ciśnienie skurczowe, lecz nie wpływał na wartość rozkurczową. Z metaanalizy dokonanej w 2003 r. przez Chana i wsp. [34] na łącznym materiale 5069 osób w wieku 60–90 lat z izolowanym nadciśnieniem skurczowym leczonych β -blokerem, diuretykiem, antagonistą wapnia albo ACEI od 3,5 lat do 7,6 lat wynika, że mężczyźni mieli niższe niż kobiety wartości ciśnienia tętna. Osoby leczone diuretykiem miały niższe ciśnienie tętna od leczonych β -blokerami (-7 mm Hg), podobnie osoby leczone diuretykiem z ACEI (-8 mm Hg). Natomiast

u leczonych β -blokerem, antagonistą wapniowym albo ACEI nie stwierdzano różnic w wielkości ciśnienia tętna. Najniższe wartości ciśnienia tętna wykazywały osoby leczone samym diuretykiem (-7 mm Hg) albo w kombinacji z beta-blokerem (-7 mm Hg). Uwzględniając płeć, wykazano, że niższe wartości ciśnienia tętna mieli mężczyźni leczeni ACEI (-8 mm Hg) albo ACEI z diuretykiem (-7 mm Hg) w porównaniu z leczonymi β -blokerem. Kobiety nie wykazywały różnic w wielkości ciśnienia tętna w zależności od stosowanego preparatu albo połączeń preparatów hipotensyjnych. Z kolei w badaniach ALLHAT [35] nie wykazano, aby badane grupy leków hipotensyjnych miały zróżnicowany wpływ na wielkość ciśnienia tętna. Po 5 latach leczenia hipotensyjnego średnie ciśnienia tętna wynosiły: 59 mm Hg u leczonych hydrochlorotiazylem, 60 mm Hg – amlodypiną i 61 mm Hg – lizynoprylem. Należy sądzić, że wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie tętna różni się w zależności od płci i od klasy leku, przy czym u osób w wieku podeszłym diuretyki tiazydowe mają najkorzystniejsze w tym względzie działanie i nadto mają je modyfikować przy stosowaniu innych leków hipotensyjnych.

Podsumowanie: Leczenie nadciśnienia izolowanego skurczowego u osób w wieku podeszłym, niezależnie od zastosowanego leku hipotensyjnego, rozpoczynamy od indywidualnego podejścia do modyfikacji stylu życia. Pamiętać należy, że większość osób starszych należy do sodozależnych i dlatego u nich szczególnie korzystna jest redukcja podaży soli kuchennej, która także zmniejsza sztywność naczyń. Również podejście indywidualne dotyczy wyboru leku hipotensyjnego.

go. Lekami z wyboru są diuretyki tiazydowe, które u pacjentów starszych wiekiem są doskonałymi lekami hipotensyjnymi: redukują o 14% śmiertelność, a β -bloker nie wykazuje takiego wpływu, zmniejszając o 39% zagrożenie insultem mózgowym, a β -bloker o 26%, zmniejszając o 33% złamanie kości udowej [36]. Przy ich stosowaniu należy zwracać uwagę na hipokaliemię, są przeciwwskazane w dniu moczanowej.

Kolejną zalecaną grupą leków są ACEI, które zmniejszają o 22% ryzyko zawału, udaru i zgonu [37], poprawiają podatność naczyń, zmniejszają przerost lewej komory serca, są zalecane u chorych z niewydolnością serca, cukrzycą z nefropatią. Są przeciwwskazane w zwężeniu obu tętnic nerkowych bądź jednej tętnicy przy braku drugiej lub obrzęku naczynioruchowym w wywiadzie, zaawansowanej niewydolności nerek.

β -bloker u osób w wieku podeszłym zalecane są jedynie u pacjentów z nadciśnieniem izolowanym i chorobą niedokrwienną serca. Są przeciwwskazane w bradykardii, blokach przedsionkowo-komorowych II i III stopnia, astmie oskrzelowej lub przewlekłej chorobie obturacyjnej płuc.

Leki z grupy antagonistów wapnia są zalecane w leczeniu nadciśnienia izolowanego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca przy obecności przeciwwskazań do β -blokerów. Wśród objawów niepożądanych mogą wywoływać zaparcia, obrzęki stóp i podudzi, bradykardie (werapamil).

Antagoniści receptorów angiotensyny II są szczególnie zalecane u osób po insultie mózgowym oraz z cukrzycą powikłaną nefropatią, a przeciwwskazane u osób ze zwężeniem tętnic nerkowych i zaawansowanej niewydolności nerek.

Piśmiennictwo

1. Morgo JP, Westerhof N, Gidma JP i wsp. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; 105: 62–116.
2. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of *in situ* canine left ventricle. *Circ Res* 1992; 71: 490–502.
3. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065–1072.
4. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H i wsp. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial Treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004–2011.
7. Dahlof B, Lindholm LM, Hanson L i wsp. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
8. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214–1218.
9. Cutler J, Psaty BM, Mac Mahon S i wsp. *Public health issues in hypertension control: what has been learned from clinical trials.* [w:] Laragh JH, Brenner BM (red.) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* New York Raven Press; 1995: 253–270.
10. Girerd X, Laurent S, Pannier B i wsp. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *Am Heart J* 1991; 122: 1210–1214.

11. Darne B, Girerd X, Safar M i wsp. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392–400.
12. Benetos A, Safar M, Rudnicki A i wsp. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415.
13. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL i wsp. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1981; 245: 1225–1229.
14. Nichols WW, O'Rourke MF, McDonald's. *Blood Flow in Arteries*. 3 rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990: 216–250.
15. Haider AW, Larson MG, Franklin SS i wsp. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 10–16.
16. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ i wsp. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634–639.
17. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 130–138.
18. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG i wsp. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
19. Voko Z, Bots ML, Hofman A i wsp. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1181–1185.
20. Somes GW, Pahor M, Shorr RI i wsp. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004–2009.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
22. Gueyffier F, Bulpitt Ch, Boissel J-P i wsp. for INDANA Group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793–796.
23. Forette F, Seux ML, Staessen JA i wsp. for the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–1351.
24. Applegate WB, Pressels S, Wittes J i wsp. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables: results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–2160.
25. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
26. PATS Collaborative Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108: 710–717.
27. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97–104.
28. Hansson L, Lindholm LM, Niskanen L i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy in cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
29. Klungel OH, Heckbert SR, Longstreth WT Jr i wsp. Antihypertensive drug therapies and the risk of ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2001; 161: 37–43.
30. Fournier A, Mazouz H, Pruma A i wsp. Stroke prevention and antihypertensive treatment: may angiotensin receptor type 1 antagonist (AT1RA) be more protective than angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)? *Nieren Hochblutdruck Krenkheiten* 2000; 29: S545–S554.
31. Fernandez L, Spencer D, Kaczmar T. Angiotensin II decreases mortality rate in gerhils with unilatered carotid ligation. *Stroke* 1986; 17: 82–85.
32. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
33. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA i wsp. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–380.
34. Chang JJ, Luchsinger JA, Shea S. Antihypertensive medication class and pulse pressure in the elderly: analysis based on the Third National Health and Nutrition Examination Study. *Am J Med* 2003; 115: 536–542.
35. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
36. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR i wsp. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286–290.
37. Usuf S, Sleight P, Pogue J i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże Pasteura 4
50-367 Wrocław

Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory – mit czy zjawisko niedostrzegane?

Diastolic dysfunction of left ventricle – myth or disregarded phenomenon?

MARIA WITKOWSKA

Z Katedry i Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Walentyna Mazurek

Streszczenie Określenie zastoinowa niewydolność serca, tradycyjnie zarezerwowane jest dla zespołu objawów klinicznych będących następstwem upośledzenia funkcji skurczowej serca. Jednak wiadomo, objawy zastoinowej niewydolności serca mogą rozwinąć się mimo prawidłowej funkcji skurczowej, a jej przyczyną są zaburzenia unie-
możliwiające prawidłowe rozkurczowe napełnianie komory. Jak wynika z wielu badań, 30–40% pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca ma prawidłową funkcję skurczową i zaburzoną funkcję rozkurczową. Rozkurczową niewydolność serca charakteryzuje wzrost oporu dla napływu krwi, utrudniający napełnienie komory bez kompensacyjnego podwyższenia ciśnienia w przedsionku powyżej 12 mm Hg przy prawidłowej funkcji skurczowej. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory jest wczesnym objawem nadciśnieniowej choroby serca, choroby niedokrwiennej, kardiomiopatii i jest częstą przyczyną niewydolności serca w wieku podeszłym. Należy podkreślić, że nie ma objawów klinicznych podmiotowych ani przedmiotowych, które mogłyby stanowić podstawę różnicowania między niewydolnością wywołaną upośledzeniem kurczliwości a zaburzeniami napełniania. Zgodnie z ustaleniami European Study Group on Diastolic Heart Failure, rozpoznanie pierwotnej niewydolności rozkurczowej opiera się na współistnieniu: 1) objawów zastoinowej niewydolności serca, 2) prawidłowej lub nieznacznie obniżonej frakcji wyrzutowej, 3) zaburzonej relaksacji i upośledzonej rozkurczowej podatności komory. Najbardziej dostępną i klinicznie użyteczną metodą oceny funkcji rozkurczowej serca jest echokardiografia dopplerowska. Z klinicznego punktu widzenia rozsądne jest przyjęcie dysfunkcji rozkurczowej jako przyczyny niewydolności serca u pacjentów z prawidłową funkcją skurczową (EF > 50%) po wykluczeniu wady mitralnej, serca płucnego, pierwotnego przeciążenia objętościowego i pozasercowych przyczyn występujących objawów. Zasadniczo, kryterium różnicującym pacjentów z niewydolnością serca jest wielkość frakcji wyrzutowej, która jest prawidłowa w niewydolności rozkurczowej, a obniżona w skurczowej. Zastój w płucach przy prawidłowo kurczliwej, niepowiększonej lewej komorze (LV) przemawia za upośledzeniem rozkurczowego napełniania LV. Rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej jako przyczyny niewydolności serca ma istotne implikacje kliniczne, ponieważ historia naturalna i postępowanie terapeutyczne i rokowanie jest nieco inne niż w przypadku niewydolności skurczowej.
Słowa kluczowe: rozkurczowa niewydolność serca, rozpoznawanie niewydolności rozkurczowej.

Summary Congestive heart failure traditionally has been associated with the ventricular systolic dysfunction, loss of functional myocardial mass and cardiac enlargement. A large proportion of patients who present with symptoms of heart failure have a left ventricular ejection fraction within the normal range and it is commonly accepted, that the fundamental abnormality in this patients is a disorder of diastolic function. It is increasingly recognized that patients with abnormalities of ventricular diastolic filling may be unable to produce an adequate cardiac output at the usual ventricular filling pressures despite the presence of normal ventricular systolic function. About one third of the patients with heart failure have predominant diastolic dysfunction. No clinical feature or physical examination finding reliably distinguishes patients with heart failure who have left ventricular systolic dysfunction from those with heart failure caused by diastolic dysfunction. Definite diastolic heart failure requires definite evidence of heart failure, normal systolic function with an EF>50% and evidence of abnormal left ventricular diastolic dysfunction. From clinical point of view it is reasonable to accept that the cause of heart failure is diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction once mitral valve disease, cor pulmonale and non cardiac symptoms are excluded. The most common underlying causes of ventricular diastolic dysfunction are ischaemic heart disease and hypertension. The prognosis and treatment of diastolic heart failure differ from those of patients with systolic heart failure underscoring the importance of correctly identifying patients with diastolic heart failure. The recognition of diastolic dysfunction and overt diastolic heart failure as distinct pathophysiological entities have important clinical implications since the natural history of the condition appears different to that of systolic heart failure and an alternative approach to treatment is often indicated.
Key words: diastolic heart failure, diagnosis of diastolic dysfunction.

Określenie przewlekła niewydolność serca tradycyjnie zarezerwowane jest dla zespołu objawów klinicznych będących następstwem upośledzenia funkcji skurczowej. Obecnie wiadomo, że objawy zastoinowej niewydolności serca mogą rozwinąć się mimo prawidłowej funkcji skurczowej u pacjentów z zaburzeniami relaksacji i podatności komory, co utrudnia jej prawidłowe napełnianie, a tym samym uniemożliwia wyrzucenie na obwód odpowiedniej objętości krwi. U tych pacjentów prawidłowy rzut skurczowy może być utrzymany kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania komory. Podwyższone ciśnienie w przedsionku jest biernie przenoszone do łóżyska naczyń płucnych, co prowadzi do wzmożonego ciśnienia w krążeniu płucnym i wynikających z tego objawów.

Jednak mimo licznych badań dokumentujących istnienie rozkurczowej dysfunkcji lewej komory jako przyczyny niewydolności serca stale trudno jest przełamać utrwalone przekonanie, że głównym sprawcą niewydolności serca jest upośledzona kurczliwość komory i pacjent z jawnymi objawami niewydolności serca w postaci zastoiny w płucach czy obrzęku płuc przy prawidłowej wielkości komory, prawidłowej kurczliwości i prawidłowej frakcji wyrzutowej stanowi zagadkę, wydawałoby się nie do wyjaśnienia, jaką jest przyczyna niewydolności. Uporczywie powiela się określenie „niewydolność z prawidłową funkcją skurczową” jakby to miało cokolwiek wyjaśnić, a tylko sprawia wrażenie konsekwentnego unikania odpowiedzi CO JEST przyczyną niewydolności.

Rola czynności rozkurczowej komory w prawidłowej pracy serca została już dawno udokumentowana przez fizjologów w badaniach hemodynamicznych na zwierzętach. Już w 1923 r. Henderson [1] wyraził pogląd, że serce nie jest gumowym workiem biernie rozciągającym przez napływającą krew, lecz że mechanizm rozkurczu jest procesem czynnym, którego prawidłowy przebieg ma istotne znaczenie dla sprawnej pracy serca. Jednak dopiero wprowadzenie nieinwazyjnych metod badania czynności serca umożliwiło ocenę funkcji rozkurczowej mięśnia serca i udziału jej zaburzeń w rozwoju podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory.

Cykl serca obejmuje nieustannie powtarzający się i następujący po sobie skurcz i rozkurcz komór. **Proces rozkurczu obejmuje około 60–75% cyklu serca, dlatego można powiedzieć, że 60–75% naszego życia przebiega w okresie diastole.** Ponieważ podstawową funkcją serca jest pompowanie krwi do ważnych dla życia narządów, rozkurcz do niedawna pozostawał w cieniu funkcji skurczowej i do niedawna ten długi okres, w czasie którego serce przygotowuje się i gromadzi energię do wyrzucenia krwi do naczyń, nie-

mal uchodził naszej uwadze. **Jednak właśnie ta faza ma krytyczne znaczenie dla sprawnego skurczu i jest ściśle, nierozzerwalnie związana z funkcją opróżniania komory.**

Sprawna mechaniczna praca serca jako pompy zależy od harmonijnego współdziałania dwu odrębnych, lecz ściśle z sobą związanych układów – inotropowego, który reguluje skurcz i opróżnianie komory, i lusytropowego – który reguluje rozkurcz i napełnianie komory. **Sprawne opróżnianie komory zależy od współdziałania między kurczliwością mięśnia a obciążeniem wstępnym i następczym. Z kolei sprawne napełnianie komory zależy od współdziałania między rozkurczowymi właściwościami mięśnia a napływem żylnym [2].**

Rozkurczowe napełnianie komory decyduje o wielkości rzutu skurczowego nie tylko ze względu na zależność wyrażoną przez prawo Franka-Starlinga, lecz także dlatego, że najlepiej nawet kurcząca się komora może wypompować na obwód tylko tyle krwi, ile otrzyma i ile jest w stanie przyjąć w czasie rozkurczu. Dlatego ocena funkcji rozkurczowej ma istotne znaczenie uzupełniające informację, jaką jest EF. Frakcja wyrzutowa nie jest **wystarczającym wskaźnikiem oceny funkcji lewej komory, ponieważ określa tylko % objętości krwi wyrzucanej przez lewą komorę, a nie jest miarą bezwzględnej objętości krwi wyrzucanej na obwód.** Badanie funkcji komory w przypadku jej niewydolności nie może zatem ograniczać się do oceny jej funkcji skurczowej, czyli do zdolności do opróżniania komory, ale musi uwzględniać jej zdolność do rozkurczu, który warunkuje prawidłowe jej napełnienie. Objętość rzutu skurczowego w przeciwieństwie do EF zależy nie tylko od kurczliwości mięśnia, ale w równej mierze od wypełnienia komory, a więc od zdolności do rozkurczu. Jeśli operujemy wskaźnikiem EF, to zależnie od wypełnienia komory będzie oznaczał różną objętość krwi. **Niewydolność serca może zatem polegać na zaburzeniach opróżniania komory albo na upośledzeniu jej napełniania bądź na kombinacji obu zaburzeń.**

W świetle lawiny znakomitych opracowań z ostatnich 10 lat omawiających wnikliwie patofizjologię, diagnostykę, częstość występowania, prognozę i charakterystykę kliniczną niewydolności rozkurczowej, uznanie równorzędnej za skurczową dla pracy serca roli czynności rozkurczowej nie ulega wątpliwości [3–5].

Mechanizm rozkurczu

Rozkurcz jest częścią cyklu serca, która rozpoczyna się relaksacją izowolumetryczną i kończy wraz z ustaniem napływu krwi do komory. Zgodnie z klasyczną koncepcją w mechanizmie

rozkurczu wyodrębnia się cztery fazy: relaksację izowolumetryczną, fazę szybkiego napływu, fazę wolnego napływu (diastaza) oraz skurcz przedsionka [6, 7].

Głównym czynnikiem determinującym szybkość napływu mitralnego jest gradient ciśnień między przedsionkiem a komorą, który zależy przede wszystkim od szybkości relaksacji i podatności komory. Relaksacja komory jest procesem wymagającym energii dla aktywnego transportu wapnia do siateczki sarkoplazmatycznej i rozprężenia elastycznych struktur mięśnia uciśniętych w czasie skurczu. Siły przywracające wyjściowy stan mięśnia wynikają ze zmian kształtu komory w końcowej fazie skurczu [8].

Po zakończeniu aktywnej relaksacji dalsze napełnianie komory zależy od biernych właściwości elastycznych, od właściwości lepko-sprężystych i czynników zewnętrznych w stosunku do komory, jak napływ żylny, obciążenie prawej komory, wypełnienie tętnic i żył wieńcowych oraz właściwości osierdza. W czasie diastazy krew przez przedsionek spływa z żył płucnych, stopniowo podwyższając ciśnienie w komorze. Ostatnia faza diastole to skurcz przedsionka, który ostatecznie dopełnia objętość komory, a obniżone ciśnienie w przedsionku, przy równoczesnym gwałtownym wzroście ciśnienia w komorze wskutek rozpoczynającego się skurczu, zamyka zastawkę mitralną i ostatecznie kończy rozkurcz [9–11].

Obok sił zewnętrznych wywieranych na mięsień przez zmieniające się warunki hemodynamiczne i sił wewnętrznych przeciwstawiających się rozciąganiu, rozwijanych przez sam mięsień dla prawidłowego przebiegu mechanizmu rozkurczu, istotne znaczenie ma jednorodność strukturalna tkanki serca, która jest podstawą synchronii i symetrii we współdziałaniu poszczególnych struktur w czasie cyklu serca. Niejednorodność mięśnia serca wywołana może być zwłóknieniem śródmiąższowym, utratą elementów kurczliwych, odcinkowym przerostem, rozciągnięciem włókien, zmianami bliznowatymi i zmianą geometrii komory, co prowadzi do niesynchronicznego przebiegu rozkurczu i może być przyczyną zaburzeń relaksacji, opóźnienia otwarcia zastawki mitralnej i skrócenia okresu napełniania [12].

Definicja, objawy kliniczne, diagnostyka

Rozkurczową niewydolność serca charakteryzuje wzrost oporu dla napływu krwi, utrudniający napełnienie komory bez kompensacyjnego podwyższenia ciśnienia w przedsionku powyżej 12 mm Hg [6, 13]. Jak wynika z wielu badań, 30–40% pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca ma prawidłową funkcję skur-

czową i zaburzoną funkcję rozkurczową. Rozpoznanie pierwotnej niewydolności rozkurczowej ma istotne znaczenie, ponieważ niewydolność rozkurczowa stanowi **łagodniejszą postać niewydolności** serca z roczną śmiertelnością niższą w porównaniu z zaburzeniami kurczliwości. W populacji ogólnej śmiertelność wśród chorych z niewydolnością rozkurczową jest 4-krotnie wyższa w porównaniu z osobami bez objawów niewydolności, ale 2-krotnie niższa w porównaniu z chorymi na niewydolność skurczową [5].

Objawy kliniczne

Należy podkreślić, że nie ma objawów klinicznych podmiotowych ani przedmiotowych, które mogłyby stanowić podstawę różnicowania między niewydolnością wywołaną upośledzeniem kurczliwości a niewydolnością rozkurczową.

Podstawowym objawem niewydolności rozkurczowej serca (NRS), podobnie jak skurczowej, jest podwyższone ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze (LV), której klinicznym wykładnikiem jest duszność z upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego [14, 15].

Zasadniczym kryterium różnicującym pacjentów z niewydolnością serca jest wielkość EF, która jest prawidłowa w niewydolności rozkurczowej, a obniżona w niewydolności skurczowej komory.

Zastój w płucach przy prawidłowo kurczliwej, niepowiększonej LV wskazuje na upośledzenie rozkurczowego napełniania komory.

Zgodnie z ustaleniami Europejskiego Zespołu zajmującego się Badaniami Rozkurczowej Niewydolności Serca (European Study Group on Diastolic Heart Failure) [16], rozpoznanie pierwotnej niewydolności rozkurczowej wymaga współistnienia:

- objawów zastoinowej niewydolności serca,
- prawidłowej lub nieznacznie obniżonej frakcji wyrzutowej,
- objawów zaburzonej relaksacji i upośledzonej rozkurczowej podatności komory.

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest rozróżnianie między dysfunkcją a niewydolnością rozkurczową LV, co uwzględnia podział podany przez Brutsaerta.

Zgodnie z tym podziałem **dysfunkcja rozkurczowa** polega na nieprawidłowym wzroście ciśnienia rozkurczowego w komorze z objawami zastoju w płucach **w czasie wysiłku**. Natomiast **niewydolność rozkurczowa** polega na zwiększeniu ciśnienia rozkurczowego w komorze z objawami zastoju w płucach już **w spoczynku** [17].

Ponieważ duszność jest częstym objawem zarówno w chorobach płuc, jak i w niewydolności serca, rozpoznanie niewydolności rozkurczowej wymaga wykluczenia choroby płuc, wad zastawki mitralnej, innych rzadszych lub pozaserco-

wych przyczyn zmniejszonego napełniania lewej komory, jak i przemijającej dysfunkcji skurczowej, wywołanej nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego, znacznym niedokrwieniem w przebiegu zaawansowanej choroby niedokrwiennej, przewlekłym częstoskurczem, czy nadużyciem alkoholu [18].

W praktyce klinicznej obecność rzężeń w płucach z radiologicznymi objawami zastojów w połączeniu z prawidłową frakcją wyrzutową niepowiększonej komory zwykle jest wystarczające do rozpoznania rozkurczowej niewydolności lewej komory. Ważne jest uświadomienie sobie, że frakcja wyrzutowa lewej komory i objawy zastojów w płucach są niezależnymi od siebie prognostycznymi wskaźnikami przeżycia chorych z niewydolnością serca, ponieważ wskaźniki te mogą być miarą dwu różnych funkcji serca: skurczowej i rozkurczowej.

Diagnostyka

Echokardiografia dopplerowska jest najbardziej dostępną, klinicznie użyteczną i powszechnie stosowaną metodą oceny funkcji rozkurczowej serca. Zaletą jej jest szybkość i powtarzalność bez narażania chorego na niebezpieczeństwa związane z metodami inwazyjnymi.

Echokardiograficzna ocena funkcji rozkurczowej LV opiera się na pomiarze parametrów napływu mitralnego, a badanie napływu krwi przez zastawkę trójdzielną pozwoliło na wykazanie, że funkcja rozkurczowa prawej komory, podobnie jak lewej, ulega zaburzeniu pod wpływem takich samych czynników.

Spośród wielu parametrów dopplerowskiej krzywej napływu mitralnego służących do oceny funkcji lewej komory, klasycznymi i powszechnie stosowanymi jest nie tylko iloraz prędkości wczesnego i późnego napływu rozkurczowego (E/A), ale równoczesna ocena IVRT oraz czasu deceleracji fali E (DT E), które to wskaźniki powinny być oceniane łącznie, ponieważ analiza tylko jednego z nich może prowadzić do błędnej oceny czynności diastolicznej lewej komory [19, 20]. Z nowych parametrów echokardiograficznych w ilościowej ocenie wczesnych zaburzeń funkcji rozkurczowej szczególnie przydatne okazały się wskaźniki pulsacyjnej tkankowej echokardiografii dopplerowskiej.

Przy całej ostrożności i krytycznej ocenie nieinwazyjnej metody rozpoznawania dysfunkcji diastolicznej, **z klinicznego punktu widzenia sensowne jest przyjęcie dysfunkcji rozkurczowej jako przyczyny niewydolności serca u pacjentów z prawidłową funkcją skurczową (EF > 50%) po wykluczeniu wady mitralnej, serca płucnego, niewydolności prawej komory i innych przyczyn**

niż choroby płuc, przeciążenia objętościowego i pozasercowych przyczyn występujących objawów, a także po wykluczeniu dysfunkcji skurczowej przemijającej (wywołanej nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego, znacznym niedokrwieniem w przebiegu zaawansowanej choroby niedokrwiennej, przewlekłym częstoskurczem, czy nadużyciem alkoholu).

Niewątpliwie aktywny proces relaksacji i bierne właściwości rozkurczowe mięśnia serca stanowią bardzo skomplikowany mechanizm, regulowany i zależny od wielu czynników i znacznie bardziej złożony niż skurcz mięśnia. Dlatego stale trwają dyskusje i stale nie jest rozstrzygnięte, jakie jest kryterium niewydolności rozkurczowej. Być może, że wprowadzenie i zastosowanie na szerszą skalę Dopplera tkankowego do oceny funkcji diastolicznej LV rozstrzygnie problem, w jakiej mierze niewydolność z zachowaną kurczliwością komory spowodowana jest zaburzeniem relaksacji i podatności.

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest, że częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej narasta z wiekiem, częściej występuje u kobiet, rzadziej stwierdza się powiększenie komory, objawy kliniczne są mniej nasilone, natomiast częściej występuje migotanie przedsionków, co zapewne spowodowane jest zwiększonym ciśnieniem w przedsionku wobec trudności napełniania komory.

Przyczyny zaburzeń napełniania rozkurczowego

Do najczęstszych przyczyn należy nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, wiek podeszły, kardiomiopatie, cukrzyca, amyloidoza, sarkoidoza.

Nadciśnienie tętnicze. U chorych na NT zaburzenia napełniania rozkurczowego LV są wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia serca i wyprzedzają zaburzenia kurczliwości mięśnia. W mechanizmie zaburzeń rozkurczu w następstwie nadciśnienia znaczenie ma: **przerost i przebudowa mięśnia ze zmianą struktury mięśnia i geometrii komory, zwiększone naprężenie, niedokrwienie mięśnia.** Podobny jak w nadciśnieniu mechanizm zaburzeń funkcji rozkurczowej występuje w kardiomiopatii przerostowej z lub bez zawężenia drogi odpływu [21].

Choroba niedokrwienna serca. Jak wykazały badania i obserwacje kliniczne, dysfunkcja diastoliczna występuje u 90% chorych na chorobę niedokrwieną. Upośledzenie funkcji rozkurczowej występuje zarówno w ostrym, jak i przewlekłym niedokrwieniu mięśnia, zarówno w jawnej, bólowej, jak i bezbólowej postaci dusznicy bolesnej, w ostrej fazie zawału, jak i po zawałe, w czasie reperfuzji, wyprzedza lub współistnieje z zaburzeniami kurczliwości [22].

Obserwacja, że ostre niedokrwienie serca może powodować głębokie zaburzenie funkcji rozkurczowej wskazuje, że może to być podstawowa przyczyna duszności wysiłkowej, tak często występującej u chorych na chorobę niedokrwieną. Znaczenie niedokrwienia w patogenezie dysfunkcji rozkurczowej potwierdza istotna poprawa napełniania rozkurczowego u chorych po zabiegach rewaskularyzacyjnych – angioplastyce lub pomostowaniu aortalno-wieńcowym. Natychmiast po operacji pomostowania obserwuje się przyspieszenie relaksacji. W mechanizmie zaburzeń rozkurczu w chorobie niedokrwiennej serca podstawowe znaczenie mają zaburzenia relaksacji, zmniejszenie podatności w następstwie zmian włóknistych oraz niejednorodność. Interesujące jest zjawisko zaburzeń rozkurczu w sercach przeszczepionych. Ustępowanie tych zaburzeń ma pomyślne znaczenie rokownicze [23, 24].

Wiek podeszły

Jak wynika z wielu badań u ponad 50% pacjentów w wieku > 70 lat przyczyną niewydolności serca jest upośledzenie funkcji rozkurczowej, które uznane jest za najbardziej czuły wskaźnik „wieku serca”. Jest to wyrazem typowych dla wieku podeszłego zmian strukturalnych mięśnia serca, zmian geometrii i wielkości komory, w znacznej mierze jako następstwo zmniejszonej podatności dużych naczyń i zwiększenia obciążenia następczego.

Czynniki te są przyczyną zmniejszonej podatności mięśnia sercowego, zwolnionej relaksacji i zmniejszenia szybkości wczesnego napełniania rozkurczowego [25].

Leczenie – uwagi ogólne

Mimo znacznej częstości występowania zaburzeń czynności rozkurczowej leczenie niewydolności serca przy zachowanej funkcji skurczowej jest mało poznanym i najmniej badanym aspektem niewydolności serca. W przeciwieństwie do leczenia niewydolności serca wynikającego z zaburzeń kurczliwości, **opartego na wy-**

kach dobrze zaprogramowanych badań klinicznych, jak dotąd nie ma kontrolowanych badań oceniających skuteczność terapii niewydolności rozkurczowej. Leczenie polega przede wszystkim na przeciwdziałaniu procesom chorobowym leżącym u podłoża niewydolności i opiera się na empirii i wynikach małych badań klinicznych.

Ponieważ zaburzenia rozkurczu rozwijające się w przebiegu różnych chorób serca w znacznej mierze spowodowane są niedoborem energii koniecznej dla aktywnego transportu wapnia, podstawowe znaczenie w leczeniu mają leki przywracające równowagę między podażą a zapotrzebowaniem na tlen. **Należą tu leki zwalniające czynność serca, zmniejszające kurczliwość mięśnia, leki zmniejszające obciążenie wstępne lub następcze, a zatem leki zmniejszające pracę serca i zapotrzebowanie na tlen.** Dowodzi tego również korzystny wpływ zabiegów rewaskularyzacyjnych poprawiających czynność rozkurczową LV u chorych z dławicą stabilną i niestabilną [26–28]. W przypadku migotania przedsionków istotne znaczenie ma **przywrócenie rytmu zatokowego** dla utrzymania udziału skurczu przedsionka w napełnianiu komory w końcowej fazie diastole.

Niewątpliwie istotne znaczenie ma zapobieganie rozwojowi dysfunkcji przez wykrywanie czynników prowadzących do rozwoju zaburzeń czynności rozkurczowej, czyli leczenie nadciśnienia i innych przyczyn przerostu mięśnia serca, leczenie choroby niedokrwiennej serca. Należy podkreślić, że jest to zgodne z najnowszymi poglądami na postępowanie w niewydolności serca, które kładą zdecydowany nacisk na zapobieganie oraz zahamowanie progresji choroby. Wyraża się to wyodrębnieniem chorych bez objawów, a wysoce zagrożonych rozwojem niewydolności serca, uwzględnieniem czynników ryzyka rozwoju dysfunkcji i podkreśleniem konieczności wczesnego rozpoczęcia leczenia.

Niewydolność serca spowodowana zaburzeniami napełniania komory jest zespołem często spotykanym w klinice. Objawy tego zaburzenia są podobne do objawów wywołanych niewydolnością skurczową, jednak właściwe rozpoznanie ma istotne znaczenie, ponieważ zaburzenie to wymaga nieco odmiennego leczenia i ma lepszą prognozę niż niewydolność skurczowa [29].

Piśmiennictwo

1. Henderson Y. Volume changes of the heart. *Physiol Rev* 1923; 3: 165–208.
2. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L i wsp. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation* 1992; 85: 2132–2139.
3. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghiadu M. Heart failure associated with preserved systolic function: A common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998; 135: S310–S319.
4. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE i wsp. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: The Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1090–1096.
5. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565–1574.

6. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273–290.
7. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 1990; 81: III-1.
8. Courtois M, Kovacs SJ, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 1988; 78: 661–671.
9. Glantz SA, Parmley WW. Factors which affect the diastolic pressure-volume curve. *Circ Res* 1978; 42: 171–180.
10. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU i wsp. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 28: 143.
11. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190–196.
12. Bonow RO. Regional left ventricular nonuniformity. Effects on left ventricular diastolic function in ischemic heart disease, hypertrophic cardiomyopathy and the normal heart. *Circulation* 1990; 81 (Suppl. III): III54–III65.
13. Baer FM, Erdman E. The clinical manifestation and relevance of diastolic dysfunction. *Dial Cardiovasc Med* 1999; 4: 183–197.
14. Goldsmith SR, Dick C. Differentiating systolic from diastolic heart failure: Pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645–655.
15. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. Clinical approach to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 146–157.
16. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003.
17. Brutsaert DL, Sys SU. Diastolic dysfunction in heart failure. *J Heart Failure* 1997; 3: 225–241.
18. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118–2121.
19. Kasprzak J, Krzemińska-Pakuła M. Echokardiografia dopplerowska w ocenie funkcji rozkurczowej komór serca. *Kardiologia Pol* 1994; 40: 46–51.
20. Appleton ChP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: Assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992; 9: 437–457.
21. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE i wsp. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanism for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990; 81: 978–986.
22. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV i wsp. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981; 64: 315–323.
23. Humphrey LS, Topol EJ, Rosefeld GI i wsp. Immediate enhancement of left ventricular relaxation by coronary artery bypass grafting: intra-operative assessment. *Circulation* 1988; 77: 886–896.
24. Bonow RO, Kent KM, Roosing DL i wsp. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1982; 66: 1159–1167.
25. Iwase M, Nagata K, Izawa H i wsp. Age-related changes in left and right ventricular filling velocity profiles and their relationship in normal subjects. *Am Heart J* 1993; 126: 419–426.
26. Walsh RA. The effects of calcium entry blockade on normal and ischemic ventricular diastolic function. *Circulation* 1989; 80 (Suppl. IV): IV52–IV58.
27. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M i wsp. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J* 2000; 139: 596–608.
28. Philbin EF, Rocco TA. The utility of angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl. A): 324A.
29. Witkowska M. *Zaburzenia czynności rozkurczowej serca. Patofizjologia, diagnostyka, leczenie*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Kardiologii AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Ewolucja poglądów na patofizjologię, rozpoznawanie i leczenie niewydolności serca

Evolution of pathophysiology, diagnostics and therapy of heart failure

MARIA WITKOWSKA

Z Katedry i Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Walentyna Mazurek

Streszczenie W ostatnim 40-leciu dokonana się niezwykła ewolucja poglądów na patofizjologię CHF, od koncepcyjnego modelu sercowo-nerkowego, do modelu neurohumoralnego, odpowiedzialnego za objawy kliniczne choroby. W latach 40–60. ubiegłego stulecia niewydolność serca rozpatrywano jako zaburzenie sercowo-nerkowe polegające na upośledzeniu siły skurczu mięśnia, zmniejszeniu rzutu, co prowadziło do retencji sodu i ekspansji płynów. W latach 70. i 80. niewydolność uznano jako zaburzenie sercowo-naczyniowe, w którym podstawowe znaczenie miało współistnienie upośledzonej kurczliwości serca z uogólnionym skurczem naczyń systemowych wobec konieczności pokonania zwiększonego obciążenia następczego. Był to model hemodynamiczny. W latach 80. i 90. powstał nowy model koncepcyjny mechanizmu patofizjologicznego CHF, bowiem wykazano rolę i udział mechanizmów neurohormonalnych i neurohumoralnych w rozwoju zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu CHF. Co więcej, stwierdzono, że o dynamice i progresji niewydolności serca decydują przede wszystkim auto- i parakryne układy tkankowe, a nie systemowe układy endokryne. Ponadto zwrócono uwagę na równorzędne dla sprawnej pracy serca znaczenie funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia komory. Mimo tego ogromnego postępu stale nie ma jednego modelu, który w pełni zdefiniowałby tak złożone zaburzenie, jak CHF. Należy przyjąć, że mechanizmy patofizjologiczne niewydolności są następstwem złożonej interakcji głównych elementów trzech modeli – ekspansji płynów z retencją sodu, skurczu naczyń obwodowych i aktywacji mechanizmów neurohormonalnych. Każdy z tych modeli koncepcyjnych opartych na rozwoju wiedzy o patofizjologii miał poważne implikacje terapeutyczne, z których najistotniejsze polegały na wprowadzeniu leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron i układu sympatycznego. Neurohormonalna blokada w niewydolności serca jest niewątpliwym sukcesem w terapii niewydolności, jednak dalsze próby hamowania innych czynników odgrywających rolę w patofizjologii niewydolności nie przyniosły spodziewanych efektów, co wskazuje, że osiągnięty został punkt krytyczny, w którym wysiłki należy skierować w kierunku poszukiwania innych, poza układem neurohormonalnym, celów terapeutycznych.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, patofizjologia, diagnostyka, leczenie niewydolności serca.

Summary During past 40 years, considerable progress has been made in our understanding of the pathophysiological mechanisms for the development and progression of heart failure syndrome. On the basis of this growing knowledge, a number of therapeutic approaches have been proposed and tested for the long-term management of chronic heart failure. During the last 40 years there have been three conceptual models of heart failure. In the 1940s through the 1960s heart failure was thought as a cardiorenal disorder, in which the major pathophysiological events were sodium retention and fluid expansion. In the 1970s and 1980s heart failure was viewed as cardiocirculatory disorder in which the interplay between of depressed contractility and peripheral vasoconstriction played a major role in producing symptoms and limiting exercise tolerance. In 1990s up to now heart failure is regarded as a neurohormonal disorder in which the activation of endogenous neurohormonal mechanisms lead to progression of the underlying disease. Heart failure cannot simply be defined using single model, since the pathophysiological abnormalities of the disease result from the interaction of volume expansion, peripheral vasoconstriction and neurohormonal activation. Each of this models has important therapeutic implications, especially belief in the neurohormonal model of heart failure led to the widespread use of the angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers which exert favorable therapeutic effect in reducing the risk of disease progression and life prolongation. The advent of neurohormonal blockade in heart failure has been an overwhelming success, but current evidence points to a ceiling effect. Current data signal demise of the neurohormonal model with regard to blockade beyond renin–angiotensin and adrenergic system making essential to begin pursue non-neurohormonal therapeutic targets.

Key words: heart failure, pathophysiology, diagnostics of heart failure, therapy.

W ciągu ostatniego półwiecza bardzo się zmieniły wszystkie aspekty niewydolności serca – począwszy od epidemiologii, etiopatogenezy, mechanizmów patofizjologicznych, metod diagnostycznych i zmian w podejściu terapeutycznym – jako konsekwencja niezwyklego postępu badań, które wzbogaciły naszą wiedzę o czynnikach i procesach, na podłożu których rozwija się niewydolność.

Przewlekła niewydolność serca (NS) określana jest jako główny problem zdrowia publicznego narastający w proporcjach epidemicznych na całym świecie we wszystkich grupach wiekowych. Częstość występowania, zapadalność i śmiertelność w przebiegu niewydolności wzrasta dramatycznie z wiekiem i jest trzykrotnie większa u mężczyzn niż u kobiet.

Wzrost częstości występowania NS związany jest z jednej strony ze starzeniem się społeczeństwa, ale także – co tylko pozornie jest paradoksem – jest konsekwencją postępu w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i doskonalenia metod leczenia kardiologicznego. Należy także wziąć pod uwagę, że serce jest również ofiarą narastającej industrializacji, urbanizacji i ekonomicznej globalizacji, które podnosząc standard życia i przyczyniając się do jego przedłużenia, równocześnie związane są z niekorzystnymi zmianami diety, otyłością, nadużywaniem alkoholu, paleniem tytoniu, stresem i brakiem aktywności fizycznej.

Mimo niewątpliwego postępu, jaki dokonał się w leczeniu zachowawczym i inwazyjnym NS, rokowanie jest zawsze niepomyślne, połowa chorych umiera w ciągu 4 lat, a spośród pacjentów z zaawansowaną niewydolnością ponad 50% umiera w ciągu roku.

Zaawansowana NS jest najkosztowniejszym zespołem chorobowym.

Definicja

Zgodnie z obecnie przyjętą definicją, niewydolność serca **to złożony zespół objawów klinicznych w następstwie strukturalnych lub czynnościowych zaburzeń, które upośledzają zdolność komory do napełniania się lub wyrzucania krwi na obwód**. Oznacza to, że serce nie jest zdolne do utrzymania rzutu skurczowego na poziomie odpowiadającym metabolicznemu zapotrzebowaniu tkanek w spoczynku i w czasie wysiłku [1].

Etiologia

W latach 50. ubiegłego stulecia najczęstszą przyczyną NS było nadciśnienie tętnicze i reumatyczne zastawkowe wady serca. Obecnie, jak wy-

nika z badań Framingham, choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze, występujące razem lub osobno, odpowiadają za 90% przypadków niewydolności serca. Podobnie w Europie, najczęstszą przyczyną NS u pacjentów powyżej 65 r.ż. jest dysfunkcja mięśnia sercowego w następstwie zawału serca. Pozostałe przyczyny to pierwotne choroby serca, wady zastawkowe lub przyczyny nieustalone [2].

Patofizjologia

W ostatnim 50-leciu dokonana się niezwykła ewolucja poglądów na patofizjologię NS, od koncepcyjnego modelu sercowo-nerkowego, do modelu neurohormonalnego, odpowiedzialnego za objawy kliniczne choroby. W latach 40–60. ubiegłego wieku NS rozpatrywano jako **zaburzenie sercowo-nerkowe**. Koncepcja ta przyjmowała, że dominującym zaburzeniem jest upośledzenie siły skurczu lub zdolności komór do napełniania się, co prowadzi do zmniejszenia rzutu skurczowego ze zmniejszeniem przepływu krwi przez nerki, a w konsekwencji – z retencją sodu i ekspansją płynów. Kliniką manifestacją zwiększenia objętości i ciśnienia płynu wewnątrznaczyniowego są obrzęki obwodowe i zastój w płucach.

W latach 60–80. powstał drugi model koncepcyjny oparty na badaniach eksperymentalnych i obserwacji klinicznej, który rozpatrywał NS jako **zaburzenie sercowo-naczyniowe**, w którym podstawowe znaczenie miało współistnienie upośledzonej kurczliwości serca z uogólnionym skurczem naczyń systemowych. Koncepcja tego modelu zakładała, że jakkolwiek czynnik uszkadzający serce nie tylko upośledza jego kurczliwość, ale jednocześnie prowadzi do skurczu łożyska naczyń obwodowych. Skurcz żył obwodowych powoduje redystrybucję krwi do kompartmentu centralnego, a zatem zwiększa napływ do serca, zwiększając objętość i ciśnienie w komorze. Zwiększenie naprężenia ścian komory upośledza zdolność serca do skurczu, a równoczesne zwiększenie obciążenia następczego przez skurcz tętnic systemowych dodatkowo utrudnia opróżnianie. Oprócz tego skurcz tętnic ogranicza perfuzję narządów obwodowych. Zmniejszony przepływ przez nerki powoduje retencję sodu i wody, a ograniczony przepływ przez mięśnie szkieletowe zmniejsza wydolność fizyczną. **Był to model hemodynamiczny.**

Terapeutyczną implikacją tego modelu było szerokie w latach 70. i 80. ubiegłego stulecia zastosowanie leków rozszerzających naczynia w leczeniu niewydolności serca [3, 4].

Kolejne 80. i 90. lata przyniosły dalszy, niezwykły i decydujący dla postępu terapii postęp w badaniach nad patofizjologią NS. Powstał no-

wy model koncepcyjny, w którym NS rozpatrywano nie tylko jako zaburzenie hemodynamiczne w następstwie upośledzonej funkcji serca i naczyń, ale także odkryto rolę i udział mechanizmów neurohormonalnych w rozwoju zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu NS. Kluczowym elementem modelu neurohormonalnego jest obserwacja, że rozwój i progresja NS jest następstwem pobudzenia endogennych systemów neurohormonalnych aktywowanych w odpowiedzi na uszkodzenie serca i zmniejszenia perfuzji tkanek obwodowych. Warte uwagi jest, że koncepcja neurohormonalnego modelu niewydolności serca zbiegła się z uznaniem niewydolności serca jako choroby postępującej i skracającej życie. Świadomość ta sprawiła, że celem leczenia stało się zmniejszenie śmiertelności i przedłużenie życia, a nie tylko złagodzenie objawów.

Mechanizmy neurohormonalne

Wśród neurohormonalnych mechanizmów biorących udział w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego można wyodrębnić system kurczący naczynia, antynatriuretyczny i mitogenny, oraz przeciwstawny, system rozszerzający naczynia, natriuretyczny, antymitogenny. Do układów kurczących naczynia należy przede wszystkim układ sympatyczny, układ renina–angiotensyna, wazopresyna i endotelina.

Endogenne mechanizmy rozszerzające naczynia i zwiększające wydalanie sodu są aktywowane w NS dla przeciwdziałania układom antynatriuretycznym i kurczącym naczynia – są to peptydy natriuretyczne, prostaglandyny, endogenna dopamina, kininy, tlenek azotu. W warunkach fizjologicznych te przeciwstawne układy równoważą wzajemnie swoje działanie. W niewydolności krążenia ta równowaga o krytycznym znaczeniu dla utrzymania homeostazy układu krążenia ulega zachwianiu na korzyść działania mediatorów wazokonstrykcyjnych. Aktywacja układu sympatycznego i układu renina–angiotensyna i innych czynników, nasilając skurcz naczyń i retencję sodu i wody przyspiesza progresję niewydolności przez niekorzystny wpływ hemodynamiczny zwiększający obciążenie wstępne i następne [5].

Kolejnym postępowaniem w badaniach było odkrycie, że mechanizmy uważane dotychczas za układy systemowe wydzielające do krwi czynne substancje są również układami tkankowymi, produkującymi czynne substancje o działaniu miejscowym na tkanki, w których powstały. Należy do nich angiotensyna, endotelina, czynnik wzrostu, przekształcający czynnik wzrostu beta, kwaśny i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów, które są produkowane miejscowo w mięśniu ser-

ca przez miocyty, komórki mezenchymalne lub komórki małych naczyń. Wykazano, że o dynamice i progresji niewydolności serca decydują przede wszystkim auto- i parakrynnne układy tkankowe, a nie systemowe układy endokrynne i progresja niewydolności z ostatecznym uszkodzeniem funkcji miocytów w sercu [6].

Niezwykłym kolejnym odkryciem ostatnich lat, stanowiącym podstawę nowego poglądu na patofizjologię układu sercowo-naczyniowego, jest koncepcja kluczowej roli endotelium w regulowaniu funkcji naczyń i serca. Jak wykazano, wazoaktywne i kardioaktywne substancje, jak NO, prostanoide, EDHF, endoteliny uwalniane przez śródbłonek, modulują nie tylko napięcie naczyń, ale także funkcję skurczową, a przede wszystkim relaksację i podatność rozkurczową komór.

Zarówno mechanizmy neuroendokrynne, jak i tkankowe uruchomione w celu utrzymania ciśnienia perfuzji i ochrony tkanek obwodowych przed niedokrwieniem, w konsekwencji operują kosztem zwiększonej pracy serca. W miarę trwania niewydolności i jej progresji tworzy się błędne koło w postaci nasilenia się mechanizmów kompensacyjnych chroniących tkanki obwodowe kosztem serca, przez jednoczesne zwiększenie obciążenia następczego i wstępnego pogłębiają i przyspieszają kliniczny przebieg niewydolności.

Cytokiny

W patofizjologii NS zwrócono również uwagę na rolę czynników zapalnych, wzmożoną ekspresję licznych cytokin, których udział pozwala na uznanie NS jako przewlekłego procesu zapalnego. Spośród wielu cytokin o właściwościach prozapalnych najwięcej danych na udział w patofizjologii NS dotyczy czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz interleukiny 1 i 6. Badania ostatnich lat pozwoliły ustalić, że poza bezpośrednim wpływem uszkadzającym serce, cytokiny wchodzi w interakcję z innymi czynnikami neurohormonalnymi, współdziałając w progresji NS. Stymulują procesy proliferacji i dojrzewania komórek, a także przyspieszają apoptozę. Pod wpływem cytokin dochodzi do aktywacji wielu komórek, m.in. komórek odpowiedzi zapalnej, fibroblastów, do pobudzenia syntezy czynników chemotaktycznych, samych cytokin oraz dochodzi do ekspresji integryn, które ułatwiają kontakt z innymi komórkami oraz elementami podścieliska, co w konsekwencji prowadzi do przebudowy serca. Hipoteza cytokinowa NS zakłada, że nadmierna ekspresja cytokin zarówno w obrębie tkanki miokardialnej, jak i w krążeniu ogólnym i tkankach obwodowych powoduje powstawanie lub nasilenie już istniejących zaburzeń i objawów zespołu przewlekłej niewydolności serca [7, 8].

Rola tkanki śródmiąższowej serca

Kolejnym postępem w rozumieniu patofizjologii NS było wykrycie, że o sprawnej pracy decydują nie tylko miocyty, lecz także podścielisko, czyli rusztowanie z tkanki śródmiąższowej, uznawane przez wiele lat jedynie za tkankę podporową. Dziś wiadomo, że tkanka śródmiąższowa stanowiąca zrąb zapewnia mechaniczną synchronizację skurczu i rozkurczu mięśnia dzięki przestrzennej architekturze siatki kolagenu, która uważana jest za perfekcyjną strukturę mechaniczną spełniającą podstawową rolę w utrzymaniu, dystrybucji i magazynowaniu mechanicznej energii w czasie skurczu i jej redystrybucji w czasie rozkurczu [9]. To właśnie przebudowa tkanki śródmiąższowej i zmiany wielkości i kształtu komory decydują o upośledzeniu funkcji serca.

Mimo tego ogromnego postępu badań stale nie ma jednego modelu, który w pełni zdefiniowałby tak złożone zaburzenie, jak NS – należy przyjąć, że mechanizmy patofizjologiczne niewydolności są następstwem złożonej interakcji głównych elementów trzech modeli: **ekspansji płynów z retencją sodu, skurczu naczyń obwodowych i aktywacji mechanizmów neurohormonalnych.**

Zgodnie z aktualnymi poglądami na patofizjologię NS jest to proces postępujący, a główną manifestacją tej progresji jest przebudowa komory z przerostem, rozstrzenią, zmianą jej kształtu i wielkości. Zmiany te nie tylko zwiększają hemodynamiczny stres obciążający ściany niewydolnego serca i upośledzają mechaniczną sprawność serca, ale powodują niedomykalność zastawki mitralnej, zwiększenie fali zwrotnej, co podtrzymuje i nasila proces przebudowy.

Objawy kliniczne

Zmniejszenie kurczliwości serca powoduje zmniejszenie rzutu skurczowego z upośledzeniem opróżniania komory i wzrostem ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze, co prowadzi do zalegania krwi w krążeniu małym i zmniejszonej perfuzji tkanek obwodowych. Kliniczną manifestacją tych zaburzeń hemodynamicznych są objawy niewydolności serca, jak: duszność, łatwe męczenie się, ograniczające tolerancję wysiłku fizycznego, retencja płynów z zastojem w płucach i obrzękami obwodowymi.

Typowe objawy w większości przypadków pozwalają na rozpoznanie NS w oparciu o dokładny wywiad i badanie przedmiotowe. Jakościowej oceny stopnia zaawansowania NS dokonuje się za pomocą powszechnie stosowanej klasyfikacji NYHA (New York Heart Association) [10].

Istotnym wzbogaceniem i uzupełnieniem skali NYHA jest najnowsza propozycja klasyfikacji

[1], która wyodrębnia 4 stadia NS, podkreślając ewolucję i progresję niewydolności; od stadium A obejmującego chorych o wysokim zagrożeniu NS, u których nie stwierdza się strukturalnych ani czynnościowych zaburzeń mięśnia sercowego, przez stadium B chorych ze zmianami strukturalnymi serca, lecz jeszcze bez objawów niewydolności, oraz stadium C i D – do których należą chorzy ze zmianami strukturalnymi i klinicznymi objawami odpowiadającymi tradycyjnej klinicznej diagnozie z pełnoobjawowym obrazem NS, na który składa się nie tylko niewydolność serca jako pompy, ale zaburzenia hemodynamiczne w następstwie uruchomienia licznych mechanizmów neurohumoralnych mających na celu utrzymanie perfuzji tkanek obwodowych.

Na szczególne podkreślenie zasługuje to, że klasyfikacja ta po raz pierwszy w wyraźny sposób uwzględnia istnienie zidentyfikowanych czynników ryzyka rozwoju NS, uznaje ewolucję NS z fazami bezobjawowymi i objawowymi, a przede wszystkim kładzie nacisk na zapobieganie i leczenie w każdym ze stadiów w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności w przebiegu NS.

Diagnostyka

Jakkolwiek dokładny wywiad i badanie przedmiotowe dostarcza cennych informacji, ocena stopnia zaawansowania i etiologii NS wymaga nieinwazyjnej lub inwazyjnej diagnostyki obrazowej serca i naczyń. Echokardiografia dwuwymiarowa z dopplerowskim badaniem przepływów jest ogromnym postępem w diagnostyce NS i stanowi badanie o największej wartości diagnostycznej w ocenie chorych z NS [11, 12].

Główną cechą charakterystyczną chorych z dysfunkcją skurczową jest zmniejszenie EF (na ogół < 40%), czemu zwykle towarzyszy znaczne poszerzenie LV, zmniejszenie ruchomości jej ścian, ze zwiększeniem objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej.

Ponieważ choroba wieńcowa jest podstawową przyczyną NS, istotne znaczenie ma ustalenie jej udziału w rozwoju objawów NS, zwłaszcza u pacjentów z **duszną bolesną i niewydolnością LV**, u których zdecydowanie zaleca się wykonanie koronarografii, ponieważ wykazano poprawę stanu klinicznego i wzrost przeżywalności po wszczępieniu pomostów aortalno-wieńcowych [13]. Badanie inwazyjne i możliwość rewaskularyzacji mięśnia sercowego stanowi kolejny postęp w diagnostyce i terapii NS.

Diagnostyka neurohumoralna

Dotychczasowa diagnostyka laboratoryjna obejmowała podstawowe badania oceniające

stopień uszkodzenia czynności narządów mięszowych w przebiegu NS, ale nie było biochemicznego wskaźnika, który byłby miarą stopnia zaawansowania niewydolności serca.

Obecnie dysponujemy wartościowym biochemicznym wskaźnikiem, jakim jest stężenie BNP w osoczu. Narastająca liczba publikacji wskazuje, że pomiar stężenia BNP w osoczu, obok badania przedmiotowego i echokardiograficznego, jest cennym testem w diagnostyce niewydolności serca. Stężenie tego peptydu jest proporcjonalne do stopnia zaawansowania NS, a ponadto – co ma niezwykle ważne znaczenie – oznaczenie BNP w praktyce klinicznej służy wykluczeniu niewydolności serca w niejasnych przypadkach duszności. Oznaczenie stężenia BNP jest szczególnie przydatne w wykluczeniu niewydolności serca u pacjentów z objawami retencji płynów, łatwego męczenia się i duszności. Są także dane, że może okazać się bardzo pożyteczny w monitorowaniu skuteczności terapii chorych na NS [14].

Terapia

Bardzo istotne zmiany w najnowszych poglądach na postępowanie w NS polegają na zdecydowanym położeniu nacisku na postępowanie zapobiegające i przez wczesne rozpoczęcie leczenia niedopuszczanie do rozwoju pełnoobjawowego zespołu klinicznego. Wyraża się to wyodrębnieniem chorych bez objawów, a wysoce zagrożonych rozwojem NS, z uwzględnieniem czynników ryzyka rozwoju NS. Należy pamiętać, że wiele czynników związanych ze zwiększonym zagrożeniem rozwoju NS **może być rozpoznanych zanim pojawią się jakiegokolwiek objawy strukturalnego uszkodzenia serca**. Ponieważ wczesna modyfikacja tych zagrożeń może zmniejszyć ryzyko rozwoju niewydolności, terapia tych pacjentów jest najwcześniejszą możliwością zapobieżenia rozwojowi niewydolności.

W świetle badań, które wykazały korzystny wpływ leczenia inhibitorami ACE i lbb zmniejszających progresję choroby i ryzyko zgonu, wyraźnie podkreśla się, że nie należy zwlekać ze stosowaniem tych leków i zaleca się rozpoczynanie terapii tymi lekami u chorych niezależnie od wielkości EF [1, 15].

W pełnoobjawowym zespole NS zaleca się rutynowe stosowanie terapii kombinowanej, złożonej z 4 typów leków, których skuteczność została udokumentowana i potwierdzona w licznych badaniach przeprowadzonych na dużą skalę [16, 17]. Są to:

- diuretyki,
- inhibitory ACE,
- blokery receptorów β -adrenergicznych (lbb),
- glikozydy naporstnicy.

Co dalej?

Wykrycie roli neurohormonalnych mechanizmów kompensacyjnych w patofizjologii i progresji NS było podstawą wprowadzenia do terapii inhibitorów ACE, lbb i poszukiwania kolejnych leków, które przeciwdziałałyby następstwom niekorzystnych mechanizmów adaptacyjnych. Zastosowanie inhibitorów ACE i lbb w leczeniu NS okazało się niezwykle korzystnym postępowaniem potwierdzonym przez wiele badań klinicznych, a nawet bardziej skutecznym niż pierwotnie przewidywano [18, 19]. Sukces terapii polegającej na hamowaniu układu adrenergicznego i renina–angiotensyna, dwu głównych układów kompensacyjnych, wzbudził oczekiwanie, że równoległe hamowanie aktywności każdej neurohormonalnej lub wywołanej przez cytokiny niekorzystnej reakcji będzie źródłem dalszych korzyści. Jednakże badania kliniczne ostatnich lat oceniające tę strategię obejmującą hamowanie wielu czynników dostarczyło zaskakująco rozczarowujących wyników podających w wątpliwość, czy neurohormonalny model NS może być utrzymany przez proste stosowanie kompleksowego blokowania licznych neurohormonalnych lub cytokinowych blokerów jako leczenia NS [20].

Okazało się, że „więcej, niekoniecznie oznacza lepiej”. Wydaje się, że doszliśmy do krytycznego punktu neurohormonalnej blokady wyznaczącego korzystny wpływ tego kierunku leczenia, przekroczenie którego przez „bardziej kompletną blokadę” nie przyniesie dodatkowych korzyści. Nie możemy tracić z pola widzenia faktu, że aktywacja mechanizmów obronnych ma na celu utrzymanie homeostazy układu krążenia w obliczu czynnika uszkodzającego, a zatem mając nawet świadomość, że zbytne ich nasilenie jest szkodliwe, nie możemy ich całkowicie wygasić.

Jak wynika z badań, zastosowanie wysokich dawek inhibitorów ACE, dołączenie antagonisty receptorów AII lub stosowanie antagonistów endoteliny nie spowodowało istotnych korzyści [16, 21].

Podobnie badania z antagonistami peptydów wazoaktywnych, jak omapatrilat, hamujących ACE i obojętną endopeptydazę (NEP), która nie tylko hamuje produkcję angiotensyny II, ale także degradację bradykininy peptydów natriuretycznych i wielu innych peptydów, nie wykazały istotnych korzyści przy częściej występujących objawach niepożądanych w postaci hipotonii i zawrotów głowy [21].

Podobnie zniechęcające były próby inaktywowania miejsc wiążących TNF- α , które nie doprowadziły do poprawy skuteczności, a przeciwnie okazało się, że ta strategia może być nawet niekorzystna.

Pewne nadzieje budzi stosowanie antagonistów aldosteronu. Badania wpływu spironolakto-

nów na wskaźniki syntezy tkanki włóknistej serca wykazały obniżenie tych wskaźników pod wpływem terapii spironolaktonami. Wskazuje to, że ograniczenie nadmiernej przebudowy macierzy pozakomórkowej może być jednym z pozanerkowych mechanizmów korzystnego działania antagonistów aldosteronu u pacjentów z NS [22].

Również powstają wątpliwości, czy nadmierne hamowanie aktywności adrenergicznej jest pożądane czy niekorzystne? Okazało się, że zahamowanie aktywności układu sympatycznego z istotnym obniżeniem stężenia noradrenaliny było proporcjonalne do zwiększenia śmiertelności. Wykazano także zaskakującą nieliniową zależność między stężeniem noradrenaliny a śmiertelnością, bowiem zwiększoną śmiertelność stwierdzano zarówno w grupie ze znacznie podwyższonym, jak i znacznie obniżonym stężeniem noradrenaliny. Wskazuje to, że nadmierna aktywność, jak i zbytne zahamowanie aktywności adrenergicznej u chorych na NS jest szkodliwe [23].

Terapia polegająca na neurohormonalnej blokadzie jest niewątpliwie sukcesem w leczeniu NS, jednak w chwili obecnej doszliśmy do krytycznego punktu tego kierunku terapii. Istnieją sygnały o niedoskonałości neurohormonalnego modelu z punktu widzenia planowania blokady wykraczającej poza hamowanie aktywności układu adrenergicznego i renina–angiotensyna. Dostępne dziś dane odkryły nadzwyczajną złożoność interakcji mechanizmów neurohormonalnych, ich zmienność i ewolucję w poszczególnych stadiach NS.

Jesteśmy na rozdrożu w postępowaniu w NS i w sytuacji gorączkowego dążenia i poszukiwań innych niż neurohormonalne celów terapeutycznych, ale dalej musimy kierować uwagę na wielopłaszczyznowy labirynt modelu neurohormonalnego, który doprowadził nas do dramatycznie skomplikowanej sytuacji. Konieczne jest ustalenie nowych kierunków strategii terapeutycznej, zmierzających do zmniejszenia chorobowości i śmier-

telności w NS. Te swoiste strategie powinny zmierzać do modulowania użycia metabolicznych substratów w mięśniu serca, zmniejszanie niedokrwienia i zapobieganie zaburzeniom rytmu.

Podstawowe znaczenie ma jednak zapobieganie, aby nie dopuścić do nieodwracalnych zmian strukturalnych mięśnia sercowego, któremu żaden lek nie przywróci kurczliwości ani zdolności do relaksacji, bo już nie będzie tkanki zdolnej do reakcji.

Aby pierwotna prewencja była skuteczna, potrzebna jest nie tylko wieloletnia edukacja dotycząca zdrowego stylu życia i odpowiednia motywacja sprzyjająca zdrowej diecie, zaprzestaniu palenia tytoniu, ale konieczne są zakrojone na szeroką skalę przedsięwzięcia, jak odpowiednie planowanie urbanistyczne, zmiana charakteru większości rodzajów pracy na sprzyjający aktywności fizycznej, wielopoziomowy sposób podejścia realizowany na szczeblu lokalnych społeczności i rodziny, wspierany skrupulatną kontrolą czynników ryzyka u osób obciążonych dużym ryzykiem – prawdopodobnie przyniesie to największe rezultaty.

Dotychczasowe badania mające na celu zapobieganie HF u osób obciążonych dużym ryzykiem były nieporównywalnie skromniejsze w porównaniu z licznymi badaniami i wysiłkami zmierzającymi do odkrycia nowych sposobów leczenia jawnej niewydolności serca. Jednak działania zapobiegające niewydolności mogą przynieść większe korzyści na szczeblu populacji. Działania poprawiające przeżycie, jak aparatura wspomagająca, defibrylatory czy przeszczepienie serca, przynoszą nieocenione korzyści ciężko chorym, jednak ich wpływ na szczeblu populacji jest wyjątkowo mały, ponieważ można je zastosować jedynie w bardzo małej grupie chorych. Dlatego ważne jest opracowanie strategii prewencji na szczeblu populacji, która obejmie dużą liczbę obciążonych ryzykiem osób [24].

Piśmiennictwo

1. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; 104: 2996–3057.
2. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703–712.
3. Katz AM. Heart Failure in 2001: a Prophecy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 126C–131C.
4. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3C–11C.
5. Dzau VJ. Contribution of neuroendocrine and local autocrine – paracrine mechanisms to the Pathophysiology and pharmacology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 62: 76E–81E.
6. Dzau VJ. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 4C–11C.
7. Weber K.T. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role of the novo Angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 336: 4065–4082.
8. Testa M. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 964–971.

9. Tsutamoto T. Interleukin spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure and the high level of interleukine-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391–398.
10. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Diseases of the heart and blood vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*. 6th ed. Boston Mass: Little Brown; 1964.
11. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF i wsp. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686–1744.
12. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741–751.
13. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R i wsp. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of ACC/AHA Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1262–1347.
14. Lemos JA. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 361: 1–7.
15. Packer M, Cohn JN, Abraham WT i wsp. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A–38A.
16. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW i wsp. Comparative effects of low and high doses of angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312–2318.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677.
18. Braunwald E. Congestive heart failure: a half century perspective. *Europ Heart J* 2001; 22: 825–836.
19. Poole-Wilson PA, Svedberg K, Cleland JGF i wsp. for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
20. Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are the limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1606–1610.
21. Packer M, Califf M, Konstam MA. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 920–926.
22. Pitt B. Role of aldosterone receptor blockade in patients with severe heart failure due to systolic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl. A): 25A–28A.
23. Bristow MR, Zelis R, Nuzzo R i wsp. for the BEST Trial Investigators. Baseline and three month change in systemic venous norepinephrine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 281A.
24. Yusuf S, Pitt B. Czas trwania prewencji – przypadek niewydolności serca. *Circulation* Wyd. polskie 2003; 2: 29–30.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Stabilna choroba wieńcowa – komu i kiedy leczenie zachowawcze, balon lub skalpel?

Stable angina – who and when needs conservative treatment, balloon angioplasty or a scalpel?

WALDEMAR BANASIAK

Z Kliniki Kardiologii Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Stabilna choroba wieńcowa (IHD) jest wymieniana jako jeden z okresów klinicznych choroby wieńcowej obok niestabilnej choroby wieńcowej, zawału serca i nagłego zgonu sercowego. W codziennej praktyce jest to najliczniej reprezentowana grupa pacjentów z chorobą wieńcową. Umiejętne rozpoznawanie i leczenie powoduje, że chorzy pozostają jak najdłużej w tej korzystnej fazie choroby wieńcowej. Zasadniczym objawem choroby wieńcowej jest dławica piersiowa, którą definiujemy jako zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, w okolicy żuchwy, barków, pleców i ramienia, który typowo nasila się pod wpływem wysiłku fizycznego lub stresu emocjonalnego i ustępuje po zażyciu nitrogliceryny. Praktycznie można powiedzieć, że wszystko u chorego z chorobą wieńcową zaczyna się i kończy na wywiadzie (oczywiście w dużym skrócie myślowym), bowiem obecność lub brak typowego bólu dławicowego determinuje zarówno rozpoznanie choroby wieńcowej, jak i wpływa na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia.

Przed ostatecznym podjęciem decyzji dotyczącej zastosowania leczenia musimy sobie uświadomić, że nasza terapia powinna spełniać dwa podstawowe cele: przedłużać życie oraz poprawiać jakość życia leczonych chorych. Pierwszy cel osiągnąć jest przez stosowanie leków zmniejszających agregację płytek krwi, leków hipolipemizujących i inhibitorów enzymu konwertującego (ACEI), a drugi przez stosowanie leków wieńcowych o działaniu objawowym: β -blokerów, azotanów, antagonistów wapnia oraz leków metabolicznych. Aby ułatwić nasze podejście terapeutyczne do chorych ze świeżo rozpoznaną

stabilną IHD, warto zapamiętać następujący schemat postępowania:

A – **A**spirin and **A**ntianginal therapy (aspiryna i leczenie przeciwdławicowe),

B – **B**eta blocker and **B**lood pressure (β -bloker i ciśnienie tętnicze),

C – **C**holesterol and **C**igarette somking (cholesterol i palenie tytoniu),

D – **D**iet and **D**iabets (dieta i cukrzyca),

E – **E**ducation and **E**xercise (edukacja i wysiłek fizyczny).

Każdy chory z rozpoznaną chorobą wieńcową powinien nosić przy sobie preparat nitrogliceryny, aby w każdej chwili skorzystać z niej oraz powinien zostać poinformowany o konieczności jej użycia, gdy wystąpi ból dławicowy, a nie oczekiwać, że ból ustąpi samoistnie (co niestety zdarza się dość często). Zdecydowanie większy rezultat uzyskuje się podczas stosowania przewlekle nitratów z β -blokerem lub antagonistą wapnia. W trakcie stosowania nitratów dochodzi do zjawiska tolerancji, któremu najsukuteczniej można przeciwdziałać przez wydłużenie przerwy między kolejnymi dawkami leku od 8 do 12 godzin.

Nie ma wątpliwości, że każdy chory, gdy tylko nie ma przeciwwskazań, powinien przyjmować aspirynę, która zmniejsza o 33% występowanie groźnych incydentów sercowych u chorych ze stabilną IHD. Należy podkreślić, że lek ten chory będzie przyjmował do końca życia. Jeśli występują objawy uboczne lub przeciwwskazania do stosowania aspiryny, można podać kłopidogrel. Istnieją dane wskazujące, że kłopidogrel jest skuteczniejszy od aspiryny w grupie chorych po zawale serca, udarze mózgu i z chorobą tętnic obwodowych. Brakuje niestety badań porównaw-

czych z aspiryną w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową.

Kolejną grupą leków, które powinien przyjmować chory ze stabilną chorobą wieńcową są statyny. Wydaje się, że lek ten powinien być przyjmowany nawet w sytuacji braku zaburzeń gospodarki lipidowej. Warto pamiętać, że statyny są bardziej skuteczne, aniżeli zmiany w diecie i zwiększenie aktywności fizycznej. Jeżeli chcemy kierować się stężeniem cholesterolu LDL w ocenie skuteczności leczenia, to powinniśmy dążyć do obniżenia stężeń do wartości < 100 mg/dl. Podobnie jak w przypadku aspiryny, również statyny chory powinien przyjmować do końca życia.

Następną grupą leków, które stosujemy u tych chorych, są β -bloker. Istnieją dane wskazujące, że wszystkie leki z tej grupy są równie skuteczne i powinny być stosowane w początkowym okresie choroby wieńcowej, gdy tylko nie ma przeciwwskazań do ich użycia. O skutecznym leczeniu β -blokerem mówimy wówczas, gdy częstość serca wynosi 55–60 uderzeń/min w spoczynku oraz gdy w trakcie wysiłku częstość pracy serca nie przekracza 75% tętna ujawniającego niedokrwienie. W sytuacji przeciwwskazań lub objawów ubocznych do β -blokerów powinniśmy zastosować blokery kanału wapniowego. Także po tę grupę leków sięgniemy w pierwszej kolejności, gdy podejrzewamy albo jesteśmy pewni, że u podłoża dławicy piersiowej leży skurcz naczyńa nasierdziowego. Z powodu zwiększonego ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych nie powinno stosować się pochodnych dihydropirydyny krótko działających. Lecząc chorego ze stabilną chorobą wieńcową, musimy być świadomi faktu, że maksymalna terapia, np. nitrat + β -bloker + antagonistą wapnia niekoniecznie musi oznaczać optymalną terapię przeciwdławicową. Oznacza to, że poprawa po podaniu kolejnego leku przeciwdławicowego nie jest efektem skojarzonego leczenia, a być może wynika z korzystnego działania ostatniego wprowadzonego do terapii leku.

Najnowsze zalecenia wskazują także na możliwość zastosowania innych leków w grupie chorych ze stabilną IHD. Wśród nich wymienia się leki o działaniu metabolicznym – trimetazydynę.

ACEI są grupą leków, która w ostatnich latach udowodniła swoje korzyści nie tylko u chorych po przebytym zawale serca czy z objawową czy bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca i współistniejącą cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, ale także w populacji chorych niskiego ryzyka. A więc praktycznie każdy chory bez względu na stopień ryzyka powinien otrzymywać ACEI.

W związku z coraz szerszym stosowaniem zabiegów rewaskularyzacyjnych (PCI i CABG) nasuwa się pytanie, czy czasem chorzy ze stabilną IHD nie mogą odnieść większych korzyści po zastosowaniu wyżej wymienionych form leczenia inwazyjnego? Dotychczasowe badania wskazują, że leczenie zachowawcze jest tak samo skuteczne, jak zabiegi PCI. Ponadto leczenie zachowawcze zmniejsza ryzyko wystąpienia groźnych incydentów sercowych w odróżnieniu od PCI, z kolei PCI skuteczniej znosi objawy dławicowe u chorych w porównaniu do leczenia zachowawczego. Także w przypadku zabiegów CABG nie stwierdzono, aby były różnice w czasie przeżycia chorych ze stabilną IHD w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Nikt nie ma wątpliwości, gdy w badaniu koronarograficznym stwierdza się znamienne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jego ekwiwalent albo chorobę trójnaczyńową, a do tego jest istotne upośledzenie funkcji lewej komory, wówczas najskuteczniejszym sposobem postępowania jest wykonanie CABG. Na podstawie dotychczasowej wiedzy pacjenci ze stabilną IHD, u których ryzyko oceniane jest jako niskie lub umiarkowane, powinni być leczeni zachowawczo. W sytuacji pojawienia się objawów niestabilnej dławicy piersiowej należy wykonać koronarografię z następczym zabiegiem rewaskularyzacyjnym. Wymienione trzy metody leczenia IHD nie powinno się traktować jako metody konkurencyjne, ale jako uzupełniające się nawzajem.

INFORMACJE O PRENUMERACIE

Szanowni Państwo,

w roku 2004 prenumeratę kwartalnika prowadzi Wydawca.
Koszt prenumeraty całorocznej – 60 zł. Dla członków PTMR prenumerata w opłacie składki.

Należność za prenumeratę należy przesłać przekazem pocztowym lub przelewem bankowym z adnotacją „prenumerata PMR 2004” – na rachunek:

Wydawnictwo Continuo

ul. Czackiego 46/1

51-607 Wrocław

PKO BP IV O/Wrocław 23 1020 5242 0000 2002 0025 0019

Prenumerata będzie realizowana od momentu jej opłacenia. W cenie prenumeraty wliczone są koszty przesłania. Podatnicy VAT proszeni są o podanie numeru identyfikacyjnego firmy.
Wszelkie informacje i zapytania dotyczące prenumeraty prosimy kierować pod adres biura Wydawnictwa:

WYDAWNICTWO CONTINUO

ul. Lelewela 4, pok. 325

53-505 Wrocław

tel./fax (71) 34-390-18 w. 223, tel. (71) 791-20-30

lub na tel. kom. 0601 77-47-33, 0503 91-27-17

e-mail: wydawnictwo@continuo.wroclaw.pl

biuro@continuo.wroclaw.pl

Insulinooporność – zespół metaboliczny – nowe, globalne ujęcie prewencji chorób sercowo-naczyniowych

Insulinresistance – metabolic syndrome – new, global approach to the prevention of the cardiovascular diseases

JAN TATON

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Anna Czech

Streszczenie Choroby sercowo-naczyniowe pozostają nadal najczęstszą przyczyną zgonu w populacjach całego świata. W niektórych krajach Europy Zachodniej i USA obserwowane są tendencje spadkowe w tym zakresie, w ostatniej dekadzie ulegają jednakże wahaniom, a nawet zahamowaniu. Podobne zjawisko, aczkolwiek na dużo wyższym poziomie, można zauważyć w statystykach z krajów Europy Środkowej i Wschodniej, Rosji i krajów rozwijających się. Prognozy w tym zakresie są niepewne. Stan epidemiologiczny może wynikać z bardzo istotnych przeobrażeń w liczbie, charakterze i konstelacji populacyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a w tym szczególnie niedokrwiennej choroby serca. Obserwuje się narastanie epidemii otyłości cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz wielu innych „nowych” czynników ryzyka, jak np. zaburzenia hemostazy, hiperhomocysteinemia, markery zapalenia, komórkowy stres oksydacyjny i inne. Wiele z powyższych zaburzeń występuje w nasilających ich efekt patogennych zespołach. Do takich nowych form klinicznej patologii należy epidemia otyłości brzusznej i zespołu metabolicznego. Jego wczesne rozpoznawanie, określanie globalnego ryzyka niedokrwiennej choroby serca oraz leczenie jest szansą zwiększenia skuteczności prewencji. Zasady takiego postępowania powinny zostać upowszechnione.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, globalne ryzyko miażdżycy, definicje, rozpoznawanie zespołu metabolicznego.

Summary Diseases of the cardiovascular system are the most frequent cause of death in the populations of the entire world. In Western Europe and in USA the decreasing of cardiovascular mortality was observed in the last decade. Recently however this positive tendency is changing and even inhibited. The same epidemiological phenomenon but on the much higher level could be found in the statistical reports from Central and Eastern Europe, Russia and from developing countries. Prognosis is therefore not clear. Such epidemiological situation may be the result of several, essential transformations in the number, pattern and constellations of the cardiovascular risk factors and particularly of the coronary heart disease. One may observe in this area increasing epidemics of obesity, specially of visceral obesity, of diabetes mellitus t. 2, arterial hypertension, metabolic syndrome and of many “new” risk factors as haemostatic disorders, hyperhomocysteinemia, inflammatory markers, cellular oxidative stress and others. Many of these disturbances appear in syndromes potentiating their negative effect. To such new forms of clinical pathology belongs the epidemic of the insulinresistance or metabolic syndrome. Its early diagnosis, determination of the pertinent global risk of coronary heart disease and active therapy constitute the new chance for increasing the prevention efficacy. Recommendations in this matter should be popularized in family medicine.

Key words: metabolic syndrome, global risk of atherosclerosis, definitions of metabolic syndrome, diagnosis of metabolic syndrome.

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę umieralności we wszystkich krajach świata. Według danych WHO, są one przyczyną zgonu około 17 milionów ludzi na

świecie w ciągu roku. Wśród chorób tego układu głównym „zabójcą”, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, jest niedokrwienność choroby serca powodująca zgon około 7 milionów osób rocznie

(WHO, World Health Report, Genewa 2000). Wskaźnik umieralności z powodu tej choroby i zawału serca uległ na przestrzeni ostatnich 20 lat w niektórych krajach Europy Zachodniej i USA obniżeniu [1].

Ta pozytywna tendencja pojawiła się jako skutek aktywnej prewencji ukierunkowanej na ograniczanie lub eliminację czynników ryzyka niedokrwiennej choroby serca za pomocą tak prozdrowotnych zmian w stylu życia, jak i stosowania bardziej skutecznych leków i zabiegów. W ostatnich latach obserwuje się jednak zahamowanie spadku, a nawet nawrót tendencji wzrostu umieralności, np. wśród kobiet w USA. W krajach Europy Środkowej i Wschodniej, a także w Rosji zagrożenie życia wynikające z niedokrwiennej choroby serca pozostaje znacznie wyższe aniżeli w krajach Europy Zachodniej, a tendencja zmniejszenia umieralności nie osiąga znamion istotności. Jest to zjawisko równoległe do przyspieszonej industrializacji oraz urbanizacji i połączonych ubocznie z tymi procesami antyzdrowotnych przeobrażeń stylu życia [2, 3]. W Polsce obserwuje się podobne zjawisko [1] – zmniejszenie umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, a wśród nich – z powodu niedokrwiennej choroby serca jest niewielkie.

Przeobrażenia w epidemiologii składników globalnego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Powyższe ogólnospołeczne wahania wskaźnika umieralności stają się zrozumiałe po ich bardziej szczegółowej analizie, odnoszącej się do mniejszych populacji i do zmian w zakresie konstelacji czynników ryzyka [3, 4]. Szczególnego znaczenia nabiera w tym zakresie epidemiczne zwiększanie się chorobowości z powodu otyłości brzusznej, insulinooporności i zespołu metabolicznego, cukrzycy zwłaszcza typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń krzepliwości oraz innych, dotąd mniej uznawanych w praktyce zaburzeń, jak hiperhomocysteinemia, zwiększenie markerów zapalenia, markerów czynności śródbłonna i inne. Stanowią one obecnie – obok tradycyjnych – istotną część oceny globalnego ryzyka miażdżycy.

Narastanie wskaźników chorobowości z powodu nadwagi i otyłości. Wskazuje na to zjawisko bardzo wiele obserwacji z całego świata. W tabeli 1 podano liczby osób z BMI > 30 kg/m² aktualnie obserwowane i przewidywane w wybranych krajach (wg International Obesity Task Force, 2003).

Jak podaje S. Rywik i wsp., standaryzowana częstość otyłości (BMI > 30 kg/m²) w populacji Warszawy wyniosła – w badaniu Pol-Monica –

Tabela 1. Liczba osób w odsetkach z otyłością w mln

| Rok | USA | Anglia | Brazylia |
|------|-----|--------|----------|
| 1990 | 8 | 6 | 5 |
| 2000 | 12 | 8 | 7 |
| 2010 | 20 | 17 | 9 |
| 2020 | 28 | 16 | 12 |
| 2030 | 41 | 30 | 19 |

Tabela 2. Liczba osób w odsetkach z otyłością w mln

| Rok | Liczba osób z cukrzycą w mln na świecie |
|------|---|
| 1997 | 120 |
| 2000 | 150 |
| 2010 | 215 |
| 2025 | 270 (w wieku ≥ 20 lat) |

wśród mężczyzn 26%, a wśród kobiet 24%. Jej wielkość zależała między innymi od wieku. Częstość nadwagi i otyłości łącznie (BMI > 25 kg/m²) wzrastała u mężczyzn z wiekiem od 36 do 73%, a wśród kobiet od 25 do 89% [15]. W badaniach własnych (Badanie WARS-Raport dla KBN, 2001), w reprezentatywnej próbie populacji Warszawy częstość nadwagi i otyłości łącznie (BMI > 25 kg/m²) wynosiła 52%. Oznacza to, że tylko 48% tej populacji miała prawidłową masę ciała.

Powyższe liczby wiążą się ściśle ze zmianami stylu życia – głównie nadmiernym i jakościowo nieprawidłowym żywieniem i bezczynnością fizyczną.

Epidemiczność występowania cukrzycy (szczególnie cukrzycy typu 2) już obecnie jest niepomyślną prognozą dla świata, co obrazuje tabela 2 (wg Zimmet P. *Diabetologia* 1999; 42: 499–518, oraz King H i wsp. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431).

W Polsce liczba osób z cukrzycą w 2001 r. osiągnęła poziom 2 milionów osób. W tej liczbie osoby z cukrzycą typu 2 stanowią 90%, a osoby z cukrzycą typu 2 oraz zespołem metabolicznym 60% (Szybiński Z i wsp., Raport dla KBN, 2001).

Do tych liczb należy dodać występowanie innych kategorii hiperglikemii – poza cukrzycą, które wywierają podobny jak cukrzyca wpływ na chorobowość z powodu miażdżycy i jej powikłań [7–9]. Częstość występowania obrazuje tabela 3.

Nadciśnienie tętnicze połączone z zaburzeniami metabolicznymi. U około 25% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można wykryć różnego rodzaju zaburzenia metaboliczne. Są to przypadki nadciśnienia tętniczego „metabolicznego”, które pojawia się u osób:

- chorych na cukrzycę typu 2, rzadziej typu 1, u których nie występuje nefropatia,
- chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 z nefropatią cukrzycową,

Tabela 3. Częstość występowania hiperglikemii [1] na czczo, upośledzenie tolerancji glukozy [2] oraz 1+2 w subpopulacji osób z nadwagą (BMI > 25 kg/m²) w wieku 45–74 lata

| Kategoria hiperglikemii | Odsetki |
|---|---------|
| Tylko hiperglikemia na czczo [1] | 23,5 |
| Tylko upośledzenie tolerancji glukozy [2] | 51,3 |
| [1+2] | 25,5 |

Wg Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS i wsp. *Diabetes Care* 2003; 26: 645–649.

- z upośledzeniem tolerancji glukozy,
- z różnymi postaciami dyslipidemii,
- chorych na hiperurykemię,
- otyłych, zwłaszcza z otyłością typu brzuszego,
- z insulinoopornością i hiperinsulinizmem bez cukrzycy lub bez otyłości,
- ze szczawianicą, porfirią, hiperhomocysteinemią i niektórymi innymi, rzadko występującymi chorobami przemiany materii.

Nadciśnienie tętnicze może występować w połączeniu z różnymi wymienionymi wyżej zaburzeniami metabolicznymi. Często występuje rodzinie. Wywiady mogą wskazywać także na rodzinne występowanie zaburzeń metabolicznych bez nadciśnienia tętniczego.

Insulinooporność lub zmniejszenie wrażliwości na insulinę tkanek obwodowych, głównie wątroby i mięśni. Jest to zjawisko często występujące. Manifestuje się między innymi hiperinsulinemią, np. na czczo > 12 j.m./l. Zaburzenie to dotyczy 35% ogólnej populacji w wieku powyżej 45 lat (badania własne). W ocenie insulinooporności pomocne może być określenie w indywidualnych przypadkach wskaźnika insulinooporności w sposób proponowany przez analizę modelu hemostazy glikemii (Homeostatic Model Analysis). Sposób wyliczenia podano poniżej:

$$IR = \frac{\text{insulina w s., w } \mu\text{j/ml, w 0 min}}{22,5 e^{-\text{Ln glikemii w mg/dl, w 0 min}}}$$

gdzie:

IR – insulinooporność,

IS – insulinowrażliwość,

e – liczba Eulera (podstawa logarytmu naturalnego) = 2,71,

Ln – logarytm naturalny.

Wielkość wskaźnika HOMA większa od 2,5 wskazuje na insulinooporność.

Wyodrębnienie zespołu metabolicznego

Około 50 lat temu w Warszawie Jakub Węgiérko [5] wprowadził pojęcie cukrzycy skojarzo-

nej z innymi zaburzeniami: otyłością, nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca, co odpowiada obecnej definicji zespołu metabolicznego. Wyodrębnienie zespołu metabolicznego zaproponował w 1988 r. G.M. Reaven [6], wskazując, że tworzy go jednocześnie występowanie 4 czynników sercowo-naczyniowego ryzyka, a mianowicie: otyłości brzusznej, hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, hipertriglicydemii oraz obniżenia HDL-cholesterolu i podwyższenia cholesterolu „nie-HDL”. W późniejszym okresie do zespołu dodawano wiele innych zaburzeń i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak np. mikroalbuminuria, zwiększenie tendencji prozakrzepowych, zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej, nasilenie mechanizmów oksydacyjnych w komórkach i krwi, zwiększenie aktywności cząsteczek i markerów zapalnych i inne [2–4, 6].

Za patogenetyczne podłoże tych zaburzeń uznano insulinooporność i hiperinsulinemię, które są zależne zarówno od czynników genetycznych (przede wszystkim geny śródkomórkowych układów działania insuliny), konstytucjonalno-rozwojowych (niedożywienie w okresie życia płodowego), jak i środowiskowych (głównie przekarmianie tłuszczami i bezczynność ruchowa). Są one przyczyną nadmiernego gromadzenia tłuszczu w obrębie jamy brzusznej, czyli otyłości trzewnej. Okazało się, że wielkość obwodu brzucha lub też iloraz obwodu w talii do obwodu na poziomie głównych kołców biodrowych (iloraz W/H – „Waist to Hip”) jest bardziej znamienym predyktorem cukrzycy typu 2 oraz niedokrwienną choroby serca aniżeli wskaźnik BMI [7, 8].

Dwie formalne definicje zespołu metabolicznego

Z wielu okoliczności oraz analiz przedstawionych powyżej powstał pogląd przedstawiający zespół metaboliczny jako głównego prekursora chorób układu sercowo-naczyniowego [1–3]. Został on już w 1998 r. formalnie zdefiniowany przez zespół WHO [10] oraz później przez National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (2001, USA, NCEP/ATPIII) [11]. Definicje te przedstawiono w tabeli 4.

Znaczenie etiologicznej roli insulinooporności w definicji WHO i NCEP/ATPIII (USA) nie jest jednakowe. W definicji WHO jest ona podkreślona, natomiast w klinicznej definicji NCEP/ATPIII nie ma takiej intencji, chociaż jak wiadomo jest ona z reguły obecna w zespole metabolicznym. W tej definicji wystarcza identyfikacja trzech metabolicznych czynników ryzyka. Wskazuje się też, że otyłość może powodować zespół metaboliczny bez insulinooporności.

| Tabela 4. Definicje zespołu metabolicznego | | | |
|--|--|---|---------------------------------------|
| Definicja NCEP/ATP III – 2001 | | Definicja WHO – 1998 | |
| Składnik zespołu | Nasilenie | Czynniki zespołu | Nasilenie |
| 3 lub więcej z poniższych czynników ryzyka | | podwyższenie glikemii na czczo ≥ 110 mg/dl lub upośledzenie tolerancji glukozy – glikemia w 2 godz. po 75 g glukozy p.o ≥ 140 mg/dl oraz 2 lub więcej z powyższych czynników ryzyka | |
| Otyłość: | BMI > 30 kg/m ² | Otyłość: | BMI > 30 kg/m ² |
| Obwód brzucha | mężczyźni > 102 cm kobiety > 88 cm | Iloraz obwodu w talii do obwodu biodrowego | mężczyźni $> 0,9$ kobiety $> 0,85$ |
| Triglicerydy w sur. | ≥ 150 mg/dl | Triglicerydy w sur. | ≥ 150 mg/dl |
| HDL-cholesterol | mężczyźni < 40 mg/dl kobiety < 50 mg/dl | | |
| Ciśnienie tętnicze | $\geq 130/85$ mm Hg | Ciśnienie tętnicze | $\geq 140/90$ mm Hg |
| Glikemia na czczo | ≥ 110 mg/dl | Mikroalbuminuria | ≥ 20 μ g/min ≥ 30 mg/dl |

Obydwe definicje zawierają takie zaburzenia, jak zwiększenie glikemii na czczo lub cukrzycę typu 2, hipertriglicydemię oraz zmniejszenie HDL-cholesterolu. W definicji WHO występuje jednak inaczej, niż w określeniu NCEP/ATP III, upośledzenie tolerancji glukozy i mikroalbuminuria. Należy zauważyć, że w definicji WHO występuje zarówno otyłość bez oceny jej typu, jak i otyłość połączona ze zwiększeniem obwodu brzucha (trzewna). Definicja WHO zawiera także nieco wyższy poziom kryterium ciśnienia tętniczego. Powyższe różnice w definicjach są przyczyną różnic w badaniach epidemiologicznych powikłań. Obrazują ten problem table 5 i 6.

Definicja zespołu metabolicznego według WHO implikuje:

- priorytet leczenia insulinooporności, w tym także farmakologicznego, jako przyczyny zespołu metabolicznego,
- uwzględnienie większej roli podłoża genetycznego zespołu metabolicznego aniżeli roli otyłości.

Charakter definicji zespołu metabolicznego ma wpływ na taktykę terapeutyczną. Jeśli w de-

finicji przede wszystkim uwzględnia się otyłość trzewną jako zasadniczą przyczynę, to w leczeniu preferuje się redukcję masy ciała, jeśli insulinooporność, to podejmuje się leczenie insulinooporności i odpowiednio, jeśli metaboliczne czynniki ryzyka, to stosuje się wieloskładnikowe leczenie ukierunkowane na ich normalizację.

Epidemiologia zespołu metabolicznego

Chorobowość z powodu zespołu metabolicznego jest wysoka i ulega zwiększaniu w wielu krajach. Przybiera formę epidemii. Wskaźnik chorobowości w populacji USA [12] i w Polsce (badania własne) [13–16] przedstawiono w tab. 6.

Częstość występowania zespołu metabolicznego w wieku poniżej 40 lat jest mniejsza aniżeli u osób w wieku powyżej tej granicy. U mężczyzn w wieku 60–69 lat wynosi w USA 45%, a u kobiet – 42%. Zwykle jest nieco niższa u kobiet we wszystkich grupach. U mężczyzn częściej występują takie składniki zespołu, jak hipertriglicydemia, nadciśnienie tętnicze oraz

Tabela 5. Skorygowane na wpływ wieku stężenia LDL-chol., wywiadów rodzinnych dotyczących niedokrwiennej choroby serca, stężenia fibrynogenu, spożywania alkoholu i wpływ stanu społeczno-ekonomicznego wartości względnego ryzyka zgonu skojarzonego z zespołem metabolicznym u mężczyzn w ciągu 11-letniego okresu obserwacji

| NCEP/ATP III USA – 2001 | Definicja zespołu metabolicznego | WHO – 1999 |
|--|---|----------------------|
| Zwiększenie względnego ryzyka zgonu w stosunku do ogólnej populacji | | |
| 4, 26, CI: 1,62–11,2 | ze wszystkich przyczyn sercowo-naczyniowych | 4, 15, CI: 1,65–10,5 |
| 2, 27, CI: 0,96–5,36 | z powodu niedokrwiennej choroby serca | 2, 91, CI: 1,41–6,0 |
| 1,67, CI: 0,91–3,08 | ze wszystkich przyczyn | 1, 82, CI: 1,08–3,07 |

podwyższenie glikemii na czczo. U kobiet natomiast częściej występuje znaczniejsze zwiększenie obwodu brzucha [12] oraz większe BMI. E. Ferranini w swoich badaniach stwierdził, że zaledwie 30% dorosłych nie wykazuje jakiegokolwiek manifestacji zespołu metabolicznego [17].

Isomaa B. i wsp. w badaniu populacyjnym u osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy definiowanych zgodnie z zaleceniami WHO częstość zespołu metabolicznego ocenił na 15% dla mężczyzn i 10% dla kobiet [2].

Częstość zespołu metabolicznego oceniona według kryteriów ATP III wśród osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych wynosi średnio 23% [26]. Prace prowadzone w ramach programu POL-MONICA potwierdziły znaczną chorobowość z powodu zespołu metabolicznego w Polsce. W 2001 r. w grupie 20–74 lata częstość zespołu metabolicznego wynosiła u kobiet 17,4% i u mężczyzn 20,6% [15, 16].

Z otyłością i jej nasileniem korelowały inne zaburzenia metaboliczne, jak hiperglikemia i dyslipidemia oraz także ciśnienie tętnicze (*Med Metaboliczna* 2003; 2: 16–24). G. Broda i wsp. stwierdziła również w populacji Warszawy, że częstość zespołu metabolicznego z otyłością trzewną wśród mężczyzn wynosi 20,6%, a wśród kobiet 17,4% (*Med Metaboliczna* 2003; 2: 25–29). Podobne wyniki uzyskano w badaniach WARS dotyczących Dzielnicy Żoliborz w Warszawie (badania własne, niepubl.).

Zjawiska powyższe mają olbrzymie znaczenie społeczne. Spodziewać się należy, że wpływ zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 na cho-

robowość i umieralność z powodu niedokrwiennej choroby serca będzie się w przyszłości nasilać.

Jak wcześniej przedstawiono, zespół metaboliczny powoduje globalne ryzyko zwiększonej zapadalności na choroby serca. W prospektywnej obserwacji kohorty 1209 mężczyzn w wieku 42–60 lat w latach 1984–1998, u których w badaniu początkowym nie stwierdzono choroby układu krążenia, cukrzycy, nowotworów, potwierdzono, że zespół metaboliczny definiowany zgodnie z kryteriami WHO zwiększał w analizie wieloczynnikowej ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca ponadtrzykrotnie. Sądzić można, że ostatnio obserwowany przez epidemiologów brak redukcji zapadalności na choroby układu krążenia zależy od narastającej epidemii zespołu metabolicznego. Obecność cech zespołu metabolicznego zwiększała również ryzyko wystąpienia cukrzycy ponadtrzykrotnie [2, 8, 9]. Zespół metaboliczny zwiększa jednak ryzyko powstania niedokrwiennej choroby serca i zawału serca, a także innych powikłań wczesnej miażdżycy w stopniu większym aniżeli sama cukrzyca typu 2 bez innych składników zespołu [12–16].

Współzależność czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w zespole metabolicznym

Ryzyko aterogenne wpływu zespołu metabolicznego wynika ze współdziałania wielu czynników uszkadzających naczynia i wywołujących chorobę niedokrwinną serca.

Wpływ niektórych składników na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych przedstawia tabela 9.

Interesujące jest stwierdzenie, że różne składniki zespołu metabolicznego zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych zarówno u osób

Tabela 6. Wskaźnik chorobowości z powodu zespołu metabolicznego według definicji NCEP/ATP/III – 2001 – 20–70 lat +, USA

| USA populacja w wieku > 20 lat | Polska badania własne „WARS” Dzielnica Żoliborz, Warszawa, 1997 niepubl.), populacja w wieku > 20 lat |
|-----------------------------------|--|
| mężczyźni – 24% kobiety – 23% | mężczyźni – 17% kobiety – 14% |

Tabela 8. Dystrybucja ilorazu obwodu brzucha (W) do obwodu biodrowego (H) – W/H w reprezentowanej próbie 1259 osób z populacji Warszawy powyżej 20 roku życia z BMI ≥ 30 kg/m² (badania własne, KBN/97 – niepubl.)

| | |
|-----------|----------------------------|
| Mężczyźni | W/H > 0,90 \approx 34,2% |
| Kobiety | W/H > 0,85 \approx 27% |

Tabela 7. Dystrybucja wartości BMI w reprezentowanej próbie 1259 osób z populacji Warszawy (badania własne „WARS” KBN/97, niepubl.)

| Dystrybucja BMI (kg/m ² – odsetki) w badanej próbie populacyjnej | | | | | |
|---|----------------|------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
| $\geq 25 \leq 30$ odsetki | | $\geq 30 \leq 35$ odsetki | | > 35 odsetki | |
| mężczyźni – 39,9 łącznie – 41,7 | kobiety – 42,2 | mężczyźni – 14,6 łącznie – 18,3 | kobiety – 23,0 | mężczyźni – 5,2 łącznie – 7,8 | kobiety – 11,8 |

Tabela 9. Zwiększenie ryzyka zawału serca lub udaru mózgu przez zespół metaboliczny (wielokrotność w stosunku do populacji bez zespołu metabolicznego) oraz osobno przez jego indywidualne składniki (różne źródła)

| Kategoria czynnika ryzyka | Zwiększenie względnego ryzyka zawału serca lub udaru mózgu |
|---------------------------|--|
| Zespół metaboliczny | 2,5 |
| Hipertriglicydemia | 1,6 |
| Nadciśnienie tętnicze | 1,4 |
| Obniżenie HDL-choł. | 1,3 |
| Insulinooporność | 1,3 |
| Otyłość | 1,2 |

ze zwiększeniem glikemii na czczo, upośledzeniem tolerancji glukozy, jak i cukrzycą typu 2 [3, 2, 9]. Wynika stąd wniosek, że zespół metaboliczny zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych więcej aniżeli sama hiperglikemia i wywiera dodatkowy efekt patogenezy z powodu skojarzenia wielu czynników ryzyka. Do tych czynników, które działają silnie aterogennie, poza hiperglikemią, należy przede wszystkim insulinooporność i hiperinsulinemia [1–4].

Jednym z istotnych predyktorów choroby niedokrwiennej serca jest iloraz stężenia triglicerydów do stężenia cholesterolu w HDL (TG/HDL-choł i norma < 5,0) [18]. Należy stwierdzić, że wielkość tego wskaźnika zależy od nasilenia insulinooporności i może być pomocna w identyfikacji osób z insulinoopornością i jednocześnie zwiększonym ryzykiem niedokrwiennej choroby serca. Podobnie jak insulinooporność, również ilość tłuszczu w jamie brzusznej (wielkość obwodu brzucha) stanowi niezależny predyktor niedokrwiennej choroby serca, a także cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy podwyższeniu stężenia triglicerydów w surowicy [18].

Nadmierne nagromadzenie tłuszczu w obrębie jamy brzusznej, a więc cywilizacyjne zjawisko dotyczące znacznego odsetka dorosłych osób, a także coraz częściej młodzieży w Europie i w Polsce generuje wiele dalszych, wspomnianych wcześniej, istotnych zaburzeń o charakterze metabolicznych czynników ryzyka niedokrwiennej choroby serca, jak podwyższenie glikemii na czczo, upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca typu 2, zwiększenie stężenia triglicerydów, obniżenie cholesterolu HDL, podwyższenie powyżej 130 mg/dl cholesterolu „nie-HDL” (wyliczenie: cholesterol całkowity – chol. w HDL, jest to suma cholesterolu w VLDL, IDL, LDL, Lp(a) podwyższenie stężenia lipoprotein o bardzo niskiej (VLDL) i lipoprotein o pośredniej (IDL) oraz o niskiej gęstości (LDL), a także powstawanie jakościowych zmian w strukturze lipoprotein LDL pod postacią „małych” i „gęstych” cząstek, zawierających więcej cholesterolu

i łatwiej penetrujących do ściany naczyń. Do tych zaburzeń dołącza się zwiększenie stężenia i aktywności fibrynogenu, inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej osocza. Listę wtórnych, proaterogennych zaburzeń wywoływanych stanem nadmiernego nagromadzenia tłuszczu w jamie brzusznej można wydłużyć [2, 4]. Obejmuje ona także zwiększenie ilości i działania aktywatorów zapalnych, jak cytokiny i CRP, interferon, a także hiperurikemię, hiperhomocysteinemię, hiperleptynemię, zwiększenie stężenia testosteronu i wirylicację u kobiet, obniżenie tego hormonu u mężczyzn, zwiększenie wydzielania i działania kortyzolu, katecholamin i innych hormonów. Powyższe liczne zaburzenia zależą w dużej mierze od specjalnej łączności pomiędzy tkanką tłuszczową w jamie brzusznej a wątrobą, która stale otrzymuje większe od fizjologicznych ilości wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu (stłuszczenie wątroby) [9]. Ważny jest też fakt, iż powyższe proaterogenne zaburzenia mogą pojawiać się w indywidualnie zmiennym zakresie jakościowym i ilościowym oraz w różnym następstwie chronologicznym. Możliwe jest więc powstanie zespołu metabolicznego we wczesnej fazie jego naturalnej historii bez hiperglikemii lub bez nadciśnienia tętniczego, podobnie jak możliwe jest powstanie cukrzycy typu 2 lub „metabolicznego” nadciśnienia tętniczego albo dyslipidemii bez innych składników zespołu metabolicznego. Hiperglikemia powstaje w chwili, kiedy czynnościowa adaptacja komórek beta pod postacią czynnościowego hiperinsulinizmu nie wystarcza do przezwyciężenia komórkowej insulinooporności. Powstaje wtedy cukrzyca typu 2, występująca z reguły w skojarzeniu z wieloma innymi zaburzeniami zależnymi od insulinooporności [6, 9].

Tłuszcz trzewny jest także miejscem syntezy i wydzielania wielu cząsteczek prozapalnych, takich jak cytokiny – TNF-alfa, interleukina-6 i inne. Ich stężenie jest dodatnio skorelowane z poziomem insulinooporności oraz ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [2, 9, 19].

Rozpoznanie zespołu metabolicznego

W rozpoznawaniu zespołu metabolicznego dąży się do identyfikacji i ilościowej oceny poszczególnych składników wchodzących w skład definicji WHO lub NCEP/ATPIII. Obecnie nie można całkowicie odrzucić jednej z tych definicji na korzyść innych. Konieczne w tym względzie są perspektywne, duże badania kliniczne. Wydaje się jednak, że definicja NCEP/ATPIII lepiej ukierunkowuje prewencję i leczenie. Obok kryteriów zawartych w definicjach w zespole metabolicznym może wystąpić wiele innych pomocniczych objawów (tab. 10).

Charakterystyczne są także: stłuszczenie wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego i nerek, zwiększone spożycie alkoholu, siedzący tryb życia, dojrzały wiek, często rodzinne występowanie. Wzajemne zależności między poszczególnymi składowymi tego zespołu nie są jednakowe. Wskaźnik masy ciała koreluje ze wszystkimi pozostałymi składowymi. Iloraz obwodów talii i bioder jest szczególnie wyraźnie związany ze stężeniem triglicerydów, insuliny oraz z ciśnieniem tętniczym krwi.

Taktyka prewencji i leczenia zespołu metabolicznego

Wykrycie któregokolwiek składnika zespołu metabolicznego jest wskazaniem do diagnostyki mającej na celu rozpoznanie lub wykluczenie wszystkich pozostałych zaburzeń. Sygnałem do przeprowadzenia planowej diagnostyki nie musi być wyłącznie cukrzyca – może to być na przykład otyłość, nadciśnienie tętnicze, hiperurykemia lub choroba niedokrwienna serca. Tego rodzaju postępowanie uzasadnia fakt, że objawy zespołu metabolicznego początkowo nie występują równocześnie, ale raczej po kolei, z różnym nasileniem. Wykrycie jednego zaburzenia może zatem pozwolić na odpowiednio wczesne zapobieżenie innym. Powstawanie zespołu metabolicznego ma wiele przyczyn. Są to:

1. **Mechanizmy genetyczne** – powodujące zmiany głównie w reaktywności regulacyjnych cząsteczek tworzących wewnątrzkomórkowy układ sygnalizacyjny działania insuliny oraz insulinooporność [20].
2. **Mechanizmy konstytucjonalne** – decydujące o kształtowaniu się liczby i reaktywności komórek beta oraz wrażliwości komórek obwodowych na insulinę – niedożywienie płodu powoduje zmniejszenie liczby komórek beta oraz insulinooporności [9].
3. **Mechanizmy środowiskowe** – otyłość oraz bezczynność ruchowa [9, 21, 22].

W zakresie prewencji istotne więc jest właściwe, zdrowotne odżywianie ciężarnych i prewencja niedożywienia płodu. Wykazano, że u osób z zespołem metabolicznym skutecznością odznacza się redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej oraz także stosowanie metforminy. Wskazują na to co najmniej 4 długotrwałe prospektywne badania (tab. 11), a szczególnie Diabetes Prevention Program – USA [23] oraz badania zespołu J. Tuomilehto z Finlandii [24]. W pierwszym badaniu redukcja masy ciała o co najmniej 7% oraz zastosowanie umiarkowanej aktywności fizycznej co najmniej przez 150 min w tygodniu zmniejszyło zapadalność na cukrzycę typu 2 o 58% (tab. 11). Stosowanie metforminy w dawce (2 × 0,85) dziennie zmniejszyło zapadalność na cukrzycę typu 2 o 31% – dotyczyło to szczególnie osób z otyłością, w wieku poniżej 60 lat [23]. Jak wiadomo, metformina zmniejsza insulinooporność oraz ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 [24]. Być może podobne efekty mogą spowodować tiazolidinediony, a także statyny i pochodne kwasu fibrynowego (tab. 12).

Tabela 10. Kliniczne objawy zespołu metabolicznego wykraczające poza obowiązujące definicje

| |
|--|
| Otyłość androidalna |
| Upośledzenie glikemii na czczo |
| Upośledzenie tolerancji glukozy |
| Dyslipoproteinemia |
| podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, |
| obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, |
| podwyższenie stężenia triglicerydów we krwi |
| Nadciśnienie tętnicze |
| Wirylicacja u kobiet |
| Osteoporoza |
| Upośledzenie fibrylizy |
| Skłonność do zakrzepów |
| Stłuszczenie wątroby |
| Zaburzenie rytmu oddychania – bezdech |
| Wczesne objawy miażdżycy i niedokrwienia serca, mózgu oraz kończyn dolnych |

Tabela 11. Wpływ interwencji niefarmakologicznych i farmakologicznych na powstanie cukrzycy typu 2

| Badanie | Rodzaj interwencji | Wpływ interwencji |
|--|---|-------------------|
| Da Quing Study (Chiny) (Diabetes Care 1997, 20, 537) | modyfikacja stylu życia (dieta, aktywność fizyczna) | skuteczny |
| The Finish Diabetes* Prevention Study (NEJM 2001, 344, 1343) | modyfikacja stylu życia (dieta, aktywność fizyczna) | skuteczny |
| The American Diabetes Program Study (DPP) (NEJM 2002, 346, 393) | modyfikacja stylu życia + metformina | skuteczny |
| Stop – NIDDM | modyfikacja stylu życia + akarboza lub placebo | skuteczny |

* Skuteczność ograniczania zapadalności na cukrzycę typu 2 za pomocą modyfikacji stylu życia badano w grupach z upośledzeniem tolerancji glukozy.

Tabela 12. Skuteczność interwencji ograniczających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy w różnych wieloletnich badaniach populacyjnych

| Średnia korzyść w prewencji (zmniejszenie ryzyka wystąpienia) chorób sercowo-naczyniowych po różnych interwencjach terapeutycznych | |
|--|--|
| Glikemia przy intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego | 12% – (UKPDS) |
| Metformina | 40% – (UKPDS, szeroki zakres CI) |
| Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi | 20–40% – (wiele badań) |
| Zastosowanie: | |
| • ACE lub blokerów receptora angiotensyny II | 20–30% – (badanie LIFE, HOPE) |
| • statyny | 22–42% – (wiele badań) |
| • pochodnych kwasu fibrynowego | 24% – (badanie VA-HIT) |
| Średnia korzyść w prewencji cukrzycy – zmniejszenie zapadalności na cukrzycę typu 2 w odsetkach | |
| Styl życia | 58% – (DPP-USA, badanie J. Tuomilehto – Finlandia) |
| Metformina | 25% – (badanie STOP-NIDDM) |
| Akarboza | 55% – (badanie TRIPOD, troglitazon) |
| Tiazolidinediony | 31% – (DPP-USA) |

Istotne znaczenie mają modyfikacje stylu życia. W badaniach fińskich redukcja masy ciała o co najmniej 5% oraz zwiększenie aktywności fizycznej znacznie obniżyło zapadalność na cukrzycę typu 2 w populacji osób z upośledzeniem tolerancji glukozy. Modyfikacje stylu życia, a także stosowanie metforminy i być może niektórych innych leków ograniczają nie tylko insulinooporność i hiperglikemię, ale także zmniejszają nasilenie innych składników zespołu metabolicznego, jak dyslipidemia i zaburzenia układu hemostazy [25–29].

Podsumowanie

Mając na uwadze uwarunkowaną środowiskowo globalną epidemię otyłości i cukrzycy typu 2 oraz także innych składników zespołu metabolicznego wytwarzających 3–4-krotne zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wczesne rozpoznawanie ich profilu staje się rutynową koniecznością w racjonalnej, współczesnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Udowodnio-

no, że monitorowana redukcja masy ciała, stosowanie zwiększonej aktywności fizycznej, a także metforminy i być może innych leków ograniczających insulinooporność, powoduje bardzo istotne obniżenie ryzyka powstania cukrzycy typu 2 i innych składników zespołu metabolicznego, a co za tym idzie powikłań sercowo-naczyniowych. Wynika stąd wskazanie, aby we wszystkich programach kardiologicznych prewencji identyfikować osoby z ryzykiem powstania zespołu metabolicznego, np. za pomocą prostego pomiaru obwodu brzucha, oraz np. planowej i aktywnej identyfikacji jego poszczególnych składników w celu prewencji jego rozwoju u osób pozornie bezobjawowych. Programy lecznicze stosujące monitorowanie zmiany stylu życia i wspomagane przez prewencyjną farmakoterapię insulinooporności należy rutynowo stosować do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u osób z zespołem metabolicznym, szczególnie odpowiadającym jego definicji NCEP/ATPIII lub WHO, wzbogaconej o indywidualne doświadczenia kliniczne.

Piśmiennictwo

1. Tatoń J, Czech A. Prognoza zagrożeń zdrowia i życia na świecie i w Polsce: znaczenie cukrzycy. *Med Metab* 2003; 3: 3–9.
2. Isomaa B i wsp. Cardiovascular mortality and morbidity associated with metabolic syndrome. *Diabet Care* 2001; 24: 683–689.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA i wsp. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
4. Hanefeld M, Leonhardt W (red.). *The metabolic syndrome*. Jena: G. Fisher V.; 1997.
5. Węgielko J. *Cukrzyca*. Warszawa: PZWL; 1958.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
7. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K i wsp. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055–1058.

8. Han TS i wsp. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors; prevalence study in random sample. *Br Med J* 1995; 311: 1401–1405.
9. Tatoń J, Czech A. *Diabetologia*. t. I, t. II. Warszawa: PZWL; 2001.
10. World Health Organization: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Geneva, World Health Org.; 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
12. Ford SE i wsp. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
13. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002; 8 (11 Suppl.): S283–S292.
14. Rywik S, Pająk A, Broda G i wsp. Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski – Pol-Monica Bis Projekt. *Med Metaboliczna* 2003; 2: 8–15.
15. Rywik S, Piotrowski A, Pająk G i wsp. Nadwaga i otyłość a zaburzenia metaboliczne w losowych próbkach populacji polskiej w wieku 20–74 lat – Program Pol-Monica Bis. *Med Metaboliczna* 2003; 2: 16–24.
16. Broda G, Szczesniwska D, Rywik S. Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawy. *Med Metaboliczna* 2003; 2: 25–29.
17. Feranini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 10: 895–906.
18. Gaziano JM, Henneks CH, O'Donnell CA i wsp. Fasting triglycerides, high density lipoprotein and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520–2525.
19. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G i wsp. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
20. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA i wsp. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia* 1997; 40: 963–970.
21. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ i wsp. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *NEJM* 2001; 345: 790–797.
22. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT i wsp. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabet Care* 2002; 25: 1612–1618.
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393–403.
24. Tuomilehto J, Lindström J, Erickson JG i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344: 1343–1350.
25. Toplak H, Wascher TC. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 788–790.
26. National Cholesterol Education Program. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*; 2001.
27. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA i wsp. Obesity fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabet Care* 1994; 17: 961–969.
28. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25: 2244–2248.
29. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii AM
(Szpital Bródnowski)
ul. Kondratowicza 8
03-242 Warszawa

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą

Treatment of hypertension in diabetics

ANNA CZECH

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Anna Czech

Streszczenie Mianem nadciśnienia tętniczego można określić takie ciśnienie, które zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Chorzy na cukrzycę wykazują większą podatność naczyń na uszkodzenia powodowane przez nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami bez cukrzycy, dlatego poziom ciśnienia tętniczego krwi, od którego należy rozpoznać nadciśnienie w tej populacji jest niższy. Częstość nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą jest co najmniej 2-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Współistnienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego zwiększa chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Odwrotnie, normalizacja ciśnienia tętniczego opóźnia rozwój i postęp powikłań naczyniowych cukrzycy. Leczenie hipotensyjne powinno zawsze obejmować metody nefarmakologiczne oraz farmakoterapię. Idealny lek hipotensyjny stosowany u chorego na cukrzycę powinien nie tylko skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze, ale także być obojętny metabolicznie oraz wykazywać działanie kardio- i nefroprotecyjne. Za szczególnie przydatne do leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy uznać inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II (AT₁), indapamid, kardioselektywne beta-blokery, niedihydropirydynowe blokery wolnego kanału wapniowego, agonści receptorów imidazolowych. Farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy prowadzić w sposób zróżnicowany, zależnie od stadium i postaci nadciśnienia oraz obecności późnych powikłań cukrzycy, takich jak: nefropatia, neuropatia autonomiczna lub choroba niedokrwienna serca oraz kończyn dolnych. Wieloczynnikowość patogenezы nadciśnienia tętniczego w cukrzycy sprawia, że monoterapia jest skuteczna zaledwie w około 50% przypadków, dlatego zwykle konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej. W licznych badaniach udowodniono, że właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego i utrzymywanie go w zakresie wartości prawidłowych jest bardzo istotnym elementem wieloczynnikowego leczenia cukrzycy oraz prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań naczyniowych tej choroby.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, leczenie farmakologiczne.

Summary Hypertension is such a blood pressure that increases the risk of cardiovascular diseases. Blood vessels of diabetics are more susceptible to injuries caused by hypertension than those of persons without diabetes. That's why the upper borderline level of normal blood pressure is lower in the population of diabetics. The prevalence of hypertension in diabetic persons is at least 2-times higher than in general population. Coexistence of diabetes mellitus and hypertension increases cardiovascular morbidity rate and mortality. In reverse, normalization of blood pressure delays development of diabetic vascular complications. Hypotensive treatment should always encompass non-pharmacological and pharmacological methods. Ideal hypotensive drug used in diabetics should not only effectively reduce blood pressure but also should be metabolically neutral and exhibit cardio- and nephroprotective influence. Angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker (AT₁), indapamide, cardioselective beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, imidazole receptor agonists – are particularly suitable in the treatment of hypertension in diabetics. Pharmacological treatment of hypertension in diabetic persons should be diverse, dependent on the stadium and form of hypertension, and on the presence of late diabetic complications such as nephropathy, autonomic neuropathy, coronary heart disease and ischaemia of lower extremities. Multifactorial pathogenesis of hypertension makes the efficacy of monotherapy of about 50%, that's why usually there is a necessity to apply combination therapy. In the numerous studies it was proved that proper treatment of the hypertension and keeping the blood pressure in normal ranges is an essential element of multifactorial treatment of diabetes mellitus and of primary and secondary prevention of its vascular complications.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, pharmacological treatment.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze można zdefiniować jako poziom ciśnienia tętniczego, który zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, i/lub jako poziom, którego leczenie znamienne zmniejsza chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Definicja ta ma jednak pewne ograniczenia w odniesieniu do nadciśnienia u osób z cukrzycą. Populacja chorych na cukrzycę wykazuje bowiem, przy każdym poziomie ciśnienia tętniczego, większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych niż osoby bez cukrzycy [1]. Wykazano także, że u osób z cukrzycą występuje zwiększona podatność naczyń na uszkodzenia powodowane przez nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami bez cukrzycy [2]. Zatem poziom ciśnienia tętniczego, od którego należy rozpoznać nadciśnienie tętnicze w tej populacji, powinien być niższy niż w populacji bez cukrzycy. W badaniu UKPDS ryzyko związane z ciśnieniem tętniczym krwi wzrastało liniowo, bez tzw. bezpiecznego progu [3].

Nadciśnienie tętnicze u osób z cukrzycą występuje co najmniej 2-krotnie częściej niż w populacji bez cukrzycy, ale jego częstość zależy od definicji nadciśnienia. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), a także VII Raportu Połączonego Narodowego Komitetu (Joint National Committee – JNC) dotyczącego zapobiegania, diagnostyki i leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego (JNC 7) [4–6] nadciśnienie tętnicze należy rozpoznać u osób powyżej 18 r.ż. jako ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. W klasyfikacji zaproponowanej przez ekspertów amerykańskich uznano wartości ciśnienia w przedziale 120–139 mm Hg skurczowe i 80–89 mm Hg rozkurczowe jako stan przednadciśnieniowy. U wszystkich osób z ciśnieniem krwi mieszczącym się w tym zakresie należy rozpocząć leczenie za pomocą modyfikacji stylu życia, a przy współistnieniu dodatkowych wskazań (np. mikroalbuminuria) należy zastosować także leczenie farmakologiczne. Eksperci amerykańscy wyróżniają tylko dwa stopnie nadciśnienia tętniczego. U osób z cukrzycą występuje także częściej i wcześniej izolowane nadciśnienie skurczowe, przede wszystkim w wyniku wcześniej rozwijającej się sztywności naczyń (przedwczesne starzenie się).

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Klasyfikacji nadciśnienia tętniczego najczęściej dokonuje się na podstawie:

- mechanizmów patogenetycznych prowadzących do jego powstania,
- wartości bezwzględnych wyrażonych w mm Hg, uzyskanych w czasie jego pomiaru.

Wśród ważnych czynników patogenetycznych nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy wymienić: zaburzenie czynności autonomicznego układu nerwowego, tkankową nadwrażliwość na aminy katecholowe, wzrost puli wymianialnego sodu i płynu pozakomórkowego, mechanizmy nefrogenne (oporność nerek na ANP), wzrost aktywności nerkowego układu renina–angiotensyna (RAS), mikroalbuminurię i białkomocz, zaburzenia funkcji śródbłonna, otyłość, insulinooporność i hiperinsulinemię. W rozwoju nadciśnienia tętniczego istotną rolę odgrywają także czynniki genetyczne. Dzieci rodziców z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym wykazują większą zapadalność na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze oraz nefropatię cukrzycową.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzycę łączą z sobą wzajemnie złożone oddziaływania czynników dziedzicznych i nabytych.

W rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 1 największe znaczenie, poza predyspozycją genetyczną, ma obecność nefropatii cukrzycowej. Zatem najczęstszą postacią u tych osób jest nadciśnienie nefrogenne, cukrzycowe. Inne typy nadciśnienia tętniczego zwykle występują z podobną częstością, jak w populacji ogólnej.

U osób chorych na cukrzycę typu 2 w rozwoju nadciśnienia ważną rolę odgrywa otyłość brzuszna, wywołująca i/lub nasilająca genetycznie uwarunkowaną insulinooporność oraz hiperinsulinemię. Glikacja białek ściany naczyniowej oraz przedwczesny rozwój miażdżycy mogą zwiększać częstość nadciśnienia tętniczego, szczególnie skurczowego, u osób w starszym wieku lub długo chorujących na cukrzycę. Rzadziej występuje nadciśnienie nefrogenne.

Biorąc zatem pod uwagę mechanizmy patogenetyczne, w cukrzycy typu 1 i typu 2 można wyróżnić następujące rodzaje nadciśnienia tętniczego:

Nadciśnienie tętnicze nieswoiste dla cukrzycy:

- nadciśnienie pierwotne;
- nadciśnienie wtórne z przyczyn chirurgicznie nieusuwalnych;
- nadciśnienie wtórne z przyczyn chirurgicznie usuwalnych:
 - zwężenie tętnic nerkowych,
 - koarktacja tętnicy głównej,
 - guz chromochłonny,
 - pierwotny aldosteronizm,
 - zespół Cushinga.

Nadciśnienie tętnicze statystycznie znamienne skojarzone z cukrzycą:

- nadciśnienie u chorych bez klinicznych objawów nefropatii cukrzycowej;

- nadciśnienie tętnicze skojarzone z otyłością,
- nadciśnienie tętnicze skurczowe;
- nadciśnienie wtórne u chorych z objawami nefropatii cukrzycowej (cukrzycowe);
- nadciśnienie wtórne u chorych z objawami autonomicznej neuropatii trzewnej:
 - nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej.

Objawem autonomicznej neuropatii trzewnej może być także podciśnienie ortostatyczne.

Podział nadciśnienia tętniczego, uwzględniający jego patogenezę, jest szczególnie przydatny przy ustalaniu rodzaju leczenia hipotensyjnego, natomiast podział na podstawie wartości bezwzględnych ułatwia określenie momentu, w którym należy rozpocząć leczenie hipotensyjne.

Cele i ogólne zasady leczenia hipotensyjnego

Częstość nadciśnienia tętniczego wśród chorych na cukrzycę, jak wcześniej wspomniano, jest większa niż w populacji ogólnej. Występuje ono u około 30–40% chorych z cukrzycą typu 1 oraz 60–70% chorych z cukrzycą typu 2 [7]. Fakt zwiększonej chorobowości ma duże znaczenie kliniczne, nie tylko ze względu na konieczność leczenia hipotensyjnego, ale także ze względu na to, że nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników patogenetycznych zwiększających i przyspieszających rozwój i postęp zespołów angiopatii cukrzycowej. Współistnienie cukrzycy i nadciśnienia, a także innych czynników ryzyka miażdżycy, zwiększa zapadalność na choroby układu krążenia. Wśród chorych na cukrzycę i współistniejące nadciśnienie tętnicze stwierdza się większą chorobowość i umieralność z powodu choroby wieńcowej, udaru mózgu czy choroby niedokrwiennej kończyn dolnych. Odnosi się to także do zespołów mikroangiopatii cukrzycowej [8].

W wielu badaniach wykazano, że normalizacja ciśnienia tętniczego opóźnia rozwój i postęp mikro- i makroangiopatii cukrzycowej, a także zmniejsza nadumieralność chorych na cukrzycę [9–12]. Dlatego celem leczenia hipotensyjnego jest utrzymanie jego wartości w zakresie nieprzynajmniej do powstawania angiopatii cukrzycowej, a więc poniżej 130/80 mm Hg [13].

Po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego dokonuje się wyboru metod leczenia farmakologicznego, a szczególnie farmakoterapii o długotrwałej perspektywie stosowania, mającej na celu organoprotekcję, uwzględniając przede wszystkim główne mechanizmy patogenetyczne, które należy określić w każdym przypadku, a także wartości ciśnienia, fazę naturalnej historii choroby oraz indywidualną reaktywność na leki.

Przesłanką wstępną każdego wyboru metody

leczenia jest minimalizacja działań niepożądanych oraz zapewnienie pełnego bezpieczeństwa farmakoterapii.

Leczenie nefarmakologiczne

Metody leczenia nefarmakologicznego mają szczególnie duże znaczenie u chorych na cukrzycę typu 2 skojarzoną z otyłością. Powinny być zalecane chorym w pierwszym stadium nadciśnienia tętniczego, ale bez objawów uszkodzenia narządowego, przez okres pierwszych 3 miesięcy.

Stosowanie diety cukrzycowej z deficytem energii 300–500 kcal na dobę oraz odpowiednio dobranego wysiłku fizycznego zmniejsza otyłość lub normalizuje masę ciała, zmniejsza hiperinsulinemię i insulinooporność, a w konsekwencji obniża ciśnienie tętnicze. Ułatwia to także uzyskanie prawie normoglikemii i prawidłowego stężenia lipidów krwi.

Wśród mechanizmów obniżających ciśnienie tętnicze krwi pod wpływem wysiłku fizycznego należy wymienić:

- wzrost aktywności układu przywspółczulnego przy zmniejszeniu aktywności układu współczulnego;
- obniżenie stężenia katecholamin;
- zmniejszenie aktywności układu renina–angiotensyna.

Badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują na związek między ilością spożywanego sodu a wysokością ciśnienia tętniczego [14]. Zaleca się zatem ograniczenie spożycia sodu do 75–100 mmol na dobę. Jednocześnie należy utrzymywać dobowy dowóz potasu w zakresie 50–90 mmol, najlepiej spożywając odpowiednią ilość świeżych jarzyn i owoców.

Bardzo duże znaczenie ma także zaprzestanie palenia tytoniu i picia alkoholu. Zaprzestanie palenia tytoniu przyczynia się do zmniejszenia zaburzeń lipidowych i insulinooporności. Wykazano także, że ograniczenie nadmiernego spożywania alkoholu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego krwi o 12 mm Hg [15].

Badania dowodzą, że takie postępowanie lecznicze może być wystarczające, szczególnie gdy nadciśnienie tętnicze jest łagodne (I stadium).

Leczenie nefarmakologiczne należy stosować także jako postępowanie wspomagające farmakoterapię każdej formy nadciśnienia.

Leczenie farmakologiczne

Jeżeli metody leczenia nefarmakologicznego są nieskuteczne lub gdy współistnieją objawy późnych naczyniowych powikłań cukrzycy, nale-

ży zastosować leki hipotensyjne. Idealny lek hipotensyjny stosowany u chorego na cukrzycę powinien nie tylko skutecznie obniżyć ciśnienie tętnicze, ale także być obojętny metabolicznie oraz wykazywać działanie kardio- i nefroprotektoryjne.

Niestety, niektóre leki hipotensyjne, zwłaszcza starszych generacji, mogą wywoływać wiele objawów niepożądanych, które albo nie występują u osób bez cukrzycy, albo są u nich mniej wyraźne. Do szczególnie ważnych objawów należą:

- pogorszenie tolerancji glukozy (tiazidy, leki β -adrenolityczne);
- podwyższenie stężenia lipidów krwi (tiazidy, leki β -adrenolityczne);
- zwiększone zatrzymywanie sodu (metyldopa, hydralazyna);
- maskowanie objawów hipoglikemii (leki β -adrenolityczne);
- powodowanie hipotonii ortostatycznej (leki α_1 -adrenolityczne, metyldopa, leki moczopędne, blokery kanału wapniowego).

Leki hipotensyjne nowszej generacji powodują mniej działań niepożądanych niż leki starszej generacji (leki moczopędne, leki β -adrenolityczne), a niektóre z nich mają wiele cech, dzięki którym są one szczególnie przydatne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Należą do nich inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, angiotensin converting enzyme) i blokery receptora AT_1 , indapamid, agoniści receptorów imidazolowych (rilmenidyna), a także długo działające blokery kanału wapniowego.

Leki hamujące aktywność konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) są skuteczne i bezpieczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Nie upośledzają wydzielania insuliny ani metabolizmu glukozy, a nawet poprawiają wyrównanie cukrzycy w wyniku zmniejszenia insulinooporności tkankowej [16]. Nie wykazano również niekorzystnego wpływu tej grupy leków na lipidy krwi [17].

Inhibitory ACE wykazują ponadto najsilniejsze działanie zmniejszające albuminurię, nie zmniejszając jednocześnie filtracji kłębuszkowej [18]. Do zmniejszenia albuminurii dochodzi przede wszystkim u chorych na cukrzycę z genotypem ACE II, rzadziej u chorych z genotypem ACE ID i ACE DD [19]. Wykazano, że nefroprotektoryjne działanie inhibitorów ACE polega na zmniejszeniu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, przepuszczalności błony podstawnej dla albumin oraz zmniejszeniu proliferacji macierzy i komórek mezangium kłębuszka. Jest to zatem grupa leków z wyboru do leczenia nadciśnienia tętniczego nefrogennego, czyli u osób z nefropatią cukrzycową, szczególnie w jej wczesnych stadiach. U chorych z upośledzeniem funkcji nerek (stężenie kreatyniny we krwi powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$) oraz

u osób w starszym wieku, u których istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zwężenia tętnicy nerkowej przez blaszkę miażdżycową, leki te należy jednak stosować ostrożnie ze względu na ryzyko dalszego pogorszenia wydolności nerek. Konieczna jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny we krwi.

Poza działaniem nefroprotektoryjnym inhibitory ACE wykazują także działanie kardioprotektoryjne, przejawiające się poprawą czynności lewej komory serca oraz zmniejszeniem jej przerostu.

Działanie wazoprotektoryjne inhibitorów ACE wynika z ich działania poprawiającego funkcję śródbłonna – normalizacji ulegają skurcz i rozkurcz naczyń. Wykazano także, że odwracają one patologiczną przebudowę naczyń oraz działają antyproliferacyjnie na elementy motoryczne ściany naczyń. Dysfunkcja śródbłonna i proces zapalno-proliferacyjny w odpowiedzi na gromadzenie się lipidów w przestrzeni podśródbłonkowej leżą u podłoża rozwoju zmian miażdżycowych. Inhibitory ACE wpływają na oba te procesy przez obniżanie stężenia angiotensyny II i zwiększenie stężenia bradykininy.

Istotne znaczenie w działaniu przeciwmiażdżycowym inhibitorów ACE ma także obniżenie stężenia fibrynogenu i insulinooporności.

Te korzystne działania wykazują przede wszystkim leki hamujące tkankowe układy renina–angiotensyna (peryndopryl, ramipryl, chinapryl). Należy je stosować jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę [20].

Leki blokujące receptory angiotensyny II (AT_1), jak: losartan, irbesartan, walsartan, wykazują podobne działania terapeutyczne, jak inhibitory ACE [21]. Powodują regresję przerośniętego mięśnia sercowego i zmniejszają mikroalbuminurię. Godne odnotowania są najnowsze badania E.J. Lewisa i wsp., które wykazują, że irbesartan skutecznie zwalnia postęp nefropatii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [11]. Również badanie RENAAL [22] wykazało, że leczenie nefropatii cukrzycowej losartanem opóźnia postęp schyłkowej niewydolności nerek, a także zmniejsza białkomocz oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Leki tej grupy można i powinno się stosować zwłaszcza u chorych, u których występują objawy uboczne (np. kaszel) podczas stosowania inhibitorów ACE. Coraz więcej danych przemawia również za tym, że redukcja nadciśnienia i białkomoczu u chorych z nefropatią jest większa wówczas, gdy stosuje się łącznie inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny II, aniżeli gdy stosuje się leki z każdej z tych klas oddzielnie [23].

Leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne – prazosyna, doksazosyna, terazosyna, trimazosyna

– to kolejna grupa leków, które poprawiają wrażliwość tkanek na insulinę i korzystnie wpływają na gospodarkę lipidową [17, 24]. Dotyczy to przede wszystkim nowych preparatów. Wykazano na przykład, że doksazosyna zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę około 25%, obniża stężenie glukozy we krwi oraz stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów, a podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL. Zwiększa się także aktywność fibrynolityczna osocza. Zatem doksazosyna może być szczególnie przydatna w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 skojarzoną z otyłością i hiperlipidemią. Należy także zauważyć, że jest to jedyny lek hipotensyjny, który nie pogarsza potencji u mężczyzn. Jednym z ważnych działań niepożądanych powodowanych przez dotychczas stosowane leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne (prazosyna) jest podciśnienie ortostatyczne. Powikłanie to występuje znacznie rzadziej u pacjentów leczonych doksazosyną.

Wiele dyskusji wywołało przedwczesne zakończenie badania dotyczącego doksazosyny w programie ALLHAT. Decyzję tę podjęto ze względu na częstsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, a szczególnie niewydolności serca u pacjentów otrzymujących doksazosynę, niż u chorych otrzymujących lek moczopędny (chlortalidon). Zjawisko to można wytłumaczyć tym, że grupa chorych leczona doksazosyną przed randomizacją otrzymywała jako leczenie hipotensyjne leki moczopędne. Ich odstawienie mogło spowodować ujawnienie niewydolności serca, wcześniej kompensowanej przez te leki. Przemawia za tym fakt bardzo wczesnego wystąpienia niewydolności serca po zastosowaniu doksazosyny [12].

Obecnie przeważa pogląd, że doksazosyna nie należy stosować jako jedynego leku, jeżeli istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Może natomiast być stosowana jako składnik terapii wielolekowej, zwłaszcza przy towarzyszących zaburzeniach metabolicznych lub przy objawach przerostu gruczołu krokowego.

Blokery kanału wapniowego są grupą leków ciągle jeszcze stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Są obojętne metabolicznie – nie powodują ani nie nasilają zaburzeń lipidowych, a także nie pogarszają tolerancji glukozy [17]. Podawane osobom z nefropatią cukrzycową zmniejszają mikroalbuminurię i zwalniają szybkość spadku filtracji kłębuszkowej [25]. Blokery kanału wapniowego wykazują także korzystny wpływ na krążenie obwodowe i wieńcowe oraz zaburzenia rytmu serca, dlatego są wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą typu 2 oraz z zespołami chorób układu sercowo-naczyniowego. Właściwości te posiadają pochodne dihydropirydynowe o wy-

dłużonym czasie działania, jak: amlodypina, felodypina, lacydypina, nitrendypina oraz preparaty diltiazemu i werapamilu.

W niektórych badaniach (FACET) wykazywano jednak zwiększenie częstości incydentów sercowych u chorych leczonych pochodnymi dihydropirydyny w porównaniu z osobami leczonymi inhibitorem ACE [26]. Badanie to miało jednak charakter otwarty i jednośrodkowy, opierało się na małej liczbie uczestników i wykazywało istotne błędy metodyczne.

W badaniach HOT i Syst-EUR, w których blokery kanału wapniowego stosowano w kombinacji z inhibitorami ACE, lekami β -adrenolitycznymi lub moczopędnymi, nie stwierdzono zwiększonej chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych [27, 28]. Wręcz przeciwnie – wykazano w nich, że antagoniści wapnia skuteczniej zmniejszają liczbę powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą niż u chorych tylko z nadciśnieniem tętniczym.

Zatem długo działające, dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego należy stosować jako leki drugiego wyboru, jeżeli chorzy nie tolerują inhibitorów ACE i leków β -adrenolitycznych, lub jako leki dodatkowe w terapii skojarzonej umiarkowanego i ciężkiego nadciśnienia tętniczego.

Preparatów szybko działającej nifedypiny nie powinno się stosować u chorych na cukrzycę. W wielu badaniach wykazywano, że zwiększają one albuminurię, a zmniejszają filtrację kłębuszkową oraz zwiększają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych.

Leki moczopędne (tiazidy, diuretyki pętłowe) stosuje się u chorych na cukrzycę dopiero w cięższych stadiach nadciśnienia tętniczego lub w przypadku retencji wody i sodu, ponieważ powodują wiele niekorzystnych działań, szczególnie metabolicznych. Mogą one pogarszać tolerancję glukozy, wywoływać i nasilać zaburzenia lipidowe [29]. W ostatnich latach zaleca się stosowanie znacznie mniejszych dawek leków moczopędnych (np. 12,5 mg hydrochlorotiazidu), co pozwala na uzyskanie efektu hipotensyjnego przy znacznym zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych.

Wyjątek stanowi indapamid, który mimo że budową chemiczną przypomina diuretyki tiazydowe, nie ma działania diabetogennego ani nie nasila już istniejących zaburzeń homeostazy glikemii, a ponadto zmniejsza albuminurię. Zmniejsza także powikłania narządowe nadciśnienia, między innymi prowadzi do regresji przerostu serca.

W ostatnim czasie indapamid dostępny jest także w zredukowanej do 1,5 mg dawce i w formie o powolnym uwalnianiu (SR). Nowa postać pozwala na wydłużenie okresu skuteczności hipo-

tyśniej i dzięki temu przyczynia się do ochrony narządowej nawet do 32 godzin od momentu przyjęcia leku oraz poprawia bezpieczeństwo i tolerancję terapii (niższe ryzyko hipokaliemii).

Przy upośledzeniu czynności nerek oraz niewydolności serca należy stosować diuretyki pętłowe.

Leki hamujące aktywność układu współczulnego

Leki β -adrenolityczne należą do najczęściej stosowanych leków w terapii nadciśnienia tętniczego u osób bez cukrzycy. W ostatnim okresie nastąpiła także zmiana w podejściu do ich stosowania u osób chorych na cukrzycę. Łączy się to z wprowadzeniem do praktyki klinicznej nowej generacji leków β -adrenolitycznych, np. bisoprololu, charakteryzującego się dużą kardioselektywnością oraz długim okresem działania. Inne leki z tej grupy, jak karwedilol, celiprolol, mają zdolność blokowania receptorów β -adrenolitycznych oraz działają naczyniorozszerzająco [10].

Istnieje obecnie pogląd, że u chorych na cukrzycę leki β -adrenolityczne można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi grupami leków, szczególnie przy współistnieniu choroby wieńcowej lub zaburzeń rytmu serca.

Badanie UKPDS wykazało, że lek β -adrenolityczny (atenolol) był równie skuteczny, jak kaptopryl w zmniejszaniu ryzyka powikłań naczyniowych cukrzycy [9].

Leki obniżające aktywność układu współczulnego przez blokadę receptorów α_1 -adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (metyldopa, klonidyna) obecnie są rzadko stosowane jako trzeci lub czwarty lek hipotensyjny w leczeniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego.

Leki blokujące receptory imidazolowe są nową grupą leków hipotensyjnych coraz częściej stosowanych u chorych na cukrzycę. Wstępne badania kliniczne wskazują, że rilmenidyna, której działanie hipotensyjne wynika z selektywnego oddziaływania na receptory imidazolowe ośrodka naczyniowego w rdzeniu przedłużonym i nerkach, jest metabolicznie obojętna, a nawet, jak wykazano w badaniach [30], poprawia metabolizm glukozy. Bardzo istotny jest korzystny wpływ rilmenidyny na strukturę serca i naczyń; powoduje ona zmniejszenie masy lewej komory i poprawia jej funkcję rozkurczową oraz zwiększa podatność tętnic obwodowych, hamując ich niekorzystną przebudowę pod wpływem katecholamin i angiotensyny II.

Właściwości te uzasadniają oczekiwanie, że leki pobudzające receptory imidazolowe będą skuteczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób otyłych chorujących na cukrzycę, u których hiperinsulinemia wiąże się z nadreak-

tywnością układu współczulnego. Potwierdzają to wyniki 6-miesięcznego, randomizowanego wieloosrodkowego badania [31]. Wykazało ono, że skuteczność hipotensyjna i nefroprotekcyjna rilmenidyny była podobna jak kaptoprylu.

Leki blokujące receptory serotoninowe typu 2 (ketanseryna) nie wpływają niekorzystnie na gospodarkę węglowodanową i stężenie lipidów u chorych na cukrzycę.

Algorytmy farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego skojarzonego z cukrzycą

Farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy prowadzić w sposób zróżnicowany, zależnie od stadium i postaci nadciśnienia oraz obecności odległych powikłań cukrzycy, np. nefropatii, neuropatii autonomicznej lub choroby niedokrwiennej serca i kończyn dolnych [32]. Biorąc pod uwagę korzystne i niekorzystne działania leków hipotensyjnych, lekami pierwszego wyboru będą leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II, kardioselektywne β -blokery lub leki moczopędne (indapamid).

U chorych na cukrzycę typu 2, ze współistniejącą dyslipidemią i insulinoopornością, lekami z wyboru do stosowania w monoterapii są inhibitory ACE, blokery receptora AT_1 , a także, jak wskazują wstępne badania, agoniści receptorów imidazolowych typu J.

W przypadku współistnienia choroby wieńcowej i/lub zaburzeń rytmu serca preferuje się niedihydropirydynowe długo działające blokery kanału wapniowego (werapamil) oraz kardioselektywne leki β -adrenolityczne.

Objawy chromania przestankowego w przebiegu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych stanowią przeciwwskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych, natomiast korzystne są wówczas długo działające blokery kanału wapniowego.

U chorych z nefropatią cukrzycową, w okresie mikroalbuminurii i jawnego białkomoczu, ale bez niewydolności nerek, lekami z wyboru są inhibitory ACE i blokery receptora AT_1 [33].

W dalszej kolejności należy stosować diuretyki, niedihydropirydynowe Ca^{++} -blokery lub kardioselektywne β -blokery.

Obecnie panuje pogląd, że inhibitory ACE i blokery receptora AT_1 można stosować także u osób w zaawansowanych stadiach nefropatii, a więc z podwyższonymi wartościami kreatyniny. Należy jednak pamiętać o konieczności modyfikacji dawki leków z powodu ich nerkowej eliminacji z organizmu. Wyjątek stanowi fosinopril, który w znacznym stopniu wydalany jest do żół-

ci. Należy jednak podkreślić, że często po włączeniu inhibitora ACE obserwuje się przejściowe zwiększenie wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy o około 10–15%, które w trakcie dalszego leczenia zwykle obniża się do wartości wyjściowej lub się stabilizuje [34].

W zaawansowanych stadiach nefropatii cukrzycowej (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl, filtracja kłębkowa < 30 ml/min) do leczenia nadciśnienia tętniczego stosujemy przede wszystkim diuretyki pętlowe, a także niedihydropirydynowe Ca⁺⁺-blokery, zwykle w połączeniu z małymi dawkami inhibitorów ACE lub blokerów receptora AT₁. Często do normalizacji ciśnienia konieczne jest także stosowanie leków hipotensyjnych z innych grup (ryc. 1).

Wybierając lek hipotensyjny, należy także uwzględnić jego wpływ na czynniki patogenetyczne nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę.

U chorych na cukrzycę typu 2 najczęstsze formy nadciśnienia tętniczego to nadciśnienie samoistne oraz skojarzone z otyłością. Algorytm leczenia tego nadciśnienia przedstawiono na rycinie 2.

Częstą postacią nadciśnienia tętniczego w cukrzycy typu 2 jest także nadciśnienie skurczowe. Do monoterapii tej postaci nadciśnienia szczególnie przydatne wydają się inhibitory ACE lub długo działające blokery kanału wapniowego. W przypadku konieczności prowadzenia leczenia skojarzonego można inhibitory ACE łączyć z indapamidem lub z małymi dawkami tiazydów.

Obecnie panuje zgodna opinia, że leczenie łagodnego (I stadium) nadciśnienia tętniczego można rozpoczynać od małej dawki jednego leku hipotensyjnego, stopniowo zwiększając ją do dawki średniej i skutecznej. Jeśli nie uzyskuje się

normalizacji ciśnienia za pomocą średniej dawki jednego leku w ciągu 3–4 tygodni, można zastosować lek z innej grupy.

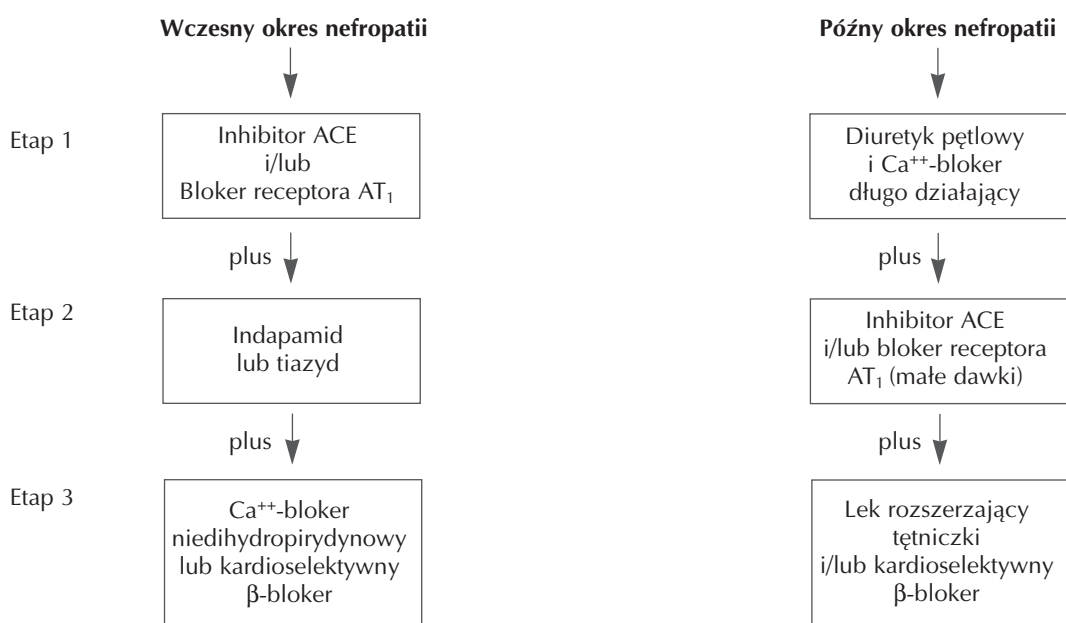
Wieloczynnikowość patogenezy nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę sprawia, że monoterapia jest skuteczna zaledwie w około 50% przypadków. Istnieje zatem konieczność terapii skojarzonej dwoma lub trzema preparatami.

Ostatnio zwraca się uwagę na przydatność preparatów stanowiących kombinację bardzo małych dawek dwóch leków o różnym mechanizmie działania. Synergizm działania składników preparatu warunkuje ich znaczną skuteczność, a małe dawki – dobrą tolerancję. Preparaty takie można stosować jako leki pierwszego rzutu, a więc do rozpoczynania leczenia hipotensyjnego. Najkorzystniejsze wydaje się połączenie inhibitora ACE z diuretykiem, ponieważ działania tych leków wzajemnie się uzupełniają. Przykładem takiego preparatu jest Noliprel – połączenie 2 mg peryndoprylu oraz 0,625 mg indapamidu.

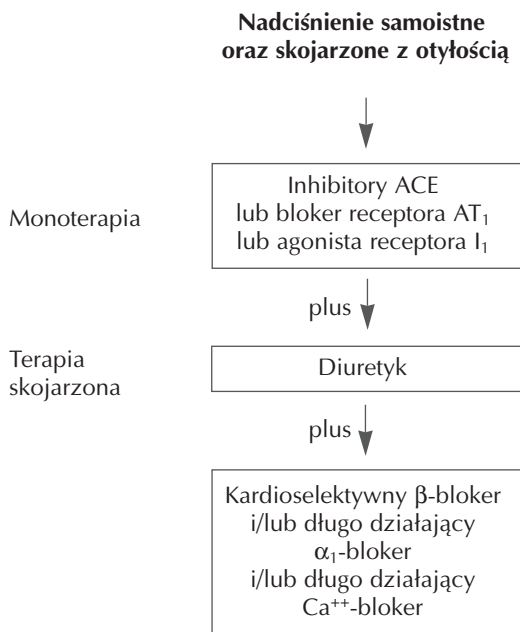
Do normalizacji nadciśnienia tętniczego wyższego stadium konieczne jest zwykle zastosowanie od początku terapii skojarzonej.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy za każdym razem dostosowywać do ich indywidualnych potrzeb, uwzględniając zarówno czynniki patogenetyczne nadciśnienia, jak i obecność towarzyszących chorób i powikłań cukrzycy.

W wielu prospektywnych, długoterminowych badaniach kliniczno-epidemiologicznych udowodniono, że właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego, prowadzące do jego znacznego obniżenia lub normalizacji, zmniejsza częstość powikłań sercowo-naczyniowych i poprawia rokowanie.



Ryc. 1. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę powikłaną nefropatią cukrzycową



Ryc. 2. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego samoistnego oraz skojarzonego z otyłością u chorych na cukrzycę

Ten korzystny wpływ zaznacza się wyraźniej wśród chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę niż wśród chorych bez cukrzycy.

W 1998 r. ogłoszono wyniki badania UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) prowadzonego w 23 ośrodkach Anglii. Spośród 5102 osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, zakwalifikowanych do tego badania, u 1148 stwierdzono nadciśnienie tętnicze. W grupie osób, które uzyskały dobrą kontrolę ciśnienia, czyli poniżej 150/85 mm Hg (średnia wartość ciśnienia dla całej grupy wynosiła 144/82 mm Hg), stwierdzono znamienne obniżenie ryzyka:

- wszystkich powikłań zależnych od cukrzycy o 24%,
- zgonów zależnych od cukrzycy o 32%,
- udarów mózgu o 44%,
- niewydolności serca o 56%,
- powikłań typu mikroangiopatii o 37%.

Uzyskano także zmniejszenie ryzyka zawału serca o 21%, ale wartość ta nie była znamienne statystycznie [9].

Korzyści z obniżenia nadciśnienia tętniczego na przebieg mikro- i makroangiopatii wykazano także w badaniach HOT [35] i Syst Eur [36] oraz HOPE [37].

Zatem właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego i utrzymywanie go w zakresie wartości prawidłowych u chorych na cukrzycę jest konieczne jako prewencja pierwotna i wtórna w odniesieniu do powikłań naczyniowych tej choroby.

Piśmiennictwo

1. Stamler J, Vaccaro A, Neaton JD i wsp. Diabetes and other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 263: 2335–2340.
2. Williams B. The unique vulnerability of diabetes subjects to hypertensive injury. *J Hum Hyperten* 1999; 13: 3–8.
3. Adler A, Stratton IM, Neil HAW i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type two diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
4. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn* 2000; Suppl. B: B1–B4.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003; 21: 1011–1053.
7. Tatoń J, Czech A. *Diabetologia*. Warszawa: PZWL; 2001; t. 2: 40–49.
8. Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–418.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes, UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
10. Weidmann P i wsp. Treatment of elevated blood pressure in diabetic patients. *J Diab Complications* 1997; 11–16.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345: 851–860.
12. Staessen JA, Guang-Wang JJ, de Thijs J. Cardiovascular protection and blood pressure reduction. *Lancet* 2001; 358: 1305–1315.
13. American Diabetes Association. Hypertension Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S65–S67.
14. He J, Whelton PK, Appel LJ i wsp. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 544–549.
15. Palmer AJ, Flecher AE, Bulpitt CJ i wsp. Alcohol intake and cardiovascular mortality in hypertensive patients: report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project. *J Hyperten* 1995; 13: 957–964.

16. Torlone E i wsp. Improved insulin action and glycemic control after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in subjects with arterial hypertension and type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1347–1355.
17. Giordano M i wsp. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca⁺⁺-channel antagonists, and α_1 -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes Care* 1995; 44: 665–671.
18. Ruilope LM. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of diabetic nephropathy. *J Hyperten* 1995; 13 (Suppl. 2): 91–93.
19. EUCLID Study Group. Randomized placebo – controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria the EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792.
20. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH i wsp. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888–892.
21. Januszewicz A, Szmigielski C. *Antagoniści receptorów angiotensyny II*. [w:] *Nadciśnienie tętnicze*. Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M (red.). *Med Prakt*, Kraków 2000.
22. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 345: 861–869.
23. Rosner MH, Okusa MD. Combination Therapy With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1025–1029.
24. Huupponen R i wsp. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 365–368.
25. Parving HH i wsp. Renal protection in diabetes: an emerging role for calcium antagonists. *J Hyperten* 1996; 14 (Suppl. 4): 21–25.
26. Tatti P i wsp. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 579–603.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomized Trial. The HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
28. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager W i wsp. Effects of calcium-channel blockade in older subjects with diabetes and systolic hypertension in Europe Trial Investigators. *NEJM* 1999; 340: 677–684.
29. Pickkers P i wsp. Thiazide-induced hyperglycemia: a role for calcium-activated potassium channels? *Diabetologia* 1996; 39: 861–864.
30. De Luca N i wsp. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study amlodipine. *J Hyperten* 2000; 18: 1514–1522.
31. Dupuy O i wsp. Efficacy of Rilmenidine, A Selective Imidazole Receptor Binding Agent in Diabetic Hypertensive Patients. *AJH* 2000; 13: 123S–126S.
32. Weidmann P. Antihypertensive therapy in diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (Suppl. 4): 29–33.
33. Czekalski S. Hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej przy stosowaniu lisinoprilu u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2. *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* (wydanie specjalne), 2003; 1–4.
34. Korzeniewska-Rybicka I. Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek. *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* (wydanie specjalne) 2003; 5–15.
35. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
36. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH i wsp. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *NEJM* 1999; 340: 677–684.
37. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii AM

(Szpital Bródnowski)

ul. Kondratowicza 8

03-242 Warszawa

Czy zespół ograniczenia ruchomości stawów jest problemem u chorych na cukrzycę?

Limited joint mobility is the problem in diabetic patients?

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie Cukrzyca może naruszać układ szkieletowo-mięśniowy różnymi drogami. Zaburzenia metaboliczne w cukrzycy, takie jak: glikacja białek, mikroangiopatia ze zmianami w naczyniach krwionośnych i nerwach, akumulacja kolagenu w skórze, a zwłaszcza zmiany w jego strukturze, powodują w rezultacie zmiany w tkance łącznej. Zmiany w tkance łącznej prowadzić mogą do rozwoju ograniczenia ruchomości stawów (LJM) i innych powikłań cukrzycy. Zespół LJM jest najwcześniejszym klinicznie ujawniającym się powikłaniem cukrzycy u dzieci i młodzieży, a także u dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2. Pierwsze doniesienia o skojarzeniu występowania LJM i mikroangiopatii opisane były u dzieci i u dorosłych z cukrzycą typu 1 w wielu przekrojowych badaniach, dotychczas jednak nie wyjaśniono, czy zespół LJM towarzyszy innym przewlekłym powikłaniom cukrzycy, czy też może stanowić ich zapowiedź.

Słowa kluczowe: cukrzyca, ograniczenie ruchomości stawów (LJM), przewlekłe powikłania cukrzycy, tkanka łączna.

Summary Diabetes may affect the musculoskeletal system in a variety of ways. The metabolic perturbations in diabetes, including glycosylation of proteins, microvascular abnormalities with damage to blood vessels and nerves, and collagen accumulation in skin and periarticular structures, result in changes in the connective tissue. Connective tissue alterations may contribute to the development of LJM and other diabetic complications. Limited joint mobility (LJM) is the earliest clinically apparent complication of diabetes in childhood and adolescence and can be found in adult type 1 diabetic patients and in patients with type 2 diabetes. Associations between LJM and microvascular complications have been confirmed since the first description presented in diabetic children and adult type 1 diabetic patients in several cross-sectional studies, but it remains unclear whether LJM only accompanies other chronic diabetic complications or can also predict them.

Key words: diabetes mellitus, limited joint mobility (LJM), chronic diabetic complications, connective tissue.

Zespół LJM (Limited Joint Mobility) jest powikłaniem cukrzycy, znanym od dawna, ale ostatnio poświęca się mu coraz więcej uwagi. Jest powikłaniem stosunkowo wcześniej występującym, występuje zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u osób dorosłych, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i cukrzycy typu 2 [1–5]. Pierwsze opisy pochodzą z początku lat 80. ubiegłego stulecia i dotyczyły pacjentów młodocianych.

Zespół LJM jest wynikiem zmian w strukturze kolagenu, manifestuje się ograniczeniem ruchomości stawów, występują one symetrycznie. Wystąpienie objawów LJM może znacznie wyprzedzać wystąpienie innych przewlekłych powikłań cukrzycy, może więc być użyte jako wskaźnik zagrożenia wystąpieniem tych powikłań.

Dotychczasowe obserwacje pozwalają stwierdzić, że zespół LJM znamiennej częściej występuje u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy, przy czym jest częstym i zwykle najwcześniejszym powikłaniem cukrzycy typu 1 [2, 6–8]. W wielu doniesieniach opisywano współistnienie zespołu LJM zarówno z retinopatią, jak i mikro- i makroalbuminurią, chociaż nie wszyscy autorzy potwierdzają taką współzależność.

U chorych z cukrzycą typu 2 zespół ten stwierdza się również znamiennej częściej niż u osób bez cukrzycy, najczęściej równoległe z innymi przewlekłymi powikłaniami cukrzycy, przy czym w tej grupie zespołowi towarzyszą często powikłania o charakterze makroangiopatii (cho-

roba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu czy schorzenia naczyń obwodowych) [9].

Rozważania nad etiopatogenezą zespołu LJM wydają się wskazywać, iż wchodzi w rachubę zwiększone gromadzenie skórno kolagenu wykazującego zmniejszoną rozpuszczalność, co być może wiąże się ze zwiększoną liczbą wiązań krzyżowych [10–12].

Wysuwana jest hipoteza, iż rolę odgrywają końcowe produkty glikacji białek (AGE – *advanced glycation end products*). Nieenzymatyczna glikacja białek to proces 2-etapowy, pierwszy etap jest szybki i odwracalny, powstaje tzw. zasada Schiffa; w drugim etapie, wolnym i praktycznie nieodwracalnym, powstaje trwała fruktozamina. Nasilenie glikacji zależy od wielkości glikemii i czasu jej trwania. Nieenzymatyczna glikacja białek krótkotrwałych (białka osocza, enzymy) upośledza ich funkcje, ale normalizacja glikemii prowadzi do normalizacji struktury i funkcji resyntetyzowanych białek. Białka o długim okresie trwania (np. kolagen) pod wpływem glikacji tworzą tzw. późne końcowe produkty glikacji (AGEs). Są one odporne na proteolizę, co sprzyja ich kumulacji w ustroju i mają działanie immunogenne. Uważa się, że glikacja białek może prowadzić do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym również zespołu LJM [13–15].

Wydaje się, że nie bez znaczenia są genetyczne predyspozycje do wystąpienia LJM. Tak więc wobec braku ostatecznej koncepcji dotyczącej podłoża i mechanizmów prowadzących do LJM, konieczne są dalsze badania.

Zmiany początkowo dotyczą zwykle stawów śródrečno-paliczkowych i stawów międzypaliczkowych palca V, a następnie rozszerzają się stopniowo przez nadgarstek, łokieć do ramienia. Sztywność stawów rozpoczyna się sztywnością skóry pokrywającej stawy, dając obraz zbliżony

do obrazu występującego w twardzinie układowej (sclerodermia).

Podstawową próbą w rozpoznawaniu zespołu LJM jest ocena stopnia przylegania dłoni do płaskiej powierzchni, powinny one przylegać do podłoża całą powierzchnią. Inną wstępną próbą jest stwierdzenie przylegania obu dłoni do siebie przy złożeniu „jak do modlitwy”. Przy czym przy obu próbach palce powinny być „rozczapierzone”. Ocenic należy również zgrubienia tkanek otaczających oceniane stawy. Niemożność ujęcia skóry w fałd, zwłaszcza na grzbietowej stronie ręki, wskazuje na nieprawidłowości. Dokładniejsza ocena zaawansowania zmian może być dokonana za pomocą goniometru.

Najczęściej opisywane są zmiany w obrębie kończyn górnych, a przede wszystkim dłoni, jednak zespół LJM dotyczyć może także innych stawów, w tym stawów kończyn dolnych i kręgosłupa szyjnego oraz piersiowo-łędźwiowego, przy czym zmiany te przez dłuższy czas mogą pozostawać niezauważone, bowiem nie dają dolegliwości.

Prowadzenie badań skryningowych w kierunku zespołu LJM jest szczególnie godne polecenia, bowiem wczesna ocena występowania zmian jest łatwa do wykonania i nie wymaga nakładów finansowych. Badanie przeprowadzane może być przez przeszkolony personel pomocniczy.

Wczesne rozpoznanie obecności zespołu LJM może mieć znaczenie prognostyczne, co dotyczy głównie pacjentów z cukrzycą typu 1, u których zespół LJM może być zwiastunem zapowiadającym wystąpienie mikroangiopatii i powinno skłaniać do intensyfikacji wyrównania metabolicznego, a także badań w kierunku retinopatii i nefropatii.

Rozpoznanie tego zespołu powinno skłaniać również do wdrożenia zbiegów rehabilitacyjnych, aby zmniejszyć ryzyko kalectwa.

Piśmiennictwo

1. Aljahan M, Lee K-Ch, Toth E. Ograniczanie ruchomości stawów w cukrzycy. *Medycyna po Dyplomie* 2000; 9 (8): 78–83.
2. Arkkila PET, Kantola IM, Viikari JSA. Limited joint mobility in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) patients: correlation to control of diabetes, atherosclerotic vascular disease, and other diabetic complications. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 208–217.
3. Arkkila PET, Koskinen PJ, Kantola IM i wsp. Biochemical markers of types I and III collagen and limited joint mobility in type 1 diabetic patients. *Acta Diabetologica* 2003; 40(4): 151–155.
4. Dec R. Zmiany kolagenu w cukrzycy. *Diabetol Pol* 1998; 5 (1): 68–75.
5. Duffin AC, Donaghue KC, Potter M i wsp. Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diab Med* 1999; 16(2): 125–130.
6. Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 2): B65–B71.
7. Frost D, Beischer W. Limited Joint Mobility in Type 1 diabetic patients. Associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women. *Diabetes Care* 2001; 24: 95–99.
8. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH i wsp. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976–1978 and 1998. *J Pediatr* 2001; 138: 33–37.

9. Monnier VM, Bautista O, Kenny D i wsp. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive vs conventional therapy of type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 870–880.
10. Mudaliar S, Henry RR. *Leczenie i zapobieganie powikłaniom cukrzycy*. [w:] *Atlas diabetologii klinicznej*. Kahn CR, Korenman SG (red.). Gdańsk: Via Medica; 2000: 83–94.
11. Otto Buczkowska U, Jarosz Chobot P. *Wpływ cukrzycy na narząd ruchu*. [w:] *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Otto Buczkowska E (red.). Wrocław: Urban & Partner; 1999:177–180.
12. Otto Buczkowska E. *Kompendium wiedzy o cukrzycy – wybrane zagadnienia patogenezy, diagnostyki i leczenia*. Bielsko-Biała: α -medica press; 2003.
13. Petrulewicz Salamon I, Otto Buczkowska E. Ograniczenie ruchomości stawów u chorych na cukrzycę. Cz. I. *Med Metabol* (w druku).
14. Sauseng S, Kastenbauer T, Irsigler K. Limited joint mobility in selected hand and foot joints in patients with type 1 diabetes mellitus: a methodology comparison. *Diabet Nutr Metab* 2002; 15 (1): 1–6.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Insulinoterapia w cukrzycy typu 1 – rekomendacje dla dzieci i młodzieży

Insulinotherapy in diabetes mellitus type 1 – recommendations for children and adolescents

PRZEMYSŁAWA JAROSZ-CHOBOT

Z Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej
w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. Ewa Wałęcka Tendera

Streszczenie Postęp techniczny ostatnich lat pozwolił na opracowanie coraz nowszych i skuteczniejszych preparatów (analogów) insulinowych oraz metod podawania insuliny u chorych na cukrzycę. Funkcjonalna intensywna insulinoterapia jest rekomendowanym modelem leczenia cukrzycy typu 1 w populacji wieku rozwojowego. W pracy prezentowane są zagadnienia dotyczące alternatyw funkcjonalnej insulinoterapii, z zastosowaniem analogów insulinowych i zewnętrznych, osobistych pomp insulinowych, które są coraz popularniejszym urządzeniem do podawania insuliny w diabetologii wieku rozwojowego, jak i u dorosłych. Wskazano na zalety i trudności w prowadzeniu ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CPWI) za pomocą osobistych pomp insulinowych. Podnoszenie jakości życia chorych i uzyskiwanie jak najlepszej kontroli metabolicznej (zgodnie z obecnie proponowanymi kryteriami wyrównania) nadal jest istotną siłą napędową do ciągłych poszukiwań jeszcze innych, ciekawych rozwiązań prowadzenia zindywidualizowanej insulinoterapii.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, insulinoterapia, analogi insulinowe, pompy insulinowe, dzieci i młodzież.

Summary Last years technical progress brought modern and effective, different forms of insulin and insulins' analogues: rapid-acting, long acting. Functional intensive insulinotherapy with different options is the recommended model in therapy of diabetes mellitus type 1 in childhood. In this article today's offer of different insulin preparations and insulin analogues is presented. Their pharmacocinetics and use in clinic are discussed. Devices used for delivering insulin in daily practice, especially personal insulin pumps are widely described in this paper with their advantages and disadvantages. Rising the quality of life of patients with diabetes and achieving the best possible metabolic control are still most powerful to seeking for new, different solutions of individualized insulin therapy.

Key words: diabetes mellitus type 1, insulinotherapy, insulin analogues, insulin pumps, children and adolescents.

Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży jest jedną z najczęstszych przewlekłych i postępujących chorób wieku rozwojowego w Europie. W tej grupie wiekowej cukrzyca typu 1 jest najczęściej wywołana procesem immunologicznym i łączy się z uwarunkowaną predyspozycją genetyczną związaną z układem HLA (*human lymphocyte antigen*), obecnością markerów procesu autoimmunologicznego, agresywną destrukcją komórek β trzustki i ciężkim deficytem insuliny.

Postawienie rozpoznania cukrzycy typu 1 jednoznacznie łączy się z natychmiastową koniecznością zastosowania insulinoterapii (ISPAD Consensus Guidelines, 2000).

Celem tego leczenia jest uzyskanie normoglikemii, przy jednocześnie jak najniższym z możliwych ryzyku występowania ostrych powikłań cukrzycy: hipoglikemii i kwasicy ketonowej oraz zmniejszeniu uciążliwości tego leczenia.

Rozwój techniczny i bioinżynierii jest sprzymierzeńcem w wykonywaniu tego zadania. Na przestrzeni ostatnich lat zmieniły się bardzo sposoby produkcji insuliny, a także sposoby jej podawania.

Obecnie stosowanych jest kilka rodzajów insuliny różniących się działaniem (tab. 1) (ISPAD Consensus Guidelines, 2000; Tatoń J, Czech A, 2001). Analogi insulinowe zajmują coraz więcej

miejsca w terapii insulinowej. Modyfikacja ich działania pozwala na zmniejszenie epizodów hipoglikemii i bardziej efektywną normalizację glikemii poposiłkowych i podstawowych.

Insulina krótko działająca oraz jej szybko działające analogi stanowią zasadniczy składnik leczenia oraz są nieodzowne w sytuacjach kryzysowych: kwasicy ketonowej, podczas zabiegów chirurgicznych czy w przypadku hiperglikemii w warunkach domowych (np. w czasie chorób towarzyszących). Natomiast do pokrycia podstawowego zapotrzebowania służą insuliny o działaniu pośrednim typu NPH oraz analogi długo działające.

Na rynku polskim dostępne są rekombinowane insuliny humanizowane i ich analogi odpowiadające światowym jakościowym standardom następujących producentów: Aventis, Bioton, E. Lilly i Novo-Nordisk.

Rekomendowanym modelem leczenia w cukrzycy typu 1 jest obecnie czynnościowa (funkcjonalna) intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny lub za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny z zastosowaniem osobistej pompy insulinowej (ISPAD Consensus Guidelines, 2000; Pickup J, Mattock M, 2002).

Różne modyfikacje pierwszej z nich polegają na podawaniu kilkakrotnie insuliny krótko działającej (20–30 minut) przed głównymi posiłkami lub szybko działającego analogu insuliny bezpośrednio przed lub po posiłkach (3–5 razy na dobę) celem pokrycia hiperglikemii poposiłkowych oraz insuliny o działaniu pośrednim, typu NPH lub analogu długo działającego, która pokrywa podstawowe zapotrzebowanie. Insulinę bazową typu NPH stosuje się najczęściej w 2 dawkach: rano i wieczorem (przed śniadaniem i przed snem) ze względu na jej 12-godzinny czas działania. Natomiast analog długo działający (Lantus) jest obecnie najkorzystniejszym preparatem insuliny podstawowej o 24-godzinnym, stabilnym,

bezszczytowym okresie trwania i jest podawany raz na dobę o stałej porze (Fritsche A, Häring HU, 2003; Ratner R, Hirsch I, 2000). Bazowe insuliny są odpowiedzialne za normoglikemię na czczo i przed posiłkiem.

Ciągły podskórny wlew insuliny (CPWI) pozwala na najbardziej fizjologiczne podawanie insuliny. System ten jest oparty na godzinnym zaprogramowaniu podawania małych dawek insuliny krótko działającej lub – częściej – szybko działającego analogu insuliny, odpowiadających podstawowemu zapotrzebowaniu na insulinę oraz zwalnianych przez chorego kilku typów „bolusów”, których zadaniem jest utrzymanie „normoglikemii” poposiłkowych. Praktycznym wskazaniem do prowadzenia CPWI jest dziecko i młodzież z cukrzycą typu 1. Natomiast przeciwwskazaniami są: brak realistycznych oczekiwań terapii (CPWI jest tylko formą intensywniej insulinoterapii, a nie alternatywą pozwalającą „zapomnieć o cukrzycy”), niemożność zrozumienia praktycznej obsługi pompy oraz zaburzenia psychiczne (Pickup J, Mattock M, 2002; Plotnick L, Clark L, 2003; Jarosz-Chobot P, 2003). Prowadzenie leczenia metodą funkcjonalnej intensywniej insulinoterapii jest jedynie możliwe w połączeniu z bardzo dobrą, stałą edukacją chorego i/lub jego rodziny/opiekunów oraz samokontroli chorego (ISPAD Consensus Guidelines, 2000; Pickup J, Mattock M, 2002; Plotnick L, Clark L, 2003; Jarosz-Chobot P, 2003).

Samodzielne, codzienne dopasowywanie przez chorych dawek insuliny, między innymi do ilościowego i jakościowego składu posiłku czy wysiłku fizycznego oraz wielu różnych innych sytuacji życiowych, jest nieodłączną zasadą funkcjonalnej insulinoterapii i tylko takie postępowanie pozwala na osiągnięcie trudnego celu, którym jest normoglikemia. W ten sposób chory/jego opiekunowie stają się „ekspertami” cukrzycy i doskonałymi współpracownikami zespołu diabetologicznego.

Tabela 1. Preparaty insuliny i profile ich działania

| Typ insuliny | Początek działania (godz.) | Szczyt działania (godz.) | Czas działania (godz.) |
|--|----------------------------|--------------------------|------------------------|
| Analogi szybko działające (Humalog; NovoRapid) | 0,25–0,5 | 1–3 | 3–5 |
| Insuliny krótko działające (Actrapid, Gensulin R, Humulin R) | 0,5–1 | 2–4 | 5–8 |
| Insuliny o pośrednim czasie działania (Izofanowa NPH, Gensulin N, Humulin N, Insulatard) | 2–4 | 4–12 | 12–24 |
| Analogi długo działające (Glargina (Lantus)) | 2–4 | | 24 |

Piśmiennictwo

1. ISPAD Consensus Guidelines 2000. *Medycyna Praktyczna* 2001; wyd. spec. 35.
2. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Patofizjologia i praktyka insulinoterapii cukrzycy: racjonalizacja oraz intensyfikacja. *Terapia i Leki* 2001; 29: 7–40.
3. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705–708.
4. Fritsche A, Häring HU, Tögel E i wsp. Insulin glargine as add-on basal insulin facilitates treat-to-target attainment. *Diabetes Metab* 2003; 29: 4S231.
5. Ratner R, Hirsch I, Neifing J, Garg S, Mecca T, Wilson C. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
6. Plotnick L, Clark L, Brancati F, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.
7. Jarosz-Chobot P. Porażki i sukcesy w terapii osobistymi pompami insulinowymi. *Diabetol Pol* 2003; 10: 193–195.

Adres Autorki:

Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej ŚIAM

ul. Medyków 16

40-752 Katowice

Pyłkowica – diagnostyka, obraz kliniczny i leczenie

Pollinosis – diagnosis, clinical manifestation and treatment

PIOTR KUNA

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej, Uniwersytecki Szpital
Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. Piotr Kuna

Streszczenie Praca przedstawia mechanizm, objawy kliniczne i leki stosowane w leczeniu pyłkowicy. Omówiono związek między uwalnianymi mediatorami, głównie histaminą i leukotrienami, a patomechanizmem pyłkowicy. Opisano charakterystyczne objawy kliniczne pyłkowicy i przedstawiono zalecane testy diagnostyczne. Zwrócono uwagę na najważniejsze grupy leków stosowanych w leczeniu tej choroby, między innymi na leki antyhistaminowe, stabilizujące komórki tuczne, leki antyleukotrienowe i glikokortykosteroidy. Wspomniano także o roli immunoterapii w leczeniu tej choroby.

Słowa kluczowe: alergia, pyłkowica, histamina, leczenie.

Summary The paper focuses on the mechanism, symptomatology and treatment of pollinosis. Histamine is the main mediator in IgE-mediated reaction. Eosinophil granulocyte plays a crucial role in the pathogenesis of the late phase of the allergy. The relationships between physiological mucosal, neural and IgE mediated reaction are discussed as important factors in clinical picture of allergic inflammation. The allergen avoidance, antihistamine treatment and corticosteroidotherapy are the most effective methods of the allergic patients therapy. The place of other drugs as cromons, antileukotrienes and alfa-mimetics in the treatment of allergy is also discussed.

Key words: allergy, pollinosis, histamine, treatment.

Wstęp

Pyłkowica występuje u 10–20% mieszkańców Europy, a częstość jej występowania wyraźnie wzrasta. W Szwajcarii częstość pyłkowicy w 1926 r. wynosiła 0,28%, w 1958 – 4,8%, a w 1995 r. już 14,2% [1]. W Polsce częstość jej występowania ocenia się na około 9% [2]. Błona śluzowa nosa jest głównym narządem reakcji alergicznej w pyłkowicy. Objawy alergiczne dotyczą także spojówek, gardła, a także mogą występować w oskrzelach, wtedy występują objawy astmy. Znana jest także postać skórna pyłkowicy pod postacią pokrzywki lub zapalenia skóry.

W badaniach Jahnz-Rożyk obejmujących 131 osób z objawami pyłkowicy, wszyscy chorzy zgłaszali objawy ze strony błony śluzowej nosa, a u prawie połowy (47%) współwystępowała sezonowa astma oskrzelowa. Ponad 90% badanych miało też objawy ze strony spojówek [3]. Chorzy na pyłkowicę najczęściej są uczuleni, według wyników prick testów, na pyłki traw i zbóż (82,7%),

pyłki drzew (37,8%) i bylicy (8,1%). U tylko 10,2% badanych stwierdzono alergię monowalentną [3]. Ważna jest obserwacja, że wywiad i dodatnie alergologiczne testy punktowe pozwalają na rozpoznanie pyłkowicy u 97% chorych [3].

Patomechanizm

Proces, w trakcie którego dochodzi do rozwoju uczulenia, jak również zapalne podłoże alergicznego nieżyty nosa i astmy, są podobne. Aby zainicjować syntezę IgE u osób z dziedziczną skłonnością, zainhalowany alergen musi spotkać komórkę dendrytyczną prezentującą przetworzony alergen limfocytowi T i B. Przystawienie się komórki B na produkcję IgE wymaga interakcji z komórką T. Biorą w tym udział IL-4 i IL-13. Cząsteczka CD 40 na komórce B łączy się z ligandem na komórce T. Dodatkowe interakcje zachodzą między innymi parami ligandów (między CD28 a B7 i między α L β 2 integryną a ICAM1) [4].

Zsyntetyzowane i uwolnione cząsteczki IgE rozprzestrzeniane są z krwią i wiążą się z receptorami o dużym powinowactwie do IgE na komórkach tucznych i bazoofilach, a także z receptorami o niskim powinowactwie do IgE na powierzchni limfocytów, eozynofili, płytek i makrofagów [4].

Połączenie alergenu z dwiema cząsteczkami IgE na powierzchni komórki tucznej powoduje aktywację komórki i uwolnienie preformowanych (histamina) oraz *de novo* syntetyzowanych mediatorów (leukotrieny, prostaglandyny, PAF). Reakcja alergiczna może być dwufazowa niezależnie od tego, czy zdarza się w nosie, oskrzelach, spojówkach lub w skórze. W alergicznym nieżycie nosa reakcja wczesnej fazy zachodzi w czasie 0–60 min od kontaktu z alergenem. Jej objawy to: kichanie, świąd nosa, zatkanie i wydzielanie śluzowo-wodnistej wydzieliny. Podczas tej fazy w wydzielinie nosowej znajduje się zwiększoną liczbę eozynofili, a także zwiększone stężenie histaminy i innych mediatorów zapalenia (w tym leukotrieny). U około połowy chorych występuje też faza późna, która ustępuje do 24 godzin. Fazę późną cechuje rekrutacja do śluzówki komórek zapalnych, takich jak limfocyty T i eozynofile. Zwiększa się synteza cytokin IL-4 i IL-5 typowych dla Th 2 zapalenia. Cytokiny te są niezwykle ważne w rozwoju zapalenia alergicznego (reakcji późnej), ponieważ odpowiadają za reaktywność komórek tucznych, a także dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Wiadomo, że około 80% IL-5 wytwarzane jest przez komórki T, dalszych 10–20% pochodzi z komórek tucznych, a względnie mało produkują same eozynofile [5].

Patofizjologia astmy i alergicznego nieżyty nosa są podobne. Obie te choroby cechuje aktywacja komórek tucznych zapoczątkowana połączeniem alergenu z IgE na ich powierzchni z następującą rekrutacją i aktywacją eozynofili i limfocytów T, biorą w tym udział liczne cytokiny i chemokiny [6]. Mimo podobieństw procesów zapalnych astmy i alergicznego nieżyty nosa w patologii obu tych chorób występują pewne różnice, jak złuszczenie nabłonka i pogrubienie błony podstawnej w astmie. Nie obserwuje się tych zjawisk w nieżycie nosa [7]. Narażenie chorych na alergen jest zmienne w czasie, zwłaszcza w pyłkowicy, ale nawet wtedy, gdy objawy już nie występują, stwierdza się obecność cech zapalenia (zwiększona liczba eozynofili, neutrofilów, zwiększona ekspresja ICAM na komórkach nabłonka), które określono jako persistent minimal inflammation [8].

Objawy i diagnostyka

Najbardziej typowe objawy pyłkowicy, czyli alergiczne sezonowe zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie spojówek, rozpoznaje się na pod-

stawie: typowego wywiadu – występowania objawów spojówkowych (pieczenie, łzawienie, przekrwienie), nosowych (kichanie, świąd, wyciek, zatkanie) i czasami oskrzelowych (duszność, słyszalna gra w piersiach) w związku z pyleniem. W zależności od uczulenia na odpowiednie alergeny objawy pojawiać się mogą na przedwiośniu – leszczyna, olcha, w kwietniu – brzoza, od połowy maja do połowy lipca – trawy, późnym latem – bylica, komosa, pokrzywy. Pomocne w rozpoznaniu jest stwierdzenie powtarzania się objawów o tej samej porze roku w kolejnych latach.

W rozpoznaniu ważną rolę pełnią testy diagnostyczne, które stosuje się przede wszystkim celem wykrycia alergicznego podłoża choroby i odpowiedzialnych za to alergenów. Testy *in vivo* i *in vitro* są nakierowane na wykrycie wolnych i związanych z komórkami swoistych immunoglobulin klasy E. Testy skórne (prick) są głównym narzędziem diagnostycznym w alergologii praktycznej. Za dodatnie przyjmuje się testy, które dają bąbel większy od 3 milimetrów mierzonych jako średnia z dwóch prostopadłych pomiarów. Jeśli są one prawidłowo wykonane, dostarczają dowodów potwierdzających rozpoznanie specyficznego uczulenia. Powinny być wykonywane przez wyszkolony personel z zastosowaniem specjalnych igieł do nakłuć i wystandaryzowanych roztworów alergenowych [9]. Mierzenie specyficznego IgE w surowicy ma wartość zbliżoną do testów skórnych, jest jednak znacznie droższe i bardziej skomplikowane. Donosowe lub dospojówkowe testy prowokacyjne z alergenami wykonuje się głównie w przypadkach wątpliwych. Inne stosowane metody diagnostyczne, jak rinomanometria, rinomanometria akustyczna, badanie popłuczyn nosowych czy rhinofiberoskopia, w połączeniu z metodami biochemicznymi i immunologicznymi, są stosowane w ośrodkach specjalistycznych, w trudnych przypadkach diagnostycznych.

Chociaż objawy nieżyty nosa i zapalenia spojówek nie są w pyłkowicy zagrażające życiu, wywierają szkodliwy wpływ na fizyczne, psychiczne i społeczne aspekty życia i zniżej zmniejszają jego jakość. Jest to tym ważniejsze, że jakkolwiek objawy kliniczne pyłkowicy można mierzyć różnymi metodami, jednak słabo korelują z poczuciem i funkcjonowaniem w życiu codziennym [10]. Dla badania jakości życia stosuje się specjalnie opracowane kwestionariusze, z których najpowszechniej jest używany opracowany przez Juniper i wsp. – Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Kwestionariusz ten pozwala mierzyć wpływ nieżyty nosa na 7 związanych z chorobą domen [10]. W przeciwieństwie do wielu innych chorób, w ocenie ciężkości alergicznego nieżyty nosa wykorzystuje się głównie subiektywne dane (ocena w skali 4- lub 5-stopniowej poszczególnych objawów). Obok subiektywnej oce-

ny nasilenia nieżyty nosa i badania jakości życia dokonuje się pomiarów obiektywnych takich parametrów, jak: przepływy nosowe (rynomanometria przednia lub tylna), nadreaktywność błony śluzowej nosa, nasilenie procesów zapalnych za pomocą cytologii lub mierzenie markerów zapalenia w płynie z płukania nosa. Mierzy się także stężenie NO w powietrzu wydychanym. Warto pamiętać, iż ostatecznej oceny skuteczności leczenia należy dokonywać po uwzględnieniu stężenia pyłków w okresie badania w kolejnych latach.

Postępowanie w pyłkowicy

Unikanie alergenów

Podstawowym zaleceniem w chorobach alergicznych jest unikanie narażenia na alergeny. W przypadku pyłkowicy powyższe zalecenie znajduje mniejsze zastosowanie ze względu na wszędobylskość pyłków. Chorzy na pyłkowicę nie powinni wychodzić z domu w słoneczne dni podczas pylenia traw czy drzew, unikać spacerów w pobliżu pylących łąk zbóż czy łąk, a także jazdy samochodem z otwartym oknem. Wskazany jest wyjazd w okolice, gdzie rośliny pylą wcześniej lub później, na pustynię albo wysoko w góry. Chorzy na pyłkowicę powinni znać kalendarz pylenia roślin, wykorzystywać dane z komunikatów publikowanych w prasie codziennej i w Internecie dotyczących pylenia, aby (jeśli to możliwe) zmienić miejsce pobytu w okresie najintensywniejszego pylenia roślin w miejscu stałego zamieszkania.

Leczenie

W leczeniu pyłkowicy obowiązuje zasada stopniowego włączania leków w zależności od

nasilenia objawów. Współistniejące objawy oskrzelowe leczymy według zasad obowiązujących w leczeniu astmy. Objawy ze strony narządu wzroku wymagają konsultacji okulisty dla wykluczenia lub rozpoznania wiosennego zapalenia rogówki i spojówek, które jest chorobą znacznie poważniejszą i dłużej trwającą niż sezonowe zapalenie spojówek. W leczeniu pyłkowicy uwzględnić należy także sytuację życiową chorego. Objawy pyłkowicy występują przeważnie w maju i czerwcu. Dla studentów (a jest to przedział wieku, gdzie pyłkowica występuje najczęściej) objawy pyłkowicy, a także resztkowe sedatywne działanie leków przeciwhistaminowych, mogą stwarzać sytuacje, w których nauka przychodzi z trudem. Można wtedy liberalniej (krótkoterminowo) stosować doustne glikokortykosteroidy (ale po wykorzystaniu możliwości stwarzanych przez pozostałe leki stosowane w pyłkowicy).

Leczenie farmakologiczne pyłkowicy

Tabela 1 zawiera grupy leków i ich oddziaływanie na poszczególne objawy pyłkowicy według Van Cauwenberge'a i wsp. [11].

Leki przeciwhistaminowe

Leki blokujące receptory H1 znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu chorób alergicznych. Leki te dzielimy na leki I i II generacji. Leki drugiej generacji są o wiele skuteczniejsze i bezpieczniejsze od leków pierwszej generacji. Obecnie najczęściej stosowane leki przeciwhistaminowe to: cetyryzyna (metabolit hydroksyzyny), loratadyna, ebastyna, feksofenadyna (metabolit terfenadyny), mizolastyna, azelastyna i lewokabastyna. Najlepiej poznane leki antyhistaminowe drugiej generacji to cetyryzyna, loratadyna i feksofenadyna. Kiedy analizujemy ich zastosowanie, to na pierwsze miejsce wysuwa się

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu pyłkowicy

| Leki / Objawy | Kichanie | Wyciek z nosa | Zatkanie nosa | Świąd nosa | Objawy oczne |
|-----------------------------------|----------|---------------|---------------|------------|--------------|
| Leki przeciwhistaminowe | | | | | |
| doustne | ++ | ++ | + | +++ | ++ |
| donosowe | ++ | ++ | + | ++ | 0 |
| dospojówkowe | 0 | 0 | 0 | 0 | +++ |
| Glikokortykosteroidy | | | | | |
| donosowe | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ |
| Kromony | | | | | |
| donosowe | + | + | + | + | 0 |
| dospojówkowe | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ |
| Leki obkurczające naczynia | | | | | |
| donosowe | 0 | 0 | ++++ | 0 | 0 |
| doustne | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| Leki antycholinergiczne | 0 | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Antyleukotrieny | 0 | + | ++ | 0 | ++ |

ich duża użyteczność w opanowywaniu alergicznego nieżytu nosa sezonowego i całorocznego, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [12]. W chorobach tych leki przeciwhistaminowe dają wyraźne zmniejszenie wodnistego kataru, kichania i świądu nosa. Mniejszy wpływ wywierają na upośledzoną drożność nosa. Jednak i ta dolegliwość zmniejsza się po dłuższym stosowaniu cetyryzyny lub loratadyny. Najnowsza generacja leków antyhistaminowych, do których należą desloratadyna i lewocetyryzyna, charakteryzują się znacznie większą skutecznością w znoszeniu objawu zatkania nosa. Większą korzyść w leczeniu tego objawu może też przynieść skojarzenie leków przeciwhistaminowych z miejscowo działającymi glikokortykosteroidami lub lekami antyleukotrienowymi. Jeśli obrzęk błony śluzowej nosa jest wywołany jedynie sporadyczną ekspozycją na alergen, to przez kilka dni chory może przyjmować połączenie leku przeciwhistaminowego, takiego jak cetyryzyna lub loratadyna, z pseudoefedryną, która blokując receptory α -adrenergiczne wyraźnie poprawia drożność nosa. Te połączenia z pseudoefedryną nie powinny być jednak podawane dłużej niż 5–7 dni. Należy tu podkreślić, że leki przeciwhistaminowe w leczeniu alergicznego nieżytu nosa należy stosować przewlekłe, a nie tylko „na żądanie”, to znaczy wtedy, gdy chory doznaje nasilonych objawów choroby. Ciprandi i wsp. [13] wykazali, że tylko stałe podawanie loratadyny lub cetyryzyny zapewnia ich działanie przeciwzapalne, sprowadzające się do zmniejszenia w materiale z płukania nosa liczby komórek tucznych i eozynofili oraz obniżenia stężenia histaminy i eozynofilowego białka kationowego. Leki te także w jednakowym stopniu hamowały napływ komórek zapalnych do spojówek osób z alergicznym ich zapaleniem po naturalnej lub laboratoryjnej ekspozycji na alergen. Ponadto zmniejszały ekspresję ICAM-1 na komórkach nabłonka spojówek i błony śluzowej. Blokowanie przez leki przeciwhistaminowe ekspresji tej cząsteczki adhezyjnej może mieć istotne znaczenie w zabezpieczeniu chorych przed zakażeniami wywołanymi przez rinowirusy. Wiadomo bowiem, że ICAM-1 stanowi receptor dla tych wirusów, które mogą powodować zaostrzenie astmy oskrzelowej. Desloratadyna i lewocetyryzyna mają znacznie silniej wyrażone działanie przeciwzapalne w porównaniu ze swoimi poprzednikami.

Leczenie alergicznego nieżytu, obok opanowywania bardzo uciążliwych dla chorego objawów ze strony nosa, ma także na celu powstrzymanie rozwoju astmy oskrzelowej. U chorych z alergicznym nieżytem nosa z jednocześnie występującą nadreaktywnością oskrzeli cetyryzyna zapobiega dalszemu jej wzrostowi, gdy chorych poddawano ekspozycji na alergen. Dowodzi to, że lek u takich chorych może zmniejszać nadreaktywność oskrzeli, a tym samym zapobiegać wystąpieniu astmy

oskrzelowej. Alergicznemu nieżytemu nosa często towarzyszy uporczywy kaszel, który znacznie pogarsza jakość życia chorego. Ten kaszel może być odpowiednikiem napadu duszności astmatycznej, ale częściej jest on zwiastunem jej wystąpienia. Stąd leczenie tego kaszlu może być także ważnym postępowaniem zapobiegającym astmie oskrzelowej. Wykazano, że loratadyna i cetyryzyna skutecznie opanowują kaszel towarzyszący alergicznemu nieżytemu nosa [14].

Niektóre leki przeciwhistaminowe, azelastynę i lewokabastynę, stosuje się również donosowo i dospojówkowo. Leki te działają szybko – już w kilkanaście minut po miejscowym podaniu. Zalecane są, jeśli objawy dotyczą jednego narządu. Po miejscowo podanej azelastynie pacjenci mogą odczuwać gorzki smak. Skuteczność miejscowego podawania leków przeciwhistaminowych jest podobna do podawanych doustnie. Nowym lekiem do stosowania miejscowego w alergicznym zapaleniu spojówek jest dwufumaran emedastyny (Emadine firmy Alcon). Leki przeciwhistaminowe do miejscowego stosowania należy podawać 2 razy dziennie.

Leki stabilizujące komórki tuczne

Do grupy leków stabilizujących komórki tuczne, obok dobrze znanych kromoglikanów i nedokromilu, należy zakwalifikować nowe leki – olopatadynę i lodoksamid niedawno wprowadzony na rynek polski [15]. Kromoglikan dwusodowy i nedokromil stosowane do worka spojówkowego i donosowo są zazwyczaj mniej skuteczne niż leki przeciwhistaminowe, ale wyraźnie skuteczniejsze niż placebo. Leki te przywracają węch u osób z alergicznym nieżytem nosa. Kromoglikan dwusodowy stosuje się 4 razy dziennie, a nedokromil 2 razy. Zaletą tej grupy leków jest wybitne bezpieczeństwo. Stąd zalecane są u dzieci i kobiet w ciąży. Chlorowodorek olopatadyny jest nowym lekiem przeciwalergicznym, łączącym działanie stabilizujące błony komórek tucznych z blokowaniem receptorów histaminowych, który okazał się bardzo skuteczny przeciwko świądowi oczu. Dospojówkowe podanie olopatadyny, razem z układowo działającą loratadyną, znamienne zmniejszyło świąd oczu związany z alergicznym zapaleniem spojówek, w porównaniu z działaniem samej loratadyny [15]. Do leków miejscowo stosowanych w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek należy także lodoksamid. Lek ten stabilizuje błony komórek tucznych znacznie silniej niż kromoglikan dwusodowy, a ponadto hamuje produkcję leukotrienów i zmniejsza chemotaksję eozynofiliów do miejsca reakcji alergicznej.

Leki antyleukotrienowe

Leki antyleukotrienowe zostały zastosowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa dopiero

pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia. Liczne badania kliniczne potwierdziły wcześniej ich skuteczność w leczeniu astmy oskrzelowej. Korzystne działanie tej grupy leków związane jest z ich właściwościami przeciwzapalnymi, jak: zmniejszenie eozynofilii we krwi obwodowej, zmniejszenie napływu komórek zapalnych, w szczególności eozynofiliów i bazofiliów, do dróg oddechowych po prowokacji alergenem, zmniejszenie produkcji GM-CSF, IL-3 i IL-4 przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej, odwracanie hamującego wpływu leukotrienów na apoptozę eozynofiliów.

Ponieważ u podłoża astmy i alergicznego nieżyty nosa leży ten sam proces zapalny, a różnice w objawach wynikają tylko z odrębności anatomicznych i histologicznych, wydaje się uzasadnione oczekiwanie korzystnego efektu działania tych leków również w przypadku alergicznego nieżyty nosa. Nieliczne badania kliniczne, jakie do tej pory przeprowadzono, zdają się potwierdzać tę hipotezę. W badaniach przeprowadzonych wśród osób z alergią na pyłki roślin pojedyncza dawka zafirlukastu podana przed prowokacją alergenem zmniejszyła istotnie blokadę nosa, wodnisty katar i kichanie [16]. W badaniach nad skojarzonym z cetyryzyną lub loratydyną stosowaniem montelukastu w sezonowym alergicznym nieżycie nosa wykazano, że montelukast wpływa na poprawę jakości życia, a leczenie skojarzone przynosi jeszcze lepszy efekt poprawy zarówno jakości życia, jak i zmniejszenia objawów nosowych i ocznych alergii [17–19]. W innym badaniu pranlukast stosowany w całorocznym alergicznym nieżycie nosa zmniejszył blokadę nosa mierzoną rynometrem akustycznym, podczas gdy lek antyhistaminowy – mequitazyna – takiej poprawy nie przynosił [20].

Są to dopiero pierwsze doniesienia dotyczące stosowania leków antyleukotrienowych w alergicznym nieżycie nosa, a ich wyniki muszą zostać zweryfikowane. Szczególnie interesujące wydaje się łączenie leków antyleukotrienowych i antyhistaminowych. Działają one bowiem na dwa różne szlaki zapalenia alergicznego, a uzupełniając się, powinny dać efekt addycyjny. Jeśli skuteczność tak skojarzonego leczenia zostanie potwierdzona, może ono stać się alternatywą do stosowanych w alergicznym nieżycie nosa leków korykosteroidowych, szczególnie tam, gdzie są przeciwwskazania do ich zastosowania, obawa o ich działanie uboczne, zła tolerancja, nieskuteczność czy niechęć pacjenta do ich stosowania.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są obecnie najsilniejszymi lekami w leczeniu zapalenia alergicznego leżącego u podłoża pyłkowicy. Dostępne są następujące leki do stosowania miejscowego (dono-

sowego, dooskrzelowego): dwupropionian beklometazonu, budezonid, propionian flutikazonu, pirośluzan mometazonu i acetonid triamcinolonu. Leki te mają duże powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, a część dawki połknięta podlega inaktywacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Są one najsilniejszymi lekami o działaniu przeciwzapalnym. Donosowe glikokortykosteroidy są u części chorych skuteczniejsze niż leki przeciwhistaminowe doustne i miejscowo stosowane, a także kromony. Znoszą wszystkie objawy sezonowego nieżyty nosa, w tym objawy blokady nosa, przywracają węch. Początek działania obserwuje się po 6–12 godzinach, ale maksymalny efekt występuje zazwyczaj po kilku dniach systematycznego stosowania. Jeśli nos jest bardzo zatkany, krótkoterminowe zastosowanie leków obkurczających śluzówkę może spowodować, że glikokortykosteroid dotrze do śluzówki i lek zacznie działać wcześniej. Obecnie stosowane donosowe preparaty glikokortykosteroidowe można stosować długotrwale, bez obawy wywołania zmian zanikowych śluzówki. Niekiedy miejscowe glikokortykosteroidy mogą powodować wysuszenie śluzówki, tworzenie się strupów lub rzadko być powodem niewielkich krwawień z nosa. U chorych stosujących tylko donosowe glikokortykosteroidy w zwykłych dawkach, zwłaszcza flutikazon lub budezonid, nie obserwuje się wpływu tych leków na oś przysadkowo-nadnerczową. Z badań klinicznych wynika, iż podawanie budezonidu przez 5,5 roku nie powodowało zaniku błony śluzowej nosa ani zahamowania osi przysadkowo-nadnerczowej [21].

Immunoterapia

Immunoterapia swoista polega na podawaniu stopniowo wzrastających dawek alergenu. Postępowanie takie wywołuje tolerancję alergenu i prowadzi do złagodzenia objawów chorobowych. W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w immunoterapii chorób alergicznych. Obecnie sądzi się na podstawie badań, że główne oddziaływanie immunoterapii polega na modulacji funkcji limfocytów T (przesunięcie dominacji z Th2 na Th1) i zmianie profilu produkowanych cytokin [22]. Immunoterapia po wprowadzeniu oczyszczonych i wystandaryzowanych ekstraktów, przy jednoczesnym, rygorystycznym przestrzeganiu wskazań i przeciwwskazań, jest bardzo skuteczną metodą leczenia alergicznego nieżyty nosa. Wykazano, że 3–4-letnia immunoterapia pyłkami traw (badanie podwójnie ślepe, kontrolowane placebo) powoduje długo utrzymującą się poprawę kliniczną, której towarzyszy zmniejszenie późnej reakcji alergicznej i zmniejszenie istotnej w reakcji alergicznej ekspresji IL-4 [23]. Z po-

wodu ryzyka reakcji anafilaktycznej (zwłaszcza dotyczy to chorych ze współistniejącą astmą), leczenie (wstrzyknięcia podskórne) powinno być wykonywane pod nadzorem lekarza dobrze wyszkolonego w resuscytacji. Immunoterapię stosuje się u chorych z udowodnioną obecnością swoistych

IgE, u których występowanie dolegliwości jest ściśle związane z narażeniem na alergeny. Ostatnio przeważają poglądy, że immunoterapię w alergicznym nieżycie nosa należy rozpoczynać jak najwcześniej, co może zapobiec rozwojowi astmy oskrzelowej i nasileniu objawów nieżyty nosa.

Piśmiennictwo

1. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P i wsp. Prevalence of atopy and pollinosis in adult population in Switzerland. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1995; 106: 149.
2. Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B i wsp. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5 (Supl. 2): 163.
3. Jahnz-Rożyk K, Głodzińska-Wyszogrodzka E, Płusa T i wsp. Objawy kliniczne a wyniki punktowych testów skórnych alergologicznych u chorych na pyłkowicę. *Pol Merk Lek* 2001; X, 59: 319.
4. Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanism of immunoglobulin E regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 257.
5. Ying S, Durham SR, Barhans J i wsp. T cells are the principal source of interleukin-5 mRNA in allergen induced rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 356.
6. Kuna P, Reddigari SR, Rucinski JSTD, Sadick M, Kaplan AP. Characterization of the human basophils response to cytokine, growth factors, and histamine releasing factors of the intercrine/chemokine family. *J Immunol* 1993; 150: 1932–1943.
7. Durham SR. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl. 2): 11.
8. Ricca V, Landi M, Ferrero P i wsp. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 54.
9. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 77.
10. Zawodniak A, Kupczyk M, Górski P, Kuna P. Comparison of standard and modified SPT method. *Allergy* 2003; 58: 257–259.
11. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G i wsp. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000; 55: 116.
12. Grzelewska-Rzymowska I. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji w chorobach alergicznych – ryzyko i korzyści. *Terapia* 2000; 8: 32–37.
13. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A i wsp. Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 115–120.
14. Ciprandi G, Passalacqua G, Ricca V i wsp. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 507–511.
15. Abelson MB, Lanier RO. The added benefit of local patanol therapy when combined with systemic claritine for the inhibition of ocular itching in the conjunctival antigen challenge model. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 53–57.
16. Donnelly AL i wsp. The leukotriene D4-receptor antagonist ICI 204,219 relieves symptom of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1734–1738.
17. Kurowski M, Kuna P, Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004; 59: 280–288.
18. Malmstrom K i wsp. Montelukast in the treatment of spring allergic rhinitis in double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 157.
19. Philip G i wsp. Improvement in rhinoconjunctivitis quality of life outcomes in the treatment of fall allergic rhinitis by montelukast alone or in combination with loratadine in a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 158.
20. Numata T i wsp. Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 467–472.
21. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW i wsp. Position paper. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55: 16–23.
22. Kuna P, Alam R, Kuzminska B, Rozniecki J. The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine releasing factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: results of a double blind placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 816–824.
23. Durham SR, Walker MR, Varga EM i wsp. Long term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468–471.

Adres Autora:

Klinika Pneumonologii i Alergologii
Instytutu Medycyny Wewnętrznej UM
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź

Ostre stany w chorobach alergicznych – postępowanie ambulatoryjne

Emergency cases in allergic diseases – management in outpatient departments

BERNARD PANASZEK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Bernard Panaszek, prof. nadzw.

Streszczenie Ostre przypadki związane z reakcjami alergicznymi, ze względu na potencjalne zagrożenie życia, znajdują się w kręgu zainteresowań każdego praktykującego lekarza. W artykule omówiono najważniejsze przyczyny takich reakcji u pacjentów, którzy w pierwszej kolejności szukają pomocy ambulatoryjnej. Reakcje alergiczne przedstawiono w aspekcie podobnych do nich reakcji anafilaktoidalnych, zwrócono uwagę na identyczny obraz kliniczny i trudności różnicowania tych zjawisk. Podano podstawowe zasady terapeutyczne, których celem jest przeciwdziałanie reakcjom uogólnionym w chorobach alergicznych oraz eliminowanie zagrożenia życia we wstrząsie anafilaktycznym.

Słowa kluczowe: choroby alergiczne, ostre stany.

Summary Emergency cases due to allergic reaction are interesting to every attending physician because of potentially life threatening situations. In this article the most important causes of such reactions occurring among patients whose in the first choice are asking for rescue in outpatient department and doctors offices were discussed. Allergic reactions were presented in concern with very similar to them anaphylactoid reactions, pointed to identical clinical picture and difficulties in differential diagnosis between these phenomena. Basic therapeutic rules that are believed to be effective to prevent systemic reactions in allergic diseases and to eliminate life thread in anaphylactic shock were shown.

Key words: allergic diseases, emergency cases.

Wstęp

Ostre przypadki alergologiczne są wywołane natychmiastową, z reguły uogólnioną, reakcją immunologiczną, która pojawia się po kontakcie z alergenem. Reakcje immunologiczne tego typu nazywane są klasycznymi reakcjami anafilaktycznymi. W ogólnej populacji jeden ciężki przypadek anafilaksji występuje wśród 2,5 mln mieszkańców w ciągu roku. W szpitalu zdarza się jeden przypadek reakcji anafilaktycznej na 1600 hospitalizacji, a więc znacznie częściej. Reakcję anafilaktoidalną, klinicznie nie do odróżnienia z anafilaksją klasyczną, powodują czynniki inne niż alergen, które działają na układ immunologiczny w sposób IgE-niezależny. Oprócz czynników biologicznych i chemicznych reakcje anafilaktoidalne wywołuje działanie bodźców fizycz-

nych, takich jak zimno, ciepło, wibracja i promienie słoneczne [1].

Etiologia i patomechanizm

Stwierdzenie ostrych objawów klinicznych po zadziałaniu jakiegoś czynnika zawsze powinno nasuwać podejrzenie alergicznego tła obserwowanych zmian, które wymagają natychmiastowej i zdecydowanej interwencji terapeutycznej.

Jad owadów błonkoskrzydłych jest jedną z najważniejszych grup alergenowych, która może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Głównymi alergenami wchodzącymi w skład jadu owada są białka, wśród których fosfolipaza A2 i hialuronidaza cechują się największymi właściwościami uczulającymi. Należy również pamię-

tać, że w jadach owadów błonkoskrzydłych znajdują się składniki silnie toksyczne, do których należą peptydy. Peptydy znajdujące się w jadzie pszczoły miodnej, takie jak melittyna, apamina, sekapina i tertiapina, odpowiadają za objawy toksyczne, przebiegające czasami równie gwałtownie, jak odczyn alergiczny. Ryzyko jednej odwracalnej anafilaksji ocenia się poniżej 1% użądlnych osób [2].

Produkty żywnościowe często powodują gwałtowne, ale rzadko śmiertelne reakcje alergiczne u dorosłych, natomiast u dzieci zagrożenie życia w takich przypadkach spotyka się znacznie częściej. Prawie każdy środek spożywczy może wywołać reakcję anafilaktyczną, największe jednak znaczenie mają jajka, produkty mleczne, orzechy, ryby i skorupiaki. W mleku krowim największe działanie alergizujące ma beta-laktoglobulina, w białku jaja kurzego – owalbumina i owomukoid, a w białku ryb – parwoglobulina. Niepożądane reakcje występujące po środkach spożywczych mogą mieć również podłoże toksyczne oraz nieimmunologiczne, związane np. z nietolerancją pokarmu w przebiegu zaburzeń enzymatycznych, które zmieniają rozkład i wchłanianie poszczególnych składników pokarmowych [3].

Najczęstszą przyczyną anafilaksji polekowych jest penicylina i jej pochodne. Według badań klinicznych, u 0,7–10% pacjentów występują objawy anafilaktyczne po podaniu penicyliny. Dożylne iniekcje są obciążone większym ryzykiem powikłań niż doustne podanie leku. Inne antybiotyki beta-laktamowe (cefalosporyny) i chemioterapeutyki (sulfonamidy), ponadto barbiturany, leki przeciwbólowe, szczepionki, hormony peptydowe i enzymy, są również dobrze znanymi czynnikami wywołującymi reakcje alergiczne [1].

Pyłki roślin wiatropylnych mogą w szczególnych okolicznościach wywołać ciężki napad astmy oskrzelowej, wymagający natychmiastowej pomocy lekarskiej, a nawet hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii. W przypadku dużej wilgotności powietrza następuje rozpad ziarna pyłku na drobiny łatwo penetrujące do dolnych dróg oddechowych [4]. Zagrożenie ostrą ciężką astmą istnieje również wtedy, gdy nośnikiem alergenów pyłkowych są drobiny zawarte w spalonych silnikach Diesla [5].

Swoista immunoterapia powoduje śmiertelne zagrożenie w 0,001–0,0001% przypadków. Nierzadko przyczyną takich powikłań są błędy w technice szczepień lub w dawkowaniu szczepionki. Równie ważne jest przestrzeganie przeciwwskazań do immunoterapii. Pacjenci przyjmujący β -blokerzy oraz inhibitory ACE są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia anafilaksji, powikłań i gorzej reagują na epinefrynę, podawaną w nagłych przypadkach [6].

Reakcje alergiczne typu natychmiastowego, z udziałem IgE na naturalny lateks, zdarzają się szczególnie często u personelu medycznego, używającego rękawiczek jednorazowych. W części przypadków zagadnienie to dotyczy również pacjentów poddanych operacji lub zabiegom stomatologicznym, w czasie których dochodzi do kontaktu pacjenta z rękawiczkami operatora. Na podkreślenie zasługuje zwłaszcza zespół pokrzywki kontaktowej wywołany lateksem. Kontakt ze sprzętem medycznym, takim jak rękawiczki jednorazowego użytku, cewniki, fiolki, stazy, bandaż elastyczne, maski i wiele innych stanowi ryzyko wystąpienia pokrzywki kontaktowej, z groźnymi dla życia objawami ogólnymi – pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym, napadem duszności bronchospastycznej i hipotonią [7].

Warte podkreślenia są reakcje krzyżowe między alergenami lateksowymi a alergenami owoców, takich jak banan, avocado czy kiwi, których spożycie wywołuje zespół anafilaksji śluzówkowej jamy ustnej (OAS – oral allergy syndrome) pod postacią świądu, obrzęku warg, języka, błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Może także wystąpić niebezpieczny dla życia obrzęk krtani oraz objawy ogólne. Analogiczne reakcje alergiczne występują u pacjentów uczulonych na pyłki brzozy po spożyciu świeżych owoców i warzyw, np. jabłka lub selera. Wyizolowanie poszczególnych antygenów biorących udział w powyższych reakcjach alergicznych pozwoliło ustalić analogie w ich budowie, które leżą u podstaw reakcji krzyżowych [8].

Reakcje anafilaktoidalne, mimo że powodują je inne patomechanizmy, to pod względem klinicznym odróżnienie ich od „prawdziwej” anafilaksji, spowodowanej typem I odpowiedzi immunologicznej zależnym od IgE, nie jest często możliwe. Problem wynika z udziału takich samych komórek immunologicznie aktywnych (np. mastocyty), które wydzielają jednakowe mediatory w tych dwóch reakcjach (np. histaminę i leukotrieny), powodujące rozszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności oraz podrażnienie wolnych zakończeń nerwowych, połączone z uwolnieniem neuropeptydów (np. substancja P) [1]. Efektem działania uwolnionych mediatorów są objawy kliniczne charakterystyczne dla wszystkich ostrych przypadków w alergologii: bąble pokrzywkowe i obrzęk skóry i błon śluzowych (naczynioruchowy), skurcz oskrzeli oraz obniżenie ciśnienia krwi.

Istotną rolę w reakcjach anafilaktoidalnych odgrywają kompleksy immunologiczne, które pojawiają się w organizmie po podaniu leków i obcogatunkowych białek (np. choroba posurowicza), ponieważ aktywują komplement i uwalniają anafilatoksyny C3a i C5a. Z kolei anafilatoksyny powodują degranulację komórek tucznych, uwolnienie histaminy i skurcz mięśni gładkich

oraz rozszerzenie naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności [3].

Wiele substancji (jodowe środki kontrastowe, dekstran, morfina, leki zwiotczające mięśnie) może aktywować bezpośrednio komórkę tuczną i uwalniać mediator. Podobne działanie bezpośrednio pobudzające komórki tuczne mają również czynniki fizyczne, takie jak zimno, ciepło, wysiłek, stres i światło słoneczne [1].

Inną przyczyną anafilaksji jest zmiana metabolizmu kwasu arachidonowego, jaką stwierdza się u pacjentów nietolerujących aspiryny, a również, na zasadzie idiosynkrazji krzyżowej, środków używanych do barwienia i konserwowania żywności. Zmiany kliniczne w tym przypadku spowodowane są uwolnieniem leukotrienów z fosfolipidów błonowych komórek efektorowych [9].

Obraz kliniczny

W reakcjach anafilaktycznych między kontaktem z alergenem a pierwszymi objawami u osoby uczulonej upływa najczęściej niewiele minut. Anafilaksję związaną z reakcją alergiczną oraz anafilaktoidalną traktuje się klinicznie i leczy w prawie jednakowy sposób. Około 50% wszystkich przypadków anafilaksji związanych jest z prawdziwą reakcją alergiczną, której przebieg, oceniany pod względem ciężkości objawów, nie zależy od rodzaju czy liczby alergenów. W drugiej połowie przypadków, z reakcjami anafilaktoidalnymi, obserwuje się korelację między nasileniem objawów a rodzajem czynnika wywołującego. Uwolnienie różnorodnych mediatorów, takich jak histamina, leukotrieny, PAF, tryptaza, serotonina, bradykinina i kwaśne hydrolazy z mastocytów i bazoofilów, prowadzi do uogólnionej reakcji w organizmie [3]. Symptomatologia zależy od indywidualnych predyspozycji, miejsca zadziałania alergenu oraz sposobu i rodzaju uwalnianych mediatorów. Obserwuje się zatem reakcje skórne, w drogach oddechowych, układzie krążenia, przewodzie pokarmowym i ośrodkowym układzie nerwowym [1].

Przebieg kliniczny i leczenie

W przebiegu reakcji anafilaktycznej i anafilaktoidalnej można wyróżnić pięć etapów rozwijania się objawów klinicznych, które cechuje tendencja do progresji zmian. Zadaniem terapeutycznym jest zahamowanie takiego postępującego przebiegu objawów, prowadzących do zagrożenia życia na poszczególnym etapie rozwiniętej reakcji anafilaktycznej. Zgodnie z tym podziałem przewiduje się odpowiednie działania terapeutyczne zmierzające do takiego celu [1].

W reakcji miejscowej zmiany ograniczone są do miejsca kontaktu (rumień < 8 mm, obrzęk < 4 mm). W takiej sytuacji najczęściej, poza lokalnym schłodzeniem (np. kostka lodu, okład ściągający), nie stosuje się dodatkowych środków. Natomiast należy natychmiast przerwać kontakt z alergenem.

W lekkiej reakcji ogólnej obserwuje się roziane zmiany skórne (rumień, pokrzywka, świąd). Poza tym mogą wystąpić objawy śluzówkowe (wyciek z nosa, łzawienie, dysfonia) oraz lekkie objawy ogólne (niepokój, bóle głowy). Leczenie obejmuje, oprócz odstawienia alergenu, dożylnie podanie środków przeciwhistaminowych (leki blokujące receptory H_1 , dodatkowo rozważyć podanie leków blokujących receptory H_2). Można także ostrzyknąć miejsce podania alergenu epinefryną, zabezpieczyć dostęp do żyły i podać płyny oraz tlen. Pacjent powinien być obserwowany przynajmniej przez 24 godziny ze względu na możliwość wystąpienia późnych reakcji, wiele godzin po ekspozycji na alergen.

W nasilonej reakcji ogólnej, oprócz wyraźnych manifestacji skórnych z rumieniem i pokrzywką, obserwuje się: rozpoczynającą się dysfunkcję układu krążenia (hipotonia, tachykardia, arytmia), duszność, objawy z przewodu pokarmowego (nudności, parcie na stolec), uczucie strachu. Wtedy należy podać dożylnie glikokortykoidy, w razie bronchospazmu wziewne β_2 -mimetyki, a dożylnie teofilinę. Ponadto można podać epinefrynę w celu poprawy wydolności układu krążenia.

W groźnej reakcji ogólnej w obrazie klinicznym dominują objawy wstrząsu anafilaktycznego, które zagrażają życiu. Do tych objawów należą: ciężka hipotonia, bronchospazm prowadzący do asfiksji, zaburzenia świadomości, ostry brzuch z wymiotami i biegunką. W takich przypadkach należy wdrożyć intensywne leczenie. Podaje się między innymi epinefrynę i dobutaminę dożylnie, wziewne β_2 -mimetyki, antyhistaminiki, glikokortykoidy, płyny, plazmę, teofilinę oraz tlen.

Dalszym etapem jest niewydolność narządowa, przede wszystkim niewydolność serca i krążenia, prowadząca do zatrzymania oddechu z koniecznością natychmiastowej reanimacji [10].

W praktyce ambulatoryjnej można się zetknąć również z przypadkami astmy oskrzelowej, które cechuje gwałtowny przebieg przypominający reakcję anafilaktyczną. Taki charakter mają ostre ciężkie napady astmy u chorych uczulonych na pyłki roślin oraz w chwicznej astmie (brittle asthma).

Stężenie alergenu pyłkowego jest wyższe w słoneczne i wietrzne dni oraz po krótkotrwałym deszczu. Po burzy obserwuje się zaostrzenie objawów astmy pyłkowej (Thunderstorm induced asthma), które zdarza się częściej w wielkich aglomeracjach miejskich. W Londynie w czerwcu 1994 r. po burzy z wyładowaniami elektrycznymi obserwowano epidemię ciężkich napadów astma-

tycznych u chorych hospitalizowanych z tego powodu w ośrodkach intensywnej terapii [11]. Przypuszcza się, że w takiej sytuacji istotne znaczenie ma zjawisko szoku osmotycznego, w czasie którego pyłek trawy rozrywany jest przez wodę deszczową i uwalnia około 700 ziaren skrobi o średnicy 3 μm . W skład tych ziaren, które łatwo penetrują do dolnych dróg oddechowych, wchodzi alergen trawy, a ich stężenie wzrasta 50 razy w następnym dniu po krótkotrwałym deszczu [4].

W przypadku astmy chwicznej, której objawy mogą narastać gwałtownie, prowadząc do asfiksji należy się liczyć z nieodwracalnością zmian, a nawet ze zgonem chorego [12]. Zasady postępowania w ciężkim napadzie astmy oskrzelowej przedstawia tabela 1.

Podręczne leki przeciwwstrząsowe

U niektórych pacjentów, szczególnie tych uczulonych na pokarmy i jad owadów błonkoskrzydłych, objawy anafilaktyczne zdarzają się w sytuacjach, w których nie można zapewnić natychmiastowej pomocy lekarskiej. Osoby takie powinny posiadać zestaw leków do udzielenia

Tabela 1. Postępowanie w ostrym napadzie astmy oskrzelowej

| |
|---|
| Podanie dużych dawek wziewnych, krótko działających beta ₂ -mimetyków (fenoterolu lub salbutamolu) <ul style="list-style-type: none"> • za pomocą nebulizatora • z indywidualnego inhalatora MDI najlepiej z tubą lub bezpośrednio |
| Powtarzanie podawania krótko działających beta ₂ -mimetyków <ul style="list-style-type: none"> • jeśli nastąpi poprawa, co 2–4 godz. do czasu uzyskania stanu sprzed napadu • w razie braku poprawy co 20 min |
| Podanie 20–40 mg prednizonu doustnie i dodanie w inhalacji bromku ipratropium |

sobie pomocy w każdych okolicznościach. W zestawie powinien znajdować się szybko działający lek przeciwhistaminowy, glikokortykoid oraz epinefryna z autostrzykawką (np. Fastjekt). Każda praktyka lekarza rodzinnego powinna dysponować odpowiednim zestawem reanimacyjnym (torba reanimacyjna, walizka), a personel medyczny powinien być przeszkolony w udzielaniu natychmiastowej pomocy w przypadku wystąpienia objawów anafilaksji.

Piśmiennictwo

1. Grevers G, Röcken M. *Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych*. (Red. wydania I polskiego: Panaszek B). Wrocław: Urban & Partner; 2003: 1–243.
2. Gulden DBK, Marsh DG, Kadey-Sobotka A i wsp. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240–244.
3. Panaszek B. Współczesne poglądy na podział i patogenezę pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. *Adv Clin Ex Med* 2004; 2: 337–341.
4. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P i wsp. Mechanism of grass pollen induced asthma. *Lancet* 1992; 339: 569–572.
5. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P i wsp. Major grass pollen allergen Lol p1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 246–251.
6. Kruszewski J. *Bezpieczeństwo immunoterapii alergicznej*. [w:] *Immunoterapia alergiczna*. Kowalski ML (red.). Łódź: Mediton; 2003: 137–150.
7. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A i wsp. Latex hypersensitivity: personal data and review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002; 24: 315–323.
8. Halmepuro L, Lowenstein H. Immunological investigation of possible structural similarities between pollen antigens and antigens in apple, carrot and celery tuber. *Allergy* 1985; 40: 264–272.
9. Hoigne R, Jaeger MD, Wymann R i wsp. Time pattern of allergic reactions to drugs. *Agents Actions. Suppl.* 1990; 29: 39–58.
10. Panaszek B, Machaj Z. *Pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny*. [w:] *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. Szepietowski J (red.). Warszawa: PZWL; 2002: 120–140.
11. Suphioglu C. Thunderstorm asthma due to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 253–260.
12. Barg W, Obojski A, Panaszek B i wsp. Trudna, ciężka astma: zgon w stanie astmatycznym u 27-letniej kobiety wcześniej odmawiającej przewlekłego leczenia przeciwzapalnego. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 6: 1199–1203.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM
ul. Traugutta 57/59
54-152 Wrocław

Współpraca wakuynologa i alergologa

Coperate vaccinolog and alergolog

IWONA PIROGOWICZ, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Z Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Rektor: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Liczne problemy kliniczne wynikające z alergii rzutują także na prowadzenie szczepień. Wynikają one z alergii na białka jaja kurzego, z potencjalnego prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji anafilaktycznej, stosowania kortykosteroidoterapii, nawracających infekcji dróg oddechowych u pacjentów z astmą i innymi chorobami o podłożu atopowym. Wymaga to konsultacji alergologa i wakuynologa. Uzgodnione, ukierunkowane postępowanie zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonych szczepień zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

Słowa kluczowe: alergia na białka jaja kurzego, szczepienia, kortykosteroidy, astma oskrzelowa, anafilaksja.

Summary The numerous clinical problems consequential with allergy have influence on vaccination. They result with allergy on ovalbumin the hen's, with potential probability to appear the anaphylactic reaction, of usage the corticosteroids, the recrudescing infections of respiratory system at patients with asthma and different diseases based of allergic. It requires then allergologist and vaccinologist consultation. Agreed-upon, oriented conduct enlarges effectiveness and safety led vaccinations both at children how and adult.

Key words: egg allergy, vaccination, corticosteroids, asthma bronchiale, anaphylaxis.

Obecnie powszechnym problemem staje się atopia, szczególnie wśród dzieci, które wykazują jej różną manifestację kliniczną. U podstaw patomechanizmu alergii leżą zaburzenia immunologiczne z tendencją do nadprodukcji reagin, które w zależności od konkretnych uwarunkowań mogą dodatkowo wiązać się z:

- obniżeniem odporności (np. przy steroidoterapii systemowej),
- predyspozycją do infekcji (np. przy braku IgA, często kompensowanym nadprodukcją IgE),
- z nadwrażliwością na rozmaite alergeny, w tym pokarmowe.

Biorąc pod uwagę fakt, że to właśnie dzieci są poddawane systemom szczepień, w uzasadnionych przypadkach wymagana jest konsultacja na linii lekarz szczepiący i lekarz alergolog.

Praktyka kliniczna stwarza wiele pytań, na które obaj lekarze muszą odpowiedzieć, a wypadkową ich działań będzie końcowa decyzja o podjęciu szczepień, ich odroczeniu lub całkowitym odstąpieniu od ich wykonywania.

Do tych najczęściej stawianych pytań, wynikających z codziennej praktyki należą:

1. Czy szczepienia zwiększają ryzyko rozwoju atopii?
2. Czy szczepienia zagrażają anafilaksją?
3. Czy można szczepić dzieci, które są odczulane swoistymi szczepionkami alergenowymi?
4. Czy szczepimy dzieci w trakcie leczenia steroidami?
5. Dlaczego należy szczepić dzieci z astmą?
6. Czy należy szczepić dzieci z alergią na białka jaja kurzego?

Ad 1. Istnieje wiele opinii i doniesień, także w literaturze fachowej, że szczepienia, którym poddawane są dzieci, a jak wiemy kalendarze szczepień obejmują liczne szczepienia przeciwko różnym chorobom infekcyjnym, są jedną z przyczyn tak często obecnie stwierdzanej atopii w tej populacji. Tak postawiony wniosek wydaje się być wyprowadzony wprost ze statystyk, a nie z rzetelnej analizy faktów, na co coraz częściej zwracają uwagę szeroko prowadzone badania.

Założenie, że szczepienia zmniejszając udział naturalnej drogi nabywania odporności, zmieniają stosunek subpopulacji limfocytów i preferują limfocyty generujące cytokiny promujące atopię – nadprodukcję IgE. Negują tak postawioną tezę wielośrodkowe, szeroko prowadzone obserwacje, które tak jak badania trwające od 1991 do 1997 r. przeprowadzone na bardzo dużej grupie 167 240 dzieci szczepionych przeciwko DTP, MMR, HiB i WZWB (Destefano F, Gu D, 2002). Wykazano, że tylko po szczepieniu przeciwko *Hemophilus influenzae* i WZWB ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej było podwyższone. Badający wiązali ten fakt z tym, że część dzieci szczepionych przeciwko *Hemophilus influenzae* b była grupą fakultatywną, gdzie na drodze przeciwdziałania nawracającym zapaleniom dróg oddechowych wybrano wakcynację. Ta grupa była już na samym początku obserwacji grupą podwyższonego ryzyka dla astmy oskrzelowej. Natomiast obserwacja dotycząca szczepień WZWB wymaga dalszych badań. Nie ma więc jednoznacznie przekonujących dowodów na to, by wiązać system szczepień z obecnie występującą „epidemią” alergii.

Ad 2. Z problemem atopii wiąże się jej najważniejsza kliniczna manifestacja – wstrząs anafilaktyczny. Praktykujący lekarze wiedzą, że każda substancja, szczególnie wprowadzona pozajelitowo (choć i droga pokarmowa może wyzwać reakcje anafilaktyczne), może skutkować powikłaniami. W przypadku szczepień musimy rozważać reakcję, jaką mogą wywołać adjuwanty szczepionki, śladowe zanieczyszczenia podłoży hodowlanych dla drobnoustrojów, np. antybiotyki, białko jaja kurzego, żelatyna (Offit P, Hackett Ch, 2003; Kelso JM, Jones RT, 1993). Antybiotyki – często neomycyna – dodawane są do hodowli w celu zahamowania wzrostu bakterii (Elliman D, Dhanraj B, 1991). Niewielkie ilości białek jaja kurzego w szczepionkach przeciwko chorobom wirusowym pochodzą z linii hodowli mikroorganizmów na zarodkach kurzych, stąd dla uniknięcia reakcji alergicznej u osób uczulonych na te układy białkowe (owoalbumina) niektóre wirusy hodowane są np. na drożdżach. Nie można wykluczyć udziału w obserwowanych reakcjach hipotoniczno-anafilaktycznych także takich substancji, jak żelatyna (Jackson L, Carste B, 2002). Wskazują na to badania, które analizując grupę dzieci z poszczepienną reakcją hipotoniczną, wykazały nadwrażliwość na to białko (Kelso JM, Jones RT, 1993; Jackson L, Carste B, 2002). Wykazały one także, iż najwięcej jest reakcji o niewyjaśnionej etiologii, gdzie nie znaleziono nadwrażliwości na wiele potencjalnych czynników, takich jak cała gama stabilizatorów czy konserwantów dodawanych do preparatów szczepionkowych, szczególnie tych, które dystrybuowane są w opakowa-

niach wielodawkowych (Offit P, Hackett Ch, 2003; Gołębiowska M, 2000).

Ad 3. Dzieci, które mają stwierdzoną atopię, dla powstrzymania progresji klinicznej, poza leczeniem farmakologicznym, mają prowadzoną często immunoterapię swoistą. Szczepienia odczulające z wykorzystaniem alergenowoswoistych preparatów są podawane najczęściej w postaci iniekcji w ściśle określonym schemacie. Często zdarza się zbieżność terminów „szczepień odczulających” i „szczepień uodparniających”, co wymaga zdecydowanego uregulowania odstępow między nimi. Ustalają to standardy postępowania, które zostały przedstawione w 1998 r. (Szczeklik A, Bochenek B, 1998). Immunoterapia polega na podawaniu wzrastających dawek ekstraktów tych alergenów, na które pacjent jest uczulony, i wpływa na układ odpornościowy modyfikując jego odpowiedź w kierunku tolerancji danego antygeny. Immunoterapię należy rozważyć u młodych osób z objawami nieżytu nosa lub lekkich postaci astmy z udowodnionym uczuleniem na roztocza kurzu domowego, pyłki roślin i sierść zwierząt domowych. W przypadku konieczności zaszczepienia pacjenta przeciwko chorobom wirusowym lub bakteryjnym należy zachować co najmniej tygodniową przerwę pomiędzy ostatnią iniekcją alergenu a dniem szczepienia. Odczulanie swoiste może być kontynuowane w dwa tygodnie po szczepieniu, zgodnie z zasadami ustalonymi przez alergologa (Szczeklik A, Bochenek G, 1998).

Ad 4. Czy szczepimy dzieci w trakcie leczenia steroidami? Jest to pytanie, które ma kilka aspektów, gdyż należy wyjaśnić sytuację kliniczną, w jakiej zachodzi konieczność stosowania steroidów, drogi ich podawania, dawki leku i przewlekłości terapii. Dodatkowo należy jeszcze wiedzieć, jaka szczepionka „żywa” czy „zabita”, ma być podana dziecku wymagającemu jednoczesnej steroidoterapii. Wszystkie te uwarunkowania wzięły pod uwagę Komitet Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrii, wydając rekomendacje, jak również immunolodzy w kraju, którzy zamieścili wskazania w „Standardach medycznych” (Bernatowska E, 2001). W tabeli 1 podano dawki prednizonu, drogę i czas podawania w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania żywych szczepionek. U pacjentów z prawidłowym układem odpornościowym w chwili np. zaostrzenia astmy oskrzelowej, przy stosowaniu wysokich dawek steroidów, tj. prednisonu powyżej 2 mg/kg/24 h lub całkowitą dawkę dobową 20 mg lub więcej u dzieci ważących więcej niż 10 kg przez okres 14 dni lub dłużej, należy przyjąć, że dochodzi do immunosupresji. Można więc szczepić takich pacjentów dopiero po 1 miesiącu po odstawieniu steroidów, kiedy układ immunologiczny nie wykazuje cech supresji i szczepienie

żywymy szczepionkami można uznać za bezpieczne. Po tym okresie podawanie szczepionek zabitych może stymulować wysokie, ochronne stężenia przeciwciał. W przypadku, gdy terapia wysokimi dawkami steroidów podawanymi codziennie lub co drugi dzień trwa nie dłużej niż 14 dni, wówczas po 2 tygodniach od jej zakończenia, gdy pacjent będzie zdrowy lub w stabilnym etapie choroby przewlekłej, można bezpiecznie wznowić szczepienia żywymy szczepionkami. Niskie i umiarkowanie niskie dawki steroidów, maksymalnie do 2 mg/kg/24 h, podawane nawet długotrwale, nie wykazują działania immunosupresyjnego. Tak więc szczepienia żywymy szczepionkami mogą być podejmowane w czasie takiej steroidoterapii. Jak wskazują dotychczasowe obserwacje, steroidy wziewne stosowane nawet w wysokich dawkach, powyżej 800 µg/24 h przez nawet 24 miesiące, nie wykazują działania immunosupresyjnego. Daje to możliwość prowadzenia szczepień żywymy szczepionkami. Sytuacja ta wymaga jednak stałego kontrolowania doniesień w literaturze fachowej i wdrażania aktualnych zaleceń. Podobnie kliniczne obserwacje skutków steroidoterapii miejscowej na skórę, do worka spojówkowego, na błonę śluzową nosa czy nawet dostawowa ich depozycja nie wywołuje immunosupresji i nie jest przeciwwskazaniem do podjęcia szczepień ochronnych (Bernatowska E, 2001).

Ad 5. Wskazania do podejmowania szczepień ochronnych, szczególnie u dzieci z astmą, wynikają z poniższych obserwacji:

- przebyte infekcje wyzwała lub nasila już istniejącą nadreaktywność oskrzeli,
- infekcja bardzo często zaostrza przebieg choroby (szczególnie w trakcie grypy lub krztuśca),

- infekcja wymaga intensyfikacji leczenia β -mimetykami i lekami przeciwzapalnymi.

Przebyte infekcje szczególnie wirusowej lub z pałeczką krztuśca rzutują na funkcję oskrzeli. Wirusy działają destruktywnie na nabłonek cylindryczny, niszcząc rzęski, co doprowadza do zalegania śluzu, a przez zniszczenie struktury komórek dochodzi do przewagi substancji bronchokonstrykcyjnych z braku aktywności enzymów rozkładających te związki a obecnych w cytoplazmie komórek nabłonka oskrzeli. Predysponuje to do obturacji i nadreaktywności drzewa oskrzelowego. Niewielka dynamika odnowy komórek w układzie oddechowym skutkuje obserwowaną nadreaktywnością oskrzeli, co klinicznie najczęściej manifestuje się przewlekłym kaszlem wyzwalanym przez zmianę temperatury i wilgotności powietrza, kaszlem po wysiłku i śmiechu, a w badaniach czynnościowych płuc tendencją do obturacji. Podobnie infekcja z pałeczką krztuśca wyzwała miejscowe podwyższenie stężenia histaminy z klinicznymi następstwami tej sytuacji, a także z destrukcją histologiczną nabłonka drzewa oskrzelowego. Istnieje więc istotne przesłanki kliniczne, żeby szczególnie zalecać szczepienia przeciwko chorobom wirusowym, w tym przeciwko grypie, przestrzegać zaleceń kalendarza szczepień i możliwie go poszerzać, np. także o szczepienia przeciwko *Hemophilus influenzae* pacjentom z astmą oskrzelową (Gołębiowska M, 2000; Bernatowska E, 2001; Farooqi IS, Hopkin JM, 1998).

Ad 6. Czy należy szczepić dzieci z alergią na białka jaja kurzego? Odpowiedź na to pytanie ewidentnie wymaga współdziałania alergologa z lekarzem prowadzącym szczepienia, ponieważ szczepionki wirusowe mogą zawierać śladowe ilości owoalbuminy, pochodzącej z hodowli wirusów na zarodkach kurzych. Ta technologia w nie-

Tabela 1. Dawki steroidów a możliwość prowadzenia szczepień ochronnych

Wysokie dawki steroidów podawane długo

1. Nie można szczepić żywymy szczepionkami, gdy stosuje się wysokie dawki steroidów, w dawkach codziennych lub co drugi dzień przez 14 dni lub dłużej.
2. Prednison > 2 mg/kg/24 h lub Prednison > 20 mg/24 h, gdy masa ciała dziecka jest > 10 kg.
3. Co najmniej 1 miesiąc po zaprzestaniu leczenia wysokimi dawkami można wznowić szczepienia żywymy szczepionkami

Wysokie dawki steroidów podawane krótko

1. Można szczepić żywymy szczepionkami, gdy wysokie dawki steroidów podawane są codziennie lub co drugi dzień w okresie krótszym niż 14 dni, po 2 tygodniach od jej ukończenia.
2. Prednison > 2 mg/kg/24 h lub Prednison > 20 mg/24 h, gdy masa ciała dziecka jest > 10 kg.

Niskie i umiarkowane dawki steroidów podawane długotrwale

1. Można szczepić żywymy szczepionkami, gdy steroidy stosowane są w niskich lub umiarkowanie wysokich dawkach, codziennie lub co drugi dzień, nie dłużej niż 14 dni.
2. Prednison < 2 mg/kg/24 h lub Prednison < 20 mg/24 h, gdy masa ciała dziecka jest > 10 kg.

Miejscowe stosowanie steroidów

Jak wykazały dotychczasowe obserwacje, długotrwale stosowane steroidy: na skórę, do oka, iniekcje dostawowe, depozycja do jam ciała nie powodują immunosupresji i nie są przeciwwskazaniem do szczepień

których przypadkach jest zmieniana i wirusy namnażane są np. na komórkach drożdży. Wtedy są one bezpieczne dla osób uczulonych na białka jaja kurzego, ale niestety należy uważać szczepiąc pacjentów wykazujących nadwrażliwość tym razem na drożdże. Problem szczepienia pacjentów nadwrażliwych na białka jaja kurzego jest przedmiotem wielokierunkowych obserwacji. Wymaga rutynowej diagnostyki alergologicznej, przeprowadzenia ukierunkowanego wywiadu, szczególnie na ten alergen pokarmowy, i stosowania wyjątkowych środków ostrożności przy szczepieniu pacjentów z tymi predyspozycjami. Dotyczy to przede wszystkim szczepień przeciwko grypie (biorąc także ich powszechność), różyczce, odrze, śwince oraz żółtej gorączce (Puvvada L, Silverman B, 1993; Aickin R, Hill D, Kemp A, 1994). W praktyce pacjenci z wywiadem sugerującym nadwrażliwość na białka jaja kurzego (w populacji niemowląt częstość alergii pokarmowej wynosi 5–9%, wśród dzieci małych 4%, w populacji ludzi dorosłych nie przekracza 1%) powinni mieć wykonane testy skórne na białko i żółtko jaja kurzego oraz ocenione surowicze stężenie swoistych przeciwciał klasy E skierowanych wobec tych frakcji antygenowych. W referencyjnych ośrodkach możliwe jest wykonanie próby z poda-

waniem doustnym alergenów pokarmowych, wykorzystując metodę podwójnie ślepej próby jako „złotego” środka diagnostycznego w alergii pokarmowej. Istnieją doniesienia o możliwości wykonywania testów punktowych ze szczepionkami (Puvvada L, Silverman B, 1993; Aickin R, Hill D, Kemp A, 1994). Pacjenci z udowodnioną alergią na białka jaja kurzego bez niekorzystnego wywiadu poszczepiennego szczepień powinni być szczepieni w zaostrzonych warunkach ostrożności i obserwowani przez 1–2 godziny po szczepieniu. Natomiast pacjenci z poszczepienną reakcją hipotoniczno-anafilaktyczną powinni mieć bardzo wyważone zalecenia do wakcynacji, z rozważeniem nawet odstąpienia od immunizacji.

Wykorzystując bardzo skuteczną metodę profilaktyki – jaką są zawsze szczepienia – należy rozważyć korzyści wynikające ze wskazań, jak i prawdopodobne powikłania wynikające z przeciwwskazań ich stosowania. Przytoczone pytania, na które bardzo często praktyka lekarska każe nam odpowiadać ukierunkowanym, zweryfikowanym postępowaniem, stanowią o konieczności podejmowania współpracy na linii lekarz rodzinny (POZ), wakcynolog i alergolog, co tylko zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonych szczepień zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Destefano F, Gu D, Kramarz P. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 498–504.
2. Offit P, Hackett Ch. Addressing Parents' Concerns: Do vaccines Cause Allergic or Autoimmune Diseases, *Pediatrics* 2003; 111, 3.
3. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubeola vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867–872.
4. Elliman D, Dhanraj B. Safe MMR vaccination despite neomycin allergy. *Lancet* 1991; 337–365.
5. Jackson L, Carste B, Malais D, Froeschle J. Retrospective population-based assessment of medically attended infection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes, after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 781–785.
6. Gołębiowska M. Szczepionki skojarzone w praktyce lekarza pediatri. *Nowa Pediatria* 2000; 19, 2.
7. *Zasady postępowania w astmie oskrzelowej u dorosłych*. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (1998). Autorzy: Redaktor naukowy i przewodniczący grupy ekspertów: prof. dr hab. Andrzej Szczeklik, Grażyna Bochenek, Mariusz Duplaga, Ewa Grzywacz, Elżbieta Kryj-Radziszewska, Krzysztof Sładek, Renata Sypka, Tomasz Tomasik, Adam Windak.
8. Bernatowska E. Szczepienia ochronne w stanach zaburzonej odporności. *Standardy Medyczne*, listopad 2001; 11(25), 3.
9. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927–932.
10. Puvvada L, Silverman B, Bassett C i wsp. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993; 91: 835–836.
11. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunization in children with allergy to egg. *BJM* 1994; 309: 223–225.
12. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Pataja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases. *JAMA* 2000; 283: 343–346.

Adres Autorów:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Polski konsensus eradykacji *Helicobacter pylori*

Polish consensus for *Helicobacter pylori* treatment

LESZEK PARADOWSKI, RADOSŁAW KEMPIŃSKI

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Leszek Paradowski, prof. nadzw.

Streszczenie Odkrycie *Helicobacter pylori* spowodowało olbrzymi przełom w leczeniu chorób żołądka i dwunastnicy, a w szczególności choroby wrzodowej. Leczenie zakażenia *H. pylori* przeprowadzane jest obecnie w zdecydowanej większości przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Wypracowanie polskich wytycznych dotyczących postępowania w zakażeniu *H. pylori* ma charakter konsensusu opracowanego przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, w skład której wchodziłi eksperci gastroenterolodzy z całego kraju. Pierwszy konsensus uzyskano w 1996 r., następne w 2000 r., a aktualne zalecenia opracowano w roku 2004. Obecnie obowiązujące (2004 r.) wskazania do leczenia *H. pylori* obejmują: wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, przebytą operację z powodu choroby wrzodowej, zapalenie żołądka (zmiany nasilone z aftami), resekcję żołądka z powodu wczesnego raka, rak żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa), zmiany przedrakowe (wieloogniskowe zapalenie zanikowe, metaplasja, dysplazja), polipy gruczolakowate i hiperplastyczne żołądka, MALT-lymphoma żołądka, chorobę Ménériera, dyspepsję czynnościową (przy braku poprawy lub nawrocie po leczeniu standardowym), przewlekłe leczenie NLPZ, leczenie na „życzenie pacjenta”. U dzieci wskazaniami do leczenia są: wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka. Wśród rekomendowanych schematów leczenia eradykacyjnego w I rzucie zaleca się 7-dniową kurację potrójną obejmującą dwa antybiotyki oraz inhibitor pompy protonowej.

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, eradykacja, konsensus.

Summary Discovery of *Helicobacter pylori* caused enormous breakthrough in treatment of gastric and duodenal diseases, especially peptic ulcer disease. The treatment of *H. pylori* infection is most often conducted by family doctors. Polish recommendations on approach to *H. pylori* infection are gathered as consensus approved by Working Group of Polish Gastroenterology Association consisted of gastroenterology experts from all over the country. First consensus was made in 1996, next one in 2000 and the most recent in 2004. The indication for *H. pylori* treatment are (year 2004): duodenal ulcer, gastric ulcer, history of peptic ulcer disease in the past, gastritis (profound lesions with aphths), resection of stomach due to early gastric cancer, family history of gastric cancer (up to second degree of relationship), precancerous lesions (multifocal atrophic gastritis, metaplasia, dysplasia), adenomatous and hyperplastic polyps, MALT-lymphoma of the stomach, Ménérier's disease, functional dyspepsia (if no improvement or relapse of symptoms occur) chronic treatment with NSAIDs, patient's wish. In children the indications include: duodenal ulcer, gastric ulcer, history of gastric or duodenal ulcer, chronic atrophic gastritis. Recommended eradication method of first choice is 7-day-triple-therapy with two antibiotics and proton pump inhibitor.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, consensus.

Odkąd w 1983 r. Warren i Marshall [1] po raz pierwszy opisali występujące w nabłonku żołądkowym pałeczki, będące przyczyną przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, dokonała się bardzo znaczna ewolucja w leczeniu schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego zależnych od *Helicobacter pylori*. Chociaż orga-

nizmowi temu przypisywano później rolę czynnika etiologicznego wielu chorób spoza układu pokarmowego, to obecnie wiemy, że odgrywa on istotną rolę w etiopatogenezie ostrego i przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka oraz w raku żołądka [2]. Częstość zakażenia *Helicobacter pylori*

lori wynosi w krajach rozwijających się około 80–100%, a w krajach rozwiniętych 20–40%. W Polsce częstość zakażenia zmniejszyła się w ostatnich latach. W badaniach Konturka [3] i współpracowników odsetek dorosłych osób zakażonych w populacji polskiej wynosił 75%, podczas gdy aktualne badania epidemiologiczne donoszą, że częstość ta zmniejszyła się do 20–40%. Drogi przenoszenia zakażenia nie zostały do końca wyjaśnione. Postuluje się drogę oralno-oralną i fekalno-oralną [4], zaś nosicielem bakterii jest człowiek. Testy diagnostyczne w celu wykrycia *Helicobacter pylori* powinny być wykonywane tylko w przypadku planowanego leczenia. Do testów małoinwazyjnych o wysokiej czułości i swoistości należą test oddechowy oraz test na obecność antygeny *H. pylori* w kale. Testy te nadają się także do oceny skuteczności eradykacji. Za „złoty standard” uznaje się łączne zastosowanie testu ureazowego i badania histologicznego, wymaga to jednak wykonania endoskopii. Testy serologiczne nadają się do diagnozowania zakażenia *H. pylori*, nie mają jednak znaczenia przy potwierdzeniu eradykacji, z powodu długiego utrzymywania się przeciwciał po eradykacji.

H. pylori odgrywa kluczową rolę w powstaniu zmian zapalnych w żołądku, a hipotetyczną kaskadę zmian w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy przedstawiono na rycinie 1 [5].

W 1996 r. po raz pierwszy opublikowano stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. *H. pylori* [6]. Opracowania dokonał zespół pod przewodnictwem prof. Jana Dzieniszewskiego, składający się z konsultantów regionalnych w zakresie gastroenterologii. Zespół ustalił następujące wskazania do leczenia zakażenia *H. pylori* u dorosłych (tab. 1).

Ponadto u dzieci ustalono następujące wskazania do leczenia zakażenia *H. pylori*:

1. wrzód po raz pierwszy stwierdzony w żołądku lub dwunastnicy,
2. przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka (z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*).

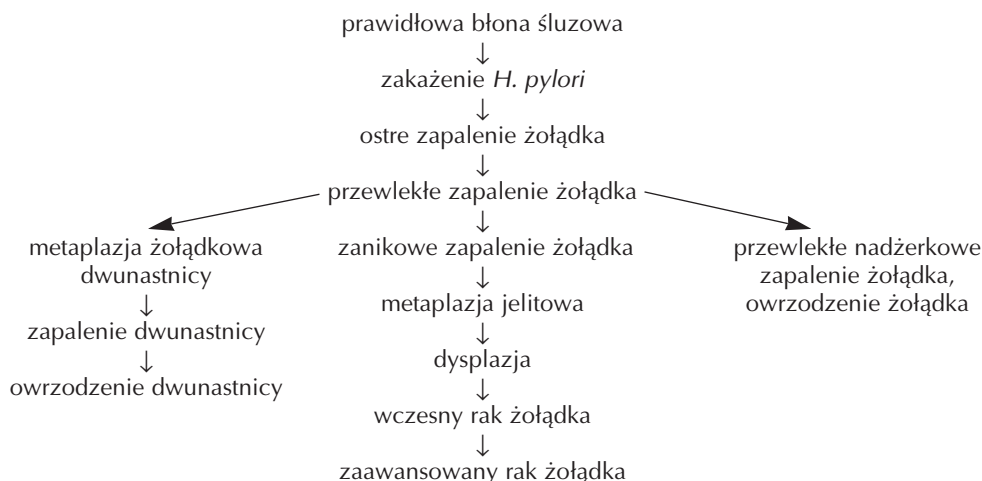
W 1996 r. proponowano różne schematy stosowane w eradykacji *H. pylori*. Zalecano następujące połączenia:

- cytrynian bizmutu/tetracyklina lub amoksycylina/tinidazol lub metronidazol,
- omeprazol/tetracyklina lub amoksycylina/tinidazol lub metronidazol,
- ranitydyna/tetracyklina lub amoksycylina/tinidazol lub metronidazol.

Proponowano 7-dniowy czas trwania leczenia.

W 2001 r. opublikowano uaktualnione zalecenia przygotowane przez zespoły ekspertów gastroenterologów na podstawie analizy publikacji naukowych oraz osobistych doświadczeń [7]. Ustalono, że nie powinno zalecać się wykonywania testów diagnostycznych dotyczących zakażenia *H. pylori*, jeśli nie planuje się leczenia zakażenia lub kierowania pacjenta na badania endoskopowe. W przypadku krwawienia z wrzodu zalecono przeprowadzanie leczenia po zatrzymaniu krwawienia. Zweryfikowano wskazania do leczenia zakażenia *H. pylori* (tab. 2).

Ustalono, że u chorych: 1) z wrzodem dwunastnicy czynnym, 2) w wywiadzie, 3) uprzednio zdiagnozowanym przy nawrocie typowych objawów klinicznych oraz 4) z nawrotem wrzodu po pierwszej terapii eradykacyjnej można zalecić leczenie eradykacyjne bez wykonywania testów diagnostycznych na obecność zakażenia *H. pylori*. Na szczególną uwagę zasługują chorzy z chorobą wrzodową żołądka (wrzód czynny, w wywiadzie, uprzednio zdiagnozowany przy nawrocie objawów, z nawrotem wrzodu po eradykacji). Chorzy ci wymagają potwierdzenia zakażenia *H. pylori*, potwierdzenia endoskopowego i histologicznego wyleczenia wrzodu i eradykacji bak-



Ryc. 1. Kaskada zmian w błonie śluzowej żołądka

terii. U chorych z objawami niepokojącymi (chudnięcie, niedokrwistość, krwiste wymioty, smoliste stolce, dysfagia, dyspepsja pojawiająca się po raz pierwszy po 45 r.ż.) należy niezwłocznie wykonać badanie endoskopowe.

U dzieci zalecano leczenie eradykacyjne w przypadku: 1) wrzodu dwunastnicy, 2) wrzodu żołądka, 3) choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, 4) przewlekłym zapaleniu błony śluzowej żołądka.

W rekomendacjach z 2001 r. zalecono 7-dniowy czas kuracji potrójnej według schematów:

- PPI/amoksycylina/klarytromycyna,
- PPI/klarytromycyna/metronidazol,
- PPI/amoksycylina/metronidazol.

Zwrócono uwagę na występującą w Polsce wysoką oporność na metronidazol (49–69%), a także mniejszą na klarytromycynę (nie zalecano w I rzucie stosowania terapii z użyciem tych dwóch leków). Po niepowodzeniu terapii I rzutu, zalecono jej powtórzenie, przedłużenie kuracji do 10 dni bądź zastosowanie schematu czteroskładnikowego. Przy ponownym niepowodzeniu należy skierować chorego na leczenie specjali-

styczne celem wykonania posiewu i oporności szczepów bakterii.

Aktualne i obowiązujące ustalenia dotyczące postępowania przy zakażeniu *H. pylori* zostały wypracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w 2004 r. [8]. Rozszerzono wskazania do leczenia *H. pylori* w porównaniu z konsensusem z 2001 r. o leczenie chorych przyjmujących przewlekle niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz przy życzeniu pacjenta. Obowiązujące wskazania do leczenia *H. pylori* umieszczono w tabeli 3.

U dzieci utrzymano obowiązujące dotychczas wskazania do eradykacji (wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka). Utrzymano wymienione wcześniej zalecenia dotyczące chorych z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, z objawami niepokojącymi oraz dotyczące wskazań do leczenia w specjalistycznej opiece zdrowotnej.

Wobec rosnącej liczby chorych leczonych eradykacyjnie z powodu chorób występujących poza przewodem pokarmowym (doniesienia na

Tabela 1. Wskazania do leczenia *Helicobacter pylori* – rok 1996

1. Nawrotowy wrzód dwunastnicy (bez potwierdzenia zakażenia *H. pylori*)
2. Nawrotowy wrzód żołądka (z potwierdzeniem zakażenia *H. pylori*)
3. Przebyte krwawienie lub perforacja wrzodu dwunastnicy lub żołądka po leczeniu chirurgicznym (nawet bez diagnostyki zakażenia *H. pylori*)
4. Wrzód po raz pierwszy stwierdzony, jeśli zlokalizowany jest w odźwierniku i jest przyczyną objawów niedrożności (z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*)
5. Wrzód po raz pierwszy stwierdzony (w żołądku lub dwunastnicy), któremu towarzyszą burzliwe objawy kliniczne, zwłaszcza u osób starszych, u których dochodzi do pogorszenia stanu ogólnego (z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*)
6. Wrzód dwunastnicy i żołądka oporny na leczenie (z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*)
7. Wrzód dwunastnicy i żołądka u osób stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*)
8. Choroba Ménériera (z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*)
9. Zakażenie *H. pylori* u osób z rodzinnym występowaniem raka żołądka

Tabela 2. Wskazania do leczenia *Helicobacter pylori* – rok 2001

1. Wrzód dwunastnicy
2. Wrzód żołądka
3. Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie
4. Przebyta operacja z powodu choroby wrzodowej
5. Zapalenie żołądka (zmiany nasilone z aftami)
6. Resekcja żołądka z powodu wczesnego raka*
7. Rak żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa)
8. Zmiany przedrakowe (wielogniskowe zapalenie zanikowe, metaplasja, dysplazja)*
9. Polipy gruczolakowate i hiperplastyczne żołądka*
10. MALT-lymphoma żołądka*
11. Choroba Ménériera*
12. Dyspepsja czynnościowa (przy braku poprawy lub nawrocie po leczeniu standardowym)

* Wskazania do leczenia w specjalistycznej opiece zdrowotnej (także w sytuacjach wątpliwych i przy braku eradykacji po 2 próbach leczenia)

Tabela 3. Aktualnie obowiązujące wskazania do leczenia *Helicobacter pylori* – rok 2004

1. Wrzód dwunastnicy
2. Wrzód żołądka
3. Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie
4. Przebyta operacja z powodu choroby wrzodowej
5. Zapalenie żołądka (zmiany nasilone z aftami)
6. Resekcja żołądka z powodu wczesnego raka*
7. Rak żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa)
8. Zmiany przedrakowe (wielogniskowe zapalenie zanikowe, metaplazja, dysplazja)*
9. Polipy gruczolakowate i hiperplastyczne żołądka*
10. MALT-lymphoma żołądka*
11. Choroba Ménériera*
12. Dyspepsja czynnościowa (przy braku poprawy lub nawrocie po leczeniu standardowym)
13. Przewlekłe leczenie NLPZ
14. Na życzenie pacjenta

* Wskazania do leczenia w specjalistycznej opiece zdrowotnej (także w sytuacjach wątpliwych i przy braku eradykacji po 2 próbach leczenia)

temat choroby wieńcowej i zawału mięśnia sercowego, zespołu Raynauda, migreny, schorzeń dermatologicznych i niektórych autoimmunologicznych) [9] grupa robocza zajęła w tej sprawie stanowisko. Wobec wyników kontrolowanych badań randomizowanych nie zaleca się obecnie eradykacji *H. pylori* w leczeniu i zapobieganiu tym chorobom. Podobnie nie ma wskazań do leczenia chorych bez objawów klinicznych oraz z przewlekłym powierzchownym zapaleniem żołądka.

W związku ze stwierdzeniem przez niektórych autorów nasilenia bądź pojawienia się objawów choroby refluksowej czy też zwiększenia zapotrzebowania na inhibitory pompy protonowej po eradykacji *H. pylori* [10, 11] grupa uznała, że nie ma obecnie wskazań do eradykacji bakterii u chorych z GERD.

Jak już wspomniano, grupa zajęła także stanowisko dotyczące chorych przewlekłe stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, zalecając na podstawie badania o charakterze metaanalizy [12] leczenie zakażenia u tych chorych. W badaniu tym wykazano zmniejszenie częstości występowania powikłań po NLPZ po leczeniu eradykacyjnym.

Za zadowalającą skuteczność eradykacji przyjęto odsetek 85–95% wyleczonych. Taką skuteczność uzyskuje się przy użyciu terapii skojarzonej (lek zmniejszający wydzielanie żołądkowe + co najmniej 2 leki przeciwbakteryjne). Zaleca się kurację 7-dniową; dłuższe leczenie zwiększa skuteczność jedynie o kilka procent, obserwuje się natomiast istotny wzrost częstości działań niepożądanych. Zaleca się jedynie wydłużenie terapii blokerem pompy protonowej do 3–4 tygodni u wszystkich chorych, by nie narażać ich na ewentualne powikłania wrzodu przy nieskutecznej eradykacji. Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H_2 z powodu niższych skuteczności schematów z ich udziałem. Z po-

wodu dużej oporności szczepów na metronidazol i wzrastającej w Polsce oporności na klarytromycynę, nie zaleca się łącznego stosowania tych leków w I rzucie. Obecnie zalecane są następujące schematy leczenia:

- PPI (dawka pełna 2 razy dziennie) + amoksycylina 1000 mg 2 razy dziennie + klarytromycyna 500 mg 2 razy dziennie,
- PPI (dawka pełna 2 razy dziennie) + amoksycylina 1000 mg 2 razy dziennie + metronidazol 500 mg 2 razy dziennie,
- PPI (dawka pełna 2 razy dziennie) + klarytromycyna 500 mg 2 razy dziennie + metronidazol 500 mg 2 razy dziennie.

U dzieci zalecane schematy i czas leczenia są takie same, jak u dorosłych, zaproponowano następujące dawkowanie:

- omeprazol 0,5 mg/kg m.c./dobę w 1 lub 2 dawkach, maksymalnie 2 × 20 mg dziennie,
- cytrynian bizmutu 8 mg/kg m.c./dobę w 2–4 dawkach, maksymalnie 2 × 240 mg na dobę,
- amoksycylina 40–50 mg/kg m.c./dobę w 2 lub 3 dawkach, maksymalnie 2 × 1000 mg na dobę,
- klarytromycyna 15 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach, maksymalnie 2 × 500 mg/dobę,
- metronidazol/tynidazol 20 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach, maksymalnie 2 × 500 mg na dobę.

Ocena skuteczności leczenia nie jest konieczna, z wyjątkiem przypadków wrzodu żołądka, u chorych z powikłaniami choroby wrzodowej w wywiadzie, chorych z chłoniakiem typu MALT, chorobą Ménériera oraz przy braku poprawy przy leczeniu.

Weryfikacji należy dokonać najwcześniej po 4–6 tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą testu oddechowego lub oznaczenia antygenu *H. pylori* w kale (testy nieinwazyjne) bądź przy użyciu testu ureazowego lub/i badania histologicznego. Testy serologiczne nie nadają się do

oceny skuteczności leczenia. Przy niepowodzeniu leczenia w I rzucie można powtórzyć kurację 7-dniową, wydłużyć leczenie do 10 dni, bądź zastosować leczenie czteroskładnikowe, dodając

do schematu cytrynian bizmutu. Przy ponownym niepowodzeniu zaleca się skierowanie do ośrodka referencyjnego celem wykonania posiewów i oznaczenia lekooporności szczepu.

Piśmiennictwo

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273–1275.
2. Logan RPH. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994; 344: 1078.
3. Konturek SJ. *Żołądek i dwunastnica*. [w:] *Gastroenterologia i hepatologia*. Warszawa: PZWL; 2001: 160–161.
4. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 85.
5. Tytgat GNJ. Short term and long term consequences of gastritis/duodenitis-preface. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 1.
6. Dzieńiszewski J i Grupa Robocza ds. *Helicobacter pylori*. Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. Dlaczego? Kiedy? W jaki sposób? Stanowisko Grupy Roboczej ds. *Helicobacter pylori* powołanej przez Zespół Konsultanta Krajowego z Gastroenterologii. *Gastroenterol Pol* 1996; 3: 5–14.
7. Dzieńiszewski J i Grupa Robocza PTG. Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2000). Wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterol Pol* 2001; 1: 11–18.
8. Dzieńiszewski J, Jarosz M i Grupa Robocza PTG. Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004). Wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 44–48.
9. Leontiadis GI, Sharama VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection; what is the evidence? *Arch Intern Med* 1999; 159: 925–940.
10. Feldman M, Cryer B, Sammer D, Lee E, Spechler SJ. Influence of *H. pylori* on meal-stimulated gastric secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999; 277: 1159–1164.
11. Labenz J, Tillenburger B, Peitz U, Borsch G, Idstrom JP, Verdu E, Stolte E, Blum AL. Efficacy of omeprazol one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 576–578.
12. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 932–940.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Ks. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Uszkodzenia polekowe górnego odcinka przewodu pokarmowego

Post-medication injuries of the upper section of the digestive tract

ELŻBIETA PONIEWIERKA

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Leszek Paradowski, prof. nadzw.

Streszczenie Każdy lek może wywołać działania niepożądane. Na ich wystąpienie wpływają m.in.: jednoczesne przyjmowanie kilku leków, uczulenie na lek lub jego składnik, choroby współistniejące, np. niewydolność nerek, choroby wątroby, wiek pacjenta i inne. Należy podkreślić, że wiele leków dostępnych obecnie bez recepty to środki o dużej sile działania biologicznego, które mogą powodować działania niepożądane. Do takich ogólnie dostępnych preparatów należą m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) reklamowane jako skuteczne leki przeciwbólowe w bólach głowy, menstruacyjnych i pourazowych, ale także jako leki stosowane w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych i w chemoprewencji nowotworów. Działania niepożądane leków mogą objawiać się w postaci: działania ogólnoustrojowego, uszkodzenia mechanicznego, zaburzeń czynnościowych. Przewód pokarmowy, a szczególnie jego górny odcinek: przełyk, żołądek i dwunastnica, jest miejscem szczególnie narażonym na uboczne działanie leków i to niezależnie od drogi ich podania. W przełyku po lekach dochodzi do mechanicznego uszkodzenia błony śluzowej, a także do zaburzeń czynnościowych w postaci choroby refluksowej. Uszkodzenia polekowe żołądka i dwunastnicy wynikają z działania ogólnoustrojowego, a także z bezpośredniego mechanicznego uszkodzenia. Szczególne znaczenie mają uszkodzenia żołądka i dwunastnicy związane ze stosowaniem NLPZ, w przebiegu których mogą wystąpić groźne dla życia powikłania, takie jak krwotoki czy perforacje. Leki mogą też wpływać na czynność motoryczną żołądka i dwunastnicy, powodując zwolnienie opróżniania żołądka lub czynnościową niewydolność odźwiernika. Znajomość przedstawionego problemu pozwala nam na uniknięcie uszkodzeń polekowych, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub obciążonych poważnymi chorobami ogólnoustrojowymi.

Słowa kluczowe: uszkodzenia polekowe, przewód pokarmowy.

Summary All drugs even the most effective ones can cause side effects. Side effects are brought about by: simultaneous ingestion of several different medications, allergy caused by the medication or by its particle, coexisting diseases i.e. kidney insufficiency, liver problem, age of the patient. It should be stressed that today many drugs available without prescription are of high biological impact, with the power of causing side effects when applied one at a time or with other drugs. Among others to this group of generally available medicinal preparations belong non-steroid anti-inflammatory drugs advertised not only as effective medication against pain in headaches, menstrual pain and posttraumatic pain but also as medication applied in preventive treatment of cardiovascular diseases and chemo-prevention of cancer. The side effects may appear as: general functionality of the organism, mechanical injury, functional impairment. The digestive tract and especially its upper section: gullet, stomach and duodenum are highly exposed to side effects of the medication regardless of the drug application method. In case of gullet the drug application leads to mechanical injury of mucosa and also causes functional impairment such as reflux disease. Post-medication injuries in case of stomach and duodenum are caused by general functionality of the organism but also by direct mechanical injury. Special attention should be brought to those stomach and duodenum injuries caused by non-steroid anti-inflammatory drugs usage that may trigger internal bleeding or perforation. Drugs may also influence the motorical function of the stomach and duodenum causing deceleration in evacuating the stomach or functional disorder of pylorus. Knowledge of the presented problems may enable to avoid post-medication injuries especially when treating patients in older age or patients suffering from serious impairment of the general function of the organism.

Key words: post-medication injuries, digestive tract.

Każdy nawet najbardziej skuteczny lek może wywołać działanie niepożądane. Analizy statystyczne wykazują, że niespodziewanie często leczenie powoduje działanie szkodliwe wywołane stosowaniem leków.

Skalę tego problemu oddają dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych:

- powikłania wywołane stosowaniem leków pochłaniają około 136 mln dolarów rocznie,
- rocznie z powodu polekowych działań niepożądanych dochodzi do 140 tys. zgonów,
- dziennie umiera 360 osób,
- na 200 osób przyjętych do szpitala u 13 występują powikłania po stosowaniu leków, u około 1/3 tych przypadków można było im zapobiec [1].

Na wystąpienie działań niepożądanych leków wpływają między innymi:

- jednoczesne przyjmowanie kilku leków,
- uczulenie na lek lub jego składnik,
- choroby współistniejące, np. niewydolność nerek, choroby wątroby,
- wiek pacjenta.

Większość pacjentów, u których stwierdza się niepożądane działanie leków, ma mało nasilone, trudne do sprecyzowania objawy, które są często bagatelizowane. Należy podkreślić, że wiele leków dostępnych obecnie bez recepty to środki o dużej sile działania biologicznego, które mogą powodować działania niepożądane, stosowane pojedynczo lub z innymi lekami.

Do takich ogólnie dostępnych preparatów należą między innymi niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) reklamowane jako skuteczne leki przeciwbólowe w bólach głowy, bólach menstruacyjnych i bólach pourazowych, ale także jako leki stosowane w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych i w chemoprewencji nowotworów [2].

Działania niepożądane leków mogą objawiać się w postaci:

- działania ogólnoustrojowego,
- uszkodzenia mechanicznego,
- zaburzeń czynnościowych.

Przewód pokarmowy, a szczególnie jego górny odcinek: przełyk, żołądek i dwunastnica, jest miejscem szczególnie narażonym na uboczne działania leków i to niezależnie od drogi jego podania.

Stosowanie pozajelitowe NLPZ jest groźniejsze dla przewodu pokarmowego od podania doustnego, gdyż nie dochodzi wówczas do indukcji cytoprotekcji adaptacyjnej. Polega ona na zwiększonej odporności komórek nabłonkowych żołądka w miarę długotrwałego stosowania NLPZ i została odkryta przez André Roberta w 1979 r. [3].

Uszkodzenia polekowe przełyku

Mogą to być uszkodzenia mechaniczne lub zaburzenia czynnościowe. Błonę śluzową przeły-

ku tworzą liczne podłużne fałdy, pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, niezwykle odpornym na urazy mechaniczne, rozciąganie, zmiany temperatury i uszkodzenia chemiczne. Liczne wypustki i struktury desmosomalne, wypełniając przestrzenie międzykomórkowe, zapewniają odporność mechaniczną nabłonka. Komórki nabłonka ulegają stopniowej keratynizacji i złuszczeniu do światła przełyku. Poza tym nabłonek przełyku pokrywa delikatna jednolita warstwa utworzona ze śluzocukrowców (glycocalyx) pełniących funkcję ochronną dla nabłonka. Pomimo tych mechanizmów ochronnych stwierdzono, że leki są jedną z istotnych przyczyn dolegliwości przełyku, powodując jego uszkodzenie. Dolegliwości ze strony przełyku to najczęściej: ból w klatce piersiowej i zaburzenia połykania.

W badaniu endoskopowym u części chorych można stwierdzić zapalenie przełyku, nadżerki, owrzodzenia, których następstwem mogą być zmiany bliznowate. Istnieją dowody, że ponad 70 leków powoduje uszkodzenie przełyku, wśród nich m.in. antybiotyki: doksycyklina, tetracyklina i klindamycyna. Inne leki to: aspiryna, chlorek potasu, siarczan żelaza, chinidyna, beta-blokery adrenergiczne, sterydy kory nadnerczy, NLPZ oraz pochodne kwasu alendronowego stosowane w leczeniu osteoporozy.

U podstaw uszkodzenia przełyku przez leki leży:

1. opóźnienie pasażu przez przełyk,
2. żrące działanie substancji zawartych w kapsułkach i tabletkach powodujące bezpośrednie uszkodzenie mechaniczne,
3. obniżenie klirensu przełykowego.

Jedną z przyczyn może być zażywanie leków przed snem bez popijania w pozycji leżącej.

Poza bezpośrednim uszkodzeniem błony śluzowej przełyku leki mogą powodować zaburzenia czynnościowe przełyku, dając objawy choroby refluksowej.

Przełyk zaopatrzony jest w trzystopniowy system obrony, do którego należą:

- anatomiczna bariera antyrefluksowa,
 - zdolność przełyku do samooczyszczania, czyli tzw. klirens przełykowy, na który ma wpływ: siła ciężkości, wtórna motoryka przełyku, wydzielanie śliny,
 - naturalna oporność tkankowa.
- Bariera antyrefluksowa to mechanizm anatomiczny, w skład którego wchodzi:
- dolny zwieracz przełyku,
 - brzuszny odcinek przełyku,
 - ostry kąt Hisa,
 - rozwór przełykowy przepony,
 - więzadło przeponowo-przełykowe,
 - zastawka śluzówkowa.

Podstawowe znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu mechanizmu antyrefluksowego ma

dolny zwieracz przełyku – *lower oesophageal sphincter* (LOS, LES). Jest on niemożliwy do makroskopowej identyfikacji, a jego niewydolność jest w 60% przypadków odpowiedzialna za wystąpienie objawów choroby refluksowej (NERD, GERD).

W ocenie dolnego zwieracza przełyku bierze się pod uwagę:

- ciśnienie spoczynkowe,
- długość całkowitą,
- śródbrzuszą długość zwieracza podlegającą dodatniemu ciśnieniu w jamie otrzewnowej.

Prawidłowa długość LES wynosi około 4 cm, a ciśnienie spoczynkowe powyżej 10 mm Hg.

Wiele stosowanych w różnych jednostkach chorobowych leków wpływa na mechanizm antyrefluksowy.

Obniżenie ciśnienia w zakresie LES powodują: nitraty, pochodne teofiliny, NLPZ, benzodiazepiny, blokery kanału wapniowego, opiaty, beta-blokery, antycholinergiki. Leki te w sposób pośredni przyczyniają się do uszkodzenia błony śluzowej przełyku przez kwas solny i pepsynę [4].

Aby zapobiec ubocznemu działaniu leków na przełyk, należy:

- pamiętać o możliwości polekowego uszkodzenia przełyku,
- znać choroby, w czasie których dochodzi do zaburzenia mechanizmu antyrefluksowego; są to między innymi cukrzyca, marskość wątroby, r.z.s., choroby serca i płuc, choroby neurologiczne,
- ograniczać stosowanie leków, zwłaszcza u ludzi starszych,
- informować o sposobie podawania leku.

W leczeniu znajdują zastosowanie leki osłaniające, neutralizujące i cytoprotekcyjne, które także powodują wzrost wydzielania gastryny i w efekcie wzrost LES.

Szczególne znaczenie w tej grupie leków odgrywa sukralfat – ma on działanie opatrunkowe, działa cytoprotekcyjnie, absorbuje sole kwasów żółciowych, co tłumaczy jego zastosowanie w refluksie alkalicznym. Innymi lekami z tej grupy o istotnym znaczeniu w leczeniu uszkodzeń przełyku są pochodne kwasu alginowego. Inne leki to:

- leki hamujące wydzielanie żółdkowe,
- H₂-blokery i blokery pompy protonowej; inhibitory pompy protonowej są podstawowymi lekami stosowanymi w chorobie refluksowej, o wyjątkowej skuteczności i nielicznych działaniach niepożądanych [5], oraz
- leki prokinetyczne: ciysaprid, metoklopramid, sulpiryd, erytromycyna.

Zastosowanie leków prokinetycznych w praktyce ograniczają ich działanie niepożądane: wpływ kardiotoksyczny, działanie ośrodkowe.

Polekowe uszkodzenia żołądka i dwunastnicy

Polekowe uszkodzenia żołądka i dwunastnicy mogą wynikać z ogólnego działania leku na organizm, mechanicznego uszkodzenia błony śluzowej oraz zaburzeń czynnościowych tej części przewodu pokarmowego. Uszkodzenia polekowe żołądka i dwunastnicy są najlepiej poznane na przykładzie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Są to najczęściej stosowane leki na świecie. Obecnie 5% recept wystawianych jest na leki z tej grupy, a wiele innych preparatów jest dostępnych bez recepty [6].

Mechanizm działania NLPZ jest oparty na zasadzie tzw. podwójnego urazu, na którą składa się działanie ogólnoustrojowe i działanie miejscowe.

Działanie ogólnoustrojowe to:

- blokowanie cyklooksigenazy,
- stymulacja przylegania leukocytów obojętno-chłonnych do komórek śródbłonna drobnych naczyń żołądka i krezki, co powoduje redukcję przepływu kapilarnego i niedokrwienie przez zatykanie światła naczyń lub uwalnianie reaktywnych rodników tlenowych,
- hamowanie procesów angiogenezy, co tłumaczy opóźniające działanie NLPZ na gojenie wrzodów żołądka.

W 1992 r. Simmonds odkrył dwie izoformy tego enzymu:

- cyklooksigenaza 1 (COX 1) – jest enzymem fizjologicznym znajdującym się w ścianie żołądka, jest jednym z czynników odpowiedzialnych za utrzymanie bariery śluzówkowej,
- cyklooksigenaza 2 (COX 2) – jest produkowana w miejscu zapalenia.

Blokada COX 1 powoduje zaburzenia produkcji śluzu, spadek produkcji dwuwęglanów, zmniejszenie przepływu krwi, co w efekcie prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Blokada COX 2 powoduje spodziewany efekt kliniczny w postaci działania przeciwbólowego, przeciwobrzękowego i przeciwzapalnego.

Badania eksperymentalne na szczurach wykazały, że izolowana blokada COX 1 lub COX 2 nie powoduje powstania owrzodzenia. Konieczna jest blokada obu izoenzymów. Badania te dokumentują współdziałanie COX 1 i COX 2 w uszkodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego [7].

Działania miejscowe, czyli bezpośrednie działanie uszkadzające błonę śluzową przewodu pokarmowego, wynikają z budowy chemicznej leków. NLPZ jako słabe kwasy, niezjonizowane i rozpuszczalne w tłuszczach łatwo dyfundują do komórek nabłonkowych, gdzie stają się zjonizowane i nierozpuszczalne w tłuszczach. Ich duże stężenie prowadzi w efekcie do uszkodzenia komórek nabłonkowych i niszczenia ochronnej

warstwy śluzu. Działanie ogólnoustrojowe (bardziej istotne) i działanie miejscowe (mniej istotne) tłumaczy fakt uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego niezależnie od drogi podania leku. Dzieje się to dzięki mechanizmowi adaptacji, czyli zwiększonej odporności komórek nabłonkowych w miarę długotrwałego stosowania NLPZ [3]. Mechanizm gastroprotekcji adaptacyjnej nie jest jeszcze do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie odgrywają w nim rolę czynniki wzrostu, które stymulują przepływ krwi i proliferację komórek nabłonkowych [8, 9].

Obecnie wiele uwagi poświęca się również roli tlenu azotu NO, który pełni funkcje gastroprotekcjne, utrzymuje właściwy przepływ krwi, odpowiada za tworzenie śluzu, odnawia śródbłonek naczyń i jest inhibitorem adhezji neutrofilów do ścian naczyń. Neutrofile natomiast odgrywają rolę inicjującą uszkodzenie błony śluzowej po NLPZ. Badania wskazują również, że NO hamuje COX 2, a aktywuje COX 1 [10, 11].

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego po NLPZ można uszeregować jako powikłania groźne, czyli wymagające leczenia szpitalnego, oraz szeroko pojęte dolegliwości dyspeptyczne (nudności, zgaga, odbijania, wzdęcia, bóle brzucha). Charakterystyczny jest brak zależności między powikłaniami a uprzednim występowaniem lub niewystępowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego. 2/3 leczonych NLPZ nie ma żadnych objawów przed wystąpieniem poważnych powikłań, jakimi są krwawienie lub perforacja.

W obrazie endoskopowym spotykamy:

- owrzodzenia,
- nadżerki,
- śródśluzówkowe wynaczynienia.

Zmiany makroskopowe w badaniu endoskopowym można stwierdzić kilka godzin po przyjęciu pojedynczej dawki leku. 1–2 tygodnie stosowania NLPZ powoduje przekrwienia, wybroczyny i nadżerki u 60–100% chorych, a przewlekłe ich stosowanie powoduje nadżerki i owrzodzenia u 5–30% osób. Stosunek owrzodzeń żołądka do owrzodzeń dwunastnicy wynosi 2:1 lub 3:2.

Nie mogąc przewidzieć wystąpienia powikłań po NLPZ przed podjęciem decyzji o leczeniu, należy uwzględnić znane czynniki ryzyka, czyli:

- wiek powyżej 60 roku życia,
- chorobę wrzodową w wywiadzie,
- stosowanie dużych dawek NLPZ,
- jednoczesną steroidoterapię,
- rodzaj leku (bardziej lub mniej toksyczny),
- jednoczesne stosowanie antykoagulantów,
- zaawansowanie choroby reumatologicznej,
- choroby układu sercowo-naczyniowego,
- stosowanie leków alkalinizujących i H₂-blokerów.

Wątpliwymi czynnikami ryzyka są: współistnienie infekcji *Helicobacter pylori* i czasu trwania leczenia.

Podjęciem decyzję o leczeniu NLPZ, należy pamiętać o następujących zasadach:

- nie stosować jednocześnie dwóch lub więcej leków,
- przeprowadzić dokładny wywiad,
- monitorować działania niepożądane,
- leczenie rozpoczynać o dawki średniej, zmniejszając ją do najmniejszej skutecznej,
- postępować konsekwentnie (decyzja o zmianie leku po odpowiednio długim okresie),
- uwzględnić kumulację działań niepożądanych,
- ustalając leczenie, podchodzić indywidualnie do każdego pacjenta,
- zalecać leki tylko w absolutnie koniecznych sytuacjach.

Profilaktyka uszkodzeń i powikłań po NLPZ polega na:

- unikaniu stosowania leków z grupy NLPZ,
- stosowaniu małych dawek (dawka przeciwbólowa jest niższa od dawki przeciwzapalnej),
- zastosowaniu selektywnych inhibitorów COX 2,
- prewencyjnym stosowaniu blokerów pompy protonowej.

Mizoprostol – syntetyczny analog prostaglandyny E1 – pomimo korzystnych wyników badań nie znalazł zastosowania w prewencji i leczeniu uszkodzeń po NLPZ ze względu na:

- małą skuteczność w likwidowaniu objawów dyspeptycznych,
- znaczną liczbę objawów ubocznych (dotyczącą 30% leczonych),
- czynnik ekonomiczny.

Prowadzone są badania w kierunku dalszego poszukiwania bezpiecznych leków przeciwzapalnych. Służy temu sprzęganie leków z tlenkiem azotu – funkcja ta mogłaby potęgować działanie koksobów, a także synteza NLPZ w związkach w dwujonowymi fosfolipidami, które w mniejszym stopniu indukują krwawienia i powstawanie owrzodzeń.

Leczenie powikłań w zakresie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy po NLPZ opiera się na następujących zasadach: gdy można odstawić NLPZ, stosujemy H₂ bloker w dawce standardowej lub PPI, gdy nie można odstawić NLPZ, podajemy PPI [13].

Steroidy kory nadnerczy, w przeszłości podejrzewane o wywoływanie wrzodów trawiennych u wszystkich stosujących je osób, obecnie nie są uznawane za czynnik ryzyka, chyba że są stosowane z NLPZ [6]. Krótkotrwałe nieprzekraczające 2–3 dni leczenie dużymi dawkami steroidów wywołuje przejściowe zakłócenie homeostazy metabolicznej i tylko wyjątkowo może to sprzyjać powstaniu ostrego wrzodu w przewodzie pokarmowym. Główne znaczenie w przypadku działania kortykosteroidów ma hamowanie syntezy prostaglandyn, a nie mechaniczne uszkodzenie błony śluzowej. Powikłania leczenia steroidami

pojawiają się z reguły w czasie długotrwałego stosowania leczniczych dawek tych leków. Należy również podkreślić, że nie ma leku swoiście chroniącego błonę śluzową przed steroidami [14]. Leki mogą również zaburzać czynność motoryczną żołądka i dwunastnicy. Często w czasie stosowania wielu leków dochodzi do zwolnienia opróżniania żołądkowego, co powoduje przewlekłe objawy dyspeptyczne w postaci zaburzeń łaknienia, odbijania, nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu, poczucia wczesnej sytości, wzdęcia [4]. Takie objawy mogą wystąpić po:

- antycholinergikach,
- sympatykomimetykach,

- spasmolitykach,
- blokerach kanału wapniowego,
- pochodnych fenotiazyny,
- trójpierścieniowych lekach antydepresyjnych,
- opiatach,
- gestagenach,
- sukralfacie, solach potasu i aluminium.

Stosowanie leków może być także przyczyną czynnościowej niewydolności odźwiernika, prowadzącej do zarzucania żółci do żołądka, która z kolei może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej żołądka jako jeden z podstawowych czynników agresji.

Piśmiennictwo

1. Jonson M, Newkirk G, White JR. Istotne kliniczne interakcje polekowe. *Medycyna po Dyplomie* 2000; 9, 1(50), 111: 126.
2. Reguła J. Niesteroidowe leki przeciwzapalne a przewód pokarmowy. *Medycyna po Dyplomie*. Wydanie specjalne luty 2000: 14–27.
3. Robert A. Cytoprotection and prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77: 761–767.
4. Konturek SJ. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 2001: 103–111.
5. Hila A, O'Castell D. Choroba refluksowa przełyku. *Medycyna po Dyplomie* 2004; 13(4): 63–71.
6. Reguła J, Kotowski B. Zapobieganie i leczenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Gastroenterol Pol* 2004; 11(2): 163–170.
7. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK i wsp. NSAID induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both oxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119(3): 706–714.
8. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Ernest H. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha: role in protection and healing of gastric mucosal lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(10): 933–937.
9. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka A, Dembiński A, Slomiany A, Slomiany BL. Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor. [w:] Protection and healing of gastric mucosal injury. *Scan J Gastroenterol* 1992; 27: 649–655.
10. Brzozowski T, Konturek SJ, Śliwowski Z, Drozdowicz D, Zaczek M, Kędra D. Role of L-arginine, a substrate for nitric oxide-synthase in gastroprotection in ulcer healing. *J Gastroenterol* 1997; 32: 442–452.
11. Kwiecień S, Brzozowski T, Konturek PCh, Konturek SJ. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53(4): 761–763.
12. Stępień E, Poniewierka E, Paradowski L. Patofizjologia, diagnostyka i leczenie uszkodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Adv Clin Exp Med* 2000; 9(3): 281–288.
13. Fennerty MB. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego wywołane przez NLPZ – w jaki sposób zapobiegać zaburzeniom żołądkowo-jelitowym? *Medycyna po Dyplomie* 2002; 11(3): 91–104.
14. Pawlikowski M. *Leczenie hormonami i pochodnymi hormonów*. Wyd. 2 popr. i uzup. Warszawa: PZWL; 1996: 127–129.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Ks. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Zespół jelita nadwrażliwego – diagnostyka i leczenie

Irritable bowel syndrome – diagnosis and treatment

EWA WASZCZUK

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Leszek Paradowski, prof. nadzw.

Streszczenie Zespół jelita nadwrażliwego jest najczęstszym schorzeniem czynnościowym jelit o przewlekłym charakterze. Przyczyna schorzenia nie została wyjaśniona. Rozpoznanie stawia się na podstawie badania podmiotowego w oparciu o Kryteria Rzymskie II. Nie ma uniwersalnego sposobu postępowania terapeutycznego. Leczenie powinno być ukierunkowane na najbardziej dokuczliwy dla pacjenta objaw.

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, etiologia, diagnostyka, leczenie.

Summary Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common chronic functional bowel disorder. The cause of this disease remains unknown. The diagnosis of IBS is established on clinical grounds based on Rome II criteria. There is no universal management of the disease. The therapy of IBS should be targeted on the most troublesome symptom.

Key words: irritable bowel syndrome, etiology, diagnostic, therapy.

Z danych epidemiologicznych wynika, że zespół jelita nadwrażliwego (irritable bowel syndrome – IBS) jest najczęstszym schorzeniem czynnościowym jelit, a obowiązująca obecnie klasyfikacja, opracowana w 1999 r. i określana jako Kryteria Rzymskie II, obejmuje prócz IBS:

- czynnościowe wzdęcie brzucha,
- czynnościową biegunkę,
- czynnościowe zaparcie,
- nieokreślone zaburzenia czynnościowe jelit.

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS) jest definiowany jako kombinacja przewlekłych lub nawracających objawów ze strony przewodu pokarmowego, które nie wynikają z organicznych lub biochemicznych nieprawidłowości. Choroba ta dotyczy części ludzi młodych, w 2–4 dekadzie życia, ale rozpoznawana bywa również później, w większości u kobiet [1, 2].

Etiologia

Pomimo stałego postępu podstawowych dziedzin medycznych przyczyna schorzenia nie została wyjaśniona. Obecnie przypuszcza się, że jest to choroba, w powstawaniu której bierze udział

wiele różnych czynników, które mogą mieć wpływ na podawane przez chorego dolegliwości. Do chwili obecnej nie wyodrębniono jednak zjawiska fizjologicznego, które można by uznać za wyznacznik zespołu jelita nadwrażliwego. Wśród czynników etiologicznych wymienia się:

- błędy dietetyczne,
- leki,
- zaburzenia czynności ruchowej jelit,
- zaburzenia regulacji połączeń między ośrodkowym układem nerwowym a jelitowym układem nerwowym, tzw. osi mózgowo-jelitowej [2–4].

Ponad połowa pacjentów wykazuje w badaniach psychologicznych nieprawidłowy model zachowań, z tendencją do reakcji lękowo-depresyjnych i/lub histerycznych, cierpi na różnego rodzaju fobie społeczne.

Pomimo obserwowanych zbieżności objawów jelitowych i zaburzeń emocjonalnych trudno na obecnym etapie wiedzy na ten temat określić, czy jest to tylko przypadkowa korelacja czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy, i które zaburzenia, jelitowe czy emocjonalne, były pierwsze.

Wiele prób klinicznych i dane z codziennej praktyki lekarskiej dowodzą, że układ pokarmo-

wy pacjentów z IBS jest bardziej wrażliwy na rozciąganie (zła tolerancja badań endoskopowych, próby zimna), na sytuacje stresowe, leki oraz czynniki środowiskowe: używki i składniki diety, w porównaniu z ludźmi zdrowymi.

Diagnostyka

Rozpoznanie schorzenia opiera się przede wszystkim na solidnie przeprowadzonym badaniu podmiotowym na podstawie kryteriów diagnostycznych, opracowanych przez Rzymską Grupę Roboczą [1] (tab. 1).

Za rozpoznaniem przemawiają dodatkowo inne objawy, które nie są niezbędne do rozpoznania (tab. 2).

Wyróżnia się 3 stopnie nasilenia choroby:

- łagodna (objawy mogą być zignorowane, jeśli chory o nich nie myśli),
- umiarkowana (choroba nie może być zignorowana, ale nie ma wpływu na styl życia chorego),

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu jelita nadwrażliwego

II Kryteria Rzymskie

W okresie ostatnich 12 miesięcy, przez co najmniej 12 tygodni, niekoniecznie kolejnych, występowanie bólu lub dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, który ma co najmniej 2 spośród poniższych cech:

1. ustępuje po defekacji,
2. jest związany ze zmianą częstości wypróżnień,
3. jest związany ze zmianą konsystencji stolców.

Tabela 2. Objawy przemawiające za rozpoznaniem zespołu jelita nadwrażliwego

1. Mniej niż 3 wypróżnienia tygodniowo.
2. Więcej niż 3 wypróżnienia dziennie.
3. Stolce twarde lub bryłowane.
4. Stolce luźne lub wodniste.
5. Konieczność parcia na stolec w celu wypróżnienia.
6. Nagłe parcie na stolec (nagła potrzeba wypróżnienia).
7. Uczucie niepełnego wypróżnienia.
8. Wydalanie śluzu (białe pasma) ze stolcem.
9. Uczucie pełności w brzuchu, wzdęcie lub powiększenie obwodu brzucha

Postać zespołu jelita nadwrażliwego z dominacją biegunki – co najmniej jeden z punktów 2, 4, 6, ale żaden z punktów 1, 3, 5.

Postać zespołu jelita nadwrażliwego z dominacją zaparcia – co najmniej jeden z punktów 1, 3, 5, ale żaden z punktów 2, 4, 6.

- ciężka/bardzo ciężka (dolegliwości mają wpływ na styl życia chorego).

U części pacjentów, u których objawy kliniczne budzą wątpliwości lub pojawiają się niżej wymienione objawy alarmujące:

- początek objawów w starszym wieku,
 - postępujący przebieg choroby,
 - nocne bóle brzucha lub biegunki,
 - utrata masy ciała,
 - jawne lub utajone krwawienie z odbytnicy (po wykluczeniu guzków krwawnicowych),
- należy przeprowadzić badanie kolonoskopowe lub wlew doodbytniczy z podwójnym kontrastem i sigmoidoskopię.

Postać biegunkowa wymaga wykonania badań bakteriologicznych i parazytologicznych, a czasami oznaczenia hormonów tarczycy, jeżeli dane z wywiadu lub badania fizykalnego mogą sugerować nadczynność tego gruczołu. U kobiet z bólami w obrębie miednicy konieczne jest przeprowadzenie badania ginekologicznego w celu wykluczenia zapalenia przydatków i/lub endometriozy. Stawianie rozpoznania IBS jedynie na zasadzie „wykluczenia schorzeń organicznych” jest postępowaniem pochłaniającym dużo czasu i środków finansowych [4–6].

Leczenie

Leczenie najczęściej rozpoczyna się w gabinecie lekarza rodzinnego lub POZ-u, co należy uznać za korzystne, gdyż lekarze ci dobrze znają otoczenie pacjenta i mają pełną informację o czynnikach środowiskowych mogących rzutować na podawane przez chorego skargi. Istotne jest poświęcenie uwagi osobistym problemom pacjenta.

Leczenie powinno rozpoczynać się od wytłumaczenia choremu istoty choroby i zapewnienia pacjenta o jej łagodnym charakterze. Pomocne mogą być różnego rodzaju schematy i ilustracje przewodu pokarmowego, pozwalające pacjentowi zrozumieć mechanizm jego schorzenia. Pacjent powinien wiedzieć, że ma do czynienia z kompetentnym lekarzem, którego może obdarzyć zaufaniem, co powinno zmniejszyć napięcie lękowe, tak często obserwowane w tej chorobie. Za korzystną uznaje się sytuację, w której lekarz razem z pacjentem omawia proces diagnostyczny, tłumacząc choremu, dlaczego wykonuje lub rezygnuje z badań diagnostycznych.

Postać lekka, poza wskazówkami dotyczącymi diety, najczęściej nie wymaga leczenia (i nie powinno być ono wdrażane z inicjatywy lekarza). W dwóch pozostałych postaciach leczenie obejmuje modyfikację diety i ewentualną farmakoterapię, celowaną na najbardziej dokuczliwy dla chorego objaw [4–7].

Biegunki

Lekiem z wyboru w postaci biegunkowej jest loperamid – agonista receptorów opiatowych, pozbawiony działania ośrodkowego, który nie tylko zmniejsza liczbę wypróżnień, ale również zmniejsza przykre dla pacjenta objawy sensoryczne, tj. uczucie niepełnego wypróżnienia i nagłego parcia na stolec. Przy przewlekłym stosowaniu leku zaleca się, aby nie przekraczać dawki 6 mg/dobę.

U pacjentów, którzy przebyli zabieg usunięcia pęcherzyka żółciowego, a z wywiadu wynika, że istnieje związek nasilenia objawów z cholecystektomią, podejmuje się próbę leczenia cholestyraminą.

W przewlekłym leczeniu stosować można również mebewerynę i trimebutynę, które charakteryzują się ponadto dobrym efektem przeciwbólowym.

W przypadku towarzyszącej hipo- i alaktazemii zaleca się preparaty laktazy przed mlecznymi posiłkami lub dietę eliminacyjną.

Zaparcia

W sytuacji, kiedy zwiększona podaż płynów i modyfikacja diety nie przynoszą korzystnych efektów, rozważa się włączenie leków prokinetycznych: trimebutyny lub mebeweryny. Ostatecznością jest terapia lekami przeczyszczającymi, których charakterystykę przedstawiono poniżej.

Leki przeczyszczające o różnych mechanizmach działania:

1. Osmotyczne środki przeczyszczające: siarczan magnezowy i sodowy, sole potasowe kwasów organicznych, cukier mlekowy, miód, glicerol, laktuloza.
2. Środki pęczniące, rozluźniające i poślizgowe: neonormacol, dioktyl, parafina ciekła, agar, metyloceluloza.
3. Środki drażniące:
 - jelito cienkie: olej rycynowy,
 - jelito grube: pochodne oksyantrachinonów (rzewień, kruszyna, senes), oksyfenizatyna, bisacodyl.

Należy pamiętać, że najbezpieczniejszymi lekami z ww. są leki działające osmotycznie i pęczniące, ale ogólna zasada dotycząca ich stosowania to ograniczenie ich używania do niezbędnego minimum [2–5].

Bóle brzucha

Zwalczać należy wówczas, kiedy objaw ma wpływ na styl życia chorego. W tym celu stosuje się:

- leki modulujące motorykę przewodu pokarmowego (mebeweryna, trimebutyna),

- niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- antagonistów kanału wapniowego (dicetel),
- leki przeciwdepresyjne i aksjolityczne.

Należy wystrzegać się narkotycznych leków przeciwbólowych, ze względu na ryzyko szybkiego uzależnienia [2, 4, 6–8].

Wzdęcia

Leczenie rozpoczynamy od analizy tego, która z ewentualnych hipotez wyjaśniających nadmierne gromadzenie się gazów w obrębie jelit jest u chorego najbardziej prawdopodobna. W przypadku połykania nadmiernej ilości powietrza podstawowym zaleceniem jest wolne, staranne spożywanie posiłków, unikanie żucia gumy, ssania twardych cukierków i palenia papierosów.

Nadprodukcja gazów w obrębie jelita, związana ze stosowaną dietą, skłania do ograniczenia spożywania warzyw, zbóż, fruktozy i sorbitolu. Zawierają one bowiem duże ilości nierozpuszczalnych wodorowęglanów złożonych, stanowiących dobry substrat dla bakterii wytwarzających gazy. Zdarza się, że zwrócenie uwagi pacjentowi na niekorzystne dla niego nawyki żywieniowe, ogranicza, a czasami całkowicie eliminuje konieczność stosowania leków adsorbujących nadmierną ilość gazów, tj.: związków krzemu, węgla lekarskiego, diosmektytu oraz leków prokinetycznych.

Nie należy pomijać również skutków ubocznych pewnych leków stosowanych w IBS, które ze względu na swój skład i działanie (np. osmotyczne środki przeczyszczające) mogą nasilać wzdęcia, a wtedy pojawiające się efekty uboczne mogą być bardziej przykre, niż dolegliwość, z powodu której lek został zastosowany.

Kolejnym czynnikiem, ważnym w leczeniu wzdęć, jest odpowiednio dobrana gimnastyka, wzmacniająca mięśnie brzucha i miednicy mniejszej [2–4].

Niekonwencjonalne metody leczenia

Muzykoterapia, akupunktura, hipnoterapia, ćwiczenia jogi cieszą się uznaniem w grupie pacjentów z problemami społecznymi, narażonych na silne stresy. Opanowanie przez chorych technik relaksacyjnych, autohipnoza jest jedną z form radzenia sobie z chorobą [2, 3, 5].

Nowe leki

Nie są jeszcze w Polsce zarejestrowane, ale wprowadzenie ich w USA i w „starych” państwach UE pozwala na ich ocenę zarówno

w próbach klinicznych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej. Należą do nich:

- antagoniści receptorów 5 HT₃ (hamują biegunkę, zmniejszają dyskomfort brzuszny) – ondansetron, granisetron, tropisetron, cilansetron, alosetron,
- agoniści 5 HT₄ (przyspieszają tranzyt jelitowy) – tegaserod, prucaloprid, antagoniści cholecystokininy, loksylglumid (przyspiesza motorykę jelita cienkiego),
- antagoniści neurokininy [2, 7].

Podsumowanie

IBS jest częstym schorzeniem. Jego przyczyny nadal pozostają nieznane. Jest mało prawdo-

podobne, aby w najbliższej przyszłości zidentyfikowano „diagnostyczny marker”, charakterystyczny dla tego schorzenia. Wobec stale zwiększającej się liczby nowych zachorowań na schorzenia czynnościowe, szacuje się, że koszty związane z ich diagnostyką i leczeniem będą stale wzrastać.

Pacjenci z IBS powinni być informowani, że schorzenie ma charakter przewlekły, ale nie prowadzi do poważnych powikłań. Większość chorych prowadzi aktywny tryb życia. Chorzy, u których stwierdza się zaburzenia emocjonalne, powinni korzystać z opieki psychiatrów. Nie ma uniwersalnego sposobu postępowania, a powodzenie terapii zapewnia indywidualne traktowanie chorego.

Piśmiennictwo

1. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA i wsp. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl. II): II43–II47.
2. Tomecki R. *Zespół jelita nadpobudliwego*. [w:] *Proktologia*. Bielecki K, Dziki A (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2000: 212–232.
3. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1407–1430.
4. Thompson WG. *Gastroenterologia i hepatologia*. Lublin: Czelej; 2003: 365–371.
5. Drossman DA. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl. 2): 3–14.
6. Fass R, Longstreth GF, Pimentel M i wsp. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2081–2088. [tłum. pol. *JAMA-PL* 2002; 1: 67–76].
7. Thompson WG. Review article: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1395–1406.
8. Clouse RE. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 598–599.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Ks. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Postępy w leczeniu zachowawczym nieswoistych zapaleń jelit

Advances in inflammatory bowel diseases conservative treatment

JADWIGA ŁAPIŃSKA

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Leszek Paradowski, prof. nadzw.

Streszczenie Nieswoiste zapalenia jelit, do których zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna, są schorzeniami o przewlekłym przebiegu i nieznannej etiologii. Nie znamy również skutecznego sposobu ich leczenia. Celem pracy jest przedstawienie kierunków leczenia zachowawczego, do których zaliczamy leczenie przeciwzapalne oraz leczenie modulujące mechanizmy immunologiczne. Tradycyjna terapia obejmuje aminosalicylany, glikokortykosteroidy, antybiotyki i leki immunosupresyjne. Omówiono nowe metody leczenia z zastosowaniem przeciwciał skierowanych przeciw cytokinom prozapalnym oraz leczenie żywieniowe. **Słowa kluczowe:** wrzodziejące zapalenia jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, leczenie zachowawcze.

Summary Inflammatory bowel diseases, which include ulcerative colitis and Leśniowski-Crohn's disease, are chronic diseases with unclear etiopathogenesis. There is no effective conservative treatment approaches, including antiinflammatory and immunomodulatory therapy. Standard therapy includes aminosalicylates, steroids, antibiotics and immunosuppressive drugs. New treatment methods with antibodies against proinflammatory cytokines and nutrition therapy were reviewed.

Key words: ulcerative colitis, Leśniowski-Crohn's disease, conservative treatment.

Nieswoiste zapalenia jelit (n.z.j.), do których należy wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*, c.u.) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ch.L.-C.) charakteryzują się przewlekłym przebiegiem, w czasie którego występują okresy zaostrzeń i remisji.

Etiologia tych schorzeń nadal pozostaje nieznaną, chociaż w ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w poznaniu mechanizmów patogenetycznych zapalnych chorób jelit. Dużą uwagę zwraca się na zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, szczególnie w obrębie błony śluzowej jelita, a także na zmiany w strukturze genów oraz czynniki środowiskowe, takie jak: flora bakteryjna, stres, palenie papierosów.

Wobec nieznannej etiologii n.z.j. leczenie nadal pozostaje leczeniem objawowym, w którym stosujemy leki przeciwzapalne oraz leki modulujące mechanizmy immunologiczne.

Podstawowym celem terapii zachowawczej jest opanowanie ostrego rzutu choroby, podtrzymanie remisji, przywrócenie i utrzymanie należy-

tego stanu odżywienia oraz ustalenie wskazań do operacji.

Zarówno w *colitis ulcerosa*, jak i w chorobie Leśniowskiego-Crohna podtrzymanie remisji stanowi większe wyzwanie niż opanowanie ostrego rzutu choroby.

W leczeniu farmakologicznym n.z.j. stosujemy 5-aminosalicylany, glikokortykosteroidy, antybiotyki, leki immunosupresyjne oraz immunomodulujące.

Aminosalicylany

Preparatem tej grupy jest kwas 5'-aminosalicylowy (5-ASA, mesalazyna), który podany doustnie wchłania się łatwo i całkowicie w górnym odcinku przewodu pokarmowego, co pozbawia go leczniczego działania w jelicie grubym. Problem ten został rozwiązany wiele lat temu przez wprowadzenie do leczenia salazo-sulfapirydyny (SASP), która składa się z 5-ASA oraz sulfapirydyny, połączo-

rakteryzuje się silnym powinowactwem do receptorów glikokortykosteroidowych w tkankach i bardzo szybką przemianą w wątrobie (efekt pierwszego przejścia przez wątrobę), dzięki czemu poziom tego leku w surowicy jest bardzo niski i działania niepożądane występują rzadko. Budezonid podawany doustnie w formie powlekanych dojelitowych preparatów uwalnia się przy wartościach pH charakterystycznych dla końcowego odcinka jelita krętego (pH > 6,4), w miejscu najczęściej chorobowo zajęтым w ch.L.-C. (w ponad 75%). Dobrze potwierdzona została skuteczność budezonidu w dawce 9 mg/dobę w czynnej ch.L.-C. o umiejscowieniu krętniczym lub krętniczo-kątniczym oraz w c.u. o większej rozległości zmian. Korzystne działanie leku w tych chorobach porównywalne jest z prednizonem lub prednizolonem w standardowej dawce 40 mg/dobę, przy wyraźnie mniejszej częstości objawów niepożądanych [5].

Antybiotyki

Antybiotyki, które znalazły zastosowanie w leczeniu n.z.j., a przede wszystkim w leczeniu ch.L.-C., to metronidazol i ciprofloksacyna. Stosujemy je w leczeniu aktywnych postaci n.z.j., w gojeniu przetok i zmian okołodbytowych w ch.L.-C., po resekcji jelita z powodu ch.L.-C. w celu zapobiegania nawrotom oraz w zapaleniu zbiornika z jelita krętego (*pouchitis*) po proktokolektomii z powodu c.u. Przy długotrwałym podawaniu antybiotyków należy pamiętać o ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza neuropatii obwodowej u chorych otrzymujących metronidazol dłużej niż 2 tygodnie.

Leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne do niedawna były lekami drugiego rzutu w leczeniu n.z.j. Obecnie rozszerzono wskazania dla tej grupy leków. Coraz częściej stosujemy je w ciężkich przypadkach n.z.j. z rozległym zajęciem jelita cienkiego lub grubego, w których dotychczas stosowane leczenie było nieskuteczne lub krótkotrwałe.

Wśród chorych z n.z.j. leczonych w ostrej fazie korykosteroidami około 20% z c.u., a ponad 50% z ch.L.-C. (szczególnie palaczy tytoniu i chorych z zajęciem jelita grubego) będzie chorymi steroidozależnymi lub steroidoopornymi [6]. Wczesne włączenie leków immunosupresyjnych ma zapobiec tym niekorzystnym zjawiskom oraz utrzymać remisję po leczeniu glikokortykosteroidami.

Do najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych należą: azatiopryna i jej metabolit 6-merkaptopuryna (6-MP), metotreksat (MTX) i cyklosporyna A.

Analogi puryn (azatiopryna i 6-MP) wykazują korzystne działanie zarówno w ch.L.-C., jak i w c.u. Przeciętą dawką azatiopryny wynosi 2,5 mg/kg m.c./dobę, 6-MP 1,5 mg/kg m.c./dobę. Należy pamiętać, że działanie leków ujawnia się późno, dopiero po upływie 3–6 miesięcy od rozpoczęcia kuracji. Dlatego najkorzystniej jest połączyć je z glikokortykosteroidami w pełnych dawkach przeciwzapalnych. Steroidy, działając szybko, będą indukować początkową remisję choroby, która następnie będzie utrzymywana przez azatioprynę lub 6-MP, pozwalając na wcześniejsze odstawienie steroidów i uniknięcie zjawisk steroidooporności i steroidozależności.

Wskazaniem do stosowania analogów puryn w ch.L.-C. są: aktywne zapalenie oporne na aminosalicylany, glikokortykosteroidy i antybiotyki, steroidozależność lub powikłania steroidoterapii, choroba o umiejscowieniu okołodbytowym niepoddająca się leczeniu metronidazolem i ciprofloksacyną, przetoki oraz utrzymanie stanu remisji choroby [7].

Azatiopryna jest najkorzystniejszym lekiem zmniejszającym częstość nawrotów w ch.L.-C. i dlatego powinna być wprowadzana możliwie najwcześniej i leczenie powinno być kontynuowane przez 4–5 lat.

W trakcie leczenia analogami puryn mogą wystąpić objawy niepożądane, z których najpoważniejsze to ostre zapalenie trzustki (3–4%), zahamowanie czynności szpiku (2%), reakcje alergiczne (2%), infekcje (7%), rzadko zapalenie wątroby [7]. Neutropenia obserwowana w trakcie leczenia azatiopryną nie jest warunkiem skuteczności leku, jak do tej pory uważano [8].

W przypadkach steroidozależnej lub niepoddającej się leczeniu ch.L.-C. można jeszcze zastosować metotreksat. Lek ten, podawany domięśniowo w dawce 15 mg/tydzień, stosuje się w celu indukowania remisji u pacjentów z aktywną ch.L.-C., jak również w leczeniu podtrzymującym.

Cyklosporyna, lek wybiórczo hamujący odpowiedź immunologiczną typu komórkowego, znalazła zastosowanie w leczeniu ciężkich rzutów c.u. opornych na leczenie glikokortykosteroidami. Lek podawany dożylnie w dawce 4 mg/kg m.c./dobę wywołuje szybką poprawę, jednak po odstawieniu leku u połowy chorych następuje nawrót choroby. Ostatnie doniesienia potwierdzają, że wczesne włączenie azatiopryny chorym leczonym wstępnie cyklosporyną z powodu ciężkiego rzutu c.u. wydłuża remisję [9]. Należy pamiętać o objawach niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia, takich jak: parestezje (30%), nadciśnienie tętnicze (8%), niewydolność nerek (7%).

Ogromnym postępem w leczeniu n.z.j. jest wprowadzenie w ostatnich latach grupy leków hamujących aktywność cytokin o działaniu prozapalnym. Stało się to dzięki lepszemu poznaniu

mechanizmów regulujących miejscową odpowiedź zapalną w ścianie jelita. W patomechanizmie zmian zapalnych w przebiegu n.z.j. charakterystyczną cechą jest brak zdolności do samoograniczenia odpowiedzi immunologicznej. Dochodzi do zaburzenia równowagi między cytokinami prozapalnymi (TNF- α – *tumor necrosis factor- α* , interleukiny – IL-1 β , IL-8, IL-12), a grupą cytokin o działaniu przeciwzapalnym, takich jak: IL-1ra (*interleukin-1 related antibody*, IL-4, IL-10, IL-13). Przewaga cytokin prozapalnych decyduje o uszkodzeniu tkanek.

Do leków o udowodnionym znaczeniu w ch.L.-C. należą przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF- α (infliksymab) i przeciwko integrynie 4 α (natalizumab).

Postępem w leczeniu n.z.j. jest wprowadzenie do leczenia preparatu infliksymab. Na podstawie wielu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych [11–13] zostały ustalone wskazania do stosowania tego leku [14]. Do pewnych wskazań leczenia infliksymabem należy: 1) umiarkowana i ciężka postać aktywnej ch.L.-C., która nie odpowiada na standardową terapię kortykosteroidami, azatiopryną, 6-MP, metotreksatem, 2) ch.L.-C. przebiegająca z przetokami (okołodobyticznymi czy jelitowo-skórnymi). Możliwe wskazania to: 1) ciężka postać aktywnej ch.L.-C., mimo że nie wykorzystano wszystkich możliwości terapeutycznych, 2) ch.L.-C. u dzieci, 3) steroidozależna ch.L.-C., 4) inne manifestacje ch.L.-C., jak: zapalenie stawów, zmiany w przelyku, skórne, stany zapalne zbiorników po leczeniu chirurgicznym (*pouchitis*), 5) ostry rzut umiarkowanej i ciężkiej postaci c.u., nie odpowiadający na konwencjonalne leczenie, 6) ostry rzut steroidoopornego c.u.

Infliksymab podawany jest w 2-godzinnej infuzji w dawce 5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. w 0., 2. i 8. tygodniu leczenia. Po 4 tygodniach poprawę obserwowano u ponad 80% chorych otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c., a 33% osiągnęło remisję kliniczną [11].

W czasie podawania infliksymabu mogą wystąpić zarówno wczesne, jak i późne reakcje niepożądane, takie jak reakcja nadwrażliwości późnej, przypominająca chorobę posurowiczą, występująca po dłuższej przerwie (> 12 tygodni) po leczeniu początkowym. Do innych obserwowanych skutków niepożądanych należy powstawanie przeciwciał antychimerycznych (HACA) i anty-DNA. Wydaje się, że jednoczesne podawanie leków immunomodulujących powinno zmniejszyć immunogenność przeciwciał chimerycznych.

Należy również pamiętać o groźnych działaniach niepożądanych infliksymabu, jak gruźlica płuc i pozapłucna lub cholestaza wewnątrzwartobowa z żółtaczką.

Potwierdzona licznymi badaniami wysoka skuteczność infliksymabu w leczeniu ch.L.-C. jest

krótkotrwała. Stosunkowo szybko dochodzi do nawrotów choroby. W celu podtrzymania remisji korzystne jest powtarzanie iniekcji infliksymabu co 2–3 miesiące. Wyniki dużego badania ACCENT 1 potwierdziły korzystne działanie powtarzanych co 8 tygodni wlewo infliksymabu w podtrzymaniu remisji przez ponad 12 miesięcy, u tych pacjentów z ch.L.-C., którzy odpowiedzieli na pierwszą dawkę leku [12]. Sugeruje się też zastosowanie innego leku blokującego syntezę TNF- α – talidomidu, u pacjentów którzy dobrze odpowiedzieli na terapię infliksymabem [15]. Pomimo że wyniki badań są dosyć dobre, to obserwowane działania niepożądane talidomidu, takie jak: teratogenność, obwodowa neuropatia czy senność, ograniczają jego użyteczność.

Wyniki badań ostatnich lat wskazujące na znaczenie cząsteczek adhezyjnych w procesach zapalnych skłoniły do poszukiwania nowych metod terapeutycznych w n.z.j. Szczególne zainteresowanie budzi zastosowanie oligonukleotydów blokujących powstawanie cząsteczek adhezyjnych na poziomie mRNA. Przykładem jest lek, znajdujący się jeszcze w fazie badań klinicznych, o nazwie ISIS 2302 (alikaforsen), oligonukleotyd antysensowny, blokujący powstawanie cząsteczek przylegania międzykomórkowego ICAM-1 na poziomie mRNA i hamujący przez to napływ monocytów i granulocytów do ogniska zapalnego.

Wstępne badania z zastosowaniem ISIS 2302 wskazują na dobre efekty terapeutyczne w steroidoopornej postaci ch.L.-C. [10]. Trwają badania nad zastosowaniem tego leku w c.u.

Leczenie żywieniowe

Niedożywienie jest stwierdzane u większości chorych z n.z.j. Jest ono spowodowane wieloma współistniejącymi przyczynami, jak: brak łaknienia, celowe powstrzymywanie się od przyjmowania niektórych pokarmów w celu złagodzenia biegunki i bólów brzucha, zaburzenia wchłaniania jelitowego, wzmożony katabolizm, zwiększone zapotrzebowanie organizmu na substancje odżywcze. Niedojwienie i związane z nim obniżenie odporności zmniejszają tolerancję leczenia i zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań septycznych, zaburzeń gojenia przetok i śmiertelność.

U chorych z c.u. przeważa niedojwienie białkowe lub mieszane ze znaczną retencją wody, spowodowane z jednej strony niedostateczną podażą białka, z drugiej – utratą białka i niewłaściwym leczeniem płynami. U chorych z ch.L.-C. najczęściej spotykamy niedojwienie białkowo-kaloryczne ze znaczną utratą masy ciała i tkanki tłuszczowej z towarzyszącymi zaburzeniami elektrolitowymi i niedoborami pierwiastków śladowych i witamin.

Leczenie żywieniowe stanowi ważny element w kompleksowej terapii n.z.j., zwłaszcza ch.L.-C., i powinno być podejmowane jak najszybciej celem zapobiegania niedożywieniu, które jest głównym powikłaniem ostrej fazy choroby.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy powinno to być żywienie z wykorzystaniem naturalnej drogi odżywiania – przez przewód pokarmowy. W lekkich i średnio ciężkich rzutach choroby wystarcza modyfikacja standardowej diety, zwiększenie objętości przyjmowanych płynów, wyeliminowanie z diety pokarmów nasilających fermentację, drażniących błonę śluzową i pobudzających perystaltykę jelit.

W aktywnej fazie choroby Leśniowskiego-Crohna w poprawie stanu odżywienia i normalizacji masy ciała dużą rolę odgrywa żywienie dojelitowe (enteral nutrition). Termin żywienie dojelitowe oznacza odżywianie płynnymi dietami o ściśle określonym składzie chemicznym podawanymi przez zgłębnik dojelitowy lub stomię odżywczą.

Najczęściej w żywieniu dojelitowym stosowane są diety elementarne i peptydowe. Diety elementarne wchłaniają się w jelicie cienkim, są dietami bezresztowymi, są hipoalergiczne i dostarczają składniki odżywcze w najprostszej formie, tzn. białko pod postacią aminokwasów, węglowodany pod postacią glukozy i maltodekstryn, a tłuszcze pod postacią krótkołańcuchowych triglicerydów (SCT). Są one szczególnie efektywne u chorych ze zmianami zapalnymi w jelicie cienkim. Diety peptydowe, w których źródłem białka są małe peptydy powstałe w wyniku hydrolizy wysokowartościowych białek, są łatwiej wchłaniane w jelicie cienkim, mają lepszy smak, niższą osmolarność, a więc rzadziej stają się przyczyną biegunki.

Terapia wykorzystująca diety elementarne jest nie tylko objawowa, lecz także ma korzystny wpływ na sam proces zapalny w jelitach, zmniejsza przepuszczalność ściany jelita i nasilenie zapalenia i w konsekwencji prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów choroby [16]. Terapia ostrych nawrotów choroby Leśniowskiego-Crohna oparta na dietach elementarnych jest efektywna, bezpieczna i dobrze tolerowana przez chorych pod warunkiem właściwego doboru diety i przestrzegania zasady stopniowego dochodzenia do pełnej jej objętości.

Piśmiennictwo

1. Graffin MG, Miner PB. Review article: refractory distal colitis – explanations and options. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 39–48.
2. Ransford RA, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety Medicine. *Gut* 2002; 51: 536–539.
3. Rutgeerts PJ. Postoperative recurrence prophylaxis in Crohn's disease; an update. *Res Clin Forum* 1998; 1: 49–55.
4. Hanauer SB. Review articles: drug therapy, inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 841–848.
5. Campieri M i wsp. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209–214.

W innych badaniach wykazano, że diety elementarne i polimeryczne powodują wprawdzie poprawę kliniczną i zmniejszają odczyn zapalny w aktywnej ch.L.-C., ale nie wpływają na długotrwały przebieg choroby. Diety te są niechętnie stosowane przez chorych i kosztowne [17].

Mechanizm działania diet stosowanych w żywieniu dojelitowym nie został do końca wyjaśniony. Bierze się pod uwagę zmniejszenie obciążenia jelit antygenami pokarmowymi, dostarczenie zwiększonej ilości glutaminy o troficznym wpływie na jelito cienkie, zahamowanie biosyntezy eikozanoidów przez małą zawartość tłuszczów w dietach oraz poprawę stanu odżywienia chorych [7].

Leczenie żywieniowe we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego prawie nie ma znaczenia. Jedynym wyjątkiem jest przygotowanie chorych z dużymi niedoborami żywieniowymi do operacji (kolektomii).

Całkowite żywienie pozajelitowe jest wskazane u chorych z zespołem krótkiego jelita i/lub jejunostomii końcowej, w celu poprawy stanu odżywienia przed planowanym leczeniem operacyjnym i w okresie okołoperacyjnym, u chorych w okresie dojrzewania oraz u chorych z wieloogniskową lokalizacją ch.L.-C.

Probiotyki

W ostatnich latach coraz częściej pojawiają się doniesienia sugerujące udział bakterii prawidłowej flory jelitowej w patogenezie n.z.j. Potwierdzają to obserwacje ustępowania zmian zapalnych po zastosowaniu antybiotyków oraz fakt, że do rozwoju *pouchitis* konieczny jest kontakt jelita z florą bakteryjną charakterystyczną dla jelita grubego. Wśród szczepów najbardziej patogennych wymienia się *Bacteroides vulgatus*. Jednocześnie pewną rolę w leczeniu n.z.j. przypisuje się tzw. probiotykom, tj. bakteriom z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Mieszanina tych drobnoustrojów wraz z *Streptococcus salivarius* SSP i *thermophilus* pozwoliła na utrzymanie remisji c.u. oraz skutecznie zapobiegała nawrotom zapalenia zbiornika wytworzonego z jelita krętego (*pouchitis*) po proktokolektomii z powodu c.u. [18].

6. Munkholm P i wsp. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360–362.
7. Bartnik W. Nieswoiste choroby zapalne jelit – postępy w leczeniu. *Medipress Gastroenterologia* 1998; 3: 24–28.
8. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1073–1076.
9. D'Haens G, Lemmens L i wsp. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323–1329.
10. Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB i wsp. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 1133–1142.
11. Targan SR, Hanauer SB i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035.
12. Hanauer SB, Feagan BG i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
13. Present DH, Rutgeerts P i wsp. Infliximab for the treatment of fistulas in the patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–1405.
14. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 12: 2962–2972.
15. Sabate JM, Villarejo J i wsp. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1117–1124.
16. Teahon K, Bjarnason I i wsp. Ten years experience with an elemental diet in the management of Crohn's disease. *Gut* 1990; 10: 1133–1137.
17. Bernstein CN, Shanahan F. Critical appraisal of enteral nutrition as primary therapy in adults with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2075–2079.
18. Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 107–115.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Ks. J. Poniańskiego 2
50-326 Wrocław

Uchyłki jelita grubego

Colonic diverticulosis

KATARZYNA BŁACHUT

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Leszek Paradowski, prof. nadzw.

Streszczenie Uchyłkowatość jelita grubego została zaliczona do chorób cywilizacji zachodniej, której częstość występowania wzrosła znacząco na przestrzeni ostatniego stulecia i która jest rozpoznawana najczęściej w krajach zachodnich i azjatyckich, przyjmujących zachodni styl życia. Nabyte uchyłki okrężnicy to uchyłki rzekome (ich ściana zbudowana jest z błony śluzowej i podśluzowej). W krajach zachodnich są zwykle umiejscowione w lewej połowie jelita grubego, natomiast w Azji proksymalnie do zgięcia śledzionowego. Częstość ich występowania rośnie z wiekiem. Etiopatogeneza choroby nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Uważa się, że jest ona złożona i obejmuje czynniki środowiskowe (dieta ubogobłonnikowa), zaburzenia strukturalne (nieprawidłowości w zakresie kolagenu i elastyny) i czynnościowe (wysokie ciśnienie wewnątrzjelitowe). U większości pacjentów z uchyłkowatością nie występują żadne objawy bądź też niespecyficzne dolegliwości o charakterze bólów brzucha, zaburzenia rytmu wypróżnień, wzdęć. Jednak z obecnością uchyłków zawsze wiąże się ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, często wymagających hospitalizacji, a nawet interwencji chirurgicznej. Do powikłań tych zalicza się: zapalenie uchyłków (10–25%), krwawienie (5–10%) i uchyłkowe zapalenie jelita grubego (1–1,5%).
Słowa kluczowe: uchyłkowatość, zapalenie uchyłków, krwawienie, uchyłkowe zapalenie jelita grubego.

Summary Colonic diverticulosis is Western civilization disease, which prevalence increased markedly during twentieth century and is high in Western countries and Asian communities adopting a Western life style. Acquired colonic diverticula are false diverticula, because they do not contain all layers of the bowel wall. Diverticulosis in Asian countries is predominantly right-sided. In other world regions diverticula are localized usually in the left colon. Prevalence of diverticulosis increases with age and is similar among men and women. Etiopathogenesis of colonic diverticulosis is not clear and appears to be multifactorial. The factors, which probably predispose to development of diverticulosis involve: low fiber diet, morphologic changes (increased deposition of elastin, structural changes in collagen), motor disorders (increased intraluminal pressure). The majority of the patients with diverticulosis remains asymptomatic or develop symptoms of abdominal pain, irregular defecation and flatulence. However, there is always a risk of serious complications: diverticulitis (10–25%), bleeding (5–10%) and diverticular colitis (1–1.5%).

Key words: diverticulosis, diverticulitis, diverticular bleeding, diverticular colitis.

Wstęp

Nabyte uchyłki jelita grubego są uchyłkami rzekomymi, których ściana jest utworzona przez błonę śluzową i podśluzową okrężnicy. Liczba uchyłków w zakresie jelita może wynosić od jednego do kilkuset, a ich średnica wynosi zwykle od 0,5 do 1 cm. Dla krajów azjatyckich charakterystyczna jest lokalizacja prawostronna uchyłków, tzn. proksymalnie do zgięcia śledzionowego. Natomiast w pozostałych regionach świata typowe jest umiejscowienie uchyłków przede wszystkim w lewej połowie okrężnicy, z zajęciem esicy u 95% chorych

z uchyłkowatością. Pomimo dużego rozpowszechnienia uchyłkowatości jej etiopatogeneza pozostaje niewyjaśniona i uważa się, że jest złożona.

Dieta

Painter i Burkitt w latach siedemdziesiątych nazwali uchyłkowatość jelita grubego chorobą cywilizacji zachodniej z niedoboru błonnika. Badacze opierali się na zróżnicowaniu geograficznym w częstości występowania choroby, tzn. rzadszym występowaniu w regionach, dla których typowa

jest dieta bogatobłonnikowa oraz na znaczącym wzroście częstości jej występowania na przestrzeni lat. Badacze proponują teorię nadmiernej segmentacji okrężnicy, która prowadzi do wypuklenia się błony śluzowej i podśluzowej przez błonę mięśniową w miejscach najmniejszej oporności ściany jelita (miejsce przenikania *vasa recta*). Ciśnienie wewnątrzjelitowe zgodnie z prawem Laplace'a jest proporcjonalne do napięcia ściany jelita i odwrotnie proporcjonalne do jego promienia. Niedobór błonnika prowadzi do zmniejszenia objętości stolca i wzrostu ciśnienia [1, 2]. Badacze greccy wykazali, że pacjenci z uchyłkowatością rzadziej spożywają przede wszystkim warzywa, ciemne pieczywo, a w mniejszym stopniu ziemniaki i owoce. U pacjentów z uchyłkowatością notowano częstszą konsumpcję mięsa [3]. Lin i wsp. badali związek między nawykami dietetycznymi a prawostronną uchyłkowatością okrężnicy w populacji Chińczyków i stwierdzili, że była ona związana z częstszym spożywaniem mięsa [4]. W Japonii wzrost częstości uchyłkowatości na przestrzeni lat wiązał się ze spadkiem zawartości błonnika w diecie [5].

Zaburzenia strukturalne

W uchyłkowym jelicie grubym makroskopowo zwraca uwagę pogrubienie błony mięśniowej i skrócenie taśm. Nie stwierdza się hipertrofii ani hiperplazji komórek mięśniowych, a przyczyną skrócenia taśm jest nadmierne gromadzenie elastyny [6]. Typowe dla uchyłkowej esicy są także zmiany strukturalne kolagenu, podobne do tych, które są związane z procesem starzenia się, a wśród nich zwiększenie liczby wiązań krzyżowych [7]. Większa liczba wiązań krzyżowych łączy się z mniejszą podatnością ściany jelita, co może początkować wzrost ciśnienia wewnątrzjelitowego. U pacjentów z zapaleniem uchyłków badacze stwierdzili: obniżony poziom kolagenu typu I, podwyższony poziom kolagenu typu III oraz zmniejszoną ekspresję metaloproteinazy-1 [8].

Zaburzenia czynnościowe

W uchyłkowatości jelita grubego wykazano wiele zaburzeń motoryki okrężnicy, spośród których na pierwszy plan wysuwa się wysokie ciśnienie wewnątrzjelitowe [9, 10]. Stwierdzono także zmniejszoną aktywność acetylotransferazy cholinowej, zwiększoną ekspresję receptorów muskarynowych M3 i podwyższoną wrażliwość na egzogenną acetylocholinę. Nadwrażliwość ta może być odpowiedzialna za występowanie objawów podobnych do objawów zespołu jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) [11].

Epidemiologia

Wyniki badań endoskopowych, kontrastowych oraz pośmiertnych jelita grubego przeprowadzonych w różnym czasie i w różnych rejonach geograficznych wskazują, że częstość występowania uchyłkowatości rośnie na przestrzeni lat i jest wyższa w krajach zachodnich oraz krajach azjatyckich, przyjmujących model życia krajów zachodnich (z zachowaną typową dla Azji lokalizacją prawostronną). Lokalizacja uchyłków ma najprawdopodobniej podłoże genetyczne, podczas gdy na częstość występowania choroby wpływają czynniki środowiskowe [12]. Wyniki wybranych badań zostały przedstawione w tabeli 1. Częstość występowania uchyłkowatości okrężnicy rośnie z wiekiem. Dotyczy ona 5% osób w 40 roku życia, 30% w wieku 60 lat i 65% w wieku 80 lat. W młodszych grupach wiekowych (poniżej 40–50 roku życia) przeważają mężczyźni.

Diagnostyka

Uchyłkowatość jelita grubego jest rozpoznawana podczas badań endoskopowych i kontrastowych jelita grubego. U niektórych chorych, z ciężkimi powikłaniami uchyłkowatości, rozpoznanie jest ustalane śródoperacyjnie.

Choroba uchyłkowa

Większość pacjentów z uchyłkowatością nie ma z tego powodu dolegliwości bądź też wystę-

Tabela 1. Uchyłkowatość jelita grubego w badaniach autopsyjnych, kontrastowych i endoskopowych

| Autor | Kraj | Badanie | Częstość % |
|----------------------|-----------|------------|----------------------------|
| Eide i wsp. [13] | Norwegia | autopsja | 25 mężczyzn, 43 kobiet |
| Błachut i wsp. | Polska | kolografia | 21,8 |
| Paspatis i wsp. [14] | Grecja | autopsja | 22,9 |
| Hughes [15] | Australia | autopsja | 43 |
| Chan i wsp. [16] | Hongkong | kolografia | 21,5 |
| Chia i wsp. [17] | Singapur | kolografia | 20 |
| Sugihara i wsp. [18] | Japonia | kolografia | 13,3 |
| Miura i wsp. [19] | Japonia | kolografia | 28,3 mężczyzn, 19,1 kobiet |
| Calder [20] | Kenia | kolografia | 6,6 |

pują u nich nieswoiste objawy: bóle brzucha, nieprawidłowy rytm wypróżnień, wzdęcia. Dieta uboga w błonnik, z wysoką zawartością tłuszczu i czerwonego mięsa, zwiększa ryzyko występowania objawowej uchyłkowatości [21]. Odwrotną zależność wykazano w odniesieniu do regularnej aktywności fizycznej [22]. Autorzy zwracają uwagę na nakładanie się objawów zespołu jelita nadwrażliwego i objawowej uchyłkowatości, co może prowadzić do rozpoznawania IBS u pacjentów z uchyłkowatością. Jest to jednak niezgodne z definicją choroby czynnościowej, której rozpoznanie oznacza, że nie stwierdza się żadnych anatomicznych ani biochemicznych nieprawidłowości, które mogłyby być przyczyną objawów [23]. Chorobę uchyłkową z IBS poza symptomatologią łączy też występowanie zaburzeń motoryki jelita grubego. W obu chorobach zalecana jest modyfikacja diety przez wzbogacenie jej w błonnik. W przypadku uchyłkowatości uważa się, że może on zmniejszyć ryzyko wystąpienia jej objawów. Natomiast stosowanie błonnika w IBS ma nieudokumentowaną skuteczność, a u części chorych może prowadzić do nasilenia dolegliwości [24]. Chorobę uchyłkową i zespół jelita nadwrażliwego różni także epidemiologia. IBS częściej występuje u kobiet i osób młodszych, a częstość występowania maleje wśród starszych [25]. Kolejną cechą, która odróżnia zespół jelita nadwrażliwego od choroby uchyłkowej, jest brak powikłań (tab. 2).

Leczenie choroby uchyłkowej polega na modyfikacji diety oraz stosowaniu objawowych leków, w zależności od dominującego symptomu. Zalecenia dietetyczne polegają przede wszystkim na stosowaniu diety o odpowiedniej zawartości błonnika. Obecne spożycie błonnika w kra-

jach zachodnich kształtuje się na poziomie 15 g na dobę, podczas gdy zalecana zawartość błonnika to 25–35 g na dobę. Poza modyfikacją diety istotne jest zalecenie odpowiedniej aktywności fizycznej.

Powikłania uchyłkowatości jelita grubego

Najczęstszym powikłaniem uchyłkowatości jelita grubego jest zapalenie uchyłków (10–25%), a drugim co do częstości występowania krwawienie (5–10%). W ostatnich latach do powikłań uchyłkowatości zalicza się uchyłkowe zapalenie esicy (1–1,5%).

Zapalenie uchyłków

Zapalenie uchyłków związane jest z perforacją, która może mieć postać mikro- lub makroperforacji. Jej przyczyną jest wzrost ciśnienia wewnątrzuchyłkowego wskutek zablokowania ujścia uchyłka lub wzrostu ciśnienia segmentalnego i uszkodzenie bariery śluzówkowej. Ryzyko perforacji rośnie z wiekiem i wydaje się większe u mężczyzn. Spośród czynników ryzyka wystąpienia perforacji wymienia się niesteroidowe leki przeciwzapalne. Nie można wykluczyć znaczenia glikokortykosteroidów, opiatowych leków przeciwbólowych, palenia papierosów, picia alkoholu, nadmiernego spożycia mięsa i niedoboru błonnika [26]. Ryzyko perforacji było mniejsze u pacjentów przyjmujących blokery kanału wapniowego, co może w przyszłości umożliwić jej farmakologiczną prewencję [27].

Tabela 2. Porównanie zespołu jelita nadwrażliwego i choroby uchyłkowej jelita grubego

| Objawy | IBS | Choroba uchyłkowa |
|---|--------------------------------|--|
| Wiek, w którym występują pierwsze objawy | 30–50 rok życia | 75% > 60 roku życia |
| Płeć | przewaga kobiet | równie często wśród kobiet i mężczyzn |
| Ból brzucha | + | + |
| Lokalizacja bólu | zmienna | stała |
| Związek bólu z wypróżnieniem | + | +/- |
| Wzdęcia | + | + |
| Powikłania | - | + |
| Podwyższona ciepłota ciała | - | + |
| Krew w stolcu | - | + |
| Opór/guz w jamie brzusznej | - | + |
| Wpływ błonnika | możliwe nasilenie dolegliwości | zmniejszenie ryzyka objawowej uchyłkowatości |
| Przebyte zabiegi operacyjne w zakresie jamy brzusznej | - | + |

Obraz kliniczny zapalenia uchyłków zależy od wielkości i umiejscowienia perforacji.

Większość pacjentów z zapaleniem uchyłków skarży się na ból w lewym dole biodrowym, co wynika z faktu, że uchyłki w krajach zachodnich są umiejscowione przede wszystkim w esicy. W przypadku zapalenia uchyłków prawej połowy okrężnicy występuje ból w prawym dole biodrowym, co może prowadzić do trudności w różnicowaniu z zapaleniem wyrostka robaczkowego. Dolegliwościom bólowym może towarzyszyć dwukierunkowa zmiana rytmu wypróżnień, wzdęcie brzucha, nudności, wymioty, dolegliwości dysuryczne, gorączka. W badaniu fizykalnym jamy brzusznej w zależności od ciężkości przebiegu powikłania występuje bolesność, tkliwy opór, objawy otrzewnowe.

Diagnostyka różnicowa zapalenia uchyłków jest szeroka i obejmuje przede wszystkim inne choroby przewodu pokarmowego (zapalenie wyrostka robaczkowego, chorobę Leśniowskiego-Crohna, raka jelita grubego, niedokrwiennie i infekcyjne zapalenia jelita grubego) oraz choroby ginekologiczne (ciążę pozamaciczną, choroby jajników).

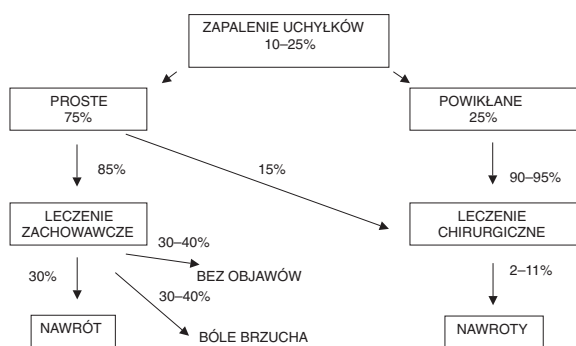
Zakres badań diagnostycznych u pacjenta z podejrzeniem zapalenia uchyłków zależy od ciężkości stanu klinicznego, występowania nietypowych objawów, powikłań zapalenia, odpowiedzi na stosowane leczenie. U większości pacjentów z zapaleniem uchyłków stwierdza się zwiększoną liczbę leukocytów we krwi. Zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej w 11% przypadków uwidacznia wolny gaz w jamie otrzewnowej. W 30–50% zapalenia uchyłków występuje: poszerzenie pętli jelitowych, radiologiczne objawy niedrożności przewodu pokarmowego i ropni [28]. Badania obrazowe (badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa) są wykorzystywane do potwierdzenia rozpoznania zapalenia uchyłków, oceny ciężkości zapalenia i jego powikłań. Ich przydatność wynika z faktu, że zapalenie uchyłków jest procesem toczącym się przede wszystkim poza światłem jelita. USG i TK pozwalają przewidzieć odpowiedź na leczenie zachowawcze lub zakwalifikować pacjenta do leczenia chirurgicznego. W przypadku kwalifikowania na podstawie TK zapalenia jako ciężkiego, ryzyko nawrotu po skutecznym leczeniu zachowawczym pierwszego epizodu wynosiło 36 i 17%, gdy w TK rozpoznano umiarkowane zapalenie [29]. Schwerk i wsp. ocenili dokładność USG w rozpoznawaniu zapalenia uchyłków na 97,7%, czułość 98,1% i swoistość na 97,5% [30]. Rippones i wsp. stwierdzili, że ciężkość zapalenia według kryteriów USG pozwala określić ryzyko interwencji chirurgicznej [31]. W przypadku objawów ostrego brzucha zalety TK polegają na tym, że jest to badanie szybkie, nieinwazyjne (poza

działaniem promieni i środków kontrastowych), obraz nie jest zakłócony przez gaz, kości, tłuszcz, nie zależy od osoby wykonującej i jest czytelniejsze dla klinicystów. Badanie USG nie wiąże się z ekspozycją na promieniowanie jonizujące (szczególne znaczenie u młodych, w ciąży), pozwala na obserwację obrazu w czasie rzeczywistym. Badanie pozwala też na ocenę związku między bolesnością i badanym obszarem, może być wykonywane w różnych miejscach, zależy jednak od umiejętności osoby wykonującej [32]. Proponuje się zastosowanie USG jako wstępnej metody obrazowej w ocenie pacjenta z podejrzeniem zapalenia uchyłków. TK natomiast jest zalecane przy podejrzeniu perforacji, niejasnym obrazie USG, niespójności między obrazem USG a obrazem klinicznym, dużych ropniach [33].

Badania radiologiczne jelita grubego z wykorzystaniem środków kontrastowych rozpuszczalnych w wodzie powinny być w fazie ostrej zapalenia zarezerwowane dla pacjentów z niejasnym obrazem, wykonywane z dużą ostrożnością i metodą pojedynczego kontrastu. W zapaleniu uchyłków stwierdza się: przedostawanie się kontrastu poza światło jelita, jamy ropni, kanały przetok, ucisk jelita przez guz zapalny. Ze względu na ryzyko perforacji u pacjentów z zapaleniem uchyłków przeciwwskazane są badania endoskopowe. Należy podkreślić konieczność przeprowadzenia pełnej diagnostyki jelita grubego po ustąpieniu ostrych objawów.

U 75% chorych z zapaleniem uchyłków ma ono niepowikłany przebieg i jest leczone zachowawczo. Natomiast u pozostałych dochodzi do rozwoju powikłań zapalenia: związanych z perforacją (ropień, zapalenie otrzewnej, guz zapalny, przetoka), niedrożności, zwężenia światła jelita. 1/3 pacjentów po pierwszym niepowikłanym epizodzie zapalenia nie odczuwa żadnych dolegliwości, u 1/3 występują niespecyficzne objawy, a u 1/3 nawrót zapalenia [34] (ryc. 1).

Leczenie zależy od ciężkości zapalenia oraz obecności jego powikłań. W przypadku niepowikłanego (prostego) zapalenia uchyłków w 85% przypadków skuteczne jest leczenie zachowawcze. Pacjenci o łagodnym przebiegu choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób współistniejących mogą być leczeni ambulatoryjnie. Warunkiem takiego postępowania jest dobra współpraca z chorym, możliwość przyjmowania leków doustnie oraz zgłoszenia się do szpitala w razie braku poprawy lub wystąpienia pogorszenia stanu. Leczenie polega na głodówce, przyjmowaniu doustnie płynów obojętnych oraz antybiotyków o spektrum działania obejmującym pałeczki Gram-ujemne oraz bakterie beztlenowe. Zwykle stosuje się chinolony z metronidazolem, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, kotrimoksazol z metronidazolem przez 7–10 dni. Po-



Ryc. 1. Historia naturalna zapalenia uchyłków jelita grubego (wg [37])

prawa powinna nastąpić w ciągu 48–72 godzin. Przy jej braku lub pogorszeniu stanu pacjenta należy w warunkach szpitalnych zweryfikować rozpoznanie i poszukiwać powikłań zapalenia. U pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia uchyłków stosuje się płyną drogą dożylną oraz antybiotyki dożylnie. Około 15% pacjentów z niepowikłanym zapaleniem uchyłków wymaga leczenia chirurgicznego.

Powikłania zapalenia uchyłków

U 25% pacjentów z zapaleniem uchyłków dochodzi do rozwoju powikłań. Należą do nich: ropień, zapalenie otrzewnej, niedrożność, przetoki. Hinchey i wsp. stworzyli czterostopniową klasyfikację do oceny rozległości zmian będących następstwem perforacji: stopień I – ropień okołokrężniczy, stopień II – ropień odległy, stopień III – uogólnione ropne zapalenie otrzewnej, stopień IV – kałowe zapalenie otrzewnej [35]. Niedrożność w ostrym zapaleniu uchyłków ma charakter porażenny lub jest spowodowana uciskiem przez guz zapalny. Konsekwencją przebytego zapalenia może być włóknienie i zwężenie światła jelita, które wymaga różnicowania z nowotworem. Przetoki u pacjentów z zapaleniem uchyłków to najczęściej przetoki esicy do pęcherza moczowego (58%). Ich typowymi objawami są fekaluria, pneumaturia, nawracające zakażenia układu moczowego. Dalsze miejsca zajmują przetoki do pochwy (33%), jelita cienkiego (4%), skóry (3%) [36]. Powikłania zapalenia uchyłków są leczone chirurgicznie.

Zapalenie uchyłków u ludzi młodych

W młodszych grupach wiekowych z zapaleniem uchyłków przeważają mężczyźni, a spośród częstych chorób towarzyszących wymieniana jest otyłość. Badacze nie są zgodni, czy przebieg

powikłania jest cięższy u młodszych chorych. W niektórych badaniach młodzi pacjenci częściej wymagali interwencji chirurgicznej przy pierwszym epizodzie zapalenia w porównaniu z osobami starszymi. Nie można wykluczyć, że powodem tego było opóźnione rozpoznanie choroby i późniejsze podjęcie leczenia [38]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach nie potwierdzają wcześniejszych poglądów na temat bardziej agresywnego przebiegu choroby w młodszych grupach wiekowych [39, 40]. Interesujące jest spostrzeżenie, że coraz częściej młodzi pacjenci są leczeni z rozpoznaniem zapalenia uchyłków i że u większości z nich jest to pierwsza manifestacja uchyłkowatości [41]. Dyskusja dotyczy postępowania u pacjentów poniżej 40–50 roku życia, u których pierwszy incydent zapalenia uchyłków był z dobrym efektem leczenia zachowawczo. Badania różnią się w ocenie wskaźnika nawrotów po leczeniu zachowawczym. Autorzy, którzy rejestrowali wyższe ryzyko nawrotu, uważają za uzasadnione planowe leczenie chirurgiczne.

Leczenie chirurgiczne

W leczeniu chirurgicznym zapalenia uchyłków i jego powikłań preferuje się jednoetapowe zabiegi operacyjne z resekcją jelita i pierwotnym zespoleniem, możliwe do wykonania w większości przypadków powikłanej choroby uchyłkowej [42]. W przypadku rozlanego, kałowego zapalenia otrzewnej zalecana jest operacja Hartmanna [43]. Dyskutowane są wskazania do planowego leczenia chirurgicznego po skutecznym zachowawczym leczeniu zapalenia uchyłków. Większość autorów skłania się do rozważania interwencji chirurgicznej u chorych, którzy przebyli dwa epizody zapalenia uchyłków. Konieczne jest uwzględnienie przebiegu zapalenia, wieku, chorób towarzyszących [44]. W ostatnich latach dyskutowane jest miejsce metod minimalnie inwazyjnych w leczeniu powikłań uchyłkowatości. Metody laparoskopowe mogą łączyć się z krótszym pobytem w szpitalu, mniejszym odsetkiem powikłań, mniejszym bólem w porównaniu z laparotomią [45, 46].

Krwawienie

Krwawienie wiktła 5–10% przypadków uchyłkowatości jelita grubego. Jest to najczęstsza przyczyna masywnych krwotoków z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (odpowiada za 40% krwawień, angiodyspłazja za 20%). W krwawiących uchyłkach stwierdzono asymetryczne pęknięcie *vasa rectum* w kierunku światła uchyłka,

zgrubienie błony wewnętrznej tych naczyń, brak cech zapalenia uchyłków [47]. Za krwawienie odpowiada pojedynczy uchyłek, w większości przypadków umiejscowiony proksymalnie do zgięcia śledzionowego. Krwawienie zazwyczaj zaczyna się nagle, ma bezbolesny przebieg i postać domieszki świeżej krwi w stolcu, pasażu krwawych stolców lub krwi. W diagnostyce przyczyn masywnego krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego stosuje się: kolonoskopię, angiografię (krwawienie musi mieć nasilenie 0,5–1 ml/min, badanie wiąże się z ryzykiem powikłań naczyniowych, ale stwarza możliwości terapeutyczne), scyntyografię z krwinkami znakowanymi technetem (pozwala na wykrycie aktywnego krwawienia o nasileniu 0,1 ml/min).

70–80% przypadków krwawienia ustępuje spontanicznie. Po pierwszym epizodzie krwawienia u 30% chorych dochodzi do ponownego krwawienia, a po drugim epizodzie ryzyko nawrotu rośnie do 50%. W leczeniu stosuje się terapeutyczne wlewki z barytu, wybiórczą embolizację tętnic, metody endoskopowe (ostrzykiwanie roztworem epinefryny, kontaktową koagulację, klipsy naczyniowe, kleje fibrynowe), leczenie chirurgiczne [48–50]. Przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia z uchyłków [51, 52].

Uchyłkowe zapalenie jelita grubego

Uchyłkowe zapalenie jelita grubego (ang. *diverticular colitis*) to występowanie zmian zapal-

nych błony śluzowej uchyłkowej esicy w badaniu endoskopowym i histopatologicznym. W serii badań endoskopowych jelita grubego częstość uchyłkowego zapalenia esicy została oceniona na 1,42% [53]. Przyczyny uchyłkowego zapalenia jelita grubego nie są dokładnie wyjaśnione. Rozważane są: zmiany flory bakteryjnej, zwiększona ekspozycja błony śluzowej na toksyny i antygeny w świetle jelita wtórnie do zalegania kału, zwiększona ekspozycja na urazy, niedokrwienie. Objawy uchyłkowego zapalenia jelita grubego obejmują: krwawienie z odbytu, zmianę rytmu wypróżnień, domieszkę śluzu w kale, bolesne parcie na stolec, bóle brzucha. W leczeniu zaleca się pochodne kwasu 5'-aminosalicylowego w połączeniu z dietą bogatobłonnikową, antybiotyki, glikokortykosteroidy. W przypadkach, gdy nieskuteczne okazuje się leczenie zachowawcze, stosuje się leczenie chirurgiczne. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków, uszkodzenia spowodowane przyjmowaniem NLPZ, niedokrwienne i infekcyjne zapalenia jelita grubego [54–56].

Nietypowa choroba uchyłkowa (ang. *atypical „smoldering” diverticular disease*) jest rozpoznawana u pacjentów z uchyłkowatością jelita grubego i z przewlekłym bólem w lewym dole biodrowym, przebiegającym bez gorączki i zwiększonej liczby leukocytów w krwi. Przy braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze usunięcie esicy jest bezpieczne i prowadzi do ustąpienia dolegliwości u większości chorych z nietypową chorobą uchyłkową [57].

Piśmiennictwo

1. Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *BMJ* 1971; 2: 450–454.
2. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971; 28: 3–13.
3. Manousos O, Day NE, Tzonou A i wsp. Diet and other factors in the aetiology of diverticulosis: an epidemiological study in Greece. *Gut* 1985; 26: 544–549.
4. Lin OS, Soon MS, Wu S i wsp. Dietary habits and right – sided colonic diverticulosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1412–1418.
5. Nakaji S, Sugawara K, Saito D i wsp. Trends in dietary fiber intake in Japan over the last century. *Eur J Nutr* 2002; 41: 222–227.
6. Whiteway J, Morson BC. Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut* 1985; 26: 258–266.
7. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ i wsp. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut* 1995; 37: 91–94.
8. Stumpf M, Cao W, Klinge U i wsp. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 271–275.
9. Trotman IF, Misiewicz JJ. Sigmoid motility in diverticular disease and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1988; 29: 218–222.
10. Sugihara K, Muto T, Morioka Y. Motility study in right sided diverticular disease of the colon. *Gut* 1983; 24: 1130–1134.
11. Golder M, Burleigh DE, Belai A i wsp. Smooth muscle cholinergic denervation hypersensitivity in diverticular disease. *Lancet* 2003; 361: 1945–1952.
12. Vajrabukka T, Saksornchai K, Jimakorn P. Diverticular disease of the colon in a far-eastern community. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 151–154.

13. Eide TJ, Stalsberg H. Diverticular disease of the large intestine in Northern Norway. *Gut* 1979; 20: 609–615.
14. Paspatis GA, Papanikolaou N, Zois E i wsp. Prevalence of polyps and diverticulosis of the large bowel in the Cretan population. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 257–261.
15. Hughes LE. Postmortem survey of diverticular disease of the colon. *Gut* 1969; 10: 336–351.
16. Chan CC, Lo KK, Chung EC i wsp. Colonic diverticulosis in Hong Kong: distribution pattern and clinical significance. *Clin Radiol* 1998; 53: 842–844.
17. Chia JG, Wilde CC, Ngoi SS i wsp. Trends of diverticular disease of the large bowel in a newly developed country. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 498–501.
18. Sugihara K, Muto T, Morioka Y i wsp. Diverticular disease of the colon in Japan. A review of 615 cases. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 531–587.
19. Miura S, Kodaira S, Shatari T i wsp. Recent trends in diverticulosis of the right colon in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1383–1389.
20. Calder JF. Diverticular disease of the colon in Africans. *BMJ* 1979; 2: 1465–1466.
21. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB i wsp. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 757–764.
22. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB i wsp. Prospective study of physical activity and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Gut* 1995; 36: 276–282.
23. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA i wsp. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl. II): II43–II47.
24. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 750–758.
25. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA i wsp. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108–2131.
26. Morris CR, Harvey IM, Stebbings WSL i wsp. Epidemiology of perforated colonic diverticular disease. *Postgrad Med J* 2002; 78: 654–659.
27. Morris CR, Harvey IM, Stebbings WSL i wsp. Do calcium channel blockers and antimuscarinics protect against perforated colonic diverticular disease? A case control study. *Gut* 2003; 52: 1734–1737.
28. Stollman NH, Raskin JB, for and on behalf of the Ad Hoc Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3110–3121.
29. Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical treatment – a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol* 2002; 12: 1145–1149.
30. Schwerek WB, Schwarz S, Rothmund M. Sonography in acute colonic diverticulitis. A prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 1077–1084.
31. Rippollés T, Agramunt M, Martinez MJ i wsp. The role of ultrasound in the diagnosis, management and evolutive prognosis of acute left-sided colonic diverticulitis: a review of 208 patients. *Eur Radiol* 2003; 13: 2587–2595.
32. Puylaert JBCM. Ultrasonography of the acute abdomen: lost art or future stethoscope? *Eur Radiol* 2003; 13: 1203–1206.
33. Bruel JM. Acute colonic diverticulitis: CT or ultrasound? *Eur Radiol* 2003; 13: 2557–2559.
34. Fearnhead NS, Mortensen NJ. Clinical features and differential diagnosis of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 577–593.
35. Hinchey EJ, Schaal PGH, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978; 12: 85–109.
36. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut* 2001; 49 (Suppl. IV): iv2–iv10.
37. Young-Fadok TM, Sarr MG. *Diverticular disease of the colon*. [W:] Yamada T (red.) *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia; Lippincott, Williams, Wilkins; 1999: 1026–1045.
38. Konvolinka CW. Acute diverticulitis under age forty. *Am J Surg* 1994; 167: 562–565.
39. West SD, Robinson EK, Delu AN i wsp. Diverticulitis in younger patient. *Am J Surg* 2003; 186: 743–746.
40. Schweitzer J, Casillas RA, Collins JC. Acute diverticulitis in the young adults is not “virulent”. *Am Surg* 2002; 68: 1044–1048.
41. Biondo S, Pares D, Rague JM i wsp. Acute colonic diverticulitis in patients under 50 years of age. *Br J Surg* 2002; 89: 1137–1141.
42. Belmonte C, Klas JV, Perez JJ i wsp. The Hartmann procedure. First choice or last resort in diverticular disease? *Arch Surg* 1996; 131: 612–617.
43. Bielecki K, Kamiński P. Leczenie chirurgiczne zapalenia uchyłków okrężnicy – doświadczenie własne. *Wiad Lek* 2001; 54: 233–240.
44. Chautems R, Ambrosetti P, Ludwig A i wsp. Long-term follow-up after first acute episode of sigmoid diverticulitis: is surgery mandatory? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: A5–A26.
45. Smadja C, Sbai Idrissi M, Tahrat M i wsp. Elective laparoscopic sigmoid colectomy for diverticulitis: results of a prospective study. *Surg Endosc* 1999; 13: 645–648.
46. Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N i wsp. Laparoscopic colectomy for sigmoid diverticulitis: a prospective study in the elderly. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1045–1047.
47. Meyers MA, Alonso DR, Gray GF i wsp. Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology* 1976; 71: 577–583.

48. Koperna T, Kissler M, Reiner G i wsp. Diagnosis and treatment of bleeding colonic diverticula. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 702–705.
49. Jensen DM, Gustavo AM, Jutabha R i wsp. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 78–82.
50. Bloomfield RS, Rockey DC, Shetzline MA. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2367–2372.
51. Foutch PG. Diverticular bleeding: are nonsteroidal anti-inflammatory drugs risk factors for hemorrhage and can colonoscopy predict outcome for patients? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1779–1784.
52. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 990–997.
53. Ludeman L, Shepherd NA. What is diverticular colitis? *Pathology* 2002; 34: 568–572.
54. Jani N, Finkelstein S, Blumberg D i wsp. Segmental colitis associated with diverticulosis. *Dig Dis Sci* 2002, 47: 1175–1181.
55. Rampton DS. Diverticular colitis: diagnosis and management. *Colorectal Dis* 2000; 3: 149–153.
56. Imperiali G, Meucci G, Alvisi C i wsp. Segmental colitis associated with diverticula: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1014–1016.
57. Horgan AF, McConnell EJ, Wolff BG i wsp. Atypical diverticular disease. Surgical results. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1315–1318.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Ks. J. Poniańskiego 2
50-326 Wrocław

Schorzenia odbytu i odbytnicy

Anal and rectal diseases

JERZY BŁASZCZUK^{1,2}, MIROŚLAW NIENARTOWICZ¹, PAWEŁ LESIAK¹, PAWEŁ SZYMAŃSKI¹

¹ Z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Witold Knast

² Państwowa Wyższa Medyczna Szkoła Zawodowa w Opolu

Rektor: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Schorzenia odbytu i odbytnicy są bardzo częstą przyczyną zgłaszania się pacjentów do lekarza rodzinnego. Duża różnorodność objawów sprawia, że lekarz musi rozróżnić najważniejsze z nich, aby szybko postawić właściwe rozpoznanie i zastosować odpowiednie leczenie. Większość chorób okolicy odbytu może i powinna być leczona przez lekarza rodzinnego. Jednak lekarz zajmujący się leczeniem ambulatoryjnym schorzeń odbytu powinien wiedzieć, kiedy pozostający pod jego opieką pacjent wymaga skierowania do specjalisty. Na te wszystkie pytania spróbujemy odpowiedzieć w opracowanej przez nas publikacji.

Słowa kluczowe: odbyt, żylaki odbytu, szczelina odbytu, choroba Cohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Summary Anal and rectal diseases are common reason for seeking help in GP practice. Variety of symptoms makes it very important for practitioner to find out which are the most serious in order to establish proper and fast diagnosis and commence adequate treatment. Most of the disease of the anal region can and should be treated by GP's. Doctor dealing with the ambulatory treatment of anal diseases should be able to recognize which patient and when should be sent to specialist for more advanced treatment. In our paper we are trying to address all those questions.

Key words: anus, haemorrhoids, fissura ani, morbus Crohn, colitis ulcerosa.

Objawy i dolegliwości związane ze schorzeniami odbytu i odbytnicy stanowią problem z kilku powodów. Po pierwsze – jest to u każdego człowieka okolica intymna, po drugie – niektóre z objawów, w powszechnym mniemaniu, są oznaką choroby nowotworowej, po trzecie – część z tych objawów jest przez chorych, a czasami lekarzy lekceważona. Dlatego też lekarz, do którego zgłasza się pacjent zaniepokojony swoimi dolegliwościami, powinien zdobyć zaufanie chorego odpowiednio prowadząc wywiad, uzyskać istotne informacje i zdecydować o dalszym postępowaniu. Podejmując decyzję o przewidywanych badaniach diagnostycznych, lekarz powinien rzeczowo wyjaśnić choremu, na czym polega badanie, na jakie pytanie powinno odpowiedzieć i jakie, w zależności od wyniku tego badania, podjęte będą dalsze działania diagnostyczne lub terapeutyczne oraz jakie mogą być ewentualne powikłania. Takie postępowanie po-

zwala na właściwe skonstruowanie relacji lekarz–pacjent, co ułatwia kontakt z chorym, a w szczególności przekazanie mu informacji o konieczności np. leczenia operacyjnego lub podejrzeniu choroby nowotworowej.

Niewątpliwym faktem jest, że również ze strony lekarzy badanie okolicy odbytu, choćby wizualne, lub badanie *per rectum* jest uznawane za przeznaczone dla specjalistów i z tego powodu część chorych jest leczona zbyt późno. Dotyczy to przede wszystkim nowotworów odbytu i odbytnicy (Błaszczuk J, Klonowski K, 2000).

Objawy

Objawem, który powoduje, że chory najszybciej zgłasza się do lekarza jest **ból**. Większość schorzeń odbytu i odbytnicy rzadko powoduje istotne dolegliwości i pacjent, niechętny do ba-

dania okolicy krocza, lekceważy te objawy. Klasyfikacją takich zachowań jest **krwawienie**. Obecność krwi w stolcu lub stwierdzenie śladów krwi przy toalecie po wypróżnieniu, zawsze niepokojące, często traktowane jest jako wynik np. diety, zapartego stolca i, jeżeli nie powtarza się, jest lekceważone. Również stwierdzenie **wycieku treści ropnej** z okolicy odbytu, poza bolesnymi ropniami okołodbytniczymi, traktowane jest jako dolegliwość mało uciążliwa, dopiero po dłuższym czasie trwania skłaniająca do wizyty u lekarza. Następnym ważnym objawem chorób odbytu i odbytnicy jest stwierdzenie przez chorego **nieprawidłowych tworów w okolicy odbytu**. Ich obecność jest łatwa do wykrycia, ale również często lekceważona, zarówno przez pacjenta, jak i lekarza. **Świad okolicy odbytu** jest traktowany jako objaw przykry, ale nieistotny.

Wymienione objawy są najczęstszymi, powodującymi wizytę u lekarza. W trakcie pierwszej wizyty, po stworzeniu klimatu zaufania, należy dokładniej określić szczegóły podawanych objawów, a także ustalić, czy nie występują inne objawy mogące świadczyć o chorobach odbytnicy. Zaliczyć do nich należy: zaburzenie rytmu wypróżnień, zaparcia, wzdęcia, uczucie niepełnego wypróżnienia, nietrzymanie stolca (Błaszczuk J, Nienartowicz M, 2000).

Ból w okolicy odbytu najczęściej spowodowany jest:

1. szczeliną odbytu,
2. ropniem okołodbytniczym,
3. ostrą zakrzepicą guzków krwawniczych,
4. krwiakiem okołodbytniczym.

W wywiadzie należy uwzględnić okoliczności występowania dolegliwości (stały, podczas lub po defekacji, czas trwania, rodzaj aktywności seksualnej).

Objawem zawsze niepokojącym jest **krwawienie** z odbytu. Jego przyczyny mogą być różne, ale pamiętać należy, że dopiero wykluczenie nowotworu odbytu lub odbytnicy upoważnia do postawienia innego rozpoznania. Poza nowotworami najczęstsze przyczyny krwawienia to:

1. żylaki odbytu,
2. szczelina odbytu,
3. choroba uchyłkowa okrężnicy,
4. polipy odbytnicy lub esicy,
5. zapalne schorzenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*, choroba Crohna).

Rozmawiając z pacjentem, należy ustalić rodzaj krwawienia:

- czy ślady krwi widoczne są na papierze toaletowym,
- jaki jest kolor wydalanej krwi (jasnoczerwona, zmieszana z kałem, krew ze skrzepami),
- kiedy krwawienie wystąpiło po raz pierwszy i jak często się powtarza.

Po uzyskaniu tych podstawowych informacji można z pewnym prawdopodobieństwem przypuszczać, jaka jest przyczyna krwawienia.

Wyciek treści ropnej w okolicy odbytu najczęściej spowodowany jest:

1. ropniem lub przetoką okołodbytniczą,
2. zatoką włosową.

Nieprawidłowe twory w okolicy odbytu to:

1. żylaki odbytu,
2. zmiany nowotworowe,
3. kłykciny kończyste.

Wywiad powinien również uwzględnić przeszłość chorobową pacjenta, np. przebyte zabiegi operacyjne, wywiad rodzinny, rytm i charakter wypróżnień, objawy nietrzymania stolca. Ważne są również informacje o dolegliwościach ze strony jamy brzusznej (ból, wzdęcia, zaparcia) (Dziłki K, Bielecki A, 2000).

Badanie

Badanie należy rozpocząć od oceny jamy brzusznej. Stwierdzenie patologicznego oporu, zwłaszcza w podbrzuszu, może sugerować nowotwór lub chorobę Crohna. Stwierdzone powiększenie wątroby, może być spowodowane obecnością w niej zmian metastatycznych w przebiegu choroby nowotworowej jelita grubego. Równie istotna jest ocena powierzchownie położonych węzłów chłonnych, głównie pachwinowych.

Badanie proktologiczne można wykonać w kilku pozycjach:

1. pozycja kolankowo-łokciowa,
2. pozycja na lewym boku (Simsa),
3. pozycja ginekologiczna,
4. pozycja kuczna.

Najmniej krępująca dla chorego, choć mało wygodna dla lekarza, jest pozycja Simsa. Z punktu widzenia badającego najlepsza jest pozycja kolankowo-łokciowa.

Pierwszym etapem badania jest oglądanie, ułatwione przez rozciągnięcie pośladków. Pozwala ono na ocenę okolicy odbytu i stwierdzenie:

1. podrażnień skóry, często wywołujących świąd,
2. kłykciny kończystych,
3. żylaków zewnętrznych lub wewnętrznych w IV stopniu choroby,
4. tzw. guzka wartowiczego w przebiegu szczeliny odbytu,
5. ujścia przetoki okołodbytniczej lub wycieku treści ropnej,
6. nowotworów odbytu.

Uzupełnieniem tego etapu jest polecenie wykonania przez pacjenta parcia, co umożliwia ocenę zaawansowania wypadania odbytnicy oraz żylaków wewnętrznych od I do III stopnia.

Następnym etapem badania jest badanie *per rectum*. Niekiedy jest ono bolesne. Najczęściej

przyczyną bólu utrudniającego lub uniemożliwiającego to badanie jest:

1. ostra szczelina odbytu,
2. ropień okołoodbytniczy.

W pierwszym przypadku należy zastosować leczenie zachowawcze (nasiadówki, maści, np. z zawartością steroidów kory nadnerczy), a badanie ponowić po ustąpieniu lub wyraźnym zmniejszeniu dolegliwości. W drugim przypadku konieczne jest otwarcie ropnia i ponowne badanie po kilku dniach. W pozostałych przypadkach badanie, choć nieprzyjemne dla chorego, jest możliwe do wykonania. Nie wymaga ono żadnego przygotowania. Konieczne jest użycie żelu lignokainowego jako środka miejscowo znieczulającego ułatwiającego badanie. W badaniu oceniamy:

1. napięcie zwieraczy,
2. bolesność, a jeśli wystąpi, jej lokalizację i nasilenie,
3. obecność patologicznych oporów w kanale odbytu, odbytnicy oraz przestrzeni okołoodbytniczej,
4. u mężczyzn gruczoł krokowy, u kobiet część pochwową macicy.

Badanie *per rectum* jest również obowiązkiem lekarza przy podejrzeniu ropnia lub krwiaka jamy Douglasa (pęknięta ciąża pozamaciczna), ostrych schorzeń jajników, ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (smolisty stolec).

Kolejnym etapem badania jest anoskopia. Jeżeli poprzedzające ją badanie *per rectum* nie wykazuje obecności stolca, można ją wykonać bez przygotowania. Anoskopia uwidacznia kanał odbytu oraz dolną część bańki odbytnicy. Pozwala ona na stwierdzenie i ocenę:

1. żylaków odbytu,
2. szczeliny odbytu,
3. obecności treści patologicznej w bańce odbytnicy (krew, ropa, nadmierna ilość śluzu).

Poza anoskopiami diagnostycznymi istnieją również anoskopy zabiegowe, umożliwiające leczenie w trybie ambulatoryjnym niektórych schorzeń odbytu i odbytnicy.

Ostatnim etapem badania dostępnym w praktyce lekarza rodzinnego jest, niekiedy niedoceniana, rektoskopia. Umożliwia ona ocenę, podobnie jak anoskopia, kanału odbytu, a przy dobrych warunkach badania i odpowiednim doświadczeniu badającego uwidacznia błonę śluzową odbytnicy aż do zgięcia esiczo-prostniczego (głębokość od 20 do 25 cm). Badanie najlepiej wykonać w pozycji kolankowo-łokciowej, chyba że wydolność fizyczna chorego nie pozwala na przyjęcie takiej pozycji. Wtedy alternatywą jest pozycja Simsa. Rzadko wykonuje się rektoskopię w pozycji ginekologicznej. Badanie wymaga przygotowania. Stosowanych jest wiele różnych sposobów, jednak najprostszym wydaje się dieta płynna w przeddzień, a w dniu bada-

nia około 1 do 2 godzin, w zależności od czasu wypróżnienia, podanie preparatu Enema.

Wskazaniem do wykonania rektoskopii są niepokojące chorego objawy skłaniające go do wizyty u lekarza:

1. krew i/lub nadmierna ilość śluzu w stolcu,
2. pojawienie się patologicznych tworów w okolicy odbytu,
3. zmiana rytmu wypróżnień (zaparcia, naprzemienne zaparcia i biegunki),
4. nietrzymanie stolca,
5. bóle w trakcie defekacji,
6. nieefektywne uczucie parcia na stolec, szczególnie niepokojące, jeśli kończy się wydaleniem treści krwistej,
7. stwierdzenie w badaniu poprzedzającym (oglądanie, badanie *per rectum*) patologii w okolicy odbytu (wyciek treści ropnej, obecność żylaków lub szczeliny odbytu).

Rektoskopię należy wykonywać ostrożnie, tylko w warunkach pełnej widoczności. Poprawia ją możliwość wprowadzenia powietrza oddalającego od siebie ściany odbytnicy, jednak w miarę możliwości należy tego unikać, ponieważ rozdęcie odbytnicy powoduje przykre dla badanego uczucie parcia lub dolegliwości bólowe. Zdecydowanie na pierwszym miejscu należy postawić bezpieczeństwo chorego, więc gdy mamy wątpliwości co do możliwości wprowadzania aparatu (niedokładne przygotowanie) lub badanie sprawia pacjentowi nadmierne dolegliwości, należy je przerwać i powtórzyć w lepszych warunkach.

Dodatkową zaletą rektoskopii jest możliwość pobrania wycinków do badania mikroskopowego ze stwierdzanych guzów, najczęściej nowotworowych, lub nieprawidłowych zmian błony śluzowej odbytnicy (*colitis ulcerosa*, choroba Crohna).

Badanie nie jest wolne od powikłań. Najbardziej niebezpieczne to:

1. perforacja odbytnicy – przy starannym wykonaniu badania i właściwej współpracy chorego jest zawsze do uniknięcia,
2. krwawienie w przypadkach pobrania wycinków do badania histopatologicznego – zazwyczaj zatrzymuje się ono samoistnie; należy w takich przypadkach uprzedzić chorego o możliwości jego wystąpienia. Rzadko konieczna jest interwencja zabiegowa (Błaszczuk J, Strutyńska-Karpińska M, 2002).

Leczenie chorób odbytu i odbytnicy w praktyce lekarza rodzinnego

Żylaki odbytu (guzki krwawnicze, hemoroidy)

Są częstym schorzeniem, występującym zwłaszcza u ludzi po 50 r.ż. Wyróżnia się żylaki zewnętrzne i wewnętrzne. Podstawowe objawy to krwa-

wienie z odbytu (najczęściej świeżą krwią) często bezbolesne oraz w przypadkach dołączenia się stanu zapalnego, dolegliwości bólowe o różnym nasileniu. W przypadkach ostrej zakrzepicy żyłaków zewnętrznych ból może być bardzo silny.

W żylakach wewnętrznych choroba może przebiegać w czterech etapach:

1. widoczne są tylko w ano- lub rektoskopii, nie wypadają poza odbył, zazwyczaj nie powodują dolegliwości, mogą wywołać bezbolesne krwawienia,
2. wypuklają się na zewnątrz podczas parcia i samoistnie powracają; poza krwawieniami mogą powodować dolegliwości bólowe,
3. wypadają poza odbył podczas parcia lub większego wysiłku fizycznego, wymagają odprowadzenia; często ulegają stanowi zapalnemu, powodując bóle i krwawienia,
4. trwale wypadnięte poza odbył, nieodprowadzalne.

Niezależnie od stopnia rozwoju choroby, prawie zawsze należy zacząć od leczenia zachowawczego. Czasem jest ono wystarczające i uwalnia chorego od dolegliwości, czasem stanowi przygotowanie do bardziej agresywnych metod (leczenie zabiegowe lub operacyjne).

W każdym przypadku przed rozpoczęciem leczenia obowiązkiem lekarza jest wykonanie badania według wyżej podanych zasad. Nieprzestrzeżenie ich może spowodować przeoczenie przede wszystkim nowotworów odbytnicy.

Zasady leczenia zachowawczego to:

1. regulacja wypróżnień – dieta bogatoresztkowa, odpowiednia ilość przyjmowanych płynów (około 2 l na dobę), unikanie ostrych przypraw, alkoholu; unikanie regularnego stosowania środków przeczyszczających,
2. leki stosowane miejscowo w postaci maści, kremów lub czopków – są zazwyczaj kombinacją środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i ściągających. Korzystnie działają nasiadówki w ciepłej wodzie,
3. ogólnie stosowane preparaty flawonidów zwiększające napięcie naczyń żylnych, obniżające przepuszczalność naczyń włosowatych oraz wykazujących działanie przeciwzapalne.

Ostry zakrzep żyłaków zewnętrznych powoduje zazwyczaj silne dolegliwości bólowe. Można w takim przypadku wykonać przynoszący bardzo szybką poprawę niewielki zabieg wycięcia zakrzepu w znieczuleniu miejscowym.

Inne sposoby leczenia żyłaków odbytu wykarczają raczej poza możliwości gabinetu lekarza rodzinnego. Wymagają one bowiem odpowiedniego sprzętu lub warunków sali operacyjnej z zabezpieczeniem anestezyjologicznym. Stosowane metody zabiegowe w leczeniu żyłaków odbytu w 1–3 etapie zaawansowania to: skleroterapia, fotokoagulacja, diatermia, krioterapia i me-

toda gumowej podwiązki. W czwartym etapie choroby możliwe jest jedynie leczenie operacyjne (Karwowski A, Sierpiński M, 1995).

Szczelina odbytu

Jest najczęstszym łagodnym schorzeniem okolicy odbytu. Wywołuje zazwyczaj silne dolegliwości bólowe, zwłaszcza w formie ostrej. Często powoduje również krwawienie. W postaci przewlekłej pacjent podaje ciągłą obecność śluzowo-krwistej wydzieliny.

Do rozpoznania szczeliny odbytu zazwyczaj wystarczające jest oglądanie. Badanie *per rectum*, anoskopia lub rektoskopia może być trudne do wykonania ze względu na bolesność.

Leczenie zachowawcze powinno trwać około 6 tygodni i obejmować:

1. dietę bogatoresztkową i ewentualnie preparaty laktulozy,
2. miejscowe stosowanie leków przeciwzapalnych (niesteroidowych lub zawierających steroïdy),
3. nasiadówki w ciepłej wodzie,
4. leki obniżające napięcie zwieraczy, zwłaszcza wewnętrzne (diltiazem, maści zawierające nitraty, miejscowe wstrzyknięcia toksyny jadu kielbasianego).

Leczenie takie zazwyczaj doprowadza do wygojenia szczeliny ostrej. W szczelinach przewlekłych jest raczej nieskuteczne i konieczne jest leczenie operacyjne (Woods R, Voyvodic F, 2003).

Zwrócić należy uwagę, że przewlekła, nieogijająca się szczelina odbytu musi być zweryfikowana histopatologicznie (możliwość przeoczenia nowotworu odbytu lub choroby Crohna).

Ropnie i przetoki okolicy odbytu

W zdecydowanej większości przypadków jest to ostra lub przewlekła faza tej samej choroby. Początkiem jest infekcja bakteryjna gruczołów kryptowych, znajdujących się na pograniczu dwóch rodzajów nabłonka w kanale odbytu: walcowatego i wielowarstwowego płaskiego (linia zębata lub grzebieniasta). Infekcja ta może rozprzestrzeniać się w różnych kierunkach, stąd też, zależnie od drogi postępu infekcji, wyróżnia się: ropnie podskórne, kulszowo-odbytnicze, międzyzwieraczowe, miedniczno-odbytnicze.

Objawy ropnia okołoodbytniczego są takie same, jak w innych ostrych infekcjach bakteryjnych – gorączka z dreszczami, a ze względu na lokalizację, ból w okolicy odbytu. Jest on najsilniejszy w ropniach podskórnych, dlatego z tego powodu chory najczęściej zgłasza się do lekarza rodzinnego.

W przypadku innych rodzajów ropni okołodbytniczych dolegliwości są mniejsze, a rozpoznanie można postawić tylko na podstawie badanie *per rectum* lub rektoskopii.

Po stwierdzeniu obecności ropnia podskórnego natychmiastową ulgę przyniesie pacjentowi jego nacięcie. Jeżeli badając można stwierdzić zaczerwienienie skóry z wyraźną bolesnością i chełbotaniem, należy taki ropień otworzyć. Można to zrobić w powierzchownym znieczuleniu chlorkiem etylu. Nacięcie powinno być dość szerokie, promieniste lub łukowate. Powinien zostać pobrany materiał do badania bakteriologicznego, a jama ropnia zasączkowana. Jest to postępowanie rozpoczynające leczenie i uwalniające chorego od ostrych dolegliwości. Jeżeli powierzchowne znieczulenie jest niewystarczające, trzeba od nacięcia odstąpić i skierować pacjenta w trybie pilnym do ośrodka dysponującego możliwością znieczulenia epiduralnego, rdzeniowego lub nawet ogólnego.

Dalsze leczenie ropnia podskórnego oraz leczenie innych rodzajów ropni okołodbytniczych powinien prowadzić specjalista. Dotyczy to również przetok okołodbytniczych, będących przewlekłą formą tej samej choroby.

Ropnie okołodbytnicze mogą, choć rzadko, być spowodowane innymi przyczynami: ciałem obce, nowotwory, przyczyny jatrogenne (zabiegi ginekologiczne lub proktologiczne), czyraki, przetoka włosowa. W części tych przypadków sugerowane leczenie miejscowe może doprowadzić do wyleczenia.

Leczeniem przetok okołodbytniczych powinien zająć się specjalista. Badając chorego, który zgłasza się z tym problemem (różnie intensywny

wyciek treści ropnej w okolicy odbytu, świąd lub pieczenie w tej okolicy), należy pamiętać, że przetoka okołodbytnicza może być objawem poprzedzającym wystąpienie pełnoobjawowej choroby Crohna. Pacjenta należy uświadomić, na jakie objawy w przyszłości powinien zwrócić uwagę, aby, jeżeli to podejrzenie potwierdzi się, jak najszybciej rozpocząć leczenie specjalistyczne (Godlewski G, Prudhomme M, 2000).

Zadaniem lekarza rodzinnego jest rozpoznanie schorzeń odbytu i odbytnicy, ich leczenie zachowawcze lub w miarę możliwości i doświadczenia wykonanie prostych zabiegów.

W żadnym wypadku nie można zaniechać dokładnego badania, od którego zależy często właściwe pokierowanie pacjenta do dalszej diagnostyki i leczenia. W przypadku wątpliwości albo stwierdzenia czy podejrzenia innych, nie wymienionych wyżej chorób, należy skierować chorego do specjalisty.

Niekiedy dolegliwości powodujące zgłoszenie się chorego do lekarza są spowodowane zaburzeniami czynnościowymi jelita grubego (ból, zaparcia, naprzemienne zaparcia i biegunki) lub choroby uchyłkowej (np. krwawienia). Rozpoznanie takie można postawić dopiero po wykluczeniu choroby nowotworowej jelita grubego (Błaszczuk J, Strutyńska-Karpińska M, 2002a).

Niezależnie od przyczyny wizyty pacjenta konieczne jest przeprowadzenie wywiadu o występujących w rodzinie chorobach nowotworowych jelita grubego i poinformowanie, w przypadkach ich występowania, o konieczności badań genetycznych i profilaktycznych. Może to w znacznym stopniu ułatwić szybkie rozpoznanie, a przez to zwiększyć skuteczność leczenia.

Piśmiennictwo

1. Błaszczuk J, Klonowski K, Adamus A. Wczesne wykrywanie nowotworów jelita grubego. *Pol Med Rodz* 2000; 2: 33–36.
2. Błaszczuk J, Nienartowicz M, Adamus A. Rola lekarza rodzinnego we wczesnym wykrywaniu nowotworów przewodu pokarmowego. *Pol Med Rodz* 2000; 2: 304–307.
3. Dziki K, Bielecki A. *Proktologia*. Warszawa: PZWL; 2000.
4. Błaszczuk J, Strutyńska-Karpińska M. Korzystanie z badań endoskopowych przewodu pokarmowego przez lekarza rodzinnego – kiedy, który pacjent, czego oczekujemy od badania. *Pol Med Rodz* 2002; 4: 247–250.
5. Karwowski A, Sierpiński M. *Chirurgia w praktyce lekarza rodzinnego*. Warszawa: PZWL; 1995.
6. Woods R, Voyvodic F, Schloithe AC, Sage MR, Wattchow DA. Anal sphincter tears in patients with rectal prolapse and faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2003; 5: 544–548.
7. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 319–343.
8. Błaszczuk J, Strutyńska-Karpińska M. Program badań przesiewowych w profilaktyce raka jelita grubego – zadania lekarza rodzinnego. *Pol Med Rodz* 2002a; 4: 231–234.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego AM
ul. Traugutta 57/59
50-417 Wrocław

Przydatność oznaczania aktywności 5'-nukleotydyazy (5'NT) i fosfatazy alkalicznej (FA) w przewlekłym zapaleniu i raku trzustki w aspekcie praktyki lekarza rodzinnego

Serum 5'nucleotidase and alkaline phosphatase activity in chronic pancreatitis and carcinoma pancreatis

HALINA HAŃCZYC, WANDA LUBCZYŃSKA-KOWALSKA, ROBERT SKOWROŃSKI¹,
TADEUSZ SEBZDA², PIOTR HAŃCZYC

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

² Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Józef Jagielski

Streszczenie Autorzy badali poziom 5'-nukleotydyazy i fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi u 42 pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki i 8 pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami do narządów wewnętrznych. Statystycznie znamienny wzrost 5'-nukleotydyazy został wykazany u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki i bardzo wysoki w raku trzustki. Aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi była statystycznie niezamienna. **Słowa kluczowe:** przewlekłe zapalenie trzustki, rak trzustki, 5'-nukleotydyaza, fosfataza alkaliczna.

Summary The authors investigated serum 5'-nucleotidase and alkaline phosphatase activity in 42 patients with chronic pancreatitis and 8 cases pancreatitis carcinoma with metastases to internal organs. A statistically significant increase was found in chronic pancreatitis and very high activity in carcinoma pancreatic. Activity alkaline phosphatase in serum was not characteristic.

Key words: chronic pancreatitis, carcinoma pancreatis, 5'-nucleotidase, alkaline phosphatase.

Diagnostyka przewlekłych chorób trzustki jest na ogół trudna z powodu braku specyficznych objawów podmiotowych, charakterystycznych zmian w badaniu przedmiotowym (zwłaszcza w okresie niezaawansowanym choroby). W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań na nowotwory przewodu pokarmowego, w tym na raka trzustki. Nowotwory trzustki zlokalizowane głównie w obrębie trzonu lub ogona mogą przez długi czas przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo w początkowych stadiach choroby. W tym okresie pozorują inne przewlekłe schorzenia, np. przewlekłe zapalenie trzustki. Dlatego też poszukiwanie nowych parametrów diagnostycznych w diagnostyce różnicowej przewlekłych chorób trzustki jest bardzo potrzebne.

Obok znanych obecnie i ważnych badań: radiologicznych, ultrasonograficznych, w tym USG endoskopowego, EPCW, tomografii komputero-

wej, rezonansu magnetycznego, biopsji cienkoigłowej, biochemiczne badania nieinwazyjne, w tym enzymatyczne, wydają się bardzo cenne.

Do badań wybrano 5'-nukleotydyazę i fosfatazę alkaliczną.

5'-nukleotydyaza (5'-NT) jest hydrolazą zlokalizowaną w błonach komórkowych i mitochondriach komórek. W organizmie ludzkim występuje w płynach ustrojowych, w komórkach tylnego płata przysadki, gruczołu krokowego, w wątrobie, ścianie naczyń i trzustce [2, 3, 7, 12, 16, 23, 24, 26, 27]. Oznaczanie aktywności 5'-NT w surowicy krwi, z jednoczesnym badaniem aktywności fosfatazy zasadowej FA, prowadzili m.in. Beifield, Drożdż, Eshar, Hankiewicz, Hańcycowa, Lubczyńska-Kowalska, Woźniak, Semkale oraz Schwartz i Bodansky [2, 3, 8, 9, 13, 17, 18, 22]. Stwierdzili oni przydatność oznaczania tego enzymu (FA) w diagnostyce chorób nowotworo-

wych, chorobach wątroby i dróg żółciowych przebiegających z cholestazą. Natomiast w dostępnym piśmiennictwie napotkano tylko nieliczne doniesienia na temat aktywności 5'-NT w chorobach trzustki, m.in. Bardwill i wsp. [2] oraz Kowlessara i wsp. oraz innych autorów [16, 20, 28, 29].

Celem pracy była obserwacja zachowania się 5'-NT i FA w surowicy krwi u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki oraz ocena przydatności aktywności tych enzymów w diagnostyce przewlekłych chorób trzustki.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 42 chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki w wieku 27–65 lat (28 kobiet i 14 mężczyzn). Grupę drugą stanowiło 8 chorych z rakiem trzustki w wieku od 48 do 74 lat (5 kobiet i 3 mężczyzn). Grupę trzecią – kontrolną stanowiło 20 osób zdrowych w wieku od 20 do 40 lat.

Rozpoznanie przewlekłego zapalenia trzustki i raka trzustki ustalano na podstawie całości obrazu klinicznego, charakterystycznych odchyleń w teście sekretynowo-pankreozyminowym, obrazie ultrasonograficznym, radiologicznym oraz badań dodatkowych, w tym enzymatycznych LAP, GGTP i FA. We wszystkich przypadkach raka trzustki rozpoznanie zostało potwierdzone autopsyjnie w 3 do 8 miesięcy po badaniu klinicznym.

U wszystkich wymienionych badanych osób określano aktywność 5'-NT w surowicy krwi metodą Campbella [6] i aktywność FA w surowicy krwi metodą Bodansky'ego [4].

Wyniki badań

W tabeli 1 przedstawiona została charakterystyka badanych chorych. W tabeli 2 podano wyniki zachowania się aktywności 5'-NT i FA w surowicy krwi w poszczególnych badanych grupach. Aktywność 5'-NT w surowicy krwi osób zdrowych wynosiła 7,6 +/- 6 j.m. Fosfataza zasadowa w surowicy krwi wynosiła 4 +/- 18 j. Bo-

dansky'ego. Podobne są normy literaturowe. Badanie aktywności 5'-NT u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki wykazało statystycznie znamienne wzrost aktywności tego enzymu, do 18,34 +/- 8 j.m. w porównaniu z grupą kontrolną ludzi zdrowych, przy niewielkim wzroście aktywności fosfatazy alkalicznej. Natomiast we wszystkich przypadkach nowotworów trzustki w fazie przerzutów nowotworowych aktywności 5'-NT były bardzo wysokie: 128,20 +/- 8, czyli 12–30-krotnie przekraczające normę, a zatem znacznie wyższe niż otrzymane w przypadkach przewlekłego zapalenia trzustki.

Omówienie

W zebranym piśmiennictwie napotkano tylko nieliczne prace o zmianie aktywności 5'-NT w przebiegu różnych chorób, jak: choroby reumatyczne, kości, dystrofie mięśniowe oraz choroby nowotworowe [1, 3, 10, 11, 14, 15, 20–22, 25]. W literaturze ostatnich 10 lat nie napotkano doniesień na temat zmian aktywności 5'-NT w surowicy w innych chorobach, zwłaszcza w chorobach trzustki i wątroby. W badaniach własnych [13] oznaczano 5'-NT w surowicy krwi u chorych z pierwotnym nowotworem wątroby, wykazując znaczny wzrost aktywności badanego enzymu, wynoszący średnio 72,8 j.m. Szczególnie wysoką aktywność 5'-NT przekraczającą od 12 do 15 razy wartości prawidłowe stwierdzono u chorych z przerzutami do wątroby. Ten duży wzrost aktywności 5'-NT tłumaczyć można na podstawie Bondara i wsp. [5], Hańczycowej i Woźniaka [13], Montmory i wsp. [19] i Tsu i wsp. [4] przedostaniem się enzymu ze zniszczonych błon komórkowych i organelli komórkowych do płynu międzykomórkowego pod wpływem czynnika labilizującego-uszkodzającego, jakim jest proces nowotworowy. Nieliczni autorzy m.in. Kowlessar i wsp. [16] oraz Bardwill i Chang oraz inni autorzy [1, 2, 20, 25] wykazali wzrost

| Grupy badane | Liczba badanych | Wiek (w latach) | Płeć | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|------|----|
| | | | K | M |
| grupa kontrolna | 20 | 20–40 | 12 | 8 |
| przewlekłe zapalenie trzustki | 42 | 27–65 | 28 | 12 |
| rak trzustki | 8 | 48–74 | 5 | 3 |

| Grupy badane | Aktywność 5'-NT w surowicy krwi X +/- SD | Aktywność FA w surowicy krwi w j. Bodansky'ego X +/- SD |
|---------------------------|--|---|
| grupa kontrolna n = 20 | 7,6 +/- 6,0 | 4,0 +/- 1,8 |
| PZT n = 42 | 19,24 +/- 7,0 p < 0,001 | 7,0 +/- 3,0 p < 0,001 |
| rak trzustki n = 8 | 128,2 +/- 39,1 | 18,0 +/- 2,6 |

5'-NT średniego stopnia w stanach zapalnych, nowotworach trzustki oraz chorobach wątroby i dróg żółciowych, potwierdzając istniejące uszkodzenie błon komórkowych mitochondriów również w tych stanach chorobowych. Za tym stwierdzenie umiarkowanego wzrostu 5'-NT przy podejrzeniu przewlekłego zapalenia trzustki może przemawiać za takim rozpoznaniem. Reasumując bardzo znaczny, statystycznie znamieny wzrost aktywności 5'-NT w surowicy, stwierdzony przez nas obecnie w nowotworach trzustki w fazie przerzutów do wątroby oraz stwierdzany uprzednio [13] wzrost aktywności 5'-NT w pierwotnych nowotworach wątroby, pozwala na diagnostykę różnicową między tymi schorzeniami a przewlekłym zapaleniem trzustki, gdzie stwierdzono tylko nieznaczny wzrost 5'-NT.

Wnioski

1. Aktywność 5'-NT wzrasta statystycznie znamienie, ale w niedużym stopniu w przewlekłym zapaleniu trzustki. Natomiast aktywność FA zachowuje się niecharakterystycznie.
2. Bardzo wysoki statystycznie znamieny wzrost 5'-NT w surowicy krwi przemawia za procesem nowotworowym trzustki z przerzutami do wątroby. Natomiast FA wzrasta bardzo nieznacznie, ma tendencje wzrostowe w przypadkach przebiegających z cholestazą.
3. Wydaje się, że oznaczanie 5'-NT i FA w surowicy krwi może być przydatnym, nieinwazyjnym, tanim i łatwo dostępnym testem w diagnostyce różnicowej chorób trzustki w praktyce lekarza rodzinnego.

Piśmiennictwo

1. Aigner KR, Gailhofers S, Knopp S. Regional versus systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45 (22): 1125–1129.
2. Bardwill Ch, Chang C. Serum lactico-dehydrogenase, leucineaminopeptidase and 5'-nucleotidase activities. Observations in patients with carcinoma of the pancreas and hepato-biliary diseases. *Can Med Ass J* 1963; 89: 775.
3. Beifield A, Goldberg AM. Application of the continuous spectrophotometric assay for 5'-nucleotidase activity in normal subjects and patients with liver and bone disease. *Clin Chem* 1969; 15: 931.
4. Bodansky O, Schwartz MK. Comparative levels of L-histidine on the activities of 5'-nucleotidase and alkaline phosphatase. *J Biol-Chem* 1963; 238: 3420.
5. Bondar ZA i wsp. Clinical significance of ambulatory indicators in patients with chronic liver diseases. *Sov Med* 1974; 37: 37.
6. Campbell DM.: Determination of 5'-nucleotidase in blood serum. *Biochem J* 1962; 82: 34.
7. Dixon TF, Purdom M. Serum 5'-nucleotidase. *J Clin Path* 1954; 30: 573.
8. Drożdż M, Kuchara E, Kozłowski A. Rola biologiczna i znaczenie kliniczne 5'-nukleotydyazy. *Pol Tyg Lek* 1975; 30: 573.
9. Eshar J i wsp. Serum levels of 5'-nucleotidase in disease. *Amer J Path* 1967; 47: 498.
10. Farr M i wsp. Source and significance of 5'-nucleotidase in synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 230.
11. Goldberg DM. Reciprocal relationship of alkaline phosphatase and 5'-nucleotidase in human bone. *Nature* 1974; 247: 286.
12. Hankiewicz J, Brudnik B. 5'-nukleotydaza. *Pol Tyg Lek* 1976; 31: 2235.
13. Hańczycowa H, Wodniak M. Aktywność 5'-nukleotydyazy chorych w surowicy krwi u chorych na nowotwory wątroby. *Pol Tyg Lek* 1979; 34: 1737.
14. Kandall MJ i wsp. 5'-nukleotydyazy activity in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid sease. *Lancet* 1971; 2: 1012.
15. Kor NC, Pearson CM. 5'-nukleotydyazy activity of normal and dystrophic human muscle. *Proc Soc Ecp Biolo-Med* 1973; 143: 1125.
16. Kowlessar OD i wsp. Comparative study of serum leucine amino-peptidase, 5'-nucleotidase and non specific alkaline phosphatase in diseases affecting the pancreas hepato-biliary tree and bone. *Amer J Med* 1981; 21: 231.
17. Krawczyński J. *Diagnostyka enzymatyczna w medycynie praktycznej*. Warszawa: PZWL; 1973.
18. Mann ST, Stracke H, Lange U, Klor HU, Teichmann J. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metabol Clin Exp* 2003; 52(5): 579–585.
19. Montmory E i wsp. Observations by electronic microscopy of 5'-nucleotidase activity at the biliary canaliculi and plasma membranes isolated in mouse liver. *Acad Sic Paris* 1974; 278: 1377.
20. Roder JD, Thorban S, Siewert JR. Micrometastases in bone marrow: prognostic indicators for pancreatic cancer. *World Jour Surgery* 1999; 23(9): 888–891.
21. Snakle M. Pierwotny rak wątroby. *Spektrum Międzynar* 1973; 27: 58.
22. Schwartz MK, Bodansky O. Serum 5'-nucleotidase in patients with cancer. *Cancer* 1965; 18: 886.
23. Szczeklik E. *Enzymologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 1974: 310.
24. Tsou Ostu C i wsp. 5'-nucleotidase phosphodiesterase activity in rat hepatoma. *Cancer Res* 1974; 34: 1295.
25. Wiesener i wsp. Preoperative of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Archiv Surgery* 2003; 138(6): 610–617.
26. Wilkinson J. Clinical significance of enzyme activity measurements. *Clin Chem* 1970; 3: 59.

27. V.d. Slik W i wsp. Serum 5'-nucleotidase. *Clin Biochem* 1970; 3: 59.
28. Yeh CH i wsp. Clinical analesis of inflammatory masses of the pancreatic region. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(24): 2392–2398.
29. Yung YP, Lo SF, Yip AW. Role of ERCE in the management of predicted mild acute billiary pancreatitis. *Asian Jour Surgery* 2003; 26(4): 197–201.

Adres I Autora:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Syrokomli 1

51-141 Wrocław

Polekowe uszkodzenia wątroby

Drug induced liver damage

MARIA RYBAK

Z Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Leszek Paradowski, prof. nadzw.

Streszczenie Polekowe uszkodzenia wątroby to często obserwowany i poważny problem kliniczny. Hepatotoksyczne oddziaływanie części preparatów farmakologicznych lub ich metabolitów związane jest z bezpośrednim działaniem toksycznym bądź prawdopodobnie znacznie częściej z reakcjami nadwrażliwości na podłożu idiosynkrazji, których nie można przewidzieć. Szerokie spektrum zmian morfologicznych wątroby wywoływanych lekami manifestuje się klinicznie ostrym, przewlekłym bądź subklinicznym przebiegiem uszkodzenia wątroby. Wiele powszechnie używanych leków, w tym leków homeopatycznych, a także preparatów ziołowych, w obiegowych opiniach uważanych za „leki bezpieczne”, wykazuje potencjalne działanie hepatotoksyczne. Szeroko stosowana polipragmazja, zwiększająca się stale dostępność leków nabywanych bez recepty nakazują rozważenie polekowego uszkodzenia wątroby u każdego chorego z objawami choroby w układzie wątrobowo-żółciowym. W pracy przedstawiono patogenezę i kliniczne aspekty polekowych uszkodzeń wątroby.

Słowa kluczowe: polekowe uszkodzenia wątroby, wątroba.

Summary Drug induced liver damage is often observed and serious clinical problem. Influence of drugs or their metabolites is associated directly with their hepatotoxic effect or what is probably more common with idiosyncratic reactions, which can not be preceded. Wide spectrum of the liver morphologic changes caused by drugs is associated with clinical manifestation of acute, chronic or subclinical liver damage. Many often used drugs, including homeopathic and herbal medications, which in common opinion are considered as “safe drugs” are potentially hepatotoxic. Wide using of polipharmacotherapy and still increasing number of medications available without prescription make a diagnosis of drug induced liver damage in patients with liver and biliary symptoms possible.

Key words: drug induced liver damage, liver.

Wstęp

Wątroba jest zasadniczym ogniwem na złożonej drodze biotransformacji leków, stąd jest także głównym miejscem ich niepożądanych działań. Dotychczasowe doświadczenia dotyczące wielu leków wskazują, że nawet długookresowe badania przedkliniczne, poprzedzające wprowadzenie leku na rynek, nie dostarczają pełnych informacji o potencjale terapeutycznym leku, jak i możliwych działaniach niepożądanych. Przykładów takich leków jesteśmy w stanie dostarczyć. Nie są również w stanie ocenić odległych czy skumulowanych skutków działania leku. Wśród przyczyn wymienia się zbyt małe grupy chorych w badaniach przedklinicznych, co utrudnia identyfikację rzadko występujących objawów ubocznych, koncentrację głównie na ocenie skuteczności terapeu-

tycznej leku, częste wykluczanie z badań chorych w starszym wieku czy młodocianych.

W ostatnich latach wprowadzono na nasz rynek wiele nowych leków, których odległe działania niepożądane być może poznamy w przyszłości.

Kolejnym istotnym elementem polekowych uszkodzeń wątroby jest powszechnie stosowana polipragmazja i wynikający z niej złożony problem interakcji leków.

Uszkodzenia wątroby, w tym ciężkie, odnotowuje się zarówno po zastosowaniu leków o znacznym ryzyku hepatotoksyczności, jak i po lekach homeopatycznych, preparatach ziołowych czy innych powszechnie uważanych za „bezpieczne”.

Zwiększa się dostępność leków bez recepty, stosowanych z pominięciem zaleceń lekarskich.

Według danych z piśmiennictwa, w Stanach Zjednoczonych leki są odpowiedzialne za 10–20%

przypadków niewydolności wątroby o piorunującym przebiegu. Toksyczne działanie leku jest drugą w kolejności po wirusowych zapaleniach wątroby przyczyną ostrej niewydolności wątroby. Szacuje się, że około 5% żółtaczek i około 9% przypadków podwyższonej aktywności AspAT powyżej 400 U/l wśród chorych hospitalizowanych jest wynikiem polekowego uszkodzenia wątroby [1–3]. Uszkodzenie wątroby w wyniku stosowanej farmakoterapii dotyczy około 20% chorych powyżej 65 roku życia [7].

Patogeneza polekowych uszkodzeń komórki wątrobowej jest złożona. W części przypadków uszkodzenie wątroby wynika z reakcji nadwrażliwości (idiosynkrazji). Różnorodny jest też obraz zmian patomorfologicznych i nasilenie uszkodzenia wątroby, od przemijającego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi do ciężkiej, ostrej niewydolności wątroby.

Hepatotoksyczne działanie leku warunkuje wiele czynników, jak: wiek, płeć, stan odżywienia, czynniki genetyczne, choroby współtowarzyszące, a przede wszystkim stan anatomiczny i czynnościowy wątroby. Biotransformacja leku w wątrobie zależy od wątrobowego przepływu krwi, wymiany pomiędzy zatokami a komórkami wątrobowymi, stanu czynnościowego hepatocytów oraz wzajemnych interakcji pomiędzy przyjmowanymi lekami. Każdy z tych procesów w różnym stopniu bywa zaburzony w chorobach wątroby [4].

Należy pamiętać, że większość leków może potencjalnie zaburzać czynność wątroby w wieku rozwojowym [9].

Również z wiekiem (u chorych w wieku podeszłym) ulega zmianie farmakokinetyka i metabolizm leków, co zwiększa ryzyko wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby.

Podobnie niekorzystnie na metabolizm leków w wątrobie wpływa przewlekłe stosowana dieta ubogobiałkowa czy głodówka.

Kolejną grupą chorych, u których występuje zwiększone zagrożenie hepatotoksycznością leków są osoby z otyłością. Otyli pacjenci otrzymują niejednokrotnie odpowiednio zwiększone dawki leków, proporcjonalnie do nadwagi. Wykazano, że u osób z otyłością zaburzony jest metabolizm i wydalanie leków na skutek zmienionej biotransformacji w wątrobie. U osób otyłych częściej są wykazywane zmiany patologiczne w wątrobie pod postacią nacieczenia tłuszczowego, zapalenia czy włóknienia, co zwiększa ryzyko hepatotoksycznego działania leku. Ponadto wykazano, że otyłość ma wpływ na procesy farmakokinetyczne, głównie dystrybucję i eliminację leków z organizmu. Stąd konieczność modyfikacji dawkowania niektórych leków u chorych otyłych [7, 10].

Patomechanizm polekowych uszkodzeń wątroby

Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy uszkodzenia wątroby przez leki, z czego wynika zasadniczy podział polekowych uszkodzeń wątroby, na przewidywalne, wynikające z bezpośrednich reakcji toksycznych czy interakcji lekowych i nieprzewidywalne, będące wynikiem nadwrażliwości na lek czy reakcji o podłożu immunologicznym.

Bezpośrednie toksyczne działanie leku lub częściej jego metabolitu na wątrobę jest stosunkowo łatwe do przewidzenia, zależne od dawki, pojawia się zwykle po krótkim okresie utajenia i charakteryzuje się martwicą komórek wątrobowych. Tego typu bezpośrednio, hepatotoksyczne działanie leku może być oceniane w badaniach doświadczalnych. Klasycznym przykładem takiego mechanizmu uszkodzenia wątroby jest paracetamol (acetaminofen).

W Stanach Zjednoczonych i w Wielkiej Brytanii zatrucie paracetamolem uznano za podstawową przyczynę ostrej niewydolności wątroby. Przed laty zaproponowano, aby metionina była rutynowo dodawana do tabletek paracetamolu, co teoretycznie mogłoby zapobiec czy zmniejszyć hepatotoksyczne działanie leku w przypadku jego przedawkowania [8].

Z kolei w reakcjach nadwrażliwości na lek (idiosynkrazji) nie obserwuje się zależności od stosowanej dawki, okres utajenia poprzedzający wystąpienie reakcji na lek jest zmienny, często długi, a reakcji nie można przewidzieć. Są one częściej powodowane przez leki, a nie ich metabolity. Ważną cechą tych immunoalergicznnych reakcji jest ich znacznie wcześniejsze pojawienie się w przypadku ponownego zastosowania leku. Objawami towarzyszącymi mogą być: gorączka, wysypka, bóle stawów, eozynofilia.

Kryteria rozpoznania

Według tzw. International Consensus Criteria [5], związek przyczynowy między zastosowanym lekiem a reakcją hepatotoksyczną należy uznać wtedy, gdy:

1. Objawy uszkodzenia wątroby wystąpią między 5 a 90 dniem stosowania leku lub pojawią się do 15 dnia po odstawieniu leku lub do 30 dnia po odstawieniu leku w uszkodzeniu cholestacyjnym.
2. Po zaprzestaniu podawania leku dochodzi szybko do obniżania się aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (o co najmniej 50% w ciągu 8 dni). W części przypadków polekowego uszkodzenia wątroby obniżenie o połowę aktywności aminotransferaz nastę-

- puje w ciągu 30 dni, a w uszkodzeniu cholestatycznym do 180 dni od odstawienia leku.
3. Nie stwierdzamy innej przyczyny uszkodzenia wątroby w oparciu o wywiad, badania laboratoryjne, serologiczne i biopsję wątroby.
 4. Po ponownym podaniu danego leku (przypadkowym) wystąpią objawy hepatotoksyczności. Uszkodzenie wątroby należy wiązać ze stosowanym lekiem, jeżeli spełnione są trzy pierwsze kryteria, lub dwa pierwsze w połączeniu z ostatnim.

Nie ma jednoznacznego stanowiska co do konieczności badania histopatologicznego w każdym przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby. Według niektórych autorów biopsję wątroby powinno się wykonywać w przypadku, gdy rozważa się terapię kortykosteroidami, nie ma poprawy klinicznej po odstawieniu leku, etiologia polekowego uszkodzenia wątroby nie jest pewna lub planuje się przeszczep wątroby [6].

Biotransformacja leku w wątrobie

Proces biotransformacji leków oraz innych związków chemicznych w wątrobie przebiega w dwóch zasadniczych fazach.

Faza I – to reakcje utleniania i/lub redukcji, w wyniku których powstają związki bardziej polarne, z lipofilnych przekształcają się w hydrofilne, zostają wprowadzone grupy funkcjonalne, które umożliwiają procesy II fazy. W fazie tej najistotniejszą funkcję pełnią dwa układy enzymatyczne funkcjonujące przy współudziale między innymi cytochromu P-450, tj. system monoooksygenazy zależny od cytochromu P-450 i układ mikrosomalny monoooksygenaz, zawierających ryboflawinę.

Faza II – to reakcje sprzęgania leku lub jego metabolitu utworzonego w fazie pierwszej z kwasem glukuronowym, siarczanami, octanami, aminokwasami, glutationem i innymi. W wyniku tych reakcji powstają między innymi związki rozpuszczalne w wodzie, które mogą być wydalane przez nerki. Procesy II fazy określa się procesami detoksykacji związków chemicznych.

Część metabolitów, nie podlegająca pełnemu procesowi koniugacji, może wiązać się kowalentnie z cząsteczkami komórkowymi i być przyczyną bezpośredniego czy idiosynkrazijnego uszkodzenia wątroby [4, 7, 9, 11, 12].

Należy podkreślić, że wymienione powyżej najważniejsze etapy procesu biotransformacji leku w wątrobie ulegają modyfikacji pod wpływem czynników genetycznych, środowiskowych, interakcji związków chemicznych i innych.

Osoby z wysoką aktywnością izoenzymów cytochromu P-450, która podlega kontroli genetycznej, mogą wytwarzać większe ilości metabolitów, co potencjalnie zwiększa u nich ryzyko uszkodze-

nia wątroby. Genetycznie uwarunkowane są również niedobory izoenzymów cytochromu P-450 czy obniżona aktywność enzymów mikrosomalnych, co uważa się za kolejny czynnik, z wielu czynników patogenetycznych wystąpienia niekorzystnych, zarówno bezpośrednio toksycznych, jak i idiosynkrazyjnych uszkodzeń wątroby [4, 9, 12].

Obraz histopatologiczny

Polekowe uszkodzenie wątroby w obrazie histopatologicznym nie ma cech specyficzności. Obejmuje całe spektrum zmian, od ostrego zapalenia wątroby z martwicą ogniskową i/lub mostową, przez zmiany typowe dla przewlekłego zapalenia wątroby: cholestatycznego uszkodzenia wątroby, zmiany ziarniniakowate, włóknienie, cholestazę wewnątrzwątrobową. Często występuje stłuszczenie wątroby i alkoholopodobne uszkodzenie wątroby.

Pojedynczy lek może wywołać różne zaburzenia ultrastruktury wątroby, a określony rodzaj uszkodzenia wątroby może być spowodowany działaniem różnych leków [12, 13].

Przebieg kliniczny

Większość uszkodzeń polekowych ma przebieg ostry, charakteryzujący się szybką poprawą parametrów biochemicznych wątroby po odstawieniu leku.

W przebiegu ostrym polekowego uszkodzenia wątroby najbardziej charakterystyczna jest wysoka aktywność aminotransferaz w surowicy, która może sięgać 15 000–20 000 U/l.

Rzadko występuje przebieg piorunujący z szybko postępującą niewydolnością wątroby, prowadzącą do zgonu.

Należy pamiętać, że obniżanie się aktywności aminotransferaz w surowicy w ciężkim uszkodzeniu wątroby może oznaczać masywne uszkodzenie komórek wątrobowych, a nie poprawę kliniczną.

Przebieg przewlekły charakteryzuje się zwykle umiarkowanym wzrostem aktywności aminotransferaz, nie przekraczającym 500 U/l, który koreluje z nasileniem uszkodzenia komórek wątroby.

W odróżnieniu od alkoholowego zapalenia wątroby, charakteryzującego się wysoką aktywnością AspAT, w uszkodzeniach polekowych stosunek aktywności AspAT do AlAT zwykle jest mniejszy od 1.

W części przypadków przebieg przewlekły może wykazywać progresję zmian w wątrobie i prowadzić do marskości wątroby.

W oparciu o podwyższenie aktywności w surowicy aminotransferazy alaninowej i fosfatazy

alkalicznej (AP) oraz wzajemnego ich stosunku wyróżnia się trzy grupy polekowych uszkodzeń wątroby [3, 14]:

1. Uszkodzenie komórek wątrobowych – aktywność ALAT przekracza co najmniej dwukrotnie normę, stosunek aktywności ALAT do AP jest większy niż 5.
2. Uszkodzenie cholestatyczne – aktywność ALAT przekracza co najmniej dwukrotnie normę, a stosunek aktywności ALAT do AP jest mniejszy niż 2.
3. Uszkodzenie mieszane – aktywność ALAT oraz AP przekracza co najmniej dwukrotnie normę, a stosunek aktywności ALAT do AP wynosi 2–5.

Uszkodzenie polekowe wątroby może dotyczyć różnych elementów ultrastruktury wątroby, przebiegać z zastojem żółci, stłuszczeniem wątroby, włóknieniem, uszkodzeniem naczyń wątrobowych i innymi zmianami.

Wyróżniamy następujące rodzaje polekowych uszkodzeń wątroby [3, 4, 14–16]:

- I. Uszkodzenia cholestatyczne:
 1. na poziomie hepatocytów:
 - cholestaza niezapalna (czysta, łagodna),
 - cholestatyczne zapalenie wątroby,
 2. cholestaza kanalikowa i przewodowa,
 3. zespoły cholestatyczne z duktopenią,
 4. stwardniające polekowe zapalenie dróg żółciowych.
- II. Uszkodzenia martwiczo-cholestatyczne.
- III. Uszkodzenia komórki wątrobowej:
 - stłuszczenia,
 - martwica komórek wątrobowych.
- IV. Uszkodzenie naczyń wątrobowych:
 - zamknięcie żył wątrobowych,
 - plamica wątrobowa,
 - zakrzepica żyły wątrobowej.

V. Inne rodzaje polekowych uszkodzeń wątroby:

- nowotwory wątroby,
- ziarniniaki wątroby,
- zwłóknienie wątroby,
- przewlekłe czynne zapalenie wątroby.

Podsumowanie

Przedstawiony w pracy krótki zarys problemów związanych z wpływem leków na wątrobę nie wyczerpuje tematu, a tylko zwraca uwagę na złożony problem polekowych uszkodzeń wątroby. Należy pamiętać, że hepatotoksyczność jest potencjalnym działaniem niepożądanym większości powszechnie stosowanych leków. Świadomość tego faktu nie powinna być jednak przeszkodą w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu odpowiedniego leczenia u chorego.

Hepatotoksyczne działanie leku należy brać pod uwagę, zwłaszcza u chorego przyjmującego jednocześnie kilka preparatów farmakologicznych.

Skojarzona terapia różnymi lekami wymaga szczególnie starannego doboru leków, w celu uniknięcia niepożądanych interakcji.

W każdym indywidualnym zastosowaniu leku o potencjalnie toksycznym wpływie na wątrobę należy uwzględniać współczynnik korzyści i ryzyka wynikającego z zastosowanego leczenia.

Pacjenci powinni być wyraźnie informowani o możliwości wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby w przypadku stosowania preparatu o udokumentowanym działaniu hepatotoksycznym.

W profilaktyce polekowych toksycznych uszkodzeń wątroby konieczna jest edukacja zarówno lekarzy, jak i pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Smithson JE, Neuberger JM. Ostra niewydolność wątroby – przegląd zagadnień. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 3: 2–6.
2. Schiødt FV, Atillasoy E i wsp. Etiology and prognosis for 295 patients with acute liver failure in the US. *Gastroenterology* 1997; 122: A 1376.
3. Szeląg A, Merwid-Łąd A i wsp. Patomechanizmy hepatotoksycznego działania leków. *Gastroenterol Pol* 2003; 10: 425–429.
4. Gonciarz Z, Mazur W. *Polekowe uszkodzenia wątroby*. [w:] *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Konturek SJ (red.). Warszawa: PZWL; 2001: 604–607.
5. Benichou C. Criteria on drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–276.
6. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999; 44: 731–735.
7. Boroń-Kaczmarska A. Toksyczne i polekowe uszkodzenie wątroby. *Post Nauk Med* 1996; 9: 98–102.
8. Jones AL, Hayes PC i wsp. Should methionine be added to every paracetamol tablet? *BMJ* 1997; 315: 301–304.
9. Okulski M, Woźniakowska-Gęsicka T. Toksyczne uszkodzenie wątroby. *Pediatr Pol* 1998; 11: 1179–1186.
10. Gawrońska-Szklarz B. Farmakokinetyka leków w otyłości. *Probl Terapii Monitor* 1998; 9: 99–106.
11. Włodek L. Udział glutationu w procesie detoksykacji leków i reaktywnych form tlenu. *Farmacja Pol* 2000; 56: 899–904.
12. Milewski B. *Toksyczne uszkodzenie wątroby*. [w:] *Zarys gastroenterologii i hepatologii*. Dzieniszewski J (red.). Warszawa: PZWL; 1994: 347–353.

13. Hartleb M. Choroby wątroby pochodzenia polekowego. *Hepatoł Pol* 1996; 3: 113–121.
14. McNally PR. *Polekowe choroby wątroby*. [w:] *Tajemnice hepatologii*. McNally PR (red.). Gdańsk: Medical Press; 1991: 94–105.
15. Gładysz A. *Polekowe i toksyczne uszkodzenia wątroby*. [w:] *Leczenie chorób wątroby*. Gładysz A, Juszczyk J (red.). Wrocław: Volumed; 1996: 222–230.
16. Desmet V. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatoł* 1997; 26 (Suppl.): 31–33.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. Ks. J. Poniałowskiego 2
50-326 Wrocław

Żywność modyfikowana genetycznie – za czy przeciw?

Food genetically modified – yes or no?

IWONA PIROGOWICZ, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Z Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Rektor: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Żywność modyfikowana genetycznie (GMO), jak i bardziej ogólnie organizmy modyfikowane genetycznie, ma zarówno wielu przeciwników, jak i zwolenników. Do tego często konfliktowego podziału przyczyniają się informacje medialne, a nie wiedza wynikająca z rzetelnej nauki i obserwacji. Często trudno zorientować się, czy bardziej tu chodzi o negację metody czy samego produktu o nowych cechach. Jednak niezależnie od poparcia czy negacji żywność modyfikowana genetycznie jest faktem współczesnego rolnictwa i ma rozmaite aspekty: gospodarczy, ekonomiczny, biotechnologiczny, farmakologiczny, zdrowotny, społeczny, a nawet etyczny. Współczesne możliwości biotechnologii wprowadzają inżynierię genetyczną do wielu dziedzin życia, stwarzając nadzieję, ale także wzbudzając wiele obaw.

Słowa kluczowe: genetycznie modyfikowane organizmy (GMO), żywy modyfikowany organizm (LMO), żywność modyfikowana genetycznie.

Summary Food genetically modified (GMO), as and more generally organisms genetically modified, have many enemies and many followers. Mediumistic information hereinto contributes often abrasive division, and it isn't as a result of reliable science and observation. Often it is hard to now whether it walks about negation of method more, or the only product about new features. However the aside from of support whether the negation, food modified genetically it is the fact of present of agriculture and has the various aspects: economic, pharmacological, wholesome, social, biotechnological and ethical even. The present possibilities of biotechnology carry engineering genetic into many fields of live, they creating hope, but they misgive also.

Key words: genetically modified organism (GMO), living modified organism (LMO), food genetically modified.

Współczesna biotechnologia związana jest z rozwojem biologii molekularnej, a w szczególności technik rekombinacji i replikacji DNA. Dzięki biotechnologii zsyntetyzowano wiele substancji biologicznie i farmakologicznie czynnych. Są to: antybiotyki, hormony, szczepionki, interleukiny, witaminy, enzymy (Bala J, 2001). Szczególnie przydatne w medycynie praktycznej farmaceutyki wytwarzane metodami biotechnologicznymi przedstawiono w tabeli 1 (Bala J, 2001; Walsh G, 2000).

Organizmy modyfikowane genetycznie, które mają swych zwolenników i przeciwników, są już faktem dokonanym. Korzenie biotechnologii sięgają najstarszych czasów, w których człowiek wykorzystywał zdolności mikroorganizmów do procesu np. fermentacji. Prawdziwy rozwój no-

woczesnej biotechnologii przypada na ostatnie 30–40 lat. Wiąże się on z osiągnięciami biologii molekularnej, a w szczególności inżynierii genetycznej, która pozwoliła na opracowanie mikrobiologicznych metod syntezy insuliny ludzkiej, hormonu wzrostu, interferonu czy przeciwciał monoklonalnych. W 1985 r. skupienie badań na poznaniu układu genów człowieka było bardzo stymulującym bodźcem do ukierunkowania badań, podobnie jak praktyczne wykorzystanie bioproduktów wytwarzanych przez organizmy transgeniczne, szczególnie rośliny modyfikowane genetycznie (Węgleński P, 1996).

Zasadnicze, współczesne kierunki badań biotechnologicznych dotyczą:

– zdrowia (profilaktyki chorób, współczesnej terapii, w tym genowej),

- wyżywienia (zwalczanie głodu, zwiększenia plenności roślin),
- przemysłu (nowe biotechnologie),
- ochrony środowiska,
- energetyki (nowe źródła energii).

Szczegółowe dane dotyczące badań biotechnologicznych przedstawiono z tabeli 2.

Powstanie organizmów transgenicznych ma zarówno wielu zwolenników, jak i stojących w opozycji przeciwników. Konflikt racji jest jednak niejasny i trudno rozstrzygnąć, czy chodzi tu o metodę czy produkt nowej technologii. Opinie społeczne są kształtowane w bardzo dużym stopniu przez środki masowego przekazu. Wpływa na nie także znaczenie rolnictwa i wsi w gospodarce narodowej. Są one bardzo zróżnicowane, od dużego poparcia w USA – prawie 50% opinii pozytywnych, aż do całkowitej negacji i prawnych restrykcji – „zero tolerancji dla GMO” w Nowej Zelandii.

Poszukiwanie nowych cech roślin czy zwierząt jest tak stary, jak uprawa i hodowla w gospodarce człowieka. Zawsze poszukiwano nowych, korzystnych cech, krzyżując osobniki o tych uwarunkowaniach, ale przenoszenie cech z innych gatunków i z całkiem odmiennych geno-

mów jest praktyką ostatnich 30 lat, kiedy to po raz pierwszy w warunkach laboratoryjnych wyrosła w 1983 r. pierwsza transgeniczna roślina – zmodyfikowany tytoń.

Szczególnie rośliny transgeniczne, które bardzo szybko z pracowni naukowców zostały przeniesione do procesów uprawy rolniczej, spowodowały, że zarówno w środowiskach profesjonalistów, jak i konsumenckich zrodziły się wielkie nadzieje oraz obawy.

Argumentacja obu stron związana jest z wykazaniem rzeczywistych zalet, jak i przedstawieniem możliwych zagrożeń.

W naukowych gronach stawiane są pytania:

- czy można w pełni przewidzieć skutki rekombinacji różnych fragmentów DNA?
- czy i jakie są naturalne sposoby przekazywania DNA między organizmami, również ewolucyjnie odległymi?
- jak trwałe są zrekombinowane organizmy w warunkach naturalnych?
- czy można i jakim sposobem i kosztem spowodować, żeby przemysł biotechnologiczny stał się szczelny dla nowo powstałych zrekombinowanych organizmów?

Tabela 1. Substancje biologicznie czynne zsyntetyzowane dzięki osiągnięciom biotechnologii

| Produkt | Wskazania |
|---|---|
| Czynniki krwi Czynnik VIII układu krzepnięcia Czynnik IX układu krzepnięcia Hirudyna Tkankowy aktywator plazminogenu | hemofilia A hemofilia B profilaktyka i leczenie antykoagulacyjne zawał mięśnia sercowego |
| Hormony Insulina Hormon wzrostu Glukagon Tyotropina TSH FSO | cukrzyca niskorosłość u dzieci z niedoboru somatotropiny hipoglikemia rak tarczycy zaburzenia owulacji i niepłodność |
| Czynniki krwiotwórcze EPO GM-CSF PDF | niedokrwistości autologiczny przeszczep szpiku, neutropenia stopa cukrzycowa |
| Interferony i interleukiny IFN- α 2a IFN- α 2b IFN- β 1b IFN- γ 1b IL2 | białaczka włochatokomórkowa przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C stwardnienie rozsiane choroba ziarniniakowa rak nerki |
| Szczepionki Recombivax Comvax Primavax Lymerix | przeciw WZW typu B przeciw <i>H. influenzae</i> b i WZW typu B przeciw WZW typu B, krztuścowi i tężcowi boreliozie |
| Inne Dornaza α β -glukocerebrozydaza | mukowiscydoza choroba Gauchera |

Tabela 2. Cele podejmowanych badań biotechnologii

Ochrona zdrowia

- immunoprewencja (szczepionki)
- bioterapeutyki (naturalne i sztuczne)
- zestawy diagnostyczne
- zdrowa żywność

Zabezpieczenie zasobów żywności

- genetycznie modyfikowane rośliny o wysokiej plenności
- genetycznie modyfikowane rośliny o wysokich walorach odżywczych
- genetycznie modyfikowane rośliny o unikatowych cechach
- genetycznie modyfikowane zwierzęta o unikatowych cechach

Odnawialne źródła produktów dla przemysłu

- biokatalizatory
- biomasa i jej przetwarzanie w surowce chemiczne
- zastępowanie produktów przetwarzania ropy naftowej

Odnawialne źródła surowców energetycznych

- uzyskiwanie „bioetanolu” z produktów fermentacji odpadów technologicznych

Kluczową konsekwencją wprowadzenia organizmów transgenicznych do gospodarki człowieka jest opracowanie metod wykrywania zrekombinowanych organizmów, w szczególności mikroorganizmów w środowisku naturalnym: wodzie, powietrzu lub glebie, gdzie mogą się one znaleźć w wyniku zamierzonego postępowania lub jako „przeciek” laboratoriów lub przemysłu.

Zasadniczą trudnością dyskusji jest fakt, że nie we wszystkich krajach opracowana jest jednoznaczna definicja organizmów transgenicznych. Z punktu widzenia sposobu ich powstawania można powiedzieć, że są one wynikiem trwałego wzbogacenia – przeniesienia obcego genu (genów) pochodzącego z reguły od osobnika innego gatunku. Gen przeniesiony z jednego gatunku do drugiego nosi nazwę transgenu. Wprowadzony transgen zostaje na trwale zintegrowany z genomem biorcy i przekazywany komórkom potomnym. Wymieniono tu dwa najważniejsze etapy powstawania organizmów transgenicznych – pierwszy wprowadzenie genu do genomu biorcy i drugi – uzyskanie możliwości przekazywania nowej cechy pokoleniom potomnym. Znacznie łatwiejsze jest to – jak wspomniano wcześniej – w przeprowadzaniu badań nad roślinami niż nad zwierzętami, które wymagają znacznie bardziej skomplikowanej techniki biotechnologicznej.

Zasadniczymi celami hodowli roślin transgenicznych jest otrzymywanie odmian roślin uprawnych:

1. odpornych na choroby i szkodniki,
2. odpornych na herbicydy,

3. odpornych na czynniki fizyczne (niskie temperatury, suszę),
4. charakteryzujących się wysoką plennością,
5. posiadających wysokie walory odżywcze,
6. mających dużą zawartość białek, tłuszczu lub węglowodanów o pozytywnych parametrach zdrowotnych dla człowieka (wzbogacenie żywności w składniki podnoszące ich wartość odżywczą),
7. posiadających białka o ustalonych właściwościach immunizujących – szczepionki jadalne,
8. wykazujących zdolność usuwania i neutralizacji substancji niepożądanych i szkodliwych,
9. poprawionych cechach funkcjonalnych związanych z procesami przechowywania i przetwarzania.

Istnieją dwa zasadnicze sposoby przenoszenia genów do komórek. Pierwszym jest metoda wektorowa, gdzie np. wektorem przenoszenia genu jest bakteria lub wirus, wykazująca duże zdolności infekcji komórek roślinnych. Do nich należy wirus mozaiki tytoniowej, wirus mozaiki lucerny czy bakteria glebowa – Gram-ujemna z rodzaju *Agrobacterium*, posiadająca naturalną zdolność infekcji w miejscach zranień rośliny, lub Gram-dodatnia bakteria – *Bacillus thuringiensis*. W metodzie bezwektorowej najczęściej wykorzystuje się technikę mikrowstrzeliwania do komórki roślinnej mikronośników wykonanych z metali szlachetnych i opłaszczonych odpowiednimi fragmentami cząsteczek obcego DNA (Drewa G, Ferenc T, 2003).

Na świecie największą powierzchnię upraw roślin transgenicznych mają Stany Zjednoczone, Argentyna, Kanada, Chiny. W tych krajach jest najmniej ocen sceptycznych zarówno dotyczących procesu powstawania, jak i samego bioproduktu nowej technologii.

Najczęściej modyfikowane genetycznie rośliny spożywcze to: soja, kukurydza, rzepak, ziemniaki, ryż, buraki cukrowe, trzcina cukrowa, pszenica, jęczmień, pomidory, sałata, kalafior, papryka, słonecznik. W tabeli 3 wyszczególniono kraje i rodzaj dopuszczonych upraw roślin transgenicznych, a w tabeli 4 areał ziemi z uprawami transgenicznymi w 2003 roku.

W Wielkiej Brytanii tylko 5 odmian GMO jest dostępnych w sprzedaży (McHughen A, 2004). W Polsce prowadzi się doświadczalne uprawy roślin transgenicznych od 1997 r. w wybranych, nadzorowanych przez kuratorów rządowych, ośrodkach badawczych. W sprawie organizmów zmodyfikowanych genetycznie obowiązuje ustawa z dnia 22.06.2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych, która weszła w życie z dniem 26 października 2001 r. (Dz.U. nr 76, poz. 811 z późn. zm.).

W okresie ostatnich 10 lat globalna powierzchnia upraw transgenicznych wzrosła 40-

-krotnie, z 1,7 do 67,7 mln ha. Największa dynamika przyrostu areалу przypada na ostatnie trzy lata – powierzchnia upraw wzrosła z 44,2 do 67,7 mln ha, tj. o ponad 50%. Także wzrosła liczba krajów, które zezwoliły na uprawę i obrót roślinami transgenicznymi z 6 w 1993 r. do 18 w 2003 r. Struktura obsiewów transgenicznych to 70% upraw w wysoko rozwiniętych krajach (USA – 63% i Kanada – 6%), ale także kraje rozwijające się sukcesywnie zwiększają powierzchnię upraw transgenicznych (Argentyna – 21%, Brazylia – 4%, Chiny – 4%). W Europie największą powierzchnię upraw GMO ma Rumunia, przed Niemcami i Hiszpanią.

Wśród skomercjalizowanych upraw transgenicznych dominują rośliny odporne na działanie herbicydów. Najszerzej jest uprawiana soja zajmująca 61% areалу polowych upraw transgenicznych oraz 55% całkowitej powierzchni upraw tego gatunku. W drugiej kolejności jest to uprawa genetycznie zmodyfikowanej kukurydzy (odpowiednio – 23% areálu i 11% upraw tego gatunku). O ważkości tego problemu świadczy fakt, że ostatnia Konferencja Towarzystwa Fitosanitarne go w Warszawie (24.02.2004 r.) była poświęcona żywności zmodyfikowanej genetycznie „Czy chcemy żyć z GMO?” i to właśnie z tej Konferencji zostały przytoczone powyższe dane liczbowe.

Zróżnicowane opinie o organizmach transge-

Tabela 4. Udział upraw transgenicznych w poszczególnych krajach

| Kraj | Odsetek upraw transgenicznych (%) |
|-----------|-----------------------------------|
| USA | 63 |
| Argentyna | 21 |
| Kanada | 6 |
| Chiny | 4 |
| Brazylia | 4 |

nicznych muszą dalej być modyfikowane przez zdroworoządkowe przesłanki, ale muszą już w chwili obecnej brać pod uwagę odnotowane niepowodzenia, jak i pozytywne aspekty nowych osiągnięć biotechnologii.

Do znanych i udowodnionych obserwacjami niepowodzeń należy rozprzestrzenianie się odpornego na glikofosat (zawarty w herbicydzie Roundup) przymiotnika kanadyjskiego, który po raz pierwszy został stwierdzony w 2002 r. we wschodnich obszarach stanu Indiana. Roślina ta także wykazuje cechy odporności na ALS i tiazyny. Rozprzestrzenianie tych cech wiąże się z niekontrolowanym krzyżowaniem genetycznego materiału roślin transgenicznych z naturalnym genomem chwastów. Istnieją domniemania o szkodliwości roślin transgenicznych dotyczące alergizacji nowymi antygenami czy wystąpienia reakcji anafilaktycznej, ale są one nie do końca potwierdzone i bardziej stymulują chaos informacji niż służą rzeczywistej wiedzy.

Dotychczasowe badania wykazały istnienie niepodważalnych pozytywów GMO. Jest to np. wysoka skuteczność szczepionek rekombinowanych wytwarzanych przez rośliny (drożdże), które są zarówno skuteczne, jak i bezpieczne. Najnowsze badania potwierdziły także możliwość immunizacji drogą pokarmową z wykorzystaniem szczepionek wytwarzanych w komórkach roślin jadalnych. Są to transgeniczne ziemniaki czy sałata.

Pierwsze prace doświadczalne na zwierzętach i podjęte w 1998 r. próby kliniczne na ludziach-ochotnikach dotyczyły testowania zawartej w transgenicznych ziemniakach doustnej szczepionki jadalnej przeciwko toksynom bakterii *Escherichia coli*, którym naturalnym miejscem zakażenia jest właśnie przewód pokarmowy. Podobne, wstępne prace trwają na szczepionce przeciwko WZWB w sałacie. Istnieją doniesienia o możliwości wykorzystania genów ureazy zawartej w *Helicobacter pylori* w transgenicznych ziemniakach do immunizacji wobec tej patologicznej bakterii, która dzięki swym cechom kwasoodporności i obecności ureazy ma udowodniony udział w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Te badania przeprowadzono także w Polsce (Brodzik R, Graganidze D, 2000; Brodzik R, Koproński H, 2000).

Tabela 3. Uprawy roślin transgenicznych w wybranych krajach

| Kraj | Liczba pozwoleń | Rodzaj roślin |
|-----------------|-----------------|---|
| USA | 44 | 12 odmian kukurydzy 7 odmian rzepaku Canola 6 odmian pomidorów 5 odmian bawełny 4 odmiany ziemniaków 3 odmiany soi 2 odmiany buraków cukrowych 2 odmiany dyni squash 1 odmiana rzodkiewki 1 odmiana papai 1 odmiana lnu włóknistego |
| Kanada | 42 | 15 odmian kukurydzy 11 odmian rzepaku Canola 5 odmian bawełny 4 odmiany ziemniaków 3 odmiany pomidorów 2 odmiany dyni squash 1 odmiana lnu 1 odmiana soi |
| Wielka Brytania | 19 | 5 odmian rzepaku Canola 3 odmiany pomidorów 1 odmiana kukurydzy 1 odmiana soi |

Procedury otrzymywania transgenicznych zwierząt są zróżnicowane i zależą od gatunku zwierzęcia. W odniesieniu do ssaków istnieją trzy podstawowe metody transgenizacji:

- mikroiniekcja do przedjądrzy zygoty,
- wprowadzenie DNA do pierwotnych komórek zarodkowych,
- transplantacja jąder komórek somatycznych.

Otrzymane zwierzęta transgeniczne mogą mieć nie tylko walory użytkowe, wykorzystywane w gospodarce człowieka, ale także w medycynie – szczególnie w transplantologii. Niestety tu zagrożeniem znacznie bardziej realnym, niż niekontrolowany „wyciek” genów, jest złamanie bariery gatunku przez niechorobotwórcze wirusy, np. dla świń, które są bardzo dobrymi immunologicznie dawcami dla człowieka, i wytworzenie chorobotwórczych cech wobec ludzi.

Myszy transgeniczne są bardzo dobrym modelem w badaniu etiologii chorób człowieka o podłożu genetycznym, w tym chorób nowotworowych.

W ciągu ostatnich 50 lat stworzono na drodze transgenicznej i mutacji 1400 odmian różnych gatunków, szczególnie roślin. Nie dziwi więc zainteresowanie tym problemem nie tylko naukowców, ale także i konsumentów, lekarzy i hodowców, którzy podzieleni są na zwolenników i sceptyków różnymi argumentami uzasadniającymi swoje stanowiska.

Przeciwnicy GMO twierdzą, że:

- za krótko jemy żywność transgeniczną, by uznawać ją za nieszkodliwą,
- wiążą jej spożywanie z alergizacją na nowe układy białkowe,
- obawiają się „ucieczki” zmienionych genów na drodze naturalnych krzyżówek, jak i przecieków laboratoryjnych, co może doprowadzić do „genetycznego zanieczyszczenia środowiska”,
- uprawy roślin genetycznie zmodyfikowanych mogą naruszać równowagę biologiczną przez większą ekspansywność wynikającą np. z dużej odporności na szkodliwe czynniki uprawy. Zwolennicy GMO przeciwstawiają argumenty:
 - żywność transgeniczna jest bezpieczniejsza od tradycyjnej, bo wnikliwie badana,

- wykazuje przez swoje cechy pozytywny wpływ na zdrowie, np. jadalne szczepionki, obniżona zawartość cukru, obecność właściwych tłuszczów,
- rośliny transgeniczne dają większe plony, rośliny dojrzewają jednocześnie,
- ich uprawa jest znacznie korzystniejsza dla środowiska, bo potrzebują minimalnej ochrony chemicznej.

Jak zwykle prawdopodobnie prawda leży pośrodku obu stanowisk, co ilustruje fakt, że tzw. ekologiczne gospodarstwa chętnie uprawiają GMO odporne na szkodniki i choroby, uzasadniając to mniejszym użyciem chemicznych środków ochrony roślin, chociaż same z punktu widzenia ekosystemu obawiać się powinny nieznanymi gatunków wprowadzanych do uprawy (Walsh J, 1996).

Szacuje się, że około 60% produktów na rynku Unii Europejskiej zawiera składniki pochodzące z roślin genetycznie modyfikowanych. Częstość występowania w produktach rolno-spożywczych składników genetycznie modyfikowanych przedstawiono w tabeli 5.

Biotechnologia żywności, obejmująca: pasteryzację, tyndalizację, radiację, liofilizację, mrożenie, stosowanie sztucznych dodatków (E), stosowanie konserwantów, stosowanie technologii UTH, wprowadziła także do gospodarki człowieka rośliny transgeniczne, wobec których ambiwalencja ocen i to zarówno w aspekcie gospodarki, jak i zdrowia człowieka wymaga jeszcze weryfikacji, którą przyniosą – mam nadzieję – rzetelne obserwacje, niestety wymagające czasu.

Tabela 5. Częstość występowania składników genetycznie modyfikowanych w produktach rolno-spożywczych w 2002 r.

| Kraj | Odsetek produktów z cechami GMO (%) |
|------------|-------------------------------------|
| Irlandia | 16,0 |
| Polska | 12,4 |
| Czechy | 12,0 |
| Szwecja | 10,4 |
| Szwajcaria | 3,6 |

Piśmiennictwo

1. Bala J. *Biologia molekularna w medycynie – elementy genetyki klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2001.
2. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 831.
3. Węgleński P. *Genetyka molekularna*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1996.
4. Drewa G, Ferenc T. *Podstawy genetyki*. Wyd. II popr. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2003.
5. McHughen A. *Żywność modyfikowana genetycznie*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowo-Techniczne; 2004.
6. Brodzik R, Gaganidze D, Hennie J, Muszyńska G, Koprowski H, Sirko A. Transgenic plants as a potential source of oral vaccine against *Helicobacter pylori*. *Food Biotechnol* 2000.

7. Brodzik R, Koprowski H, Yusibov V, Sirko A. Production of urease from *Helicobacter pylori* in transgenic Tobacco Plants. *Cell Mol Biol Lett* 2000.
8. Walsh J. *True odds: how risk affects your everyday life*. Santa Monica: CA, Merrit; 1996.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Syrokomli 1

51-141 Wrocław

Zadania medycyny rodzinnej w świetle celów Narodowego Programu Zdrowia

The role of family medicine in the realization of National Health Programme

PIOTR TYSZKO

Z Zakładu Opieki Zdrowotnej Instytutu Medycyny Społecznej Akademii Medycznej w Warszawie
Dyrektor: dr n. med. Piotr Tyszko

Streszczenie W pracy przedstawiono cele Narodowego Programu Zdrowia, realizowanego w Polsce od roku 1990. Przeanalizowano cele i zadania Programu pod kątem roli medycyny rodzinnej w ich realizacji. Omówiono podstawowe wskaźniki realizacji w roku 2002.

Słowa kluczowe: medycyna rodzinna, narodowe programy zdrowia.

Summary Presented in the article National Health Programme (NHP) has been realized in Poland since 1990. The role of family medicine has been estimated to have had any influence on the realization of the NHP aims. Basic evaluative indicators for 2002y have been discussed.

Key words: family medicine, national health programs.

Wprowadzenie

Narodowy Program Zdrowia (NPZ) jest w Polsce realizowany od roku 1990. Nawiązuje do opracowanej w latach 80. dwudziestego wieku strategii „Zdrowie dla Wszystkich w Roku 2000”. Obecnie jest realizowana trzecia wersja Narodowego Programu Zdrowia, będąca efektem uwzględnienia doświadczeń z realizacji poprzednich wersji z lat 1990 i 1993. Podstawowym założeniem NPZ jest uznanie roli czterech zasadniczych czynników oddziałujących na zdrowie:

1. stylu życia, którego znaczenie dla zdrowia szacuje się na 50–60%, a którego zmiana jest w zasięgu możliwości każdego człowieka,
2. środowiska fizycznego oraz społecznego życia i pracy – około 20%,
3. opieki zdrowotnej, która może rozwiązać 10–15% problemów zdrowotnych społeczeństwa,
4. czynników genetycznych (ok. 20%), o bardzo małej podatności na oddziaływanie zdrowotne.

Uznanie powyższego założenia pozwoliło określić kierunki działań dla osiągnięcia celu strategicznego NPZ, tj. poprawy zdrowia i związanej z nim jakości życia. Cel ten może być osiągnięty przez:

- stworzenie warunków oraz kształtowanie motywacji, wiedzy i umiejętności zdrowego stylu życia, a także podejmowania działań na rzecz zdrowia własnego i innych,
- kształtowanie sprzyjającego zdrowia środowiska życia, pracy i nauki,
- zmniejszenia różnic w zdrowiu i dostępie do świadczeń zdrowotnych.

W pracach nad Programem uznano, że w warunkach Polski osiągnięcie celu strategicznego wymaga realizacji 18 bardziej szczegółowych celów, określonych jako cele operacyjne. Każdy z celów operacyjnych został rozpisany na zadania, adresowane do różnych podmiotów życia społecznego: administracji państwowej i samorządowej, organizacji społecznych, placówek naukowych, co na najniższym poziomie oznacza zaangażowanie m.in. szkół, szpitali, przychodni, praktyk lekarskich. W przedstawianym opracowaniu przeanalizowano, w jakim stopniu cele Narodowego Programu Zdrowia są adresowane do medycyny rodzinnej¹. Przedstawiono także podstawowe fakty z prowa-

¹ W czasie opracowywania Narodowego Programu Zdrowia w systemie opieki zdrowotnej w Polsce nie funkcjonowała medycyna rodzinna, dlatego zada-

dzionego systematycznie monitoringu efektów realizacji NPZ. W pracy wykorzystano, bez szczegółowych referencji, dwa dokumenty: tekst *Narodowego Programu Zdrowia 1996–2005* [1] oraz opracowanie: *Monitoring oczekiwanych efektów realizacji Narodowego Programu Zdrowia* [2], a także, w niewielkim stopniu, oceny własne.

W analizie przytoczono kolejno:

- zapisy celów operacyjnych NPZ, z zadaniami adresowanymi do podstawowej opieki zdrowotnej,
- wybrane wnioski z monitoringu efektów realizacji NPZ.

Zadania medycyny rodzinnej (POZ) w celach operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia i efekty ich realizacji²

Cel operacyjny 1: Zwiększenie aktywności fizycznej ludności – *brak odniesień do POZ – medycyny rodzinnej.*

Cel operacyjny 2: Poprawa sposobu żywienia ludności i jakości zdrowotnej żywności.

Zadania³:

4. Kontynuować realizację programu upowszechnienia karmienia piersią niemowląt.
7. Zorganizować w systemie publicznej opieki zdrowotnej poradnictwo żywieniowe dla osób zdrowych oraz w stanach chorobowych.
8. Upowszechnić podawanie kwasu foliowego kobietom w wieku rozrodczym w celu zapobiegania wadom wrodzonym cewy nerwowej u noworodków.

Efekty 2002:

1. Udział energii z tłuszczu w łącznej zawartości energii w przeciętnej dziennej diecie mieszkańca Polski w 2001 r. wynosił 36,5%, był zatem znacznie wyższy od przyjętego dla 2005 r. celu NPZ, który w związku z tym może być trudny do osiągnięcia.
2. W 2001 r. kontynuowane były korzystne zmiany w strukturze zawartości tłuszczu w diecie, w tym tłuszczu zwierzęcego, którego udział obniżył się do 60% (przy 65% w 1995 r.). Jednocześnie poprawił się stosunek wielonienasyconych kwasów tłuszczo-

nia były adresowane do podstawowej opieki zdrowotnej; obecnie zadania POZ, przynajmniej nominalnie, są realizowane w formie medycyny rodzinnej.

² Jest oczywiste, że efekty realizacji zadań są uzyskane z udziałem medycyny rodzinnej, jako jednego z elementów działań systemowych nakierowanych na realizację celu operacyjnego.

³ Numery zadań, jak w Narodowym Programie Zdrowia.

wych do nasyconych z 0,41 w 1995 r. do 0,45 w 2001 r.

3. W latach 1995–2001 nastąpił wzrost spożycia mięsa chudego (głównie drobiowego), o 2/3, co jest korzystną tendencją zakładaną w celach NPZ. Nie nastąpił jednak zakładany wzrost spożycia ryb i ich przetworów.
4. Niekorzystnym zjawiskiem jest dalszy spadek łącznego spożycia mleka i jego przetworów (o 4% w porównaniu z 2000 r. i o 6% w stosunku do 1995 r.).
5. Korzystne w 2001 r. było zmniejszenie kupowanej soli kuchennej o 7% w porównaniu z 1995 r. (obecnie 9,21 g na osobę dziennie).
6. W 2001 r. spożycie owoców było wyższe o 40% w porównaniu z 1995 r. i wzrost ten dotyczył wszystkich grup społecznych.

Cel operacyjny 3: Zmniejszenie rozpowszechnienia palenia tytoniu.

Zadania:

2. Ograniczyć palenie papierosów wśród nauczycieli oraz personelu służby zdrowia, a przy zatrudnieniu nowych pracowników preferować osoby niepalące.

Efekty 2002:

1. W latach 1990–2002 zaobserwowano bardzo wyraźny i stały wzrost odsetka mężczyzn nigdy niepalących tytoniu: z 26% w 1990 r. do 41% w 2002 r. Choć przy tej tendencji przewidywany w założeniach NPZ poziom nigdy niepalących mężczyzn w Polsce w 2005 r. byłby niższy od zakładanego, to pozytywnym zjawiskiem jest stały i obserwowany już od połowy lat 70. (18% w 1974 r.) wzrost odsetka nigdy niepalących mężczyzn.
2. Analiza palenia tytoniu wśród kobiet w wieku prokreacyjnym (20–39 lat) pokazała, że w latach 90. istotnie zmniejszyła się częstość codziennego palenia tytoniu w tej populacji kobiet; wśród ogółu kobiet w tym wieku z 34% w latach 1990–1993 do 27% w latach 2000–2001.
3. Brak monitoringu zadania 2.

Cel operacyjny 4: Zmniejszenie i zmiana struktury spożycia alkoholu oraz zmniejszenie szkód zdrowotnych spowodowanych alkoholem – *brak odniesień do POZ – medycyny rodzinnej.*

Cel operacyjny 5: Ograniczenie używania substancji psychoaktywnych i związanych z tym szkód zdrowotnych.

Zadania:

5. Szkolić personel medyczny, pedagogiczny, policyjny, penitencjarny itp. w zakresie wczesnego rozpoznawania problemów spowodowanych przyjmowaniem substancji psychoaktywnych, umiejętności postępowania z osobami, u których te problemy występują oraz w zakresie udzielania wszechstronnej pomocy osobom uzależnionym.

6. Kształcić lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zasad bezpiecznego stosowania leków o właściwościach uzależniających.

Efekty 2002:

Brak monitoringu zadań 5 i 6.

Ocena własna: zadania są uwzględnione w programach szkolenia specjalizacyjnego.

Cel operacyjny 6: Zwiększenie skuteczności edukacji zdrowotnej społeczeństwa oraz działań w zakresie promocji zdrowia.

Zadania:

4. Wdrożyć system kształcenia przeddyplomowego i podyplomowego kadr służby zdrowia oraz innych grup zawodowych w zakresie promocji zdrowia (dziennikarze, pracownicy samorządów lokalnych, nauczyciele, politycy, działacze organizacji pozarządowych).

Efekty 2002:

Brak monitoringu zadania 4.

Ocena własna: kształcenie kadr służby zdrowia w zakresie promocji zdrowia jest realizowane w szkoleniu przed- i podyplomowym.

Cel operacyjny 7: Promocja zdrowia psychicznego oraz zapobieganie występowaniu zaburzeń psychicznych.

Zadania:

3. Kształcić osoby zajmujące się: wychowaniem, opieką, nauczaniem, resocjalizacją, leczeniem, zarządzaniem i organizacją pracy oraz wypoczynku w zakresie ochrony i promocji zdrowia psychicznego.

Efekty 2002:

Brak monitoringu zadania 4.

Ocena własna: cel jest realizowany w kształceniu przed- i podyplomowym lekarzy rodzinnych.

Cel operacyjny 8: Zmniejszenie narażenia ludności na czynniki szkodliwe w środowisku życia, pracy i nauki oraz ich skutków zdrowotnych – *brak odniesień do POZ – medycyny rodzinnej.*

Cel operacyjny 9: Poprawa stanu sanitarnego kraju.

Zadania:

5. Doprowadzić zakłady opieki zdrowotnej oraz placówki oświatowo-wychowawcze do należytego stanu sanitarnego, co stworzy wzorce rozwiązań dla innych obiektów użyteczności publicznej.

Efekty 2002:

1. Stan sanitarny zakładów ambulatoryjnej opieki zdrowotnej, w tym gabinetów prywatnych, znacznie się poprawił z 13% o złym stanie sanitarnym w 1998 r. do poniżej 4% w 2001 r.

2. Stale niezadowolający jest stan sanitarny szpitali, przy czym odsetek obiektów o złym stanie sanitarnym wzrósł w stosunku do lat poprzednich, osiągając w 2001 r. 15%.

Cel operacyjny 10: Zmniejszenie liczby skutków wypadków, szczególnie drogowych – *brak odniesień do POZ – medycyny rodzinnej.*

Cel operacyjny 11: Zwiększenie sprawności i skuteczności pomocy doraźnej w nagłym zagrożeniu życia – *brak odniesień do POZ – medycyny rodzinnej.*

Cel operacyjny 12: Zwiększenie dostępności do podstawowej opieki zdrowotnej i usprawnienie tej opieki.

Zadania:

1. Upowszechnić instytucję lekarza rodzinnego.
2. Uzupełnić sieć placówek podstawowej opieki zdrowotnej i określonym standardzie wyposażenia.
3. Spowodować przyjęcie placówek opieki podstawowej przez samorządy terytorialne.
4. Upowszechnić kontraktowanie świadczeń zdrowotnych.
5. Wyszkolić około 2500 lekarzy w systemie rezydenturkim oraz około 1200 w trybie „krótkiej ścieżki” w zakresie medycyny rodzinnej.
6. Doszkalać pielęgniarki i położne na potrzeby podstawowej opieki zdrowotnej.
7. Zmienić system finansowania POZ z zaopatrzeniowego na ubezpieczeniowy.

Efekty 2002:

1. Dotychczas zrealizowano dwa, uzupełniające się wzajemnie, badania reprezentacyjne dostępności podstawowej opieki zdrowotnej: badanie lekarzy zakładów podstawowej opieki zdrowotnej – dawców świadczeń oraz badania mieszkańców – biorców świadczeń w rejonach działania zakładów, w których pracują ci lekarze.
2. Prowadzono prace dotyczące możliwości budowy elementów systemu informatycznego podstawowej opieki zdrowotnej, umożliwiającego sprawniejsze gromadzenie i przesyłanie informacji zdrowotnych bez potrzeby angażowania w to pacjenta.
3. Zarówno w 2002 r., jak i w 2003 r. przygotowano nowe wzory Kart Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej w Mieście i wzory Kart Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej na Wsi. Otrzymane z województw dane zostały zweryfikowane i naniesione do bazy danych.
4. W celu oceny jakości pracy zakładu podstawowej opieki zdrowotnej opracowano otwarty system 61 mierników. W pracach wykorzystano również standardy akredytacyjne dla podstawowej opieki zdrowotnej i lekarzy rodzinnych, które, podobnie jak elementy ocen jakości POZ, stanowią podstawę do konstrukcji mierników porównawczych.

Cel operacyjny 13: Zapobieganie występowaniu oraz skutkom wcześniactwa i małej urodzeniowej masy ciała.

Zadania:

1. Usprawnić diagnostykę i leczenie zakażeń układu moczowo-płciowego u kobiet ciężarnych.
2. Zredukować rozpowszechnienie palenia tyto-

niu wśród kobiet ciężarnych (do poziomu poniżej 10%).

5. Upowszechnić opiekę przedciążową oraz usprawnić diagnostykę i czynną opiekę nad ciężarną w przypadkach zagrożenia wcześniactwem.

Efekty 2002:

1. Umieralność niemowląt w 2001 r. wynosiła 7,7 zgonów na 1000 urodzeń żywych, a w 2002 r. – 7,5, co wskazuje na spadek tempa poprawy sytuacji w porównaniu z obserwowanym w latach 90., jednak cel założony na rok 2005 wydaje się do osiągnięcia, jeśli nie zajdą żadne okoliczności nie sprzyjające.
2. Współczynnik umieralności okołoporodowej wynosił w 2001 r. 9,4, co rokuje osiągnięcie przewidzianej na rok 2005 wartości współczynnika – 7.
3. Osiągnięcie w 2005 r. 5% niemowląt o niskiej masie urodzeniowej jest problematyczne (obecnie 5,9) bez działań zapobiegawczych nakierowanych na średnie i niższe grupy społeczne.
4. Obserwuje się niepokojące zjawisko stagnacji lub pogarszania monitorowanych wskaźników w niektórych województwach.

Cel operacyjny 14: Usprawnienie wczesnej diagnostyki i czynnej opieki nad osobami z ryzykiem rozwoju niedokrwiennej choroby serca.

Zadania:

1. Zwiększyć wykrywalność w podstawowej opiece zdrowotnej nadciśnienia tętniczego. Częstość nowo wykrytych przypadków nadciśnienia powinna rosnać w tempie przynajmniej 2% rocznie.
2. Rozszerzyć leczenie nefarmakologiczne i wczesne leczenie nadciśnienia w warunkach ambulatoryjnych.
3. Wprowadzenie szerszej oceny poziomu ciał tłuszczowych we krwi oraz – w przypadku jego podwyższenia – podejmować odpowiednie leczenie dietetyczne lub farmakologiczne.
4. Rozszerzyć podstawowe metody analityczne w laboratoriach rejonowych o sposoby określania ciał tłuszczowych.

Efekty 2002:

1. Znajomość własnego ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków spadła z 71% w 1994 r. do 65% w 1997 r. i 59% w 2002.
2. Wyniki badań ogólnopolskich wykazały, że lekarze w niedostatecznym stopniu zalecali pacjentom z nadciśnieniem tętniczym przerwanie palenia (61%), ograniczenie spożycia alkoholu (39%), zwiększenie aktywności ruchowej (41%) przy równoczesnym zaleceniu leczenia farmakologicznego.
3. Populacja osób z nadciśnieniem we wszystkich prawie grupach wiekowych charakteryzuje się trzykrotnie częściej występowaniem

niem otyłości (wg BMI) niż osoby z ciśnieniem w normie.

4. W dwóch badaniach regionalnych przeprowadzonych w ostatnich latach stwierdzono, że częstość hipercholesterolemii (< 200 mg%) w populacji dorosłych wynosiła 60–87%.
5. W roku 2000 osiągnięto zakładane na 2005 r. 15% zmniejszenie umieralności z powodu chorób układu krążenia, w porównaniu z rokiem 1995.
6. W 2000 r. około 2815 tys. osób, tzn. 729 na 10 tys. ludności, leczono z powodu chorób układu krążenia w lecznictwie ambulatoryjnym i było to o 17% więcej niż rok wcześniej.

Cel operacyjny 15: Usprawnienie wczesnej diagnostyki i zwiększenie efektywności leczenia nowotworów złośliwych szyjki macicy i sutka.

Zadania:

1. Zwiększyć świadomość potrzeby i upowszechnić umiejętność wykonywania badań umożliwiających wczesne wykrycie raka sutka prowadzących do jego wystąpienia.
2. Spowodować wzrost udziału rozpoznania przedinwazyjnego raka sutka o 2% rocznie.
3. Zwiększyć częstość badań cytologicznych wymazów z szyjki macicy u kobiet do 60 roku życia. Roczny przyrost częstości wymazów powinien wynieść co najmniej 2%.
4. Upowszechnić badania cytologiczne u kobiet w wieku 18–60.

Efekty 2002:

1. Zgony na raka piersi stanowią 14% wszystkich zgonów wśród kobiet w Polsce. Trendy zachorowalności i umieralności są wzrastające.
2. W wyniku intensywnych działań oświatowo-zdrowotnych zwiększył się odsetek kobiet wykonujących samokontrolę piersi z 24% w 1998 r. do 28% w 2001 r. Zwiększyła się również świadomość kobiet, dotycząca potrzeby wykonywania mammografii, z 31% w 1998 r. do 52% w 2001 r.
3. W wyniku intensyfikacji badań mammograficznych w Polsce, z około 100 tys. w 1998 r. do 500 tys. w 2001 r., nastąpił wzrost odsetka wczesnych stopni zaawansowania raka piersi, w tym raka przedinwazyjnego.
4. Zgony na raka szyjki macicy stanowią 6% zgonów wśród kobiet w Polsce. Od lat utrzymuje się obniżanie zachorowalności, przy niemal stabilnej umieralności.
5. Odsetek kobiet badanych cytologicznie w celu wczesnego wykrycia raka szyjki macicy jest niski.

Cel operacyjny 16: Stworzenie warunków umożliwiających osobom niepełnosprawnym włączenie się lub całkowity powrót do czynnego życia – *brak odniesień do POZ – medycyny rodzinnej.*

Cel operacyjny 17: Zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym.

Zadania:

2. Rozszerzyć szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B na wszystkie grupy ryzyka zakażenia.
3. Zwiększyć skuteczność wykrywania i leczenia chorych na gruźlicę do poziomu 90% w skali masowej – przez ścisłą współpracę z podstawową opieką zdrowotną w zakresie wykrywania i leczenia chorych (szkolenie lekarzy rodzinnych i pediatrów).

Zwiększyć skuteczność szczepień przeciwgruźliczych przez:

- należyte przygotowanie pielęgniarek wykonujących szczepienia oraz nadzór nad wykonywaniem testów tuberkulinowych;
- zapewnienie należytej jakości sprzętu do szczepień.

Efekty 2002:

1. Sytuację epidemiologiczną chorób zakaźnych i pasożytniczych w Polsce ogólnie ocenia się jako korzystną. Rejestrowana zapadalność na nie wykazuje w ostatnich dekadach względnie stałą tendencję spadkową. Szczególnie dobrze kształtuje się sytuacja epidemiologiczna w zakresie chorób, przeciw którym prowadzone są obowiązkowe szczepienia, a wykonawstwo szczepień w Polsce uznaje się jako jedno z lepszych w Europie.
2. W odniesieniu do zapadalności na gruźlicę i wirusowe zapalenie wątroby typu B zmniejszenie zapadalności zakładane na 2005 r. zostało już osiągnięte.
3. 21 czerwca 2001 r. Polska oraz cały region europejski WHO zostały uznane za wolny od polio, co zostało osiągnięte dzięki dobrze prowadzonym szczepieniom ochronnym i nadzorowi epidemiologicznemu.
4. Korzystne ogólnopolskie wskaźniki epidemiologiczne kontrastują z dużym zróżnicowaniem międzywojewódzkim, co stanowi wyzwanie do dalszych działań.

Cel operacyjny 18: Intensyfikacja profilaktyki próchnicy zębów i chorób przyzębia u dzieci, młodzieży oraz kobiet ciężarnych.

Zadania:

1. Wprowadzić lub zintensyfikować edukację zdrowotną w zakresie zdrowia jamy ustnej wśród:
 - kobiet ciężarnych w ramach opieki przedporodowej, w szkołach rodzenia i na oddziałach położniczych,
 - rodziców dzieci do lat 7 w poradniach dla dzieci, żłobkach, przedszkolach,
 - młodzieży w szkołach.

Efekty 2002:

1. Stwierdzona zachorowalność na próchnicę zębów dzieci w wieku lat 7 obniżyła się w stosunku do 1995 r. o 10,9%. Odsetek dzieci w wieku lat 7 bez próchnicy osiąga obecnie

w kraju 9,1%. Zachorowalność na próchnicę dzieci w wieku lat 12 również się obniżyła. Odsetek dzieci bez próchnicy w wieku lat 12 wynosi obecnie 12,9%, podczas gdy w 1995 r. wynosił 9,5%. Obserwowane obniżenie zachorowalności na próchnicę w tej grupie wiekowej jest wyższe od zakładanego w celu 18 NPZ.

2. Odsetek dzieci 7-letnich ze zdrowym przyzęciem wzrósł z 57,4% w 1995 r. do 72,2% w 2003 r., a w wieku 12 lat z 24,7% w 1995 r. do 61,8% w 2003 r. Odsetki dzieci ze zdrowym przyzęciem są w obu grupach wiekowych wyższe od zakładanych w 18 celu NPZ.
3. W województwach realizujących programy profilaktyki stomatologicznej odsetek dzieci 7-letnich objętych profilaktyką fluorkową egzogenną wynosił 16,6%, dzieci 12-letnich – 20,2%. Odsetek dzieci w wieku lat 7 z uszczelnionym co najmniej 1 zębem stałym wynosił w kraju 21,9% i był istotnie wyższy w miastach niż na wsi. Wśród dzieci 12-letnich zęby uszczelnione miało 26,1% badanych.
4. Odsetek dzieci szczotkujących regularnie zęby dwa i więcej razy dziennie jest nadal alarmująco niski i przekracza zaledwie 65%.
5. W 2003 r. zarysowały się pewne niekorzystne zjawiska: wartość średnia wskaźnika nasilenia próchnicy wzrosła o 0,1 w stosunku do wartości obserwowanej w 2002 r. Wzrostowi uległ również wskaźnik znaczącej próchnicy SiC opisujący nasilenie choroby w 1/3 populacji o najcięższym jej przebiegu (z 7,02 do 7,26).

Uwagi końcowe

Jak widać z przedstawionego zestawienia, do medycyny rodzinnej są wyraźnie adresowane zadania w szeregu celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia. Realizacja tych zadań oznacza, tym samym, udział w realizacji jednej z nielicznych, tak precyzyjnie sformułowanych i pozbawionych kontrowersji, koncepcji działania państwa. Realizacja części zadań przez medycynę rodzinną jest, w jakimś stopniu, „wymuszana” przez istniejące przepisy, standardy czy procedury, co jest szczególnie widoczne, np. w przypadku chorób zakaźnych. W przypadku szeregu innych zadań, włączenie się lekarzy rodzinnych w ich realizację jest uwarunkowane dwoma podstawowymi czynnikami. Pierwszym z nich jest znajomość struktury celów i zadań Narodowego Programu Zdrowia, szczególnie tych, których realizacja jest adresowana do szeroko rozumianej medycyny rodzinnej. Drugim warunkiem jest motywacja do realizacji tych zadań. Część zadań bywa inkorporowana w różnych programach profilaktyki i promocji zdrowia, fi-

nansowanych m.in. z budżetu państwa lub funduszy ubezpieczeniowych. Mało realne wydaje się jednak objęcie finansowanymi programami wszystkich, zalecanych przez Narodowy Pro-

gram Zdrowia działań. W tym przypadku należy budować wśród lekarzy poczucie misji związanej z ich zawodem, misji ujmowanej z perspektywy zdrowia publicznego.

Piśmiennictwo

1. *Narodowy Program Zdrowia 1996–2005*. Warszawa, MZiOS, 1996.
2. *Monitoring oczekiwanych efektów realizacji Narodowego Programu Zdrowia*. Praca zbiorowa pod red. Goryńskiego P, Wojtyniaka B, Kuszewskiego K (red.). Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2004.

Adres Autora:
Zakład Opieki Zdrowotnej
Instytut Medycyny Społecznej AM
ul. Oczki 3
02-007 Warszawa

Ocena jakości w podstawowej opiece zdrowotnej

Estimation of quality in primary health care

DONATA KURPAS, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Prawidłowe zaplanowanie i krytyczna analiza systemu opieki zdrowotnej, a więc organizacja właściwie funkcjonujących placówek opieki zdrowotnej, przy wykorzystaniu uznawanych standardów, jasnym określeniu oczekiwań i ocenie stopnia ich spełniania, gwarantuje osiągnięcie zamierzonego celu, jakim jest prawidłowa i pełna opieka nad pacjentem, rodziną oraz społecznością nie tylko pod względem klinicznym, ale też socjalnym i psychologicznym. W pracy przedstawiamy główne pojęcia dotyczące jakości usług medycznych oraz jej płaszczyzny w podstawowej opiece zdrowotnej.

Słowa kluczowe: jakość, cykl poprawy jakości, opieka podstawowa.

Summary A proper planning and an critical analysis of a health care system, thus organization of proper functioning health care centers, in the presence of recognized standards, clear defined expectations and an assessment of extents of fulfillment, guarantee an accomplishment of an intended aim, which is the correct and complete care for patient, family and community not only with clinical, but also social and psychological respect. In the paper we present main concepts concern medical services quality and planes in primary health care.

Key words: quality, quality cycle, primary care.

Według Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations (USA): „Jakość jest to stopień prawdopodobieństwa osiągnięcia oczekiwanych przez pacjentów i uniknięcia niepożądanych wyników leczenia przez zastosowanie współczesnej wiedzy na temat metod opieki medycznej”.

Śród głównych wskaźników jakości wymienia się:

- dostępność,
- satysfakcję,
- kliniczną skuteczność, bezpieczeństwo pacjenta i personelu.

Do ważniejszych pojęć dotyczących jakości w opiece zdrowotnej należą:

- **Jakość opieki (Quality of care)**, czyli zdolność do osiągnięcia największych realnych korzyści w wyniku sprawowania opieki, jest ona zgodna z oczekiwaniami profesjonalistów (lekarzy, pielęgniarek), pojedynczych pacjentów oraz całej społeczności.
- **Cykl poprawy jakości (Quality cycle)**, czyli metoda umożliwiająca stałą poprawę jakości świadczeń medycznych.
- **Dostępność (Accessibility)**, czyli suma barier

i ułatwień (dotyczących miejsca, czasu i kosztów) dla pacjenta w uzyskiwaniu określonych świadczeń.

- **Efektywność (Effectiveness)**, czyli rozmiar korzyści osiąganych dzięki opiece sprawowanej w przeciętnych warunkach, można ją określić przez ocenę technicznych aspektów opieki medycznej oraz satysfakcję pacjentów.
- **Wskaźnik opieki (Indicator of care)**, czyli mierzalny element, służący do oceny jakości wybranego aspektu opieki.
- **Wynik opieki (Outcome)**, czyli zmiana stanu zdrowia pacjenta lub populacji oraz poziomu satysfakcji ze świadczonych usług, będących rezultatem opieki.
- **Zapewnienie jakości (Quality assurance)**, czyli dynamiczny, ciągły proces przebiegający cyklicznie, obejmujący ocenę oraz poprawę jakości świadczeń; jest ukierunkowany na zapewnienie coraz lepszej opieki (Baker R, 1992; Tomasik T, Windak A, 1996).

Główne etapy **cyklu poprawy jakości** jako procesu dynamicznego, stałego i niezbędnego w procesie poprawy jakości to:

- **Wybór tematu (celu)**, który musi uwzględniać interesy wszystkich grup zaangażowanych w proces opieki, przy czym należy zwracać uwagę na to, aby cele krótkoterminowe (bezpośrednie) umożliwiły realizację celów długoterminowych (szerokich).
- **Opracowanie standardów postępowania** w oparciu o kliniczne wytyczne i protokoły postępowania lub przy ich braku – opracowanie standardów własnych.
- **Ocena opieki zdrowotnej**, czyli analiza danych i obecnej sytuacji na Oddziale w Klinice/w Praktyce Lekarskiej, porównanie ich z ustalonymi w poprzedniej fazie standardami, określenie wniosków w celu planowania zmian.
- **Poprawa opieki zdrowotnej** – składają się na nią: planowanie i wprowadzenie zmian w realnym do zrealizowania zakresie i czasie.
- **Ponowna ocena**, czyli zebranie i analiza danych po wprowadzeniu zmian w celu sprawdzenia czy planowany cel został osiągnięty. W przypadku korzystnego wyniku analizy należy wybrać nowy temat i rozpocząć kolejny proces cyklu jakości, natomiast w przypadku braku oczekiwanych zmian – należy ponownie wrócić do etapu planowania i wprowadzania zmian oraz podjąć próbę analizy przyczyn braku ich efektów (Field MJ, Lohr KN, 1990).
Zgodnie z teorią Donabediana (1966), opieka zdrowotna jest hierarchicznie zorganizowanym systemem, który można charakteryzować w odniesieniu do jego trzech aspektów: struktury, procesu i wyniku (Grol R, Wensing M, 1993; Irvine D, Irvine S, 1991).
- **Struktura opieki** składa się z elementów umożliwiających pracownikom opieki medycznej wykonywanie świadczeń. Stanowią ją wszelkie zasoby zarówno ludzkie, jak i materialne. Są to w zakładzie POZ: personel, udogodnienia i sprzęt, zarządzanie, zakres świadczeń, mechanizmy ciągłej opieki, mechanizmy zapewniające dostęp do świadczeń, sposoby finansowania, wykaz populacji uprawnionej do korzystania z usług. Czynniki polityczne i ekonomiczne warunkujące działalność lekarza określają jakość struktury. Wpływają na nią również: stopień teoretycznego i praktycznego wykształcenia medycznego lekarzy oraz personelu pomocniczego, a także skład osobowy i wyposażenie techniczne, dokładność i kompletność dokumentacji.
- **Proces opieki** odnosi się do wszystkich rodzajów działań i czynności wykonywanych na danym poziomie opieki (centralnym, lokalnym, indywidualnym). Są to w zakładzie POZ: działalność lekarza, pielęgniarki, asystentki. O jakości procesów decydują również: postępowanie i interakcje rozgrywane się między

lekarzem a pacjentem (prowadzenie rozmowy, zbieranie wywiadu, badanie kliniczne, przepisywanie leków, udzielanie przez lekarza informacji w formie pisemnej i ustnej itd.). Proces leczenia określony jest przez osobowość lekarza i pacjenta, ich wzajemne relacje, normy zewnętrzne, sposób wartościowania aspektów etycznych. Przy procesie ordynacji leku czy procedury medycznej ważne jest, czy rozwiązuje on podstawowy problem pacjenta, czy jest stosowny i odpowiednio tani, czy udzielono wystarczających wyjaśnień pacjentowi przed zastosowaniem leku lub procedury medycznej.

- **Wynik opieki** jest zmianą stanu zdrowia jednostki bądź określonej populacji pacjentów spowodowaną opieką medyczną. Przy czym pojęcie stanu zdrowia według definicji WHO (1948) jest zarówno stanem dobrego cielesnego, duchowego, jak i socjalnego samopoczucia, a nie tylko braku choroby czy ułomności (Tomasik T, Windak A, 1996). Wynik opieki to: długowieczność, aktywność, komfort, samopoczucie i jakość życia. Przede wszystkim jednak poziom satysfakcji ze sprawowanej opieki może być uznany za jej wynik. Może on być przypisany wcześniejszym lub obecnym działaniom medycznym, podejmowanym w określonym czasie (Lawrence M, Schofield TH, 1993; Kochen MM, 1996).

Grol i wsp. (1993) proponuje z kolei spojrzeć na jakość opieki w medycynie rodzinnej poprzez „profesjonalną” jakość opieki (z perspektywy lekarzy), jakość opieki „menedżerów” (z punktu widzenia administracji i zarządzania) oraz jakość opieki „klientów” (widziana z perspektywy pacjentów) jako wzajemnie na siebie wpływające aspekty.

Na ocenę jakości opieki medycznej składają się trzy elementy: dwa z nich można rozpatrywać jako **wewnętrzne mechanizmy kontrole** – są to samoocena lekarzy zgodna z ich własnymi standardami postępowania oraz opinia pacjenta o jakości otrzymywanej opieki. Mechanizm trzeci, **zewnętrzny**, oparty jest na osądzie sprawowanej opieki zdrowotnej, dokonywanym w imieniu objętej tą opieką populacji pacjentów (Tomasik T, 1998).

Donabedian proponuje ocenę aktywności w wymiarze struktury, procesu, wyniku według wytycznych podanych powyżej. Natomiast Grol zaproponował inną formę spojrzenia na ocenę świadczeń medycznych w POZ – przez płaszczyzny, takie jak: grupy zaangażowane w proces opieki, poziomy organizacyjne i elementy cyklu poprawy jakości. Na przykład jakość opieki może być rozpatrywana z punktu widzenia pacjenta na poziomie zakładu POZ (w tym praktyki lekarza rodzinnego) i może dotyczyć oceny aktualnie sprawowanej opieki (Grol R, Wensing M, 1993).

Zarówno ocena systemu podstawowej opieki zdrowotnej, jak i poszczególnych placówek oraz ich działalności dokonywana jest w celu ustalenia zmian, których wdrożenie jest niezbędne do poprawy jakości świadczonych usług. Konsekwencją zmian będzie poprawa opieki zdrowotnej, co ma znaczący wpływ na poziom zdrowia obywateli. Zawsze jednak należy rozpocząć od precyzyjnego określenia założeń, które dana placówka powinna realizować.

Z kolei uzyskanie porady (lecniczej, rehabilitacyjnej czy edukacyjnej) stwarza możliwość

wyrażenia potrzeb zdrowotnych po stronie odbiorców usług medycznych (pacjentów), a w razie satysfakcjonującego wypełniania tych potrzeb, daje poczucie bezpieczeństwa zdrowotnego.

Dopiero więc połączenie wytycznych co do funkcjonowania zakładów podstawowej opieki zdrowotnej, których najpełniejszą charakterystykę dają standardy określające działalność praktyk lekarzy rodzinnych, z oczekiwaniami pacjentów, daje możliwość pełnej analizy działalności opieki podstawowej.

Piśmiennictwo

1. Tomasiak T, Windak A, Król Z, Jacobs M. *Wprowadzenie do procesów poprawy jakości w medycynie rodzinnej*. Kraków: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne; 1996.
2. Baker R. *Practice assessment and quality of care*. London: The Royal College of General Practitioners; 1992.
3. Field MJ, Lohr KN. *Clinical practice guidelines*. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Washington D.C.: Institute of Medicine. National Academy Press; 1990.
4. Grol R, Wensing M, Jacobs A, Baker R. *Quality assurance in general practice. The state of the art in Europe*. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 1993.
5. Irvine D, Irvine S. *Making sense of audit*. Radcliffe Oxford: Medical Press; 1991.
6. Lawrence M, Schofield TH. *Medical audit in primary health care*. Oxford General Practice Series no 25. Oxford–New York–Tokyo: Oxford University Press; 1993.
7. Kochen MM. *Medycyna rodzinna*. Wyd. I polskie. Niżankowski R, Windak A (red.) Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996; 146: 540–550.
8. Tomasiak T. *Jakość w podstawowej opiece zdrowotnej – doświadczenia europejskie*. Trzecia Ogólnopolska Konferencja „Jakość w opiece zdrowotnej”. Materiały konferencyjne. Kraków, CM UJ; 1998: 182.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Syrokomli 1

51-141 Wrocław

Wytyczne badań ankietowych w podstawowej opiece zdrowotnej

Guidelines of questionnaire research in primary health care

DONATA KURPAS, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Kwestionariusze są jednymi z najczęstszych narzędzi badawczych w opiece podstawowej. Wykorzystuje się je do badania opinii, postaw i charakterystyki osób, do których są adresowane. Kwestionariusze są użyteczną i szybką metodą uzyskiwania bezpośrednich informacji od dużej liczby badanych. W pracy przedstawiamy główne wytyczne badań ankietowych w podstawowej opiece zdrowotnej, które pozwolą na poprawne przeprowadzenie tych jedynie pozornie łatwych badań.

Słowa kluczowe: badania ankietowe, podstawowa opieka zdrowotna.

Summary Questionnaires are one of the most common approaches to research in primary care. They are used to measure the opinions, attitudes and characteristics of the respondents to whom they are addressed. Questionnaires are a useful and quick method of obtaining straightforward data from large numbers of people. We present in the paper the main guidelines of questionnaire research in primary health care which allow to carry out these seemingly easy research.

Key words: questionnaire research, primary health care.

Badania ankietowe, ze względu na swoją pozorną łatwość w przeprowadzaniu i mały koszt (stąd dostępność) są niezwykle często i chętnie stosowane. Stały się również kanonem w ocenie funkcjonowania podstawowej opieki zdrowotnej. Jednak, aby wyniki badań ankietowych były wiarygodne, muszą być przestrzegane zasady dotyczące zarówno doboru grupy badanej, jak i projektowania samego kwestionariusza czy przeprowadzania badań. Mimo powszechnie panującej opinii ten typ badań naukowych jest jednym z trudniejszych do prawidłowego przeprowadzenia, a technika badań ankietowych jest nadal mało znana.

Dobór grupy badanej

W badaniach ankietowych można poddać obserwacji całą zbiorowość generalną i wówczas będzie to badanie pełne. W przeciwnym przypadku mamy do czynienia z badaniem częściowym. Na etapie przygotowywania badania decy-

dujemy, czy badanie będzie częściowe czy pełne. Badania częściowe przynoszą mniej dokładne wyniki.

Rzadko możemy jednak badać całą zbiorowość – byłoby to zbyt kosztowne lub długotrwałe, stąd oceniamy zbiorowość próbną (podzbiór zbiorowości generalnej, obejmujący część jej elementów, wybranych w określony sposób), a uzyskane wyniki uogólniamy na zbiorowość generalną.

Od grupy próbnej wymagamy, aby była reprezentatywna, tzn. aby z przyjętą dokładnością opisywała strukturę zbiorowości generalnej. Wybór reprezentatywnej grupy wiąże się z dwoma czynnikami:

- sposobem doboru grupy,
 - liczebnością próby.
- Istnieją dwa sposoby doboru grupy:
- wybór celowy – gdy o przynależności danego elementu do próby decyduje badacz; stopień reprezentatywności próby zależy wtedy wyłącznie od jakości przeprowadzonej selekcji;
 - wybór losowy – gdy każdy element zbiorowo-

ści ma jednakową szansę znalezienia się w próbie z takim samym prawdopodobieństwem; struktura takiej grupy jest podobna do struktury całej zbiorowości generalnej; jeżeli próba jest losowa, to wraz ze wzrostem liczebności grupy wzrasta stopień reprezentatywności.

Wybór losowy umożliwia dwie techniki losowania:

- losowanie niezależne (zwrotne) – polegające na tym, że po każdym losowaniu jednostka wraca do zbiorowości generalnej (liczebność [N] jest stała);
- losowanie zależne (bezzwrotne) – polegające na tym, że po każdym losowaniu element nie bierze udziału w następnym.

Jeżeli zbiorowość generalna jest liczna, nie ma znaczenia, którą z tych technik zastosujemy, natomiast jeżeli jest niewielka, to wybieramy losowanie zależne. Dużą pomocą przy losowaniu ze zbiorowości generalnej są tablice liczb losowych. Mówimy wtedy o zastosowaniu **metody randomizacyjnej**.

Jeśli chcemy uogólnić na całą populację wnioski wynikające z badania, musimy zagwarantować reprezentatywność próby dla populacji. Gwarantuje to jedynie **dobór losowy próby** (pierwsza zasada randomizacji). W przeciwnym wypadku wyciągnięte wnioski odnoszą się tylko do osób o charakterystyce zbliżonej do tych, które wzięły udział w badaniu, a więc na przykład pochodzących z danego ośrodka, należących do określonej grupy wiekowej lub danej płci itd.

Druga zasada randomizacji to **losowy dobór populacji do każdej z badanych podgrup**. Nieprzestrzeganie tej zasady powoduje, że na różnice między wartościami ocenianych zmiennych duży wpływ może mieć czynnik selekcji. Wyniki zakłóconego przez ten czynnik badania mogą prowadzić do błędnych wniosków.

Często stosujemy również losowanie warstwowe, które polega na tym, że przed losowaniem próby zbiorowość generalną dzielimy na rozłączne podgrupy (możliwie jednorodne z punktu widzenia badanej cechy). Następnie w każdej warstwie oddzielnie przeprowadzamy losowanie zależne lub niezależne (Stanisz A, 1998; Armstrong D, 1994; Grol R, Wensing M, 2000).

Nawet przy zapewnieniu losowego doboru grupy należy spodziewać się większego udziału kobiet. Jak dowodzą liczne badania ankietowe, kobiety chętniej wypełniają kwestionariusze oraz częściej robią to poprawnie.

Etap przygotowywania badania (wybór grupy, projektowanie formularza) należy do najtrudniejszych, dlatego też zachęcamy do konsultacji ze statystykiem.

Metody badań ankietowych

Kwestionariusz wypełniany przez respondentów

Może być rozsyłany pocztą, rozdawany w konkretnym miejscu (gabinet lekarza, poczekalnia).

Korzyści:

- badania mogą objąć szerszą populację, w krótszym czasie,
- wypełniany w dowolnym czasie,
- zachowana pełna anonimowość.

Wady:

- mały współczynnik zwrotności (*response rate*),
- pytania muszą być jednoznaczne, zwięzłe, w celu uniknięcia dezinterpretacji celu badania (należy unikać pytań otwartych lub niejasnych),
- efekt respondencki (subiektywność odpowiedzi w wyniku dezinterpretacji treści pytania przez respondenta).

W kwestionariuszach wysyłanych pocztą współczynnik zwrotności wynosi zwykle poniżej 50%. Można go zwiększyć (nawet powyżej 70%) przez:

- dołączenie zwrotnej zaadresowanej koperty ze znaczkiem,
- dołączenie listu od lekarza rodzinnego badanego pacjenta,
- pytania o tematykę, która może zainteresować badanego,
- cykliczne ponawianie wysyłania kwestionariuszy do badanych, którzy ich nie odesłali.

Wywiad ankietera z respondentem

Korzyści:

- wyższy współczynnik zwrotności,
- możliwość zastosowania większej liczby pytań otwartych,
- bardziej szczegółowy, poprzez pytania pomocnicze ankietera,
- ankieter może notować okoliczności przeprowadzanego badania: czas, lokalizację, kontekst, sposób odpowiadania na pytania oraz efekt emocjonalny, jaki wywołują.

Wady:

- bardziej kosztowny, wymagający więcej czasu niż kwestionariusz wypełniany samodzielnie przez respondenta,
- efekt ankieterski (subiektywność odpowiedzi w wyniku dezinterpretacji treści pytania przez ankietera).

Wywiad przez telefon

Korzyści:

- łatwiejszy do przeprowadzenia,
- tańszy niż wywiad bezpośredni z ankieterem,
- wskaźnik zwrotności wyższy niż w przypadku ankiet rozprawdzanych pocztą.

Wady:

- trudności w dotarciu do wytypowanego ankietowanego,
- możliwość przerwania badania w każdym momencie jego trwania (Lydeard S, 1991).

Projektowanie kwestionariusza

Projektowanie formularza czy ankiety jako podstawowego narzędzia wymaga stosowania kilku podstawowych reguł. Pytania, zwłaszcza w badaniach ilościowych (*quantitative*), muszą być proste i jasno sformułowane, w taki sposób, by odpowiedzi mogły brzmieć „tak” lub „nie” albo być precyzyjne (np. podanie liczby lub miejsca). Pytania nie powinny zawierać żadnych dwuznaczności, tzn. mieć tylko jedną możliwą interpretację.

Najwłaściwsze, zwłaszcza w badaniach jakościowych (*qualitative*), jest łączenie pytań zamkniętych z otwartymi. Pytania zamknięte – wprawdzie udostępniają mniej informacji – są jednak bardziej obiektywne. Pytania otwarte dostarczają więcej informacji badającemu, a odpowiedzi są niejednokrotnie trudne do wcześniejszego przewidzenia. Warto jednak pamiętać, że są one trudniejsze do zakodowania lub podziału na kategorie przy późniejszym opracowaniu statystycznym wyników (Bell J, 1993).

Struktura

Początek kwestionariusza zawsze powinna stanowić informacja o badającym, celu badania, przypuszczalnym czasie, który jest potrzebny do jego wypełnienia, zawierająca: potwierdzenie tajności i anonimowości badania, sposób wykorzystania uzyskanych wyników oraz przekazania ankiety badającym, podziękowania dla badanego. Ten wstęp powinien mieć formę listu do badanego – im bardziej osobistego, tym lepiej. Pytania o dane socjodemograficzne pacjenta w krótkich kwestionariuszach umieszczamy na początku, w ankietach o dużej liczbie pytań – na końcu, pamiętając o zmęczeniu ankietowanego (May T, 1993).

Pytania kwestionariusza

Powinny przedstawić podstawowe obszary:

- status: kim są badani?,
- zachowanie: czym badani się zajmują?,
- postawę: sposób zachowania w badanej sytuacji?,
- przekonania: co według badanych jest prawdziwe?

Kwestionariusz jest dobrym narzędziem badającym status oraz niektóre sposoby zachowania, ale może prowadzić do błędnych wniosków przy badaniu postaw i przekonań. Stąd warto unikać

zadawania pytań wprost o postawy i przekonania. Stosujemy w tych przypadkach metodę ustalenia przekonań i postaw badanych przez ocenę czynników, które na nie wpływają. Przy spełnieniu obecności danych czynników i na podstawie wyników innych badaczy możemy ustalić stan niektórych przekonań, a przede wszystkim postaw w badanej populacji (Bowling A, 1991).

Format kwestionariusza

Zależy od sposobu przeprowadzania badań (telefonicznie, wywiad bezpośredni, drogą pocztową) oraz typu badań: jakościowe, ilościowe, mieszane.

Pytania zamknięte będą zawierały odpowiedzi: „Tak”, „Nie” i „Nie wiem”. Tych ostatnich powinniśmy jednak unikać, gdyż często stanowią ucieczkę dla respondentów niechętnie wypełniających kwestionariusze. Często wykorzystywana jest również skala Likerta: „zdecydowanie zgadzam się”, „zgadzam się”, „nie mam zdania”, „nie zgadzam się”, „zdecydowanie nie zgadzam się”. Oczywiście odpowiedzi powinny być dostosowane do kontekstu pytania.

W badaniach jakościowych wykorzystuje się przede wszystkim pytania otwarte. **Przy czym pytania zamknięte warto umieszczać przed pytaniami otwartymi.**

Należy uważać, aby:

- nie zadawać dwóch pytań jednocześnie („Zażywasz aspirynę czy paracetamol?”),
- unikać profesjonalnych określeń („Na jakie dolegliwości somatyczne skarżył(a) się Pan(i)?”),
- nie sugerować w pytaniu odpowiedzi („Jak często Pan(i) uprawia sport?”).

Należy zadawać pytania, zwłaszcza dotyczące przekonań i o sytuacje, które badani znają, a których nie muszą sobie wyobrażać.

Niezawodność ankiety zwiększa umieszczenie pytań sprawdzających wyrażone w kwestionariuszu opinie lub postawy (Stone DH, 1993).

Walidacja kwestionariusza

Pozwala na uzyskanie odzwierciedlenia rzeczywistego stanu przedmiotu badanego. Stąd dobór pytań powinien odbywać się przy udziale **sędziów kompetentnych** – pytania ostatecznie umieszczone w kwestionariuszu muszą uzyskać maksymalną zgodność w ocenie zbieżności diagnostycznej pytania.

Kwestionariusze obcojęzyczne powinny być niezależnie tłumaczone przez trzy osoby, uwzględniając profesjonalnego tłumacza oraz lekarza rodzinnego (w przypadku badań w podstawowej opiece zdrowotnej). Przetłumaczona wersja jest efektem dyskusji trzech tłumaczy i uzgodnień wersji ostatecznej. Uzyskany kwestionariusz jest

ponownie tłumaczony na język, z którego pochodzi, przez kolejnych dwóch profesjonalnych tłumaczy, niebiorących wcześniej udziału w tłumaczeniu, którzy oceniają jego zgodność z oryginałem (Grol R, Wensing M, 2000).

Badania pilotażowe

To jeden z najważniejszych etapów badań ankietowych. Polega na przeprowadzeniu wywiadu z wybraną grupą 10–20 osób. Testuje się układ kwestionariusza, czytelność pytań oraz samej formy narzędzia badawczego. Z odpowiedzi można wnioskować o czytelności poleceń w kwestionariuszu i jego rozkładu oraz długości kwestionariusza (Armstrong D, Grace J, 1994; Stanisz A, 1998; Grol R, Wensing M, 2000).

Bardzo ważny w badaniach ankietowych jest komfort respondenta!

Zbyt długi, skomplikowany, nieczytelny kwestionariusz nie zostanie wypełniony do końca,

a więc zostanie zdyskwalifikowany od dalszego opracowania statystycznego!

- Uczestników badań pilotażowych:
- pytaj o komentarze i pytania, które dodatkowo według badanych byłyby celowe (mogłeś o nich nie pomyśleć),
 - oceń, czy mierzysz to, co zamierzałeś.
- Sprawdź:
- czy pytania są interpretowane tak samo przez wszystkich uczestników pilotażu,
 - czy istnieją pytania systematycznie omijane przez badanych lub na które odpowiadają błędnie,
 - czy zawarłeś w pytaniach zamkniętych wszystkie możliwe odpowiedzi.

Na etapie badań pilotażowych jest jeszcze czas na zmiany.

Każdy kwestionariusz nawet poddany procesowi standaryzacji i walidacji powinien być skonsultowany ze statystykiem, psychologiem oraz socjologiem.

Piśmiennictwo

1. Stanisz A. Podstawy statystyki dla prowadzących badania naukowe. Odcinek 1: Wstęp. Dobór grupy próbnej. *Med Prakt* 1998; 7–8: 216–218.
2. Grol R, Wensing M. *Patient evaluate general/family practice. The EUROPEP instrument*. Mediagroep; 2000.
3. Armstrong D, Grace J. *Research methods and audit in general practice*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
4. Lydeard S. The questionnaire as a research tool. *Family Practice* 1991; 8(1): 84–91.
5. Bell J. *Doing your research project*. Buckingham: Open University Press; 1993.
6. May T. *Social research issues, methods and process*. Buckingham: Open University Press; 1993.
7. Bowling A. *Measuring health*. Buckingham: Open University Press; 1991.
8. Stone DH. How to design a questionnaire. *BMJ* 1993; 307: 1264–1266.

Adres Autorów:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Wpływ częstości dawkowania leków na przestrzeganie zaleceń lekarskich

The effect of dosing frequency on patient compliance

PRZEMYSŁAW KARDAS

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
p.o. Kierownik: dr n. med. Przemysław Kardas

Streszczenie Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich wiąże się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, społecznymi i finansowymi. Istnieje zatem potrzeba stosowania metod, które mogą ograniczyć rozmiar tego zjawiska. Liczne badania dowodzą, że częstość dawkowania leków istotnie wpływa na przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich. Stosowanie przez lekarzy leków o jak najrzadszym dawkowaniu jest zatem szczególnie praktyczną metodą ograniczenia zakresu tego problemu. Wyniki najnowszych prac wskazują, że leki dawkowane raz dziennie zapewniają najpełniejsze przestrzeganie zaleceń lekarskich i tym samym prowadzą do osiągnięcia optymalnych wyników terapii.

Słowa kluczowe: przestrzeganie zaleceń lekarskich, częstość dawkowania leków, farmakoterapia.

Summary Patient non-compliance leads to serious health, social and economic problems. Therefore, the methods of reducing the extent of non-compliance are worth applying. Numerous studies have proved that patient compliance depends on the number of daily doses. Choosing the drugs with least possible number of daily doses seems to be especially practical way of fighting this problem. The newest research shows that once daily dosing secures best compliance and leads to optimal therapy results.

Key words: patient compliance, number of daily doses, drug therapy.

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest zjawiskiem nie tylko częstym, ale także obciążonym bardzo poważnymi konsekwencjami. Ocenia się bowiem, że ponad 50% pacjentów nie osiąga w pełni zamierzonych efektów terapii z tego właśnie powodu (Roter DL, Hall JA, 1998). Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich prowadzi w efekcie do wzrostu zapotrzebowania na badania diagnostyczne i świadczenia lecznicze: ocenia się na przykład, że jest ono powodem 5–10% hospitalizacji (Col N, Fanale JE, 1990). Klasycznym przykładem mogą tu być chorzy na niewydolność krążenia, wśród których nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest podstawową przyczyną hospitalizacji (Miura T, Kojima R, 2001). Odbiegające od zaleconego schematu stosowanie leków przeciwniekcyjnych może z kolei prowadzić do uodpornienia się wirusów lub bakterii na stosowany lek, czego dowodzi historia AIDS, gruźlicy czy antybiotykoopornych szczepów „klasycznych” bakterii (Rao GG, 1998). W najtra-

gicznym scenariuszu nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może być nawet przyczyną zgonów. Wśród pacjentów chorujących na choroby układu sercowo-naczyniowego w Stanach Zjednoczonych liczbę zgonów związanych z niestosowaniem się do zaleceń lekarskich ocenia się na 125 tys. rocznie (Bond WS, Hussar DA, 1991). Gdyby wskaźnik ten zastosować do populacji Polski, dałoby to niebagatelną liczbę około 20 tys. zgonów rocznie. Wszystkie te następstwa nieprzestrzegania zaleceń lekarskich mają także swój poważny wymiar finansowy. Pogorszenie stanu zdrowia, przedłużona niezdolność do pracy, potrzeba stosowania dodatkowych leków, dodatkowych badań, konsultacji lekarskich, a także hospitalizacji składają się na wysokie koszty tego zjawiska. Jak się ocenia, koszty dodatkowych hospitalizacji i porad lekarskich związanych z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich wynoszą w USA około 25 miliardów dolarów, a łączne koszty związane z nieprzestrzeganiem za-

leceń lekarskich co do przyjmowania przepisanych leków ocenia się w tym kraju na aż 100 miliardów dolarów rocznie! (Gottlieb H, 2000). Choć badań takich nie prowadzono dotychczas dla polskiej populacji, łatwo wyobrazić sobie, że również w Polsce koszty nieprzestrzegania zaleceń lekarskich są niebagatelne.

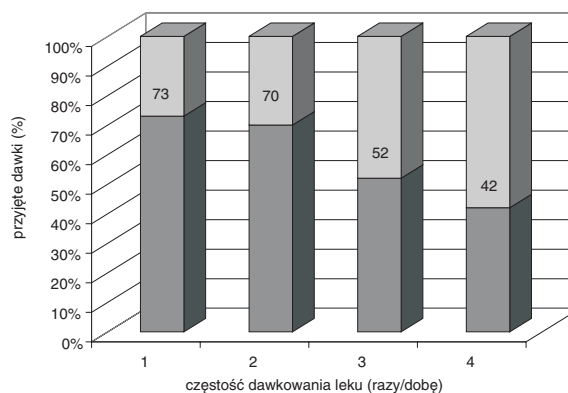
Konsekwencje nieprzestrzegania zaleceń lekarskich porównywać zatem można z konsekwencjami chorób stanowiących główne problemy zdrowotne ludzkości. Nic zatem dziwnego, że ten problem medyczny, społeczny i ekonomiczny wzbudza coraz żywsze zainteresowanie wśród lekarzy.

Próby poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich napotykają jednak liczne przeszkody. Po pierwsze, z różnych powodów lekarzom nie jest łatwo trafnie ocenić, którzy pacjenci przestrzegają ich zaleceń, a którzy nie. I tak na przykład lekarze prowadzący nie byli w stanie lepiej, niż przypadkowo, przewidzieć, czy pacjenci, którym zalecili digoksynę, przestrzegają zaleceń co do jej przyjmowania, pomimo tego, że w większości znali ich od co najmniej 5 lat (Gilbert JR, Evans CE, 1980). Dzieje się tak po części dlatego, że cechy, które w większości przypadków skłonni byłibyśmy uważać za czynniki warunkujące przestrzeganie zaleceń lekarskich, na przykład wiek, płeć, klasa społeczna, poziom dochodów czy wykształcenie, nie wykazują większego wpływu na przestrzeganie tych zaleceń (Kardas P, 2004a). Co ciekawe, na stosowanie się pacjentów do zaleceń nie wpływa również częstość wizyt kontrolnych ani ich czas trwania (Diehl AK, Bauer RL, 1987). Z kolei znaczna część czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń lekarskich, takich jak stabilność emocjonalna pacjenta, wewnętrzna i zewnętrzna motywacja, stopień niesprawności czy wsparcie społeczne, są czynnikami, na które lekarze nie mają istotnego wpływu (Nagasawa M, Smith MC, 1990; Schectman JM, Nadkarni MM, 2002). W tej sytuacji szczególne zainteresowanie budzić może związek między częstością dawkowania leków a przestrzeganiem zaleceń lekarskich, który nie tylko wydaje się dobrze udowodniony, ale także jest czynnikiem, na który lekarze mają bezpośredni i łatwy wpływ.

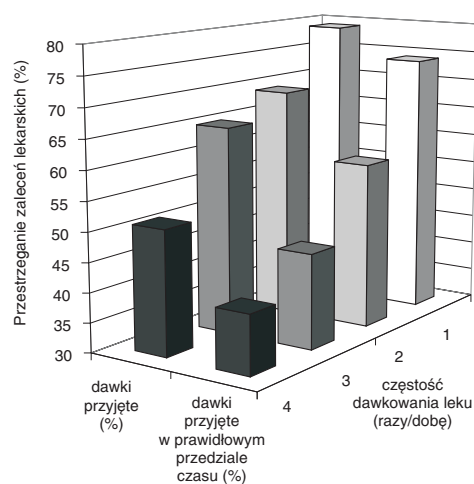
Ze względu na wagę niniejszego zagadnienia dla szeroko pojętej terapii, poświęcono mu wiele badań. W przeprowadzonej dwie dekady temu metaanalizie ponad setki z nich wykazano, że przy dawkowaniu leków 1 raz na dobę pacjenci przyjmują średnio 73% zaleconych dawek, przy dawkowaniu 2 razy na dobę – 70%, przy dawkowaniu 3 razy dziennie – nieco ponad 50%, a przy dawkowaniu 4 razy dziennie – około 40% (Greenberg RN, 1984) (por. ryc. 1). Podobne wnioski wynikają z przeprowadzonego ostatnio przeglądu badań, opartych na precyzyjnym, elektronicznym monitorowaniu przestrzegania zaleceń lekarskich:

na podstawie analizy dostępnych 76 publikacji ustalono, że średnie przestrzeganie zaleceń lekarskich wynosi 79% dla dawkowania 1 raz na dobę, 69% dla dawkowania 2 razy na dobę, 65% dla dawkowania 3 razy na dobę i 51% dla dawkowania 4 razy na dobę. Co więcej, zastosowanie pomiaru elektronicznego pozwoliło rozszerzyć te obserwacje o kwestię przestrzegania zaleceń lekarskich nie tylko co do *liczby*, ale także i *czasu* przyjęcia kolejnych dawek: i tu jednak okazało się, że dawkowanie 1 raz na dobę dało najpełniejsze stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (przy dawkowaniu 1 raz na dobę wyniosło ono 74%, podczas gdy dla dawkowania 4 razy na dobę – zaledwie 40%) (por. ryc. 2).

Oba powyższe zestawienia wykazały zatem, że im rzadsze jest dawkowanie leku, tym większy odsetek pacjentów stosuje się do zaleceń lekarskich. Niestety, żadne z nich nie wykazało jednak



Ryc. 1. Wpływ częstości dawkowania leków na przestrzeganie zaleceń lekarskich – dane liczbowe pochodzą z publikacji Greenberga (Greenberg RN, 1984)



Ryc. 2. Wpływ częstości dawkowania leków na przestrzeganie zaleceń lekarskich co do liczby i czasu przyjęcia zaleconych dawek – dane liczbowe pochodzą z publikacji będącej przeglądem badań opartych na precyzyjnej metodzie elektronicznego monitorowania przestrzegania tych zaleceń (Claxton AJ, Cramer J, 2001)

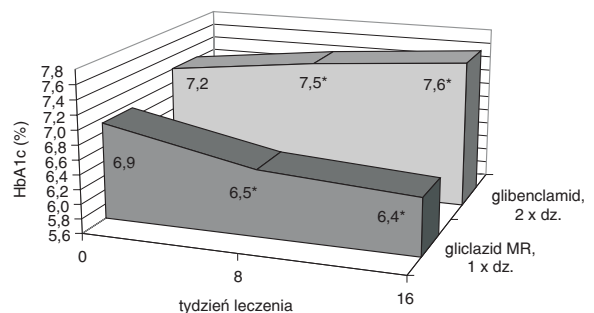
istotnej różnicy między dawkowaniem 1 raz na dobę a 2 razy na dobę, co jest o tyle istotne, że to właśnie taki wybór mają obecnie w większości sytuacji terapeutycznych lekarze.

Ostatnio pojawiły się jednak badania wykazujące znamienne lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich podczas stosowania leków o dawkowaniu 1 raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem 2 razy na dobę. I tak na przykład wśród 501 pacjentów przyjmujących antybiotyki z powodu infekcji dróg oddechowych stwierdzono przyjęcie wszystkich zaleconych dawek przez 97,6% chorych przyjmujących lek o dawkowaniu 1 raz dziennie, podczas gdy wśród chorych przyjmujących lek 2 razy dziennie – tylko przez 64,9% ($p < 0,00001$) (Kardas P, 2003). Lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów stosujących leki dawkowane 1 raz dziennie stwierdzono także w przypadku leczenia nadciśnienia (Girvin B, McDermott BJ, 1999; Andrejak M, Genes N, 2000), cukrzycy (Winkler A, Teuscher AU, 2002; Paes AHP, Bakker A, 1997) oraz choroby wieńcowej (Brun J, 1994). W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie, która oparta została na wynikach dostępnych ośmiu badań, w których zasadniczym celem było ustalenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich podczas leczenia nadciśnienia, stwierdzono istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń podczas leczenia lekami o dawkowaniu 1 raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem 2 razy na dobę (odpowiednio 92,7% w porównaniu z 87,1%, $p < 0,05$) (Iskedjian M, Einarson TR, 2002).

Wyniki powyższych badań jednoznacznie wskazują na przewagę dawkowania 1 raz dziennie nad dawkowaniem 2 razy dziennie, jeśli chodzi o zapewnienie optymalnego przestrzegania zaleceń lekarskich.

Pomimo niewątpliwej efektywności w zapewnieniu przyjęcia większego odsetka zaleconych dawek, część autorów podaje jednak w wątpliwość przewagę dawkowania 1 raz na dobę ze względu na możliwość prowadzenia przez nie do zwiększenia się odsetka dni bez przyjęcia żadnej dawki. Sugerowano nawet, że reżim dawkowania leku 2 razy na dobę skuteczniej zapewnia ciągłość działania leku, nawet jeśli zarazem prowadzi do opuszczenia większego odsetka dawek (Urquhart J, 1992; Erne P, Saxenhofer H, 1994). Paes i wsp. zaobserwowali na przykład zwiększenie się liczby 24-godzinnych okresów bez efektywnego działania leku u pacjentów przyjmujących z powodu cukrzycy leki raz dziennie w porównaniu z pacjentami stosującymi leki dwa razy dziennie (Paes AHP, Bakker A, 1997). Co więcej, w jednym z badań, którym objęto 19 pacjentów z cukrzycą, zaobserwowano w przypadku dawkowania 1 raz dziennie częstsze przekraczanie zaleconych dawek w porównaniu z dawkowaniem 2 razy dziennie (Winkler A, Teuscher AU, 2002).

Czy zatem dawkowanie 1 raz dziennie – oprócz niewątpliwie korzystnego wpływu na przestrzeganie zaleceń lekarskich co do przyjęcia właściwej liczby dawek – wiąże się ze wzrostem liczby dni bez żadnej dawki leku lub dni z nadmierną liczbą dawek i wynikającymi z tego konsekwencjami? Niekoniecznie, czego dowodzą dwa badania przeprowadzone ostatnio przez autora niniejszego przeglądu. W pierwszym z nich sprawdzono wpływ częstości dawkowania (1 w porównaniu z 2 razy na dobę) doustnych nitratów na przestrzeganie zaleceń lekarskich w chorobie wieńcowej, stwierdzając statystycznie znamiennej różnicę w zakresie ogólnego przestrzegania zaleceń lekarskich (88,9% w porównaniu z 73,8%, $p < 0,001$) na korzyść leku dawkowanego 1 raz dziennie (Kardas P, 2004b). W drugim analogiczne obserwacje uzyskano dla leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika w cukrzycy (przestrzeganie zaleceń lekarskich wyniosło odpowiednio 93,5% dla dawkowania 1 raz dziennie oraz 87,2% dla dawkowania 2 razy dziennie, $p < 0,05$) (Kardas P, 2004c). W obu badaniach zaobserwowano jednak także, w przeciwieństwie do cytowanych wyżej badań, niższe odsetki dni bez dawek lub z nadmierną w stosunku do zaleceń liczbą dawek leku wśród pacjentów leczonych lekiem dawkowanym raz dziennie ($p > 0,05$). Co jednak najważniejsze, w obu przypadkach zaobserwowano także większą skuteczność leczenia lekiem o dawkowaniu 1 raz dziennie. W przypadku choroby wieńcowej zaobserwowano mianowicie znamienne większe zmniejszenie się częstotliwości bólów wieńcowych (o odpowiednio 0,9 oraz 0,3 epizodu/tydzień dla dawkowania 1 i 2 razy na dobę, $p < 0,0001$). W przypadku cukrzycy lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich wpłynęło w grupie leczonej lekiem o dawkowaniu 1 raz na dobę na lepsze wyrównanie biochemiczne, ocenione zarówno za pomocą pomiaru glikemii na czczo, jak i poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) (por. ryc. 3). Badania te wskazują zatem, że dawkowanie



Ryc. 3. Różnice profilu glikowanej hemoglobiny podczas leczenia pochodnymi sulfonilomocznika o dawkowaniu 1 oraz 2 razy dziennie zależą od częstości dawkowania leku (dane liczbowe pochodzą z publikacji Kardas P, 2004c)

* – różnice pomiędzy wartościami dla dwu badanych grup znamienne statystycznie, $p < 0,05$.

1 raz dziennie, prowadząc do optymalnego przestrzegania zaleceń lekarskich, wiedzie także do osiągnięcia optymalnych efektów terapii.

Przy ocenie wpływu częstości dawkowania leków na przestrzeganie zaleceń lekarskich należy wziąć pod uwagę, że nie jest oczywiście jedynym czynnikiem mającym wpływ na to zjawisko.

Nie należy jednak zapominać, że wybieranie spośród dostępnych leków takich, które umożliwiają jak najrzadsze dawkowanie jest bodaj najprostszą do zastosowania, skuteczną metodą ograniczania nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, która na dodatek nie zajmuje lekarzowi dodatkowego czasu.

Piśmiennictwo

1. Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carre A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184–190.
2. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1978–1988.
3. Brun J. Patient compliance with once-daily and twice-daily oral formulations of 5-isosorbide mononitrate: a comparative study. *J Int Med Res* 1994; 22: 266–272.
4. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–1310.
5. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150: 841–845.
6. Diehl AK, Bauer RL, Sugarek NJ. Correlates of medication compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *South Med J* 1987; 80(3): 332–335.
7. Erne P, Saxenhofer H, Waeber B, Haynen G. Time of drug intake in hypertension and angina pectoris. A controlled monitoring study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83(39): 1079–1083.
8. Gilbert JR, Evans CE, Haynes RB i wsp. Predicting compliance with a regimen of digoxin therapy in family practice. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 119–122.
9. Girvin B, McDermott BJ, Johnston GD. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999; 17(11): 1627–1631.
10. Gottlieb H. Medication nonadherence – finding solution to a costly medical problem. *Drug Benefit Trends* 2000; 12: 57–62.
11. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6: 592–599.
12. Iskedjian M, Einarson TR, Mackeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, Ilersich AL. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24(2): 302–316.
13. Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004(b), 2004; 94: 213–216.
14. Kardas P. Effect of dosing frequency of oral antidiabetic agents on the compliance and biochemical control of type 2 diabetes: the DIACOM study. *Diabetes Obes* 2004(c), w druku.
15. Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. *Med po Dypl* 2004(a); 13(2): 16–25.
16. Kardas P. The once daily dosage secures better compliance with antibiotic therapy of respiratory tract infections than twice daily dosage. *J Applied Res* 2003; 3(2), 201–206.
17. Miura T, Kojima R, Mizutani M i wsp. Effect of digoxin noncompliance on hospitalization and mortality in patients with heart failure in long-term therapy: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(1): 77–83.
18. Nagasawa M, Smith MC, Barnes JH Jr, Fincham JE. Meta-analysis of correlates of diabetes patients' compliance with prescribed medication. *Diabetes Educ* 1990; 16(3): 192–200.
19. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie C. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diab Care* 1997; 10: 1512–1517.
20. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 1998; 55(3): 323–330.
21. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance. A meta-analysis. *Med Care* 1998; 36(8): 1138–1161.
22. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss ID. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabet Care* 2002; 25: 1015–1021.
23. Sullivan SD, Kreling DH. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: A literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharm Econ* 1990; 2: 19–33.
24. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992; 68 (Suppl. 3): S49–S59.
25. Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 379–385.

Adres Autora:

Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej UM
ul. Narutowicza 96
90-153 Łódź

Zapobieganie próchnicy zębów u dzieci w aspekcie pracy lekarza rodzinnego

Prevention of caries in children – aspects important for family doctors

ANETA NITSCH-OSUCH, ANDRZEJ K. WARDYN

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej K. Wardyn

Streszczenie Próchnica zębów stanowi istotny problem zdrowotny. Dostępne są jednak metody profilaktyczne, które odpowiednio rozpropagowane i stosowane zapobiegają rozwojowi choroby. W pracy omówiono podstawowe sposoby zapobiegania próchnicy zębów (higienę jamy ustnej, nawyki żywieniowe, leczenie z zastosowaniem związków fluoru) przedstawiając ich wady i zalety oraz podkreślając konieczność ich zindywidualizowania w stosunku do potrzeb pacjenta.

Słowa kluczowe: próchnica zębów, zapobieganie, dzieci.

Summary The incidence of dental caries is still high. The effective preventive methods are required to decline the disease. Prophylactic procedures include: oral hygiene, diet habits and fluoride treatment. The paper presents advantages and disadvantages of different ways of fluoride therapy and necessity of its individualization.

Key words: caries, prevention, children.

Raporty stomatologów są alarmujące – ponad 80–95% Polaków cierpi na próchnicę zębów (PZ). Odpowiedzialność za zdrowie zębów zwyczajowo przypisywana jest lekarzom stomatologom – czy jest to założenie słuszne? Pacjenci znacznie częściej zwracają się po porady do lekarzy praktykujących w warunkach ambulatoryjnych – specjalistów medycyny rodzinnej, pediatrów, internistów. Badanie jamy ustnej stanowi integralną część każdego badania lekarskiego i powinno być uzupełnione oceną stanu zębów. Pacjenci z PZ powinni być zachęceni lub wręcz obligowani do wizyty u stomatologa. Szczególną troską powinny być objęte dzieci – już od wieku wczesnoniemowlęcego, ponieważ właśnie u nich występuje największa szansa powodzenia działań profilaktycznych, stąd tak ważne jest aktywne włączenie się lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w program zapobiegania PZ (Adamowicz-Klepalska B, 1994).

Etiopatogeneza PZ

Próchnica zębów jest chorobą wieloczynnikową, polegającą na niszczeniu twardych tkanek

zębów. Głównym czynnikiem niszczącym są kwasy (kwas mlekowy) wytwarzane podczas rozkładu węglowodanów znajdujących się w pożywieniu. Rozwój PZ zależy od narażenia na czynniki ryzyka, do których zaliczane są:

- uwarunkowania genetyczne (budowa zęba, skład śliny),
- czynniki środowiskowe (zawartość fluoru w wodzie pitnej i pożywieniu),
- towarzyszące schorzenia (wcześnieactwo, częste stosowanie antybiotyków),
- nawyki higieniczne (np. próchnica „butelkowa”),
- nawyki dietetyczne (dieta bogata w węglowodany).

Znajomość czynników ryzyka pozwala wyodrębnić grupy szczególnego zainteresowania, w tym wszystkie dzieci, u których proces próchniczny przebiega szybko (tzw. *caries florida*). Podkreślić należy, że prawidłowe uzębienie mleczne jest konieczne dla właściwego rozwoju funkcji żucia, emisji głosu i rozwoju łuków zębowych (Clark E, 1994).

Postępowanie zapobiegawcze w PZ

Profilaktyka PZ powinna obejmować:

- propagowanie właściwych zachowań higienicznych,
- propagowanie właściwych nawyków dietetycznych,
- stosowanie związków fluoru – w różnych formach (Stockey G, 1998).

Edukacja zdrowotna, polegająca na wyjaśnieniu właściwych zachowań żywieniowych i higienicznych, stanowi niewątpliwie najważniejszy element profilaktyki PZ.

W gestii lekarza pierwszego kontaktu pozostaje:

- nakłonienie pacjenta do częstych wizyt u stomatologa – już od najwcześniejszych lat,
- wyjaśnienie konieczności mycia zębów już przez najmniejsze dzieci,
- zwrócenie uwagi na szkodliwość słodyczy oraz niewłaściwe karmienie butelką, zwłaszcza w nocy, po toalecie jamy ustnej.
- poinformowanie rodziców o konieczności zachowania higieny bezzębnej jamy ustnej (przekonanie matki do przemywania po każdym karmieniu jamy ustnej płatkami gazą nasączonym wodą lub rumiankiem; działanie to jest jednocześnie masażem poprawiającym ukrwienie błony śluzowej i wałów dziąsłowych) (Clark E, 1994).

Związki fluoru w profilaktyce PZ

Ważne miejsce w walce z PZ zajmują terapie z użyciem związków fluoru, stanowiąc cenne uzupełnienie działań edukacyjnych. Terapie fluorokowe budzą jednak wiele pytań i kontrowersji.

Fluor jest pierwiastkiem szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie, gdzie występuje głównie w formie fluorków. Po raz pierwszy fluor jako pierwiastek wyodrębniony został w 1886 r. przez chemika Moissana. Fluorki stosowane były do konserwacji w przemyśle spożywczym i jako środki do przemywania ran. Już w XIX w. uznawano fluor za pierwiastek przyczyniający się do lepszego rozwoju zębów i chroniący przed próchnicą. W 1874 r. okręgowy lekarz Badenii, Erhardt, zalecał stosowanie tzw. pastylek Huntera (fluorku potasu) kobietom w ciąży i dzieciom w czasie zmiany uzębienia, by po terapii stwierdzić wzmocnienie struktury i jakości zębów (Jędrzejuk D, 1994). Kariostatyczne działanie fluoru udowodniono jednak później i przypadkowo, stwierdzając, że w rejonach Stanów Zjednoczonych, gdzie woda pitna zawiera wysokie stężenia fluoru, ludzie nie chorowali na PZ. Pionierskie prace opisujące to zjawisko pochodzą od Mackaya i Blacka z 1912 r.

Obecnie wiadomo, że mechanizm przeciwpróchniczego działania fluoru jest wieloraki i polega na:

- hamowaniu procesu demineralizacji,
- odbudowie mikroubytków próchnicznych,
- hamowaniu powstawania płytki próchnicowej,
- upośledzeniu metabolizmu bakterii próchnicotwórczych (Shellis R, 1994).

Związki fluoru mogą być podawane na drodze:

- endogennej – ogólnoustrojowej (spożywanie fluorkowanej wody pitnej lub tabletek czy kropli fluorkowych),
- egzogennej – kontaktowej (stosowanie fluorkowanych past do zębów lub pokrywanie powierzchni szkliwa preparatami fluoru zawartymi w żelach, żywicach, lakierach stomatologicznych).

Formy profilaktyki fluorkowej obejmują postępowanie zbiorowe oraz indywidualne.

Najczęstsze formy zbiorowej profilaktyki fluorkowej to:

- fluorkowanie wody pitnej,
- fluorkowanie soli kuchennej lub mleka (Winston, 1999).

Najpopularniejszą, a zarazem najbardziej ekonomiczną formą profilaktyki zbiorowej pozostaje fluorkowanie wody pitnej. Za optymalne przyjmuje się stężenie fluoru w wodzie pitnej w granicach 0,8–1,2 mg/dm³, podczas gdy stężenie chroniące przed próchnicą wynosi 1 mg/dm³.

Obiecujące wyniki daje również fluorkowanie soli kuchennej (dodatek fluorku potasu 250 mg/kg) oraz mleka. Metody te stosowane są m.in. we Francji, Rosji.

Obecnie w Polsce nie jest stosowana żadna z metod zbiorowej endogennej profilaktyki fluorkowej, a najczęstsze formy profilaktyki indywidualnej obejmują:

- stosowanie fluoryzowanych past do zębów,
- zabiegi profesjonalne polegające na pokrywaniu zębów związkami fluoru (wcieranie, pędzlowanie, płukanie, szczotkowanie),
- stosowanie wypełnień zawierających związki fluoru,
- spożywanie tabletek lub kropli fluorkowych (obecnie dostępny na rynku preparat fluorku sodu Zymafluor firmy Novartis przeznaczony jest dla dzieci od 6 miesiąca życia, a jego dawki zależne są od stężenia fluoru w wodzie pitnej i wieku dziecka, co przedstawia tabela 1) (Radzikowski A, 2000).

Zmniejszenie liczby zachorowań na PZ w krajach zachodnich przypisuje się m.in. powszechnemu stosowaniu fluoryzowanych past do zębów, płynów do płukania jamy ustnej, nici dentystycznych. Inne rodzaje profilaktyki indywidualnej metodą egzogenną (wcieranie, okłady, jonoforeza) wymagają wizyt w gabinecie stomatologicznym, podczas których osuszone zęby po-

Tabela 1. Zalecane dawki fluoru (mg) w profilaktyce PZ (Radzikowski, 2000)

| Wiek | Stężenie fluorków w wodzie pitnej (mg/dm ³) | | |
|-------------------|---|---------|-------|
| | < 0,3 | 0,3–0,7 | > 0,7 |
| 6 miesięcy–2 lata | 0,25 | 0 | 0 |
| 2–3 lata | 0,5 | 0,25 | 0 |
| > 3 lat | 1,0 | 0,5 | 0 |

krywane są warstwą fluoroamin zawartych w żelu, żywic lub lakierze. W kontakcie ze szkliwem jony fluoru tworzą fluorek wapnia, który utrudnia przyleganie płytki nazębnej, natomiast dyfundujący jon fluoru wzmacnia szkliwo oraz opóźnia metabolizm bakterii próchnicotwórczych (Dąbrowska E, 1999).

Niewątpliwie profilaktykę próchnicy zębów należy rozpoczynać wcześnie, ale co to dokładnie oznacza?

Odontogeneza zębów mlecznych rozpoczyna się w 7 tygodniu życia płodowego, proces mineralizacji zawiązków zębów mlecznych inicjowany jest w 4 miesiącu życia wewnątrzmacicznego i trwa do końca 12 miesiąca życia pozapłodowego. Mineralizacja zawiązków zębów stałych rozpoczyna się po urodzeniu i trwa do 3 roku życia, z wyjątkiem zawiązka zęba mądrości, który mineralizuje się później, około 5 roku życia. Proces mineralizacji zębów jest wielofazowy i obejmuje:

- wczesną fazę mineralizacji (powstaje wówczas matryca zęba) – niewielki nadmiar fluoru dostarczonego przez łożysko może spowodować nierównomierną mineralizację objawiającą się łagodną fluorozą,
- okres dojrzewania szkliwa (przed erupcją zęba) – najintensywniejsze wbudowywanie fluoru w szkliwo (niedobór fluoru powoduje powstanie szkliwa wrażliwego na procesy próchnicotwórcze),
- okres posteruptywny (fluor jest przyswajany z otaczającego środowiska: śliny, płynów, pokarmów) (Dąbrowska E, 1999).

Teoretycznie, suplementację związkami fluoru można prowadzić już w okresie prenatalnym (określono nawet dawkę fluoru przeznaczoną do podawania kobietom od 4 miesiąca ciąży). Nie jest to jednak procedura zalecana w żadnym kraju. Do 1999 r. w Stanach Zjednoczonych krople fluorkowe podawane były dzieciom od urodzenia, ale zalecenia te zmieniono ze względu na występowanie łagodnej fluorozy (woda w większości stanów jest fluorowana). Obecnie Amerykańska Akademia Pediatryczna i Amerykańskie Towarzystwo Stomatologiczne rekomendują endogenną podaż fluoru dzieciom od 6 miesiąca życia, co jest zgodne ze wzorowanymi na nich zaleceniami polskich (Marks L, 1998).

Toksykologia fluoru

O ile kontaktowe metody profilaktyki fluorkowej są dosyć powszechnie akceptowane, to wókol stosowania związków fluoru w formie ogólnoustrojowej (tabletek lub kropli) narosło wiele przesądów i nieporozumień, które mają swe źródło w obawie przed przedawkowaniem czy wręcz zatruciem tym pierwiastkiem.

Fluor zawarty jest w większości pokarmów, ale jest słabo przyswajalny (60% związku zawartego w pokarmach stałych zostaje wchłoniętych). Stosunkowo bogate we fluor są ryby morskie, jaja, herbata, niektóre wody mineralne. Uważa się jednak, że zrównoważona dieta zawiera zbyt mało związków fluoru, by zbilansować potrzeby ustroju i zapewnić poziom zapobiegający PZ. Dawki fluoru stosowane profilaktycznie (0,05 mg/kg/dobę) uważane są za bezpieczne (Jędrzejuk D, 1995).

Po przyjęciu doustnym fluor jest wchłaniany w 90% w żołądku do krwiobiegu (proces ten osłabiają jony wapnia, żelaza, magnezu). Najwyższe stężenia fluoru po spożyciu doustnym obserwowane są w surowicy 30–60 minut po spożyciu. Z osocza fluor dyfunduje do tkanek, przy czym 50% zostaje zdeponowanych w kościach, a pozostałe 50% jest wydalone z moczem. Całkowita eliminacja fluoru z osocza (zdeponowanie lub wydalenie) następuje w ciągu 24 godzin po spożyciu (Shulamn J, 1997).

Przewlekłe przedawkowanie związków fluoru objawia się jako fluoroza zębów (białe, nieprzejrzyste plamy na szkliwie, stanowiące defekt estetyczny) lub kości (ból kości, głównie okolic stawów kolanowych, z objawami klinicznymi rentgenowskimi stresowego złamania). Obserwowane są też objawy ze strony układu nerwowego: ból i zawroty głowy, łatwa męczliwość, senność, kłopoty z pamięcią, osłabienie sprawności intelektualnej, depresja. Opisywano również dolegliwości ze strony układu pokarmowego: ból brzucha, wymioty, nudności.

Do ostrego zatrucia fluorem dochodzi po przypadkowym lub celowym (np. samobójczym lub kryminalnym) spożyciu substancji zawierających ten pierwiastek, np. tabletek lub kropli fluorkowych, płynów do płukania jamy ustnej, środków owadobójczych, płynów do odrdzewiania lub politory (minimalna dawka mogąca wywołać objawy zatrucia to 5 mg/kg m.c.). Objawy zatrucia występują 30 minut do 24 godzin po spożyciu i obejmują: nudności, wymioty, ból brzucha, ślinotok, biegunkę, drgawki, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia krzepnięcia, kwasicę, śpiączkę. Objawy ze strony przewodu pokarmowego tłumaczy się bezpośrednim działaniem kwasu fluorowęgłowodowego na śluzówkę żołądka i występowaniem chemicznego zapalenia błony śluzowej żołądka. Ponadto jony fluoru mają

powinowactwo do jonów wapnia, co doprowadza do hipokalcemii i manifestuje się: drgawkami, zaburzeniami hematopoezy i depresją OUN. Zaburzenie wymiany fluor/potas między erytrocytami a osoczem krwi jest przyczyną hiperkalciemii, odpowiadającej za objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (Jędrzejuk D, 1995).

Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem profilaktycznym związku fluoru (badania prowadzono m.in. w: USA, Wielkiej Brytanii, Austrii na terenach, gdzie woda była fluorowana) z chorobami nowotworowymi, chorobami układu krążenia i występowaniem u płodów aberracji chromosomalnych (zespół Downa) i wad wrodzonych.

Metody zapobiegania fluorozie i zatruciu fluorem

Ryzyko przedawkowania związków fluoru może i powinno być zmniejszone przez właściwe podjęcie działań zaradczych, które obejmują (Sanchez O, 1997; Radzikowski A, 2000):

- ustalenie stężenia fluoru w wodzie pitnej na danym terenie (wartość powyżej 0,7 mg/dm³ jest przeciwwskazaniem do stosowania tabletek lub kropli fluorkowych); dane o zawartości fluoru w wodzie powinny pochodzić z Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej i muszą być uaktualniane przynajmniej raz w roku, w Polsce endemicznie wysokie stężenia fluoru w wodzie pitnej występują w okolicach Malborka;
- określenie zawartości fluoru w diecie pacjenta (średnio 0,2–0,5 mg), z uwzględnieniem stężenia w wodzie mineralnej lub w mleku;
- przepisywanie nie więcej niż jednego opakowania tabletek lub kropli fluorkowych, przy czym preparaty te powinny być sprzedawane w opakowaniach uniemożliwiających ich otwarcie przez małe dzieci;
- powiadamianie opiekunów dzieci używających fluoryzowane pasty do zębów o zawartości fluoru i konieczności nadzorowania toalety jamy ustnej przez opiekunów;
- rozpowszechnienie map obrazujących stężenie fluoru w środowisku;

Piśmiennictwo

1. Adamowicz-Klepalska B. Fluor a choroba próchnicowa zębów w badaniach klinicznych longitudinalnych. *Przegl Stom Wiek Rozw* 1994; 6: 8–10.
2. Clark E, Album M i wsp. Preventive dentistry and the family physician. *Am Family Phys* 1996; 53: 619–626.
3. Stockey G. Caries prevention. *J Dent Education* 1998; 62: 803–811.
4. Jędrzejuk D. Krótki rys historyczny fluorkowej profilaktyki próchnicy zębów. *Post Med Klin Dośw* 1995; 4: 557–563.
5. Shellis R, Duckworth R. Studies on the cariostatic mechanism of fluoride. *Int Dent J* 1994; 69: 780–785.
6. Winston A, Bhaskar S. Caries prevention in the 21st century. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 160–162.

- uświadomienie pacjentom lub ich opiekunom konieczności przestrzegania dawek związków fluoru stosowanych ogólnie (warto dodać, że np. w Niemczech rodzice wyrażają pisemną zgodę na wdrożenie terapii fluorkowej);
- hipotetyczne ryzyko wystąpienia fluorozy zębów może być zredukowane przez podzielenie dawki dobowej (np. zamiast 4 kropli Zymafluoru jednorazowe podanie 2 razy dziennie 2 kropli preparatu).

Należy podkreślić, że zapobieganie próchnicy zębów musi mieć charakter kompleksowy i kompleksowny, dopiero wówczas ma szansę być efektywne.

Metody profilaktyki PZ z użyciem ogólnoustrojowym związków fluoru w formie indywidualnej, powinny zależeć od wieku pacjenta oraz stwierdzenia narażenia na czynniki ryzyka rozwoju PZ, przy czym nie mogą w żaden sposób zastąpić działań edukacyjnych.

Profilaktyka PZ wymaga współpracy lekarza rodzinnego ze stomatologiem w celu oceny postępu choroby, ewentualnej modyfikacji postępowania oraz oceny efektywności prowadzonych działań.

Dostrzeżenie wagi problemu choroby próchnicowej zębów w naszym kraju zaowocowało wydaniem w 2000 roku „Zaleceń Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie stomatologii dziecięcej – Promocja zdrowia jamy ustnej. Profilaktyka i edukacja prozdrowotna w wieku rozwojowym”, z którymi powinien zapoznać się każdy lekarz dbający o zdrowie swoich pacjentów.

Wnioski

Zapobieganie próchnicy zębów jako chorobie społecznej jest możliwe i konieczne w każdym wieku pacjenta. Metody profilaktyki próchnicy zębów powinny obejmować: propagowanie właściwych nawyków higienicznych i dietetycznych oraz różne formy terapii fluorkowych. Indywidualne formy terapii fluorkowych wymagają ścisłej współpracy pacjenta i lekarza, co warunkuje ich bezpieczeństwo.

7. Radzikowski A. Próchnica, fluor, fluoroza. *Klin Pediatr* 2000; 8: 365–369.
8. Dąbrowska E, Kierklo A, Marczuk-Kolada G, Kralisz M. Profilaktyka próchnicy zębów z zastosowaniem związków fluoru. *Klin Pediatr* 1999; 7: 229–231.
9. Marks L, Martens L. Use of fluorides in children: recommendations of the European Academy for Pediatric Dentistry. *Rev Belge Med Dent* 1998; 53: 318–324.
10. Shulam J, Wells L. Acute toxicity from ingesting home-use dental products in children, birth to 6 years of age. *J Publ Health Dent* 1997; 57: 150–158.
11. Sanchez O, Childers N i wsp. Physicians views on pediatric preventive dental care. *Pediatr Dent* 1997; 19: 377–383.

Adres I Autorki:

Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Banacha 1a

02-032 Warszawa

Możliwość wykorzystania polskiej wersji kwestionariusza SF-36 do oceny zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów lekarzy rodzinnych*

The use of the Polish version of the SF-36 questionnaire for the evaluation of health-related quality of life in primary health care

LUDMIŁA MARCINOWICZ¹, JERZY SIENKIEWICZ², BARBARA PYTEL-KROLCZUK¹, ZBIGNIEW GUGNOWSKI³

¹ Z Zakładu Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Akademii Medycznej w Białymstoku

p.o. Kierownika Zakładu: dr n. med. Sławomir Chłabicz

² Z Zakładu Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik Zakładu: dr hab. Andrzej Szpak

³ Z Poradni Medycyny Rodzinnej w Giżycku

Kierownik Poradni: lek. med. Zbigniew Gugnowski

Streszczenie W ostatnich latach coraz częściej angażuje się pacjentów do oceny różnych aspektów opieki zdrowotnej, m.in. do oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. health related quality of life – HRQoL). Jednym z narzędzi służących do subiektywnej oceny stanu zdrowia jest kwestionariusz SF-36. **Cel pracy:** Wstępna analiza wyników subiektywnej oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia pacjentów lekarzy rodzinnych oraz próba oceny przydatności kwestionariusza SF-36 w podstawowej opiece zdrowotnej. **Materiał i metoda:** W badaniach posłużono się polską wersją kwestionariusza SF-36. Badaniami objęto 1000 podopiecznych lekarzy rodzinnych w Giżycku, dobranych metodą losowania systematycznego. Materiał badawczy zebrano techniką wywiadu. **Wyniki:** Wiek był istotną zmienną, która miała wpływ na postrzeganie przez pacjentów swego stanu zdrowia. Im starsi pacjenci, tym niższa samoocena stanu zdrowia we wszystkich wymiarach ($p < 0,0001$). Stwierdzono też, że wraz ze wzrostem wykształcenia wzrastała samoocena stanu zdrowia we wszystkich wymiarach ($p < 0,0001$). **Wnioski:** Kwestionariusz SF-36 jest łatwy do wykorzystania i akceptowany przez pacjentów. Subiektywna ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia dokonywana przez pacjentów może stanowić dla lekarza rodzinnego dodatkowe źródło informacji przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. **Słowa kluczowe:** stan zdrowia, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, kwestionariusz SF-36, pacjent, lekarz rodzinny.

Summary In recent years, an increasing number of patients have been engaged in the assessment of various aspects of health care, e.g. in the evaluation of health-related quality of life (HRQoL). One of the tools used to obtain subjective data is the SF-36 questionnaire. **Aim:** Preliminary analysis of the outcome of self-evaluation of health-related quality of life and an attempt to assess the usefulness of the SF-36 questionnaire in primary health care. **Material and methods:** The Polish version of the SF-36 questionnaire was used in the study involving 1000 randomly selected patients of family doctors in Giżycko. The interview was the technique used to collect research material. **Results:** Age was a significant variable which had an effect on how patients perceived their health condition. The older the patients the lower self-assessment for all dimensions ($p < 0.0001$). On the other hand, self-assessment increased for all dimensions along with an increase in education ($p < 0.0001$). **Conclusions:** The SF-36 questionnaire is easy to use and acceptable to patients. Patients' subjective self-evaluation of the health-related quality of life can serve as an additional source of information useful to make therapeutic decisions by the family doctor. **Key words:** health status, health-related quality of life, SF-36 questionnaire, patient, family doctor.

* Praca zrealizowana w ramach projektu badawczego Akademii Medycznej w Białymstoku, nr 4-25797/2003.

Wstęp

Pojęcie jakości życia jest bardzo subiektywne i różnie definiowane, a narzędzia, które mierzą jakość życia w aspekcie medycznym, uwzględniają takie wymiary, jak: funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne (np. wsparcie), spełnianie ról, odczuwanie bólu oraz inne symptomy (Fitzpatrick R, Fletcher A, 1992). Przedstawione wymiary jakości życia są ściśle związane z definicją zdrowia według WHO, w której zdrowie określono w aspekcie fizycznym, psychicznym i społecznym.

W ostatnich latach coraz częściej angażuje się pacjentów do oceny różnych aspektów opieki zdrowotnej, m.in. do oceny jakości własnego życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *health related quality of life* – HRQoL) (Jarema M, Koniecznyńska Z, 1995; Sprangers MAG, de Regt EB, 2000; Kusztal M, Nowak K, 2003).

Badania nad tym zagadnieniem są cennym źródłem informacji medycznych dla lekarza, gdyż stanowią uzupełnienie danych pochodzących z badań laboratoryjnych i diagnostycznych przy ustalaniu rozpoznania. Ponadto są istotne z tego powodu, że ukazują punkt widzenia pacjenta na temat stanu swego zdrowia, który może być całkowicie odmienny od opinii reprezentowanej przez profesjonalistów medycznych; pacjent ocenia swój stan zdrowia z perspektywy własnej sytuacji życiowej.

Jedną z subiektywnych miar stanu zdrowia, wykorzystywaną w badaniach populacyjnych, jest kwestionariusz SF-36 (Ware JE Jr, Kosinski M, 2002). Jest to test o uznanej trafności i rzetelności wykorzystywany w wielu krajach w ramach międzynarodowego projektu IQOLA (The International Quality of Life Assessment Project) (Gandek B, Ware JE, 1998).

Polska wersja kwestionariusza SF-36 była wykorzystywana m.in. do subiektywnej oceny jakości życia w grupie chorych na schizofrenię i do oceny zależnej od zdrowia jakości życia u chorych przewlekle dializowanych (Jarema M, Koniecznyńska Z, 1995; Kusztal M, Nowak K, 2003).

Celem pracy jest wstępna analiza wyników subiektywnej oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród podopiecznych lekarzy rodzinnych oraz próba oceny przydatności kwestionariusza SF-36 w podstawowej opiece zdrowotnej.

Materiał i metody

Badaniami objęto 1000 podopiecznych lekarzy rodzinnych w Giżycku dobranych metodą losowania systematycznego. Operatem losowania były listy podopiecznych, z których wyselekcjonowano podzbiór osób korzystających z usług lekarza lub

pielęgniarki w ciągu ostatniego tygodnia, licząc od dnia losowania. Taki dobór grupy badanej wynikał z tego, że zasadniczym celem badania była ocena poziomu zadowolenia pacjentów z instytucji lekarza rodzinnego, a kwestionariusz SF-36 był dodatkowym narzędziem badawczym wykorzystanym łącznie z kwestionariuszem wywiadu na temat zadowolenia pacjentów.

Materiał badawczy zebrano techniką wywiadu. Wywiady przeprowadzały w domach respondentów przeszkolone według jednolitego schematu ankieterki. Badania zrealizowano w 2002 roku.

Kwestionariusz SF-36

W badaniach posłużono się polską wersją kwestionariusza SF-36 przetłumaczoną przez prof. M. Jaremę oraz dodatkowo zebrano informacje umożliwiające charakterystykę socjodemograficzną respondentów, tj. wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania, stan cywilny oraz stosunek do nauki lub pracy. Na wykorzystanie kwestionariusza uzyskano zgodę autora (J.E. Ware) i podpisano stosowne porozumienie z Health Assessment Lab. Inc.

Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pytań lub stwierdzeń, które pozwalają zmierzyć osiem wymiarów zdrowia: 1) funkcjonowanie fizyczne, 2) ograniczenie ról w funkcjonowaniu fizycznym, 3) odczuwanie bólu, 4) ogólny stan zdrowia, 5) witalność, 6) funkcjonowanie społeczne, 7) ograniczenie ról w funkcjonowaniu emocjonalnym oraz 8) zdrowie psychiczne (tab. 1).

Wypełnienie kwestionariusza polegało na wyborze przez respondenta jednej spośród przedstawionych odpowiedzi, która najbardziej odzwierciedlała jego stan zdrowia. Na przykład wymiar „funkcjonowanie fizyczne” składa się z pytania „Czy Państwa stan zdrowia obecnie ogranicza Państwa w wykonywaniu tych czynności? Jeżeli tak, to w jakim stopniu?” oraz 10 stwierdzeń (m.in. noszenie zakupów, wchodzenie po schodach), a respondent miał możliwość wyboru jednej z trzech odpowiedzi: „tak, bardzo ogranicza”, „tak, nieco ogranicza”, „nie, nie ogranicza”.

Dla każdego wymiaru odpowiedzi były kodowane, sumowane, a następnie przeliczane na wartości liczbowe w skali od 0 (najgorszy możliwy stan zdrowia mierzony kwestionariuszem) do 100 (najlepszy stan zdrowia) (How to Score the SF-36 Health Survey, 1994).

Analiza statystyczna

Obliczeń statystycznych dokonano przy użyciu programu STATISTICA v.6.0. PL. Do określenia korelacji pomiędzy wymiarami stanu zdrowia

Tabela 1. Wymiary kwestionariusza SF-36 i liczba punktów (pytań) w każdym wymiarze

| Wymiary stanu zdrowia | Liczba punktów |
|---|----------------|
| Funkcjonowanie fizyczne (Physical Functioning – PF) | 10 |
| Ograniczenie roli w funkcjonowaniu fizycznym (Role Functioning-Physical – RP) | 4 |
| Odczuwanie bólu (Bodily Pain – BP) | 2 |
| Ogólny stan zdrowia (General Health – GH) | 5 |
| Witalność (Vitality – VT) | 4 |
| Społeczne funkcjonowanie (Social Functioning – SF) | 2 |
| Ograniczenie roli w funkcjonowaniu emocjonalnym (Role Functioning-Emotional – RE) | 3 |
| Zdrowie psychiczne (Mental Health – MH) | 5 |
| Zgłaszanie zmian w stanie zdrowia (Reported Health Transition – HT)* | 1 |
| Ogółem | 36 |

* Ten punkt nie jest włączony do ośmiu wymiarów zdrowia.

a wybranymi zmiennymi socjodemograficznymi zastosowano współczynnik korelacji Spearmana.

Nasze wcześniejsze badania wskazują na wysoki stopień rzetelności pomiarów wykonanych za pomocą kwestionariusza SF-36 (Marcinowicz L, Sienkiewicz J, 2003). Rzetelność stosowanego kwestionariusza określono testem zgodności wewnętrznej – alpha Cronbacha (Cronbach LJ, 1951). Wartość współczynnika alpha Cronbacha była powyżej 0,80 dla poszczególnych wymiarów zdrowia (Marcinowicz L, Sienkiewicz J, 2003).

Wyniki

Charakterystykę respondentów pod względem wieku, miejsca zamieszkania, płci, stanu cywilnego, wykształcenia, stosunku do nauki lub pracy oraz średnie wyniki dla poszczególnych wymiarów zdrowia w kwestionariuszu SF-36 prezentuje tabela 2.

Z badań własnych wynika, że wiek był istotną zmienną, która miała wpływ na postrzeganie przez pacjentów swego stanu zdrowia. Im starsi pacjenci, tym niższa samoocena stanu zdrowia we wszystkich wymiarach ($p < 0,0001$). Stwierdzono też, że wraz ze wzrostem wykształcenia wzrastała pozytywna samoocena stanu zdrowia we wszystkich wymiarach ($p < 0,0001$). Ustalona zależność potwierdzają wyniki badań innych autorów (Brazier JE, Harper R, 1992).

Obliczenia statystyczne wykazały również istotną ujemną korelację pomiędzy wymiarami zdrowia a stanem cywilnym i stosunkiem do nauki lub pracy. Wynika to z faktu, że zmienne te są pochodną wieku.

Nie ustalono natomiast różnicy statystycznie istotnej w odniesieniu do płci respondentów. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni podobnie postrzegali stan swego zdrowia ($p > 0,05$). Być może wynika to z faktu, że w badanej populacji kobiet by-

ło ponaddwukrotnie więcej niż mężczyzn. Choć badania innych autorów, którzy wykorzystywali kwestionariusz SF-36, wskazują, że mężczyźni zgłaszali bardziej pozytywną jakość życia niż kobiety w ogólnym wymiarze oraz w funkcjonowaniu psychicznym. Autorzy ci nie ustalili jednak wpływu płci na funkcjonowanie fizyczne (Sprangers MAG, de Regt EB, 2000).

Dyskusja

Niniejsze opracowanie ma charakter wstępny. Prezentując pierwsze wyniki naszych badań, chcemy zwrócić uwagę na możliwość wykorzystania kwestionariusza SF-36 i korzyści jego stosowania do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia wśród podopiecznych lekarzy rodzinnych.

Badanie zdrowia w odniesieniu do jakości życia może być wykorzystywane w opiece zdrowotnej na wiele sposobów: do monitorowania psychospołecznych problemów w indywidualnej opiece nad pacjentem, w badaniach populacyjnych na temat postrzegania problemów zdrowotnych, w mierzeniu wyniku opieki w świadczeniach zdrowotnych oraz w analizach ekonomicznych koszt–użyteczność (Fitzpatrick R, Flechter A, 1992). Ponadto mogą służyć usprawnieniu relacji między lekarzem a pacjentem; ważne jest, aby lekarz wiedział, w jaki sposób pacjent ocenia własną sytuację życiową uwarunkowaną stanem zdrowia. Uzyskane wyniki mogą również stanowić wskazówkę, na jakie elementy zwracają uwagę poszczególne grupy pacjentów przy samooценie zdrowia.

Wzrost zainteresowania badaniami zdrowia w odniesieniu do jakości życia znajduje odzwierciedlenie w liczbie narzędzi badawczych projektowanych w tym celu.

Co prawda badania kwestionariuszowe dotyczące oceny stanu zdrowia oparte są w istocie

Tabela 2. Średnie wyniki dla poszczególnych wymiarów zdrowia w kwestionariuszu SF-36 a wybrane zmienne socjodemograficzne

| Zmienna | n | PF | SF | RP | RE | BP | MH | VT | GH |
|--|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Wiek (w latach) | | | | | | | | | |
| do 24 | 100 | 98 | 93 | 94 | 94 | 85 | 77 | 78 | 75 |
| 25–44 | 369 | 95 | 86 | 92 | 91 | 77 | 69 | 66 | 68 |
| 45–64 | 278 | 78 | 73 | 67 | 80 | 59 | 65 | 57 | 51 |
| 65–74 | 155 | 58 | 62 | 42 | 65 | 49 | 61 | 50 | 39 |
| ≥ 75 | 98 | 40 | 50 | 19 | 51 | 40 | 60 | 44 | 34 |
| r | | –0,68 | –0,48 | –0,55 | –0,35 | –0,49 | –0,34 | –0,60 | –0,60 |
| p<0,0001 (we wszystkich wymiarach zdrowia) | | | | | | | | | |
| Miejsce zamieszkania | | | | | | | | | |
| miasto | 796 | 79 | 80 | 71 | 84 | 68 | 68 | 61 | 58 |
| wieś | 204 | 78 | 60 | 69 | 68 | 55 | 62 | 56 | 50 |
| Płeć | | | | | | | | | |
| kobiety | 689 | 80 | 77 | 72 | 82 | 66 | 67 | 60 | 57 |
| mężczyźni | 311 | 77 | 74 | 67 | 78 | 63 | 66 | 60 | 55 |
| Stan cywilny | | | | | | | | | |
| kawaler/panna | 122 | 93 | 85 | 87 | 88 | 79 | 73 | 73 | 69 |
| żonaty/mężatka | 664 | 82 | 79 | 75 | 86 | 67 | 68 | 61 | 58 |
| rozwiedzeni | 49 | 81 | 71 | 66 | 69 | 62 | 60 | 56 | 53 |
| wdowiec/wdowa | 165 | 57 | 59 | 39 | 58 | 48 | 61 | 50 | 41 |
| Wykształcenie | | | | | | | | | |
| niepełne podstawowe | 46 | 38 | 42 | 25 | 51 | 40 | 58 | 43 | 30 |
| podstawowe | 260 | 67 | 67 | 49 | 67 | 54 | 62 | 55 | 46 |
| zawodowe | 223 | 85 | 76 | 81 | 84 | 66 | 66 | 60 | 57 |
| średnie | 346 | 86 | 84 | 80 | 88 | 71 | 70 | 64 | 63 |
| ptomaturalne | 37 | 90 | 81 | 84 | 92 | 70 | 70 | 64 | 65 |
| wyższe | 88 | 92 | 88 | 86 | 94 | 79 | 71 | 67 | 69 |
| r | | 0,42 | 0,35 | 0,34 | 0,29 | 0,30 | 0,27 | 0,36 | 0,39 |
| p<0,0001 (we wszystkich wymiarach zdrowia) | | | | | | | | | |
| Nauka/praca | | | | | | | | | |
| uczeń/student | 85 | 98 | 94 | 94 | 95 | 86 | 79 | 80 | 76 |
| pracuje zawodowo | 303 | 94 | 86 | 91 | 93 | 76 | 71 | 66 | 68 |
| emeryt/rencista | 398 | 58 | 61 | 42 | 66 | 48 | 61 | 50 | 40 |
| bezrobotny | 157 | 91 | 80 | 86 | 84 | 71 | 66 | 62 | 61 |
| nie pracuje | 57 | 92 | 84 | 81 | 84 | 78 | 67 | 64 | 66 |

Wyjaśnienia skrótów (z ang.): PF – funkcjonowanie fizyczne; SF – funkcjonowanie społeczne; RP – ograniczenie roli w funkcjonowaniu fizycznym; RE – ograniczenie roli w funkcjonowaniu emocjonalnym; BP – odczuwanie bólu; MH – zdrowie psychiczne; VT – witalność; GH – ogólny stan zdrowia; r – współczynnik korelacji rang Spearmana.

o subiektywne oceny respondentów i dodatkowo zawierają osobiste oceny i odczucia, to jednocześnie odzwierciedlają bardziej humanistyczny wizerunek badanej populacji. Obiektywne rutynowe badanie kliniczne nie jest w stanie objąć zakresu i złożoności elementów składających się na poczucie zdrowia lub na jakość życia zależną od indywidualnej oceny stanu własnego zdrowia podopiecznego. Natomiast oceny subiektywne prezentują wypadkową z całością stanu fizycznego, psychicznego i społecznego osoby badanej. Samoocena stanu zdrowia może być prostym i tanim testem służącym do oceny stanu zdrowia i sprawności funkcjonalnej populacji,

zwłaszcza wtedy, gdy nie dysponujemy innymi informacjami o kondycji zdrowotnej populacji objętej opieką lekarza rodzinnego.

W podstawowej opiece zdrowotnej kontakt lekarza z pacjentem często jest krótki, dlatego też potrzebne są praktyczne i akceptowane przez pacjentów kwestionariusze do wszechstronnej oceny stanu zdrowia. Taki kwestionariusz powinien być krótki, łatwy do wykorzystania i możliwy do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta. Te cechy są również ważne dla badaczy. Kwestionariusz SF-36 wydaje się spełniać te kryteria. Jest on użyteczny w podstawowej opiece zdrowotnej, gdyż w przeciwieństwie do innych kwestionariu-

szy – specyficznych dla określonych chorób – może być stosowany do badania zdrowia ogółu podopiecznych lekarzy rodzinnych, niezależnie od jednostki chorobowej (Brazier JE, Harper R, 1992).

Ponadto istnieje możliwość praktycznego wykorzystania wyników badań z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Umożliwia on zebranie informacji o funkcjonowaniu chorego i ograniczeniach wynikających z jego stanu zdrowia. Ocena taka pozwala określić kierunki poprawy jakości opieki oraz lepszego planowania zabezpieczenia świadczeń zdrowotnych na poziomie opieki podstawowej.

Wnioski

Zastosowany w badaniach własnych kwestionariusz SF-36 jest łatwym w realizacji narzędziem do oceny zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów lekarzy rodzinnych i akceptowanym przez respondentów.

Subiektywna ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia dokonywana przez pacjentów stanowi dla lekarza rodzinnego dodatkowe źródło informacji cennych przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, natomiast organizatorzy opieki zdrowotnej informacje na temat stanu zdrowia populacji mogą wykorzystać w planowaniu opieki na poziomie podstawowym.

Piśmiennictwo

1. Fitzpatrick R, Flechter A, Gore S i wsp. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992; 305: 1074–1077.
2. Jarema M, Koniecznyńska Z, Głowczak M i wsp. Próba analizy subiektywnej oceny jakości życia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub depresji. *Psychiatria Pol* 1995; 5: 641–654.
3. Sprangers MAG, de Regt EB, Andries F i wsp. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 895–907.
4. Kuształ M, Nowak K, Magott-Procelewska M i wsp. Ocena zależnej od zdrowia jakości życia u chorych przewlekle dializowanych. Doświadczenia własne z użyciem kwestionariusza SF-36. *Pol Merk Lek* 2003; XIV, 80: 113–117.
5. Ware JE Jr, Kosinski M, Gandek B. *SF-36® Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated, 2002.
6. Gandek B, Ware JE. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability of the SF-36 in Eleven Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1149–1158.
7. *How to Score the SF-36 Health Survey*. Medical Outcomes Trust, Boston 1994.
8. Marcinowicz L, Sienkiewicz J. Badanie trafności i rzetelności polskiej wersji kwestionariusza SF-36: wyniki wstępne. *Przegl Lek* 2003; 60 (supl. 6):103–106.
9. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the Internal Structure of Tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297–334.
10. Brazier JE, Harper R, Jones NMB i wsp. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160–164.

Adres Autorki:

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego AM
ul. Mieszka I 4 B
15-054 Białystok

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z niewydolnością nerek

Antihypertensive therapy in patients with chronic renal failure

MAREK STOPIŃSKI

Z Oddziału Chorób Wewnętrznych i Stacji Dializ SZPZOZ Szpitala Zachodniego w Grodzisku Mazowieckim

Ordynator: dr n. med. Marek Stopiński

Streszczenie Nadciśnienie tętnicze występujące w przebiegu chorób nerek, tzw. nadciśnienie nerkopochodne, jest najczęstszą przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego i dotyczy około 5% wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym. W diagnostyce nadciśnienia tętniczego należy zawsze brać pod uwagę nadciśnienie nerkopochodne. W leczeniu nadciśnienia tętniczego nerkopochodnego należy dążyć przede wszystkim do uzyskania zalecanych wartości ciśnienia tętniczego, a więc poniżej 130/80 mm Hg. W leczeniu należy stosować inhibitory enzymu konwertującego i blokery receptora dla angiotensyny II jako leki pierwszego rzutu, które wykazują działanie nefroprotektoryjne. Korzystne jest także dołączenie leków moczopędnych, β -blokerów i blokerów kanału wapniowego. Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego zwalnia przebieg chorób nerek.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, leczenie nadciśnienia tętniczego.

Summary Hypertension existing in renal diseases i.e. renal hypertension is the major cause of the secondary hypertension (ca. 5%). In the diagnostics of hypertension it is important to take into account occurrence of renal hypertension. In the treatment of renal hypertension it is necessary to strive to reach the recommended values of blood pressure, below 130/80 mm Hg. Furthermore, use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers as the drugs of the first line of therapy results in their renoprotection. Use of β -blockers and calcium antagonists as well as diuretics is also efficient. Thus, efficient treatment of hypertension decreases the rate of the deterioration of renal function.

Key words: chronic kidney diseases, hypertension, proteinuria, blood pressure control.

Nadciśnienie tętnicze (nt) współistniejące z chorobami nerek jest najczęstszą przyczyną tzw. wtórnego nt i występuje u około 5% chorych z nt. Nt stanowi jedno z głównych zagrożeń dla chorych z chorobami nerek, nasilając ich progresję, prowadząc do przewlekłej niewydolności nerek (pnn) i uszkodzenia innych narządów. Może ono towarzyszyć każdej chorobie nerek. Należy podkreślić, że może wystąpić u chorych z prawidłową funkcją nerek, a więc u chorych z wydolnymi nerkami.

U chorych z chorobami nerek nt występuje z różną częstością i waha się od 20 do 90% w zależności od rodzaju nefropatii, a w kłębkowych zapaleniach nerek występuje z częstością od 40 do 83% [1]. W okresie zaawansowanej niewydolności nerek nt stwierdza się u około 85–90% chorych.

W patogenezie rozwoju nt w pnn należy uwzględnić [2]:

- nadmierne zatrzymanie sodu i wody w ustroju,
- zwiększone wytwarzanie czynników naczyniokurczowych (angiotensyna, endotelina),
- zmniejszone wytwarzanie czynników naczyniorozkurczowych (prostaglandyny, kininy, medullipiny, prostacykliny, tlenku azotu),
- współistnienie zaburzeń metabolicznych,
- nadmierną aktywację układu współczulnego.

Cele leczenia

Celem leczenia jest utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia i przez to zwolnienie postępu

choroby nerek. Zalecane wartości ciśnienia tętniczego u chorych z pnn to 130/80 mm Hg, a nawet niższe 125/75 mm Hg ze współistniejącym białkomoczem powyżej 1,0 g/dobę [3]. Leczenie nt powoduje zmniejszenie ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych, ale także zapobiega progresji chorób nerek.

Badanie *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* dostarczyło dowodów, że w celu osiągnięcia działania nefroprotektoryjnego u chorych z białkomoczem docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być niższe niż u chorych bez białkomoczu. Dodatkowo wykazano w tym badaniu, że u chorych z białkomoczem niższe wartości nadciśnienia tętniczego 125/75 mm Hg skuteczniej wpływały na zwolnienie progresji niewydolności nerek niż wartości 140/90 mm Hg, a więc prawidłowe [4].

Leczenie hipotensyjne wpływające na obniżenie ciśnienia systemowego, a w szczególności obniżające ciśnienie wewnątrzkrębkowe i dodatkowo leczenie obniżające białkomocz przynoszą korzyści w postaci zwolnienia przebiegu chorób nerek.

Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzkrębkowego

Istotne znaczenie w leczeniu nt u chorych z pnn ma zmniejszenie ciśnienia wewnątrzkrębkowego, co wpływa na skuteczne działanie nefroprotektoryjne. Inhibitory enzymu konwertującego (IEK) są grupą leków niezwykle skutecznie obniżającą ciśnienie wewnątrzkrębkowe w porównaniu z innymi lekami, pomimo podobnego wpływu na systemowe ciśnienie tętnicze.

Leki te wykazują także działania niehemodynamiczne, takie jak zmniejszenie syntezy cytokin prozapalnych, czynników wzrostowych, molekuł adhezyjnych i innych, zapobiegając tym samym progresji chorób nerek.

Zmniejszenie białkomoczu

U chorych z chorobami nerek skuteczne leczenie hipotensyjne obniża dobową utratę białka. Dodatkowo stosowanie diety z ograniczeniem białka wpływa na zmniejszenie białkomoczu. Leczenie hipotensyjne i dietetyczne zmniejszające białkomocz wywiera dodatkowo korzystny efekt nefroprotektoryjny. IEK najskuteczniej obniżają białkomocz w porównaniu z innymi grupami leków hipotensyjnych, pomimo uzyskanej takiej samej redukcji systemowego ciśnienia tętniczego. Ostatnio jest coraz więcej doniesień o korzyściach (zmniejszenie białkomoczu, zahamowanie progresji niewydolności nerek) wynikających z jednoczesnego zastosowania IEK z antagonistą receptora AT₁ (badanie COOPERATE) [5]. Szczególnie istotne jest obniżenie białkomoczu u cho-

rych z cechami zespołu nerczycowego (białkomocz > 3 g/dobę), stosując IEK. Korzystny rezultat tego leczenia przekłada się na istotne spowolnienie progresji niewydolności nerek w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi, pomimo podobnego wpływu na ciśnienie tętnicze. Ponadto zmniejszenie białkomoczu chroni nerkę przed jej strukturalnym uszkodzeniem.

Zaburzenia lipidowe

Zmniejszenie białkomoczu wpływa na poprawę parametrów lipidowych. Rodzaj stosowanego leczenia nie odgrywa tu zasadniczego znaczenia. Wydaje się, że zmniejszenie zaburzeń lipidowych odgrywa istotną rolę w zahamowaniu progresji pnn.

Leczenie nefarmakologiczne

U chorych z chorobami nerek i ich niewydolnością dochodzi do zatrzymania sodu i wody w ustroju. Wymaga to ograniczenia sodu w diecie do 3–5 g/dobę, a nawet do 2 g/dobę i niejednokrotnie stosowania diuretyków. Jak już wcześniej wspomniano, ograniczenie białka w diecie średnio do 0,6 g/kg/dobę wydaje się mieć korzystny wpływ na zahamowanie postępu chorób nerek przez zmniejszenie hiperfiltracji i dodatkowo u chorych z białkomoczem wpływa na jego redukcję. Choć dieta niskobiałkowa jest dalej kontrowersyjna (wyniki badania MDRD nie potwierdziły jej istotnej skuteczności), jej stosowanie pozwala lepiej kontrolować metabolizm azotowy w ustroju, czego miernikiem jest utrzymywanie stężeń mocznika na niższym poziomie.

Istotne znaczenie ma również zakaz palenia tytoniu. Ostatnio jest coraz więcej doniesień o wpływie palenia tytoniu na progresję chorób nerek [6].

Leki moczopędne

Leki moczopędne działają w świetle nefronu i aby wywołać efekt, muszą znaleźć się tam wydzielone albo w kanaliku bliższym, albo przez mechanizm transportu organicznych kwasów i zasad. W związku z tym, że u chorych z pnn dochodzi do kumulacji kwaśnych produktów metabolizmu konkurują one z diuretykami, które są słabymi kwasami, o drogi transportowe prowadzące do ich wydzielania do światła nefronu. Dodatkowo na skutek spadku przepływu krwi przez nerki w pnn mechanizmy te są zaburzone. Istnieje więc u tych chorych oporność na działanie diuretyków, które muszą być stosowane w podwyższonych dawkach [7].

Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane, jeśli filtracja kłębkowa wynosi powyżej 40 ml/min, praktycznie przy stężeniu kreatyniny poniżej 2 mg%.

Diuretyki pętłowe powinny być stosowane, jeśli filtracja kłębkowa obniży się do około 40 ml/min, w praktyce przy stężeniu kreatyniny powyżej 2 mg%.

Należy unikać stosowania diuretyków oszczędzających potas, szczególnie łącznie z IEK, co może powodować ciężką hiperkaliemię u chorych z pnn, u których na skutek uszkodzenia nerek dochodzi do uszkodzenia mechanizmów zapewniających prawidłową homeostazę potasową.

β-blokery i antagoniści receptora imidazolowego

U osób z chorobami nerek dochodzi do wzmożonej aktywności układu współczulnego. Obecnie wiadomo, że nt w tej grupie chorych w dużej części jest zależne od wzmożonej aktywności układu współczulnego. Uszkodzone nerki zdają się być źródłem wzmożonej aktywności współczulnej, której brak jest u osób po obustronnej nefrektomii. Dodatkowo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią ponad 50% zgonów u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym główną przyczyną są nagłe zgonu, które mogą być związane z nadwrażliwością receptorów adrenergicznych serca na katecholaminy. Spowodowane jest to uszkodzeniem przez mocznicę układu współczulnego serca. Stąd leczenie β-blokerami odgrywa istotne znaczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak również w prewencji powikłań ze strony serca, w szczególności nagłych zgonów. Dodatkowe korzyści mogą wynikać z leczenia antagonistami receptora imidazolowego takimi, jak moksonidyna i rilmenidyna [8].

Inhibitory enzymu konwertującego

Leki te mają ustaloną pozycję w leczeniu nt u chorych z chorobami nerek i stosowane są zarówno w okresie ich wydolności, jak i niewydolności.

Udowodniono ich korzystny efekt w hamowaniu progresji pnn zarówno dla nefropatii cukrzycowej (u chorych z cukrzycą typu 1 i 2), jak również w pierwotnych nefropatiach. Stosując IEK w powyższych grupach chorych, uzyskano zmniejszenie określonych punktów końcowych nawet o 50% (REIN, AIPRI, Captopril Study) [9–11]. Należy szczególnie ostrożnie stosować te leki u chorych z pnn i cukrzycą, w której często

występuje hipoaldosteronizm hiporeninowy, który sprzyja groźnej hiperkaliemii. U chorych z pnn polecane są benazepril, lizynopril, ramipril, trandolapril. Wszystkie one wymagają zmniejszenia dawki w niewydolności nerek.

Antagoniści receptora AT₁-sartany

Efekt hipotensyjny tej grupy leków jest podobny do diuretyków, β-blokerów, IEK i blokerów kanału wapniowego. Około 50% chorych skutecznie odpowiada na leczenie w monoterapii. W zasadzie nie istnieją istotne różnice w efekcie działania pomiędzy lekami w tej klasie. Obecnie stosowane leki z tej grupy to: losartan, walsartan, irbesartan i kandesartan. U chorych z pnn istnieje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii spowodowane zahamowaniem wydzielania aldosteronu, jednak efekt ten jest mniejszy w porównaniu z IEK. Efekt hipotensyjny tej grupy leków potęguje się istotnie po dodaniu diuretyków tiazydowych. Siła działania leków z tej grupy (zmniejszenie białkomoczu, efekt hipotensyjny i nefroprotekcyjny) wydaje się zbliżona do IEK.

Udowodniono skuteczne działanie nefroprotekcyjne sartanów w zahamowaniu progresji nefropatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 2, jak również w zapobieganiu jej występowaniu u chorych z cukrzycą typu 2 (IDNT, IRMA, RENAAAL) [12–14].

Spośród dostępnych leków hipotensyjnych na uwagę zasługuje fakt, że leki z tej grupy obarczone są najmniejszą liczbą objawów ubocznych. Nie wymagają redukcji dawki w niewydolności nerek w porównaniu z inhibitorami enzymu konwertującego.

Blokery kanału wapniowego

Stosowanie tej grupy leków u chorych z pnn jest korzystne i skuteczne w kontroli nt. Wydaje się również, że mają one działanie nefroprotekcyjne, choć nie tak bardzo nasilone, jak inhibitory IEK.

Szczególnie ważne jest stosowanie pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil, diltiazem) i długo działających dihydropirydynowych. Zalecane jest łączenie tych leków z IEK (Nephros Study) [15, 16]. Są one ważnym elementem terapii u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, kiedy to stosowanie IEK staje się często niemożliwe. Przewaga tych leków nad krótko działającymi pochodnymi dihydropirydynowymi polega na istotnym braku ich wpływu na wzrost aktywności układu współczulnego [17]. Nie wymagają redukcji dawki u chorych z niewydolnością nerek.

Zalecenia praktyczne

U chorych z chorobami nerek istotne znaczenie ma stwierdzenie obecności białkomoczu. U chorych bez białkomoczu można stosować typowe leczenie hipotensyjne, skuteczne leczenie nt zapewnia efekt nefroprotektoryjny. U chorych z białkomoczem należy stosować IEK jako leki pierwszego rzutu, obniżają one bowiem białkomocz skuteczniej niż inne leki hipotensyjne, pomimo podobnego wpływu na systemowe ciśnienie tętnicze.

Coraz więcej jest dowodów również na zbliżoną skuteczność nefroprotektoryjną blokerów receptora AT₁ do IEK.

Zalecane są następujące, docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem nerkopochodnym [2]:

- bez zmian narządowych < 140/90 mm Hg,
- z niewydolnością nerek 130/85 mm Hg,
- z cukrzycą < 130/80 mm Hg,
- z białkomoczem > 1,0 g/dobę < 125/75 mm Hg.

IEK rozwijają pełne działanie łącznie z diuretykami lub w przypadku stosowania diety z ograniczeniem sodu.

Zmniejszenie białka w diecie, jak również stosowanie indometacyny łącznie z leczeniem IEK wpływa na istotne obniżenie białkomoczu. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych,

w tym indometacyny, nie jest już tak powszechnie stosowane jak w przeszłości i wymaga indywidualnego rozważenia. Stosując IEK oraz sartany należy dążyć do osiągnięcia maksymalnych, dobrze tolerowanych dawek leków, bowiem wtedy leki te osiągają maksymalny efekt nefroprotektoryjny. Blokery receptora AT₁ mogą być stosowane w przypadku nietolerancji IEK lub mogą być podawane łącznie, wymaga to jednak dalszych badań.

Należy pamiętać o konieczności kontrolowania stężenia kreatyniny w początkowym okresie terapii. Jeśli na początku dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny o ponad 50%, należy rozważyć zwężenie tętnicy nerkowej jako przyczynę nt.

Leki hipotensyjne u chorych z pnn wymagają dawkowania zależnego od stopnia niewydolności nerek. Nie dotyczy to sartanów i blokerów kanału wapniowego.

Podsumowując, należy dążyć do uzyskania zalecanych wartości ciśnienia tętniczego u chorych z niewydolnością nerek, stosując IEK jako leki pierwszego rzutu. IEK są lekami o najsilniejszym działaniu nefroprotektoryjnym. W przypadku wystąpienia efektów ubocznych w czasie ich stosowania wskazane jest zastosowanie sartanów. Terapię u chorych z pnn należy prowadzić wielokierunkowo: stosując leczenie dietetyczne, zmniejszające białkomocz i wpływające na gospodarkę lipidową.

Piśmiennictwo

1. Ridao N, Luno J, Garcia de Vinuesa S i wsp. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 1): 70–73.
2. Więcek A. *Nadciśnienie nerkopochodne – patogeneza i leczenie*. Kurs doskonalący z zakresu nefrologii. Berlin 8–11.06.2003.
3. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension 2003.
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ i wsp. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884.
5. Nakao N, Yoshimura A, Morita H i wsp. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): randomized, controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
6. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669–1677.
7. Kaplan NM. *Nadciśnienie tętnicze*. Wrocław: Urban & Partner; 1999: 329–331.
8. Orth SR, Amman K, Strojek K i wsp. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 1): 67–69.
9. The GISEN Group. Randomized, placebo controlled trial on effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.
10. Maschio G, Alberti D, Janin G i wsp. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–945.
11. Levis EJ, Hunsicker LG, Bain RP i wsp. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
12. Levis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
13. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J i wsp. The effect of irbesartan on the development on the diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
14. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
15. Herlitz H, Harris K, Risler T i wsp. The effects of ACE inhibitor and calcium antagonist on the progression of renal disease: The Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–2165.

16. Garcia de Vinuesa S, Luno J, Gomes-Campdera F i wsp. Effect of strict blood pressure control on proteinuria in renal patients treated with different antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 1): 78–81.
17. Świtalski M. Nadciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym – kiedy i jak leczyć. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 110: 1197–1207.

Adres Autora:

Oddział Chorób Wewnętrznych i Stacja Dializ

Szpital Zachodni

ul. Daleka 11

05-825 Grodzisk Maz.

Nefropatia nadciśnieniowa – o czym warto pamiętać

Hypertensive nephropathy – a thing to think

JACEK MANITIUS

Z Katedry i Kliniki Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jacek Manitius

Streszczenie Nefropatia nadciśnieniowa jest chorobą naczyń wewnątrznerkowych, przede wszystkim międzypłatowych i doprowadzających kłębuszka nerkowego. Właściwe rozpoznanie nefropatii nadciśnieniowej może być postawione jedynie na podstawie badania histopatologicznego nerki. Przebieg kliniczny nefropatii nadciśnieniowej sugeruje, że jest odzwierciedleniem przebiegu procesów naczyniowych w innych częściach ustroju.

Słowa kluczowe: nefropatia nadciśnieniowa, przebieg kliniczny.

Summary The suitable diagnosis of hypertensive nephropathy must be based on histological ground and morphological features of this nephropathy are: interlobular arteries myointimal hyperthrophy and preglomerular arterioles hyalinization. The clinical course of hypertensive nephropathy mirrors the process ongoing in others parts of arterial vessels.

Key words: hypertensive nephropathy, clinical course.

Związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a stanem czynnościowym nerek jest znany od dawna, niemniej jednak pozostaje otwarte pytanie, w jakiej mierze narząd ten jest przyczyną, a na ile ofiarą nadciśnienia tętniczego?

Jednym z istotnych zagadnień związanych z tym problemem jest ustalenie, w jakim stopniu nadciśnienie tętnicze może być pierwotną przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia nerek. Wyniki wielu badań klinicznych, trwających wiele lat, jednoznacznie wskazują na to, że nadciśnienie tętnicze nie może być pierwotną przyczyną przewlekłej nefropatii [1]. Wskazują na to wyniki długoletnich obserwacji chorych, których poddano leczeniu farmakologicznemu z powodu nadciśnienia tętniczego, jak również u tych, u których nie stosowano leczenia hipotensyjnego [2]. Na podstawie danych należy przyjąć z bardzo dużym prawdopodobieństwem to, że nadciśnienie tętnicze nie prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerek, a tym samym do rozwoju przewlekłej nefropatii, i w konsekwencji do skrajnej niewydolności nerek. Należy w tym miejscu podkreślić jednoznacznie, że powyższe wnioski nie dotyczą chorych ze złośliwą fazą nadciśnienia

tętniczego. U chorych w przebiegu nadciśnienia tętniczego złośliwego dochodzi do uszkodzenia łożyska naczyniowego i wtórnych do tego zmian w wielu narządach, w tym również w obrębie nerek.

Natomiast również należy z całym naciskiem podkreślić drugą stronę tego samego zagadnienia, a mianowicie leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z pierwotnymi lub wtórnymi nefropatiami. W tej grupie chorych leczenie nadciśnienia tętniczego stanowi kanon postępowania w zapobieganiu progresji chorób nerek [3]. Dlatego też leczenie i właściwa kontrola nadciśnienia tętniczego stanowi stały element terapii u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą nerek.

Niemniej jednak w świetle przytoczonych danych pozostają do wyjaśnienia dwa istotne zagadnienia: wzrastająca liczba chorych ze skrajną niewydolnością nerek i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym; pojęcie nefropatii nadciśnieniowej.

Pierwszy problem wskazujący na związek między nadciśnieniem tętniczym a znacznym i nieodwracalnym uszkodzeniem wymaga komentarza w obliczu wcześniej stwierdzonego

braku związku między nadciśnieniem tętniczym a nieodwracalnym uszkodzeniem nerek. Z niektórych danych epidemiologicznych wynika, że nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną skrajnej niewydolności nerek [4]. Podstawą takiego stwierdzenia było wykazanie występowania nadciśnienia tętniczego u chorych ze skrajną niewydolnością nerek w momencie rozpoczynania leczenia nerkozastępczego. Należy jednak stwierdzić, że współistnienie nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek nie wskazuje na związek przyczynowy między nadciśnieniem tętniczym a pierwotnym uszkodzeniem narządu w przebiegu wysokiego ciśnienia tętniczego. Natomiast równoczesne występowanie nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek może jedynie świadczyć z całą pewnością, że nadciśnienie tętnicze jest objawem towarzyszącym chorobie nerek, o bliżej nie ustalonej przyczynie. Badania ostatnich lat zdają się wskazywać na to, że u chorych ze skrajną niewydolnością nerek i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym zasadniczą przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia nerek były: choroba niedokrwienna nerek, polekowe uszkodzenie nerek czy też wcześniej nierozpoznane kłębuszkowe zapalenie nerek [5, 6]. Natomiast równoczesne występowanie nadciśnienia tętniczego należy w tych przypadkach traktować jako objaw wcześniejszego uszkodzenia nerek i niekiedy również jako czynnik podtrzymujący niekorzystny przebieg tej choroby. W związku z tym nadal nie ma przekonujących danych klinicznych wskazujących na udział nadciśnienia tętniczego jako czynnika prowadzącego do pierwotnego uszkodzenia nerek.

Natomiast ściśle powiązaniem zagadnieniem omawianym powyżej jest pojęcie nefropatii nadciśnieniowej. Nefropatia nadciśnieniowa (nephroangiosclerosis) jest ściśle określonym pojęciem anatomopatologicznym i stąd za życia pacjenta tą jednostką chorobową można jedynie rozpoznać na podstawie biopsji nerki. Jakiegokolwiek

próby rozpoznania nefropatii nadciśnieniowej w oparciu o obraz kliniczny, badania dodatkowe laboratoryjne i obrazowe są skazane na niepowodzenie. Wprawdzie wielu autorów próbuje rozpoznać nefropatię nadciśnieniową jedynie na podstawie obrazu klinicznego i badania dodatkowego (ale bez biopsji nerki), to histopatologiczna weryfikacja tych badań wskazuje na bardzo niską swoistość takich rozpoznań (ok. 40%) [5].

W przebiegu nefropatii nadciśnieniowej przede wszystkim dochodzi do zmian w obrębie naczyń wewnątrznerkowych: międzypłatowych i doprowadzających kłębuszka nerkowego. W tych pierwszych zmiany polegają głównie na przeroście warstwy środkowej i wewnętrznej naczyń z miejscowym ich włóknieniem (arterial fibrosis). Natomiast w ścianach naczyń doprowadzających kłębuszka gromadzą się złogi hialinowe (arteriolar hyalinization). Opisane zmiany naczyniowe mogą występować w nerce jako izolowane lub mogą towarzyszyć im zmiany w obrębie kłębuszków i tkance cewkowo-śródmiażdżowej [7].

Czynniki ryzyka rozwoju nefropatii nadciśnieniowej są liczne, wśród których za najważniejsze uważa się podłoże genetyczne [8, 9]. Świadczy między innymi o tym to, że nefropatia ta występuje kilkakrotnie częściej u ludzi rasy czarnej niż białej, przy czym spadek roczny filtracji kłębuszkowej u ludzi dotkniętych nefropatią nadciśnieniową wynosi średnio 1–2 ml/min. Podobne roczne zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej obserwuje się u ludzi rasy czarnej i białej wraz ze starzeniem się organizmu [7]. Te obserwacje sugerują, że nefropatia nadciśnieniowa może stanowić odzwierciedlenie zmian ogólnoustrojowych toczących się w łożysku naczyniowym całego ustroju. Również inne obserwacje wykazały, że u ludzi z nefropatią nadciśnieniową zmiany naczyniowe o typie arterial fibroplasia i arteriolar hyalinization współistnieją ze zmianami miażdżycowymi odpowiednio: w aorcii i naczyniach wieńcowych [10, 11].

Piśmiennictwo

1. Hsu CY. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence-based perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 267–272.
2. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 207–211.
3. Ruggeneti P, Perna A, Remuzzi G. On behalf of the Investigation of the GISEN Group. Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254–2261.
4. Experts from United States Renal Data System: 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (Suppl. 1): S1–S176.
5. Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension-how does it cause renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 223–225.
6. Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK. Recreational drug use: a neglected risk factor for end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 49–56.
7. Toto RB. Hypertensive nephrosclerosis in African American. *Kidney Int* 2003; 64: 2331–2341.
8. Tylicki L, Rutkowski B, Horl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25: 341–353.

9. Rutkowski B, Tylicki L, Manitius J, Szydłowska-Łysiak W. Hypertensive nephropathy – An increasing clinical problem. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 65–68.
10. Tracy RE. Renovasculopathies of hypertension and the rise of blood pressure with age in blacks and whites. *Semin Nephrol* 1996; 16: 126–133.
11. Tracy RE, Strong JP, Newman III WP, Malcolm GT, Oalman MC, Guzman MA. Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25–54 years. *Kidney Int* 1996; 49: 564–570.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Nefrologii,
Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz

Krwinkomocz i krwimocz jako wiodące objawy schorzeń układu moczowo-płciowego

Microhematuria and macrohematuria as a leading symptoms of gineco-urinary tract disorders

KAZIMIERZ A. WARDYN^{1,2}, KATARZYNA ŻYCIŃSKA^{1,4}, ROBERT MAŁECKI^{1,3}

¹ Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Ostrowski

² Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz A. Wardyn

³ Z Pododdziału Dializ, Oddziału Wewnętrznego o Profilu Nefrologicznym SPZOZ Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie

Ordynator: dr n. med. Jacek Imiela

⁴ Z Instytutu Medycyny Społecznej AM w Warszawie

Kierownik: dr n. med. Piotr Tyszkowski

Streszczenie Krwinkomocz i krwimocz jest często spotykanym objawem informującym o obecności zmian chorobowych, zwłaszcza w układzie moczowym, z którym spotyka się lekarz rodzinny w swojej codziennej praktyce lekarskiej. Istotne znaczenie ma ustalenie jego przyczyny.

Słowa kluczowe: krwinkomocz, krwimocz, diagnostyka.

Summary Red cell urinalysis is a very common laboratory procedure in primary care and GP practitioners. Hematuria is defined as the presence of an anomalous number of red globules in the urine, it may present itself in a microscopic or macroscopic form. The pathogenesis of hematuria is multifactorial, caused by urological and nephrological disorders. The personal medical history as objective examination play an important role in the differential diagnosis.

Key words: microhematuria, macrohematuria, diagnostic management.

Pojawienie się erytrocytów w moczu jest objawem świadczącym o patologii układu moczowo-płciowego. Liczba oraz morfologia obserwowanych krwinek czerwonych jest zależna od lokalizacji i stopnia zaawansowania zmian chorobowych w tym układzie. Erytrocyty są obecne także w moczu osób zdrowych, a ich liczba nie przekracza 2000 na minutę lub 2 milionów na dobę.

Ocena białkomoczu i krwinkomoczu za pomocą pasków zanurzeniowych jest niewystarczająca, dlatego też szczególnie istotne staje się badanie osadu moczu pozwalające na dokładną analizę elementów osadu, takich jak: bakterie, komórki, wałeczki czy też kryształki. Liczbę krwinek czerwonych oceniamy w pojedynczym polu widzenia oraz liczymy procent erytrocytów dys-

morficznych, przypadających na 100 ocenianych krwinek czerwonych. Aby prawidłowo ocenić kształt błony komórkowej erytrocytów, ocena powinna odbywać się w mikroskopie fazowo-kontrastowym pod powiększeniem minimum 400 ×.

W ocenie wyniku badania ważna jest znajomość pH moczu i jego ciężar właściwy, ponieważ wielkość i kształt erytrocytów są także zależne od tych parametrów [1, 6]. Wielkość erytrocyturii może wahać się w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz w zależności od działania innych czynników, jak: wysiłek fizyczny, stany gorączkowe.

Krwinkomocz stanowi istotny problem diagnostyczny dla lekarza każdej specjalności, ponieważ może być objawem choroby zagrażającej zdrowiu lub życiu chorego, dlatego też wymaga wnikliwej diagnostyki.

Strategia postępowania

Pierwszym krokiem zmierzającym do ustalenia przyczyny krwiomoczu powinno być wnikliwe badanie podmiotowe i badanie przedmiotowe z uwzględnieniem historii leczenia lekami przeciwkrzepliwymi [7].

Analiza moczu

Podstawowym postępowaniem jest mikroskopowa analiza moczu i odróżnienie krwinkomoczu pochodzenia kłębuszkowego od krwinkomoczu pochodzenia pozakłębuszkowego. Istotną staje się ocena ilościowa i jakościowa białkomoczu oraz ocena funkcji nerek. Należy rozważyć skierowanie pacjenta do nefrologa oraz rozpatrzyć wykonanie biopsji nerki.

Jeżeli na podstawie wywiadu klinicznego wykluczamy przyczyny pochodzenia kłębuszkowego, należy uwagę skoncentrować na poszukiwaniu nowotworu (nerki, dróg wyprowadzających mocz, miedniczki nerkowej, moczowodu), kamicy czy też zwyrodnienia torbielowatego nerek jako przyczyny prowadzącej do rozwoju krwinko-

moczu pozakłębuszkowego. Prowadząc powyższą diagnostykę, w 70% przypadków udaje się ustalić przyczynę krwinkomoczu.

W pozostałych przypadkach należy skoncentrować uwagę na diagnostyce dolnego odcinka dróg moczowych, ze szczególnym uwzględnieniem raka pęcherza moczowego, jako przyczyny ujawniających się objawów klinicznych.

Jeżeli w kontrolnym badaniu moczu nie obserwujemy kwinkomoczu, wówczas nie kontynuujemy poszukiwań diagnostycznych z wyjątkiem osób z czynnikami ryzyka raka pęcherza i raka nabłonka przejściowego, tj. palenie papierosów, ekspozycja na działanie toksyn. Jeżeli w badaniu kontrolnym moczu stwierdzamy krwinkomocz, dokonujemy analizy osadu moczu w mikroskopie fazowo-kontrastowym, poszukując akantocyturii i wałczkomoczu z erytrocytów. Jeżeli krwinkomocz występuje wraz z białkomoczem i towarzyszącą niewydolnością nerek, wówczas pacjenta kierujemy do ośrodka nefrologicznego [7].

Wnikliwa analiza objawów klinicznych, badań dodatkowych, współpraca lekarza rodzinnego z nefrologiem i urologiem, pozwala na szybką i trafną diagnostykę układu moczowo-płciowego.

Tabela 1. Przyczyny izolowanego krwinkomoczu

| Pochodzenie | Wiek < 50 lat | Wiek > 50 lat |
|-------------------------------------|--|--|
| Kłębuszki | nefropatia IgA zespół Alporta choroba cienkich błon | nefropatia IgA zespół Alporta |
| Pozakłębuszkowe górne drogi moczowe | kamica pyelonephritis PCKD uraz nerki martwica brodawek wodonercze zawał nerki | kamica rak nerki PCKD martwica brodawek nerkowych zawał nerki gruźlica nerek |
| Dolne drogi moczowe | <i>cystitis, prostatitis, urethritis</i> polipy i guzy pęcherza guz pęcherza zwężenia cewki | <i>cystitis, prostatitis, urethritis</i> guz pęcherza moczowego, miednicy rak gruczołu krokowego |
| Przyczyny niepewne | erytrocyturia powysiłkowa przedawkowanie acenokumarolu „hematuria złośliwa” | erytrocyturia powysiłkowa przedawkowanie acenokumarolu |

Piśmiennictwo

1. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int* 1996; 50: 1058–1068.
2. Addis T. *Glomerular nephritis. Diagnosis and treatment*. New York: MacMillan; 1948: 2.
3. Fagozzi GB, Grignani S. Urine microscopic analysis – an art abandoned by nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2485–2487.
4. Hoffmann W i wsp. Diagnostic strategies in urinalysis. *Kidney Int* 1994; 46: S–111.
5. Vaisbich MH i wsp. Metabolic study in dysmorphic hematuria. *Nephron* 1992; 60: 127–131.
6. Jakubowska-Kuźmiuk i wsp. Znaczenie erytrocytów dysmorficznych w osadzie moczu w diagnostyce klinicznej krwinkomoczu. *Diagnost Labor* 1993; 29: 57–64.
7. Cohen RA i wsp. Microscopic hematuria. *NEJM* 2003; 348, 23: 2330–2337.

Adres Autorów:
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii i Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Zaburzenia lipidowe w niewydolności nerek – czy leczyć?

Lipid abnormalities in chronic renal failure patients – should it be treated?

ROBERT MAŁECKI¹, KATARZYNA ŻYCIŃSKA², KAZIMIERZ A. WARDYN^{2, 3}

¹ Z Pododdziału Dializ, Oddziału Wewnętrznego o Profilu Nefrologicznym SPZOZ Centralnego Szpitala Kolejowego w Warszawie

Ordynator: dr n. med. Jacek Imiela

² Z Zakładu Medycyny Rodzinnej, Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Kazimierz A. Wardyn

³ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Ostrowski

Streszczenie Śmiertelność z przyczyn kardiologicznych wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) jest wielokrotnie wyższa niż w ogólnej populacji. Celem leczenia nefrologicznego jest ograniczenie potencjalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaburzenia lipidowe są wymieniane wśród głównych poddających się korekcji czynników zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z PNN. U pacjentów z PNN konieczne jest wczesne rozpoznanie i efektywne leczenie zaburzeń lipidowych. Jeśli stosowanie zaleceń dotyczących diety i trybu życia nie obniża LDL < 100 mg/dl, konieczne jest dodanie statyny. Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że wszystkie preparaty statyn skutecznie redukują zaburzenia lipidowe i mogą być bezpiecznie zalecane u pacjentów z PNN. Pod uwagę należy jednak brać możliwe interakcje lekowe, a wybór preparatu i dawka zależy od indywidualnej reakcji pacjenta. Celem leczniczym jest utrzymanie LDL poniżej 100 mg/dl. Przeciwwskazaniem może być aktywna choroba wątroby. Stosowanie leków hipolipemizujących w prewencji chorób sercowo-naczyniowych stanowi również prewencję progresji przewlekłych nefropatii. Hamowanie progresji niewydolności nerek zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Oba te cele równocześnie można osiągnąć dzięki leczeniu statynami. Przedstawiona praca stanowi omówienie dowodów na skuteczność leczenia hipolipemizującego u pacjentów z PNN.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, dyslipidemia, inhibitory 3-hydroksymetyloglutarylo koenzymu A, statyny.

Summary Cardiovascular complications are the main cause of death in end-stage renal disease (ESRD) patients. The relationship between lipid abnormalities and both cardiac death and renal function has been evaluated in prospective studies. Numerous trials have shown the effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in lowering cholesterol concentration, slowing down progression of atherosclerosis, and in decreasing number of cardiovascular incidents in general population. Most trials of lipid-lowering drugs go to some lengths to exclude patients with chronic kidney disease. We nephrologists know, this is an unsophisticated approach. The safety profile of statins predisposes prescription of this class of drugs to correct dyslipidemia or modulate lipoprotein particle composition also in uremic patients. The reasons to favour the use of statins in chronic renal disease include beneficial effects on renal haemodynamics, endothelial function, monocyte recruitment, mesangial cell proliferation and mesangial matrix accumulation. Many of these effects have cardiovascular benefits at the same time. Statins may be used to complement other therapies known to prevent the progression of renal disease. HMG-CoA reductase inhibitors adequately corrects dyslipidemia in patients with chronic kidney failure. This paper presents a review of the studies on the antiproliferative, and antiinflammatory mechanisms with a special emphasis on their nephroprotective and cardioprotective role in ESRD patients.

Key words: chronic kidney failure, dyslipidemia, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, statins.

Pomimo stałego postępu w terapii przewlekłej niewydolności nerek (PNN), śmiertelność w tej grupie pacjentów pozostaje wielokrotnie wyższa

niż w ogólnej populacji. Zapobieganie postępowi niewydolności nerek, a przez to zmniejszenie śmiertelności pacjentów, jest podstawowym celem

leczenia nefrologicznego. Powodzenie zależy od wczesnego wykrycia i agresywnego leczenia chorób prowadzących do nefropatii oraz możliwych do ograniczenia czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów pacjentów z PNN. Wśród czynników ryzyka, poza specyficznymi dla mocznicy, wymienia się czynniki znane z badań w populacji ogólnej, w tym oczywiście zaburzenia lipidowe [1]. Ich znaczenie rokownicze w mocznicy jest porównywalne lub większe od innych modyfikowalnych czynników ryzyka.

Zaburzenia lipidowe są powszechnym zjawiskiem u pacjentów z chorobami nerek. Stwierdza się je u 80% pacjentów z zespołem nerczycowym. Ewoluuje wraz z postępem choroby i towarzyszą pacjentom do okresu schyłkowej niewydolności nerek. Rozpoznawane są już na etapie najwcześniejszej, bezobjawowej niewydolności nerek. Obecne są u ponad 60% pacjentów z niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym, chorych dializowanych i pacjentów z funkcjonującym przeszczepem nerki [2].

Schyłkowa niewydolność nerek i leczenie dializami albo przeszczepem nerki obejmuje według „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2003” ponad 16 000 pacjentów. Dane epidemiologiczne wskazują, że 40% dializowanych powinno otrzymywać leki hipolipemizujące. W rzeczywistości otrzymuje je około 10–15% pacjentów, w tym nie więcej niż 30% pacjentów z objawami choroby wieńcowej. Stosowanie leczenia hipolipemizującego u pacjentów z PNN jest więc zaniedbywane. W opublikowanej w 2001 r. ocenie kanadyjskiej grupy pacjentów z niewydolnością nerek określono, że pomimo znanych wytycznych, statyny podano tylko u 25% pacjentów z udowodnioną chorobą wieńcową oraz tylko u 49% pacjentów z udowodnioną chorobą wieńcową i wykrytą hiperlipidemią [3].

Zalecenia nefrologiczne nakazują monitorowanie dyslipidemii u pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² [4, 5]. Należy oznaczać triglicerydy, cholesterol całkowity (TCh) oraz frakcje LDL i HDL. Ostatnie wytyczne krajowe nakazują badania co 6 miesięcy.

Chorzy z PNN stanowią grupę bardzo wysokiego ryzyka, a zatem potencjalne bezwzględne korzyści płynące z leczenia hipolipemizującego powinny być u nich wyraźnie większe niż w ogólnej populacji. Mimo to wśród pacjentów z chorobami nerek stosowanie leczenia hipolipemizującego jest rzadsze niż u osób z wydalnymi nerkami.

Charakterystyka zaburzeń lipidowych w PNN

Związek między zaburzeniami lipidowymi a patogenezą niewydolności nerek zauważył już

Rudolf Virchow. W 1860 r. opisał stłuszczenie nerki u pacjenta zmarłego z powodu mocznicy, czyli choroby Brighta [6]. Pacjenci z PNN wykazują cechy zarówno ilościowych, jak i jakościowych zaburzeń gospodarki lipidowej. Najogólniej charakteryzuje się ona obecnością hipertriglicerydemii, wzrostem stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), wzrostem stężenia lipoprotein pośredniej gęstości (IDL) oraz brakiem zmian lub nieznaczny obniżeniem stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL). Poziom frakcji LDL pozostaje często w zakresie normy, ale dominują formy małe, gęste, podatne na oksydację i glikację, czyli uznawane za najbardziej aterogenne. Tego typu dyslipidemia charakterystyczna jest dla pacjentów z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Największym badaniem, które oceniło związek między zaburzeniami lipidowymi a funkcją nerek w ogólnej populacji, było badanie ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) [7]. Ocenie poddano 12 728 uczestników badania ze stężeniem kreatyniny poniżej 2,0 mg/dl. Po blisko 3 latach obserwacji u 191 osób (1,5%) stwierdzono przyrost kreatyniny o więcej niż 0,4 mg/dl. Czynnikiem ryzyka okazały się wyjściowo wyższe stężenia triglicerydów i niższe cholesterolu HDL. Stężenie cholesterolu LDL nie miało znaczenia prognostycznego dla rozwoju niewydolności nerek.

W 2003 r. opublikowano wyniki podgrupy badania Physicians' Health Study (PHS), w którym w latach 1982–1996 obserwowano blisko 4500 całkowicie zdrowych mężczyzn z grupy uczestniczącej w prospektywnej ocenie zalet stosowania aspiryny i beta-karotenu. Badanie to jest dotychczas jedynym oceniającym wpływ zaburzeń lipidowych na funkcję nerek u pacjentów bez stwierdzonej wcześniej choroby nerek. Po 14,2 latach obserwacji u 134 uczestników badania (3%) wykryto podwyższony poziom kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl, a u 244 (5,4%) obniżone przesączanie kłębuszkowe (GFR ≤ 55 ml/min) wyliczone ze wzoru Cockcrofta-Gaulta lub u 225 (5,0%) obniżone przesączanie (GFR ≤ 55 ml/min/1,73 m²), jeśli wyliczone ze wzoru MDRD. Ocena statystyczna wykazała znamiennej zależność między parametrami lipidowymi a zarówno podwyższeniem poziomu kreatyniny, jak i obniżeniem przesączania kłębuszkowego. Najważniejszym wnioskiem z badania było wykazanie u mężczyzn podwojenia ryzyka wystąpienia niewydolności nerek przy stwierdzeniu HDL-c < 40 mg/dl, non-HDL-c $\geq 196,1$ mg/dl a wskaźnika TCh/HDL $\geq 6,8$ [8].

Stosowanie leków hipolipemizujących w prewencji chorób sercowo-naczyniowych stanowi również prewencję progresji przewlekłych nefropatii. Hamowanie progresji niewydolności nerek zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Oba te cele równocześnie można osiągnąć dzięki leczeniu statynami. Rezultaty osiągnięte

w badaniu Heart Protection Study (HPS) pozwoliły stwierdzić, że terapia hipolipemizująca redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od wyjściowych poziomów LDL-C, nawet u pacjentów z wydawałoby się niskim ryzykiem. Pozostają jednak wątpliwości, czy możemy przenosić wyniki badań kardiologicznych wykonanych u chorych z prawidłową funkcją nerek na populację chorych z uszkodzeniem tego narządu? Czy osoby te mogą odnieść podobne korzyści z proponowanego leczenia?

Efekty leczenia

Korzystne efekty intensywnego obniżania cholesterolu po zastosowaniu statyn trudniej jest uzyskać u pacjentów z PNN niż u pacjentów z chorobą wieńcową i prawidłową funkcją nerek. Przekonuje o tym dwuletnia obserwacja grupy australijskiej. Dzięki zastosowaniu 80 mg/dobę atorwastatyny uzyskano zmniejszenie grubości ściany tętnicy szyjnej, ale jedynie u pacjentów z wydolnymi nerkami. Pomimo uzyskania takich samych wartości lipidowych nie udało się poprawić parametrów oceny grubości tętnicy szyjnej (carotid intima-media thickness – IMT) u chorych z mocznicą. Autorzy sugerują istnienie specyficznych dla mocznicy czynników niepozwalających na ujawnienie się korzyści z obniżenia lipidów [9].

Wpływ leczenia zaburzeń lipidowych na ryzyko sercowo-naczyniowe w PNN

Badania kliniczne dowodzą skuteczności statyn w redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wiele działań profilaktycznych i lekowych prowadzi do znamiennego obniżenia stężenia TCh, ale żadne z nich nie jest tak efektywne, jak podawanie statyn. Nie jest jednak pewne, czy ich skuteczność wynika wyłącznie ze znamiennego obniżania TCh, czy może z innego, niespecyficznego działania na funkcję naczyń krwionośnych, na narastanie i pękanie blaszek miażdżycowych czy na zakrzepy i stan zapalny. Zmniejszenie stężenia LDL w surowicy prowadzi do zmniejszenia grubości blaszek miażdżycowych, jednak mierny efekt radiologicznie potwierdzonej redukcji nie przystaje do znakomitych efektów klinicznych. Efekty kliniczne objawiają się już po 4–6 miesiącach, czyli wcześniej niż zauważalne zmiany morfologiczne [10]. Także uzyskiwany efekt kliniczny nie musi być zależny od siły obniżenia TCh [11, 12]. Obserwacje te wskazują na istnienie tzw. plejotropowego działania statyn.

Tonelli i wsp. ocenili podgrupę pacjentów z badania CARE (Cholesterol and Recurrent

Events), u których można było rozpoznać PNN (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Byli to pacjenci po przeżytym zawale serca i z poziomem TCh poniżej 240 mg/dl. Zastosowanie prawastatyny powodowało takie samo obniżenie LDL-C zarówno w grupie pacjentów z PNN, jak i z prawidłową funkcją nerek. W analizie grupy pacjentów z wyjściową GFR < 40 ml/min/1,73 m² stosowanie prawastatyny powodowało spowolnienie spadku filtracji kłębuszkowej o 2,5 ml/min/1,73 m²/rok w porównaniu z grupą placebo (95% CI: 0,93–3,29, p = 0,001). Największą korzyść z leczenia odnosili pacjenci z bardziej zaawansowaną niewydolnością nerek oraz z większym białkomoczem. Zalecenia dotyczące prewencji wtórnej zawału serca, w szczególności stosowanie statyn, mogły być bezpiecznie realizowane także u pacjentów z niewydolnością nerek [13, 14]. Na podstawie tej oceny udowodniono, że niewydolność nerek nie może być usprawiedliwieniem dla zaniechania stosowania statyn w prewencji wtórnej zawału serca.

Ciekawe dane otrzymano, analizując w United States Renal Data System (Dialysis Morbidity and Mortality Study-2) wyniki 3716 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie dializami w 1996 r. [15]. U pacjentów, których w okresie przeddializacyjnym leczono statynami, zanotowano obniżenie śmiertelności sercowo-naczyniowej (RR = 0,64) i śmiertelności całkowitej w okresie późniejszej obserwacji w kolejnych latach już w czasie dializ (143/1000 vs. 202/1000 pacjentów/rok – RR = 0,68). Równocześnie nie wykazano korzyści z leczenia dyslipidemii z zastosowaniem wyłącznie fibratów (RR = 1,29).

Duże badanie oceniające rezultaty leczenia atorwastatyną na funkcję nerek u pacjentów z chorobą wieńcową przeprowadzili badacze greccy. Podanie leku (średnio 24 mg atorwastatyny dziennie) powodowało redukcję LDL-C o 45–50% przy wzroście HDL-c o 7% i umożliwiło osiągnięcie poziomów zalecanych u 95% pacjentów. Używając metody Cockcrofta-Gaulta, wyliczono klirens kreatyniny (CrCl) na początku badania na średnio 77 ml/min. Leczenie atorwastatyną uzyskali 12% poprawy CrCl, leczeni innymi statynami 4,9%. Grupa pacjentów bez leczenia statynowego, pomimo jednakowych parametrów płci, palenia papierosów, leczenia hipotensyjnego i wartości ciśnienia tętniczego, wykazała zmniejszenie CrCl o 5,2% w obserwacji trwającej 3 lata. Korzyści uwidaczniały się już po pierwszych 6 tygodniach leczenia, były zależne od wielkości dawki statyny. Największe korzyści zaobserwowano w grupie pacjentów o najmniejszych wartościach CrCl, czyli u tych z najbardziej zaawansowaną niewydolnością nerek [16]. Analiza *post hoc* badania HPS wykazała, że simwastatyna zmniejsza szybkość narastania po-

ziomu kreatyniny zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez niej. Wnioskuje się o konieczności zastosowania statyn u każdego chorego z cukrzycą niezależnie od wywiadu w kierunku choroby wieńcowej i wyjściowych parametrów lipidowych. Simwastatyna stosowana przez 5 lat w dawce 40 mg/dobę zmniejszyła liczbę powikłań sercowo-naczyniowych o 25% u pacjentów z cukrzycą. Chociaż badanie nie było ukierunkowane na ocenę przebiegu nefropatii cukrzycowej, ma duże znaczenie dla nefrologa, ponieważ wnioski dotyczą największej liczbowo podgrupy pacjentów kierowanych do leczenia dializacyjnego [17]. Wyników podobnej oceny podgrupy z niewydolnością nerek w badaniu ASCOT-LLA z użyciem atorwastatyny spodziewamy się w tym roku [18].

Wpływ leczenia zaburzeń lipidowych na ryzyko progresji PNN

W badaniach eksperymentalnych udowodniono niekorzystny wpływ zaburzeń lipidowych na szybkość włóknienia kłębuszków nerkowych. Brakuje jednak nadal badań potwierdzających na zasadach EBM, że normalizacja lipidów w surowicy ma działanie nefroprotektoryjne. Z przyczyn etycznych badanie takie może być niewykonalne, ponieważ występujące u chorych z niewydolnością nerek zaburzenia lipidowe wypełniają kryteria bezwzględnych wskazań do farmakoterapii z przyczyn kardiologicznych [19]. Istnieje jednak szereg badań retrospektywnych lub badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią przy obniżonym przesączaniu kłębuszkowym, wskazujących na obecność takiej korzystnej zależności. Badając pacjentów z pierwotnymi nefropatiami niezmiernie trudno jest ocenić korzystny efekt działania hipolipemizującego statyn. Szybkość ubytku filtracji kłębuszkowej z powodu choroby podstawowej w tej grupie jest tak duża, że trudno o dobranie odpowiedniej grupy niezbędnej do długotrwałych obserwacji. Poza tym trudno rozdzielić efekty leczenia statynami od leczenia immunosupresyjnego czy blokady układu RAA przez inhibitory konwertazy. Według Keane najpoważniejszym wnioskiem z badań obserwacyjnych prowadzonych na początku lat 90. ubiegłego stulecia było wykazanie spowalniania przebiegu nefropatii w trakcie leczenia hipolipemizującego statyną [20]. Doświadczalnie udowodniono, że najkorzystniejsze działanie hamujące progresję niewydolności nerek wykazuje łączenie leczenia statyną z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna. Dołączenie simwastatyny do pełnej dawki lizinoprylu skutkowało zmniejszeniem cech histopatologicznych stwardnienia kłębuszków nerkowych [21].

Bianchi i wsp. przedstawili wyniki rocznego leczenia atorwastatyną pacjentów z nefropatią kłębuszkową, bez cukrzycy i bez dolegliwości kardiologicznych. Przed włączeniem statyny u wszystkich chorych zgodnie z obecnymi wytycznymi stosowano ACEI lub ARB oraz dietę niskocholesterolową o zawartości białka 0,8 g/kg m.c. Po roku grupa leczona atorwastatyną miała niższy poziom TCh (211 vs. 305 $\mu\text{mol/l}$ – $p < 0,01$) oraz frakcji LDL (121 vs. 206 $\mu\text{mol/l}$ – $p < 0,01$). Nie wykazano różnicy w stężeniu VLDL, HDL i triglicerydów. Białkomocz w grupie leczonych statyną zmniejszył się znacząco z $2,2 \pm 0,1$ do $1,2 \pm 1,0$ g/dobę ($p < 0,01$). Jednocześnie obserwowano wyraźne zwolnienie progresji niewydolności nerek. U leczonych statyną klirens kreatyniny po roku obniżył się tylko nieznacznie (z $51 \pm 1,8$ do $49,8 \pm 1,7$ ml/min), podczas gdy w grupie niestosującej statyny szybkość zmniejszania się klirensu była znacząca (z $50 \pm 1,9$ do $44,2 \pm 1,6$ ml/min ($p < 0,01$)). Autorzy wnioskuje, że u pacjentów z białkomoczem i hiperlipidemią dodanie statyny do prawidłowo prowadzonego leczenia powoduje zmniejszenie białkomoczu i zahamowanie progresji niewydolności nerek [22].

Również stosowanie prawastatyny w dawce 10 mg/dobę przez 6 miesięcy zmniejszało białkomocz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Spadek białkomoczu średnio o 54% nie korelował z efektem hipolipemicznym, co upoważnia do wniosku o plejotropowym działaniu prawastatyny [23]. Podobne wyniki osiągnęli autorzy badań z zastosowaniem fluwastatyny [24].

Badania eksperymentalne i kliniczne wykazują, że korzystne wyniki leczenia statynami przekraczają dalece ich efekt hipolipemizujący. Statyny hamując aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo CoA, wpływają na syntezę nie tylko cholesterolu, ale również kwasu mewalonowego. Blokują przez to syntezę izoprenoidów, pirofosforanu farnezylu i pirofosforanu geranogeranylu. Związki te odpowiadają za modyfikację (izoprenylację) drobnych GTP-az, jak Ras czy Rho, niezbędnych w procesie przekazywania sygnałów wewnątrz komórki. Brak GTP-az zaburza produkcję cytokin, migrację komórek i apoptozę, przez co wpływa hamująco na proliferację komórek mezanegium. W warunkach doświadczalnych proces ten można odwrócić podawaniem kwasu mewalonowego [25]. W modelu doświadczalnym z zastosowaniem simwastatyny, przez hamowanie izoprenylacji Rho, można było zahamować postęp nefropatii cukrzycowej w jej najwcześniejszym stadium [26, 27]. Niezależnie od potencjału zmniejszającego powikłania miażdżycy badania eksperymentalne dowodzą hamującej roli statyn w patofizjologii postępujących nefropatii [28, 29].

W 2001 r. Fried [30] opublikowała metaanalizę 12 dostępnych ówczesnie badań prospektyw-

nych, obejmujących łącznie 382 pacjentów. Zastosowanie statyn prowadziło do spowolnienia progresji przewlekłych nefropatii niecukrzycowych. W porównaniu z grupą pacjentów, którzy nie otrzymywali statyn, utrata filtracji kłębuszkowej w grupie leczonej była wolniejsza o 0,156 ml/min/miesiąc. Poprawa ta nie zależała od zmiany stężenia LDL-C ani od wyboru stosowanego preparatu. Z uwagi na to, że siła obniżenia poziomu cholesterolu nie miała znaczenia prognostycznego, należy domniemywać, że korzyści wynikały z pozacholesterolowych efektów działania statyn. Pacjenci wkraczają na dializy najczęściej przy GFR między 12 a 8 ml/min. Zwolnienie postępu niewydolności nerek w ocenie GFR o 0,156 ml/min/miesiąc, czyli o blisko 1,9 ml/min/rok ma olbrzymie znaczenie praktyczne. Mniejszą siłą w zwalnianiu progresji nefropatii (około 1,6 ml/min/rok) wykazują powszechnie uznane za pierwszoplanowe inhibitory konwertazy. Jeśli trwające obecnie badania kliniczne potwierdzą spowolnienie progresji nefropatii po leczeniu statyną, otrzymamy potężną broń w opóźnieniu konieczności rozpoczęcia dializowania chorych PNN.

Hipercholesterolemia jest czynnikiem ryzyka szybkiej progresji niewydolności nerek w nefropatii cukrzycowej w cukrzycy zarówno typu I, jak i typu II [31]. Istnieją doniesienia o korzystnych rezultatach leczenia nefropatii cukrzycowej simwastatyną. W porównaniu z placebo, lek ten zmniejszał wydalanie albumin z moczem o ponad 25%. Co ciekawe, obniżenia albuminurii nie osiągnięto zastosowaniem przez 10 miesięcy cholestyraminy i to mimo uzyskania zalecanego obniżenia poziomu LDL [32]. Stosowanie statyn w rzadkich przypadkach PNN przebiegającej ze znaczną, izolowaną hipercholesterolemią pozwalało na bezpieczne uzyskiwanie zalecanych poziomów LDL [33, 34].

Zalety agresywnego leczenia powikłań nefropatii cukrzycowej przedstawiono w ocenie wyników Steno-2 Study [35]. U pacjentów z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy typu 2 stosowano aspirynę, pełne leczenie hipotensyjne oraz statynę. Przy izolowanej lub mieszanej hipercholesterolemii, najczęściej atorwastatynę. W przypadkach podwyższenia jedynie triglicerydów (>350 mg/dl) podawano fibraty. Po blisko 8 latach obserwacji wykazano 50% redukcji powikłań mikro- i makroangiopatycznych w porównaniu z pacjentami leczonymi mniej agresywnie.

Bezpieczeństwo stosowania leków hipolipemizujących w PNN

Statyny charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa. Znaczące wydalanie przez prze-

wód pokarmowy ułatwia ich zastosowanie w zaawansowanej niewydolności nerek. Sięga ono 58% dla simwastatyny, 70% dla atorwastatyny i prawastatyny do 90% dla fluwastatyny [36]. Z badania HPS (Heart Protection Study) wiemy, że efekt zmniejszenia śmiertelności po obniżeniu cholesterolu przez statynę utrzymuje się w ocenie różnych podgrup badanych, w tym u pacjentów z podwyższonym poziomem kreatyniny w surowicy. Skuteczne działanie leku nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka infekcji czy zwiększenia śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. W badaniu Ozsoy połowa pacjentów otrzymujących atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę uzyskiwała docelowe wartości LDL. Średnia redukcja LDL wyniosła 39%, a triglicerydów 18%. Nie wykazano przy tym konieczności odstępowania od leczenia z powodu działań ubocznych [37].

Pomimo udowodnionej skuteczności, przez wiele lat istniały obawy co do bezpieczeństwa i korzyści z ich stosowania u pacjentów z PNN. Brak jednoznacznego stanowiska, czy należy leczyć zaburzenia lipidowe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W przeciwieństwie do znanych badań dotyczących ogólnej populacji, u pacjentów dializowanych zaobserwowano paradoksalny wzrost śmiertelności wraz ze spadkiem poziomu cholesterolu całkowitego. Podobne niespodziewane, paradoksalne wyniki zaobserwowano u pacjentów z przewlekłą niewydolnością krążenia oraz u osób w podeszłym wieku. Liu i Coresh z Johns Hopkins University w Baltimore wykazali, że pacjenci dializowani mają zmiany w przeżywalności zależne nie tylko od poziomu cholesterolu całkowitego, ale również od objawów uogólnionego zapalenia. Przyjęte jest, że dializowani pacjenci mają osiągać parametry gospodarki lipidowej takie jak są zalecane w populacji ogólnej [38]. Nie wydaje się, aby doniesienia o niskim poziomie cholesterolu, jako czynnika zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów dializowanych, spowodowały zaprzestanie stosowania statyn w tej grupie chorych. Przeciwnie, statyny polecane są pacjentom z przewlekłym zapaleniem, z niskim cholesterolem w przebiegu zespołu MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis). Wykazano, że ich zdolność do obniżenia poziomu markerów stanu zapalnego, takich jak CRP czy IL-6, niezależna od efektu hipolipemizującego, może odpowiadać za redukcję śmiertelności pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [39]. Należy jednak przedstawić głosy sceptyków wskazujących na działanie protekcyjne wysokich wartości cholesterolu całkowitego, mające zmniejszać częstość zakażeń [40]. LDL-C jest inhibitorem dla toksyn bakteryjnych. Autorzy sugerują, aby u dializowanych stosować najmniejsze dawki statyn, o ile w ogóle je podawać. Trzeba również podkreślić pierw-

szeństwo dla leczenia zaburzeń zapalnych, związanych z zespołem MIA, nad leczeniem hipercholesterolemii.

Badania wykazały duże bezpieczeństwo stosowanych preparatów statynowych. Skutki uboczne to przede wszystkim uszkodzenie mięśni, przejawiające się z różnym nasileniem, od mialgii do pełnoobjawowego zespołu „myositis”. Sporadycznie opisywano rabdomiolizę z obecnością miogloburii prowadzącej do ostrej niewydolności nerek. Częstość występowania objawów mięśniowych ocenia się na 0,0–0,2% przypadków. W celu zminimalizowania możliwości wystąpienia powikłań po leczeniu statynami należy przed leczeniem określić we krwi stężenie aminotransferazy alaninowej (ALAT), powtórzyć to badanie po 4–6 tygodniach, a następnie co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia i co 6 miesięcy w kolejnych latach. Należy odstąpić od stosowania statyn, jeśli ALAT trzykrotnie przekracza wartości prawidłowe. Może to dotyczyć 1–2% pacjentów z ogólnej populacji. Należy pilnie oznaczyć poziom kinazy kreatynowej (CPK), a przy wystąpieniu bólów mięśniowych odstąpić od dalszego stosowania statyn, jeśli CPK przekracza 10-krotnie normę. Dotyczy to około 0,1% ogółu leczonych statynami. W przypadku niewydolności nerek zaleca się unikania łączenia statyn z fibratami. Graniczną wartość kreatyniny określa się na 200 $\mu\text{mol/l}$. U pacjentów z mniej nasiloną niewydolnością nerek część autorów zezwala na łączne leczenie statyną i fibratem (fenofibrat lub bezafibrat). Należy jednak pamiętać o nasileniu niebezpieczeństwa miopatii. W obawie, że leczenie fibratami może powodować podwyższenie poziomu kreatyniny, część autorów w tych sytuacjach proponuje podanie atorwastatyny oraz kwasów omega-3 [41, 42].

Wszystkie leki hipolipemiczne, najczęściej statyny, mogą wywoływać przejściowy wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALAT). Występuje u 0,5–2% pacjentów leczonych, jest zwykle zależny od dawki leku i występuje najczęściej w pierwszym roku terapii [43]. Nie udowodniono jednak hepatotoksyczności tych leków. W szczególności nie wykazano nasilenia objawów choroby u pacjentów z wcześniejszym podwyższeniem transaminaz w przebiegu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C.

Pacjenci z PNN wymagają zwykle średnio 7 różnych leków koniecznych do leczenia choroby podstawowej (np. cukrzyca) i poprawy objawów niewydolności nerek (np. zaburzeń elektrolitowych czy niedokrwistości). Może to mieć wpływ na metabolizm stosowanych leków hipolipemicznych i prowadzić do wystąpienia niebezpiecznych interakcji lekowych. Stosowanie statyn metabolizowanych przez cytochrom P450-CYP3A4 (atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna) łącz-

nie z lekami konkurującymi o ten cytochrom (np. prednizon, sildenafil, alprazolam) czy jego inhibitorami (np. klarytromycyna, erytromycyna, diltiazem, werapamil, itrokonazol, cyklosporyna, sok grejpfrutowy) może powodować względne przedawkowanie tych leków i wystąpienie objawów ubocznych. Według zaleceń FDA konieczna jest redukcja dawek simwastatyny do maksymalnie 40 mg dziennie u pacjentów z niewydolnością nerek lub leczonych równocześnie werapamilem, amidaronem bądź cyklosporyną. Niewydolność nerek nie powoduje konieczności redukcji dawek atorwastatyny nawet już w okresie dializoterapii [44]. W PNN z GFR < 30 ml/min/1,73 m² oraz u dializowanych, maksymalne dawki poszczególnych preparatów dopuszczane do stosowania w USA wynoszą: **atorwastatyna – 80 mg; fuwastatyna – 40 mg; lowastatyna – 40 mg; prawastatyna – 40 mg; simwastatyna – 40 mg.**

Strategia postępowania leczniczego

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek konieczne jest rozpoznanie i efektywne leczenie zaburzeń lipidowych. Jeśli stosowanie zaleceń dotyczących diety i trybu życia nie obniża LDL < 100 mg/dl, konieczne jest dodanie statyny. Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że wszystkie preparaty statyn skutecznie redukują zaburzenia lipidowe i mogą być bezpiecznie zalecane u pacjentów z PNN. Pod uwagę należy jednak brać możliwe interakcje lekowe, a wybór preparatu i dawka zależy od indywidualnej reakcji pacjenta. Celem leczniczym jest utrzymanie LDL poniżej < 100 mg/dl. Leczenie należy rozpocząć przy stężeniu LDL-C > 130 mg/dl (3,37 mmol/l) i dążyć do wartości docelowych LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l). Zaczynamy od małych dawek leku i stopniowo zwiększamy je do uzyskania pożądanego rezultatu. Przeciwwskazaniem może być aktywna choroba wątroby.

Lekami z wyboru są statyny [45]. Obecnie w Polsce dostępne są preparaty lowastatyny, simwastatyny, prawastatyny, atorwastatyny i fluwastatyny. Siła działania obniżającego poziom LDL we krwi jest różna dla różnych preparatów. Fluwastatyna, w maksymalnej dawce obniża LDL o 20–25%, a umieszczona na drugim biegunie siły działania, atorwastatyna o 29–61%. Poszczególne preparaty różnie, lecz w mniejszym stopniu, działają na poziom HDL (wzrost ok. 5%) i triglicerydów (spadek o ok. 20%) [46].

O ile triglicerydy są poniżej 500 mg/dl (< 5,65 mmol/l), głównym celem leczniczym jest obniżenie LDL-C < 100 mg/dl (< 2,59 mmol/l). Pacjenci z LDL-C < 100 mg/dl, ale z TG > 200 mg/dl oraz non-HDL-C > 130 mg/dl muszą otrzymywać leczenie skutecznie obniżające non-HDL-C < 130

mg/dl. Przy TG \geq 500 mg/dl (\geq 5,65 mmol/l) konieczne jest leczenie celem zapobieżenia wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki. Jeśli nie wystarcza dieta, redukcja masy ciała i wzmożenie aktywności fizycznej, wskazane jest stosowanie małych dawek pochodnych kwasu nikotynowego lub z zachowaniem wyjątkowej ostrożności, małych dawek fibratów. Zaawansowana PNN, pomimo częstego występowania hipertriglicerydemii, stanowi poważne ograniczenie dla możliwości leczenia fibratami oraz łączenia statyn z fibratami. Istnieją doniesienia o podawaniu fenofibratu co 72 godziny, a nawet w dawce jednorazowej w tygodniu u pacjentów dializowanych. Są to jednak doniesienia wstępne, wymagające weryfikacji w większych grupach pacjentów.

Wskazania do zastosowania statyn w zespole nerczycowym są nieco inne niż w ogólnej populacji, gdyż stosujemy je nawet przy bardzo wysokich poziomach triglicerydów (do 1000 mg/dl). Należy pamiętać, że samo obniżenie białkomoczu w zespole nerczycowym, na przykład po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny II, skutkuje obniżeniem LDL-C o około 10–20% [47].

Perspektywy leczenia zaburzeń lipidowych w PNN

Największe wieloośrodkowe badania nad statynami zwykle wykluczały pacjentów z PNN [48]. Od 2003 r. prowadzone jest badanie SHARP (Study of Heart and Renal Protection) [49], obejmujące 6000 pacjentów w okresie przeddializacyjnym i 3000 leczonych dializami. Celem badania jest określenie wpływu leczenia obniżającego LDL-C na częstość występowania zawału serca, udaru, potrzeby wykonania rewaskularyzacji lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leczenie zaplanowano na 4 lata. W protokole badania przewidziano łączne stosowanie simwastatyny z inhibitorem jelitowego wchłaniania cholesterolu, ezetymidem. Autorzy badania nie wyznaczyli granicznych wartości LDL-C dla włączenia leków. Decyzję o konieczności stosowania statyny pozostawiono lekarzowi prowadzącemu. Protokół SHARP powstał na podstawie doświadczeń z pilotażowego badania UK-HARP (The UK-Heart and Renal Protection Pilot Study) [50]. Wykazano w nim, że simwastatyna jest efektywna i może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z PNN, w tym u dializowanych. W porównaniu z placebo, simwastatyna w dawce 20 mg/dobę spowodowała spadek poziomu LDL-C o 26%, bez objawów miopatii ani wzrostu transaminaz.

Oczekujemy na publikację wyników badania 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Study) [51] oceniającego, czy leczenie atorwastatyną w dawce 20 mg/dobę może zmniejszyć śmiertelność

i częstość zawałów serca u 1252 pacjentów z cukrzycą typu 2 przewlekłe leczonych dializami. Simwastatyna i atorwastatyna jednakowo skutecznie obniżają non-HDL-C (29,3 i 31,6%). Do badania 4D wybrano jednak atorwastatynę, gdyż w hiperlipidemii mieszanej silniej od simwastatyny (25,9% vs. 6,0%, $p < 0,055$) redukuje poziom cząsteczek bogatych w triglicerydy, tzw. remnantów (triglyceride-rich remnant lipoprotein particles – RLPs). Trwa jeszcze badanie AURORA oceniające bezpieczeństwo i korzyści z zastosowania rosuvastatyny u pacjentów dializowanych. Badanie ma zakończyć się w 2007 r.

Korzyści leczenia statyną osiągają również pacjenci bez hipercholesterolemii. Ciekawą obserwację dotyczącą działania simwastatyny u pacjentów z wielotorbielowością nerek opublikował van Dijk [52]. Leczeniu poddano 10 pacjentów, którym przez 4 tygodnie, w podwójnie ślepej, krzyżowej próbie, podawano 40 mg leku dziennie lub placebo. Obniżenie TCh z $4,24 \pm 0,32$ do $3,17 \pm 0,22$ mmol/l skutkowało poprawą przesączania kłębuszkowego z wartości GFR 124 ± 4 ml/min do 132 ± 6 ml/min ($p < 0,05$). Komentujący wyniki badania wskazują na poprawę przepływu nerkowego jako prawdopodobną przyczynę wzrostu GFR. Zachęcające wyniki badania dają przesłankę do podjęcia szerszych badań nad wpływem statyn na zahamowanie postępu niewydolności nerek w tej nieuleczalnej chorobie.

Statyny okazały się pomocne w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z mikrozatorowością cholesterolemą (ZCh). Częstość występowania ZCh ocenia się na 1–2% pacjentów po zabiegach kardiologii inwazyjnej. Czynnikiem wywołującym mogą być także zabiegi chirurgii naczyniowej, zabiegi kardiologiczne oraz leczenie trombolityczne czy przeciwkrzepliwe. Scolaro w grupie 95 pacjentów z ZCh obserwowanych w latach 1995–2002 stwierdził, że czynnikiem prognostycznym zmniejszającym ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności okazało się wcześniejsze stosowanie statyn. Autor sugeruje, że leki te, przez działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową, zmniejszają wysiew materiału zatorowego [53].

Nieoptymalne leczenie hipercholesterolemii u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek może mieć swoje implikacje ekonomiczne. Zastosowanie leczenia **relatywnie drogiego** w porównaniu z tańszym, ale **nieadekwatnym** w zwalczaniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wydaje się uzasadnione nawet w obecnej sytuacji ekonomicznej. Równie ważne jest osiągnięcie zalecanych wartości lipidowych. Wymagać to może zwiększenia dawkowania zastosowanej statyny lub doboru odpowiedniego preparatu dla danego pacjenta. Badania, w których zastosowano w odpowiednich dawkach leki

o największym potencjale obniżenia cholesterolu, wykazały możliwość bezpiecznego osiągnięcia rekomendowanych wartości, także u pacjen-

tów z PNN [54]. Ostatnie doniesienia świadczą o większym zrozumieniu roli leczenia statynami w tych grupach chorych.

Piśmiennictwo

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 3): S112–119.
2. Harris K, Thomas M, Short C, Moore R. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidaemia in renal outpatients. *J Nephrol* 2002; 15: 263.
3. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S i wsp. Cardiac Risk Factors and the Use of Cardioprotective Medications in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(3).
4. Bolton WK. Renal Physicians Association Clinical Practice Guideline: Appropriate Patient Preparation For Renal Replacement Therapy: Guideline Number 3. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1406–1410.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266.
6. Virchow R. *A more precise account for fatty metamorphosis. Cellular pathology*. 2nd Ed. England, Gryphonham Gryphon Editions; 1860: 324–366.
7. Folsom A i wsp. Prospective study of coronary heart disease in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B Vitamins. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 204.
8. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC i wsp. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (8).
9. Fathi R, Isbel N, Short L i wsp. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 Jan; 43(1): 45–52.
10. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD i wsp. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
11. Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA i wsp. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 125–130.
12. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D i wsp. on behalf of the LIPID study investigators: Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial. To what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 10: 1162–1169.
13. Tonelli M, Moye L, Sacks F, Cole T, Curhan G for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE). Trial Investigators Pravastatin for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Persons with Mild Chronic Renal Insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98–104.
14. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE). Trial Investigators Effect of Pravastatin on Loss of Renal Function in People with Moderate Chronic Renal Insufficiency and Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605–1613.
15. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297.
16. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA i wsp. The Effect of Statins versus Untreated Dyslipidaemia on Renal Function in Patients with Coronary Heart Disease. A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 728–734.
17. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
19. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.
20. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910.
21. Zoja C, Corna D, Rottoli D i wsp. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 1635–1645.
22. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565–570.
23. Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 67–73.
24. Buemi M, Allegra A, Corica F i wsp. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 76: 427–431.

25. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Atluru D, Keane WF. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1993; 91: 83–87.
26. Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N i wsp. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(12): 8301–8305.
27. Tonolo G, Brizzi P, Melis MG, Secchi G, Maioli M. About the pleiotropic effects of statins in human. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1234.
28. Wilson SH, Chade AR, Feldstein A i wsp. Lipid-lowering independent effects of simvastatin on the kidney in experimental hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 703–709.
29. Vazquez-Perez S, Aragoncillo P, de Las Heras N. Atorvastatin prevents glomerulosclerosis and renal endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 1): 40–44.
30. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. The effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–269.
31. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D i wsp. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998–1004.
32. Tonolo G, Melis MG, Formato M i wsp. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 980–987.
33. Massy ZA i wsp. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 188.
34. Wanner C i wsp. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hipercholesterolaemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991; 39: 754.
35. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
36. Corsini A, Bellosta S, Baetta R. i wsp. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413–428.
37. Ozsoy RC. Atorvastatin and the dyslipidemia of early renal failure. *Atherosclerosis* 2003; 166(1): 187–194.
38. Liu Y, Coresh J, Eustace JA i wsp. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291(4): 451.
39. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297–304.
40. Ravnskov U. Inflammation, cholesterol levels, and risk of mortality among patients receiving dialysis [correspondence]. *JAMA* 2004; 291: 1833–1834.
41. Sulikowska B, Manitius J, Niewęglowski T, Szydłowska-Łysiak W, Rutkowski B. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108 (2): 753–760.
42. The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group: The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 1335–1341.
43. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clinics in Liver Disease* 2003; 7(2).
44. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, Peeters PC, Dratwa M, Stolear JC, Lameire NH. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 967–976.
45. Myśliwiec M, Kokot F, Chrzanowski W. *Rozpoznanie i leczenie utajonej i wyrównanej niewydolności nerek. Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek.* Rutkowski B, Czekalski S. Gdańsk: MAKmed; 2001.
46. Ness GC i wsp. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic LDL receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys* 1996; 325: 242.
47. Keilani T i wsp. Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril. *Ann Intern Med* 1993; 118: 246.
48. Locatelli F, Bommer J, London GM. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459–468.
49. Baigent C, Landry M. Study of Heart And Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl. 84): S207.
50. Baigent C for The UK-HARP STEERING COMMITTEE: Efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin among patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl.): 437A.
51. Wanner C, Krane V, Ruf G, März W, Ritz E. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetes on hemodialysis. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators. *Kidney Int* 1999; Suppl. 71: S222–S226.
52. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, Souverein JH, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2152–2157.
53. Scolari F, Ravani P, Pola A i wsp. Predictors of Renal and Patient Outcomes in Atheroembolic Renal Disease: A Prospective Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1584–1590.
54. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L i wsp. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 665–672.

Adres I Autora:

Pododdział Dializ SPZOZ CSK Międzylesie
ul. Bursztynowa 2
04-749 Warszawa

Nefroprotekcja – cele i metody postępowania

Renoprotection – aims and procedures

BEATA SULIKOWSKA, DOROTA ŚMIGIEL-STASZAK, JACEK MANITIUS

Z Kliniki Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej
w Bydgoszczy

Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Manitius

Streszczenie Nefroprotekcja to całościowy postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego, które ma na celu ochronę narządu oraz spowolnienie postępu choroby nerek. Jest to istotny problem, jako że stale wzrasta liczba pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo i nerkozastępczo. W postępowaniu nefroprotekcijnym na pierwszy plan wysuwa się obecnie skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego oraz redukcja białkomoczu. W terapii tej istotne znaczenie mają leki z grupy inhibitorów konwertazy oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II.

Słowa kluczowe: nefroprotekcja, niewydolność nerek, angiotensyna II, białkomocz, nadciśnienie tętnicze.

Summary Renoprotection encompasses total pharmacological and non-pharmacological procedure, which aims to protect the kidney and to slow down the progress of the disease. Its importance is underscored by the constantly increasing number of patients with chronic renal failure undergoing pharmacological treatment as well being dialyzed. Nowadays in renoprotection the main emphasis is placed on successful hypertension treatment and proteinuria reduction. In this therapy ACE inhibitors and AT 1 blockers play significant role.

Key words: renoprotection, renal failure, angiotensin II, proteinuria, hypertension.

Wstęp

Przez pojęcie nefroprotekcja rozumiemy całościowy działający zarówno farmakologiczny, jak i nefarmakologiczny, który ma na celu ochronę narządu oraz spowolnienie postępu chorób nerek. Inaczej możemy powiedzieć, że jest to każdy rodzaj leczenia, który zmniejsza białkomocz oraz zapobiega spadkowi filtracji kłębuszkowej (GFR) lub zwalnia szybkość jej zmniejszania.

Ogólnosięwiatowe doniesienia na temat schyłkowej niewydolności nerek podają, że ciągle wzrasta liczba chorych leczonych nerkozastępczo. W ciągu ostatnich dziesięcioleci ten wzrost jest stały i wynosi około 7% na rok. W przybliżeniu 1,1 mln ludzi na świecie jest leczonych nerkozastępczo i według wiarygodnych obliczeń liczba ta podwoi się w ciągu następnych 10 lat. Według szacunkowych danych dotyczących populacji polskiej do 2010 r. liczba pacjentów dializowanych wzrośnie z 15 tys. do około 30 tys.

Jednocześnie stale powiększa się liczba chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo. Jak można ten ogólnosięwiatowy problem ograniczyć w przyszłości?

Obecnie nie ma skutecznego przyczynowego leczenia zarówno nabytych, jak i wrodzonych chorób nerek i niestety nie należy się spodziewać, że terapia genowa stanie się wkrótce jedną z metod leczenia. Przeszczepienia nerki zarówno od dawców żywych, jak i ze zwłok są ograniczone przez niedobór organów i mało prawdopodobne jest, żeby wkrótce problem ten zastąpiony został przez ksenotransplantację. W związku z powyższym istotne jest skoncentrowanie naszych wysiłków na hamowaniu postępu chorób nerek [1].

Mechanizmy progresji niewydolności nerek

W 1982 r. nieco ospały świat nefrologii został obudzony przez Brennera, Meyersa i Hostettera,

którzy ogłosili swoją hipotezę mechanizmów progresji przewlekłych chorób nerek. Główna koncepcja ich hipotezy zakłada, że postęp pogorszenia funkcji nerek jest kompensowany zmianami hemodynamicznymi w odpowiedzi na stratę nefronów. W większości modeli doświadczalnych redukcja masy nerki przez częściową ablację mięszu nerek powodowała przerost pozostałych nefronów, wzrost oporu naczyń i wzrost przepływu krwi. Wzrost ciśnienia w kłębuszkach nerkowych można obserwować również w sytuacji, gdy do zmniejszenia liczby nefronów dochodzi w wyniku ich uszkodzenia o charakterze immunologicznym, niedokrwiennym lub chemicznym. Z powyższych badań wynika istotny fakt dotyczący funkcji kłębuszków nerkowych, mówiący o tym, że częściowa utrata mięszu nerek na drodze różnych mechanizmów prowadzi do adaptacyjnego zwiększenia wartości ciśnienia hydrostatycznego w ocalałych kłębuszkach nerkowych. A podwyższone wartości ciśnienia w naczyniach włosowatych kłębuszków stanowią istotny czynnik predysponujący do wystąpienia w późniejszym czasie procesu szkliwienia i uszkodzenia kłębuszków nerkowych [2].

Gdy u chorych wskaźnik GFR obniża się do około połowy wartości referencyjnych, obserwuje się zazwyczaj dalszą utratę funkcji nerek, nawet jeżeli pierwotna choroba przestaje być procesem o charakterze aktywnym. W odpowiedzi na zmniejszenie masy czynnego mięszu nerki w ocalałych, nietkniętych chorobą nefronach zachodzą funkcjonalne i strukturalne procesy adaptacyjne prowadzące w następstwie do zwiększenia wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej pojedynczego nefronu i zwiększenie ciśnienia w naczyniach włosowatych kłębuszków [1].

To nadciśnienie w kapilarach kłębuszków nerkowych utrzymywane jest na drodze wzrostu układowego ciśnienia tętniczego oraz wazokonstrykcji tętniczek odprowadzających i wazodylatacji tętniczki doprowadzającej przez mechanizmy zależne od angiotensyny. Tak więc inhibitory enzymu przekształcającego angiotensynę (ACEI) oraz blokery receptora dla angiotensyny (ARBs), poza znacznym działaniem obniżającym układowe ciśnienie tętnicze, cechują się dodatkowo wysoką skutecznością umożliwiającą kontrolowanie zwiększonego ciśnienia panującego w naczyniach włosowatych kłębuszków nerkowych, a tym samym opóźniają progresję schorzeń nerek [3].

Rola angiotensyny II

Liczne dowody świadczą o tym, że do rozwoju niekorzystnych zmian w nerkach przyczynia się zwiększona aktywacja wewnątrznerkowego układu renina–angiotensyna, niezależnie od

ustrojowej aktywności tego układu. Dochodzi do wewnątrznerkowego wytwarzania angiotensyny II, które może być wywołane niedokrwiem uszkodzonych nefronów lub tych znajdujących się w pobliżu uszkodzenia. Ponieważ liczba receptorów AT1 w komórkach mięśni gładkich tętniczek odprowadzających jest znacznie większa niż w tętniczkach doprowadzających, aktywacja układu RA powoduje bardziej nasilone obkurczenie kłębuszkowych tętniczek odprowadzających, co wywołuje podwyższone ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Krótkoterminowo ten mechanizm zapewnia utrzymanie wielkości GFR, długoterminowo sprzyja rozwojowi włóknienia nerek i przyspiesza postęp ich niewydolności [3].

Z jednej strony angiotensyna II jest głównym mediatorem zmian hemodynamicznych zachodzących w kłębuszkach nerkowych i prowadzących do rozwoju uszkodzenia nerek, z drugiej zaś jej działanie nie mające charakteru hemodynamicznego, może mieć istotne znaczenie w postępie schorzeń nerek. Działania te obejmują wytwarzanie aktywnych cząstek tlenu, skoordynowany proces pobudzenia wytwarzania cytokin, komórkowych cząsteczek adhezyjnych oraz czynników wzrostu o prozakrzepowym charakterze, które następnie pobudzają proces proliferacji komórek mezangialnych, indukcję ekspresji genu TGF- β , zwiększenie wytwarzania białek macierzy zewnątrzkomórkowej, stymulację produkcji inhibitora aktywatora plazminogenu-1 przez komórki śródbłonna oraz komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz aktywację makrofagów i proces infiltracji przez te komórki. Angiotensyna II wywiera działanie troficzne wobec komórek kłębuszka, może również bezpośrednio indukować odczyn zapalny w nerce [4].

Angiotensyna II zwiększa również wytwarzanie przez nadnercza aldosteronu uznanego w ostatnim czasie za czynnik współuczestniczący na drodze hemodynamicznej i humoralnej w procesie uszkodzenia nerek. Zwiększa on przepuszczalność naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych dla białek pochodzenia osocznego, co stanowi jedną z przyczyn nasilenia białkomoczu. Aldosteron nasila procesy włóknienia i szkliwienia w nerkach m.in. przez zwiększoną syntezę kolagenu.

Kliniczne badania wykazały zależność między stężeniem aldosteronu w surowicy krwi a nasileniem zmian w nerkach u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Natomiast badania doświadczalne udowadniają, że aldosteron odgrywa znaczącą rolę jako czynnik nasilający uszkodzenie kłębuszków nerkowych i naczyń oraz wpływa na wielkość białkomoczu. Samo zablokowanie układu RAA za pomocą ACEI nie znosiło niekorzystnego działania aldosteronu na kłębuszki i naczynia nerkowe oraz białkomocz.

Prowadzone są badania doświadczalne oraz planowane próby kliniczne z zastosowaniem selektywnych blokerów dla aldosteronu (Epleron) i wpływu jego działania na postęp niewydolności nerek. Wiadomo, że lek ten w modelu doświadczalnym w sposób statystycznie znamieny zmniejsza białkomocz niezależnie od redukcji ciśnienia tętniczego. Dodatkowo w połączeniu z ACEI wywiera efekt addycyjny w porównaniu z grupą, w której stosowano tylko jeden z tych leków. Zastosowanie Epleronu wydaje się obiecujące, zwłaszcza że pierwsze badania kliniczne pokazują, iż w porównaniu z nieselektywnymi antagonistami aldosteronu (Spironolakton) nie powoduje on niekorzystnych zaburzeń hormonalnych (ginekomastia) [5].

Białkomocz

Białkomocz uważa się za wskaźnik zaburzenia integralności bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych i z tego powodu wielkość nasilenia proteinurii traktuje się jako wskaźnik pozwalający na określenie stopnia ciężkości zmian chorobowych toczących się w kłębuszkach nerkowych. Uzyskane w ostatnim czasie dane sugerują, iż sam białkomocz może być również czynnikiem przyczyniającym się do postępującego uszkodzenia nerek. Wykazano bezpośrednią toksyczność białek wobec komórek mezangium kłębuszka oraz zdolność do indukcji odczynu zapalnego przez uwalnianie chemokin przez komórki nerek. Wzrost stężenia białka w moczu pierwotnym prowadzi do jego zwiększonego wchłaniania przez komórki cewek proksymalnych. Komórki cewek nadmiernie obciążone białkiem uwalniają enzymy proteolityczne, co nasila odczyn zapalny i powoduje uszkodzenie tkanki nerkowej. Tak więc białkomocz, będący bezpośrednim następstwem uszkodzenia kłębuszków, wyzwala kaskadę niszczących uszkodzeń również w obrębie komórek cewek i śródmiąższu, a w konsekwencji uruchamia błędne koło prowadzące do nasilenia śródmiąższowego zapalenia i włóknienia, co decyduje w konsekwencji o tempie progresji niewydolności nerek [6].

Wyniki badań doświadczalnych sugerują istnienie mechanizmów, przez które nadmiar filtrowanych białek może wywołać uszkodzenie nerek. Liczne badania *in vitro* wykazały, że niektóre białka znajdujące się w moczu (albumina, transferyna) mogą aktywować jądrowy czynnik kappa B (NF- κ B) w komórkach cewki bliższej, który stymuluje transkrypcję genów dla syntezy chemokin, tj. białka chemotaktycznego monocytów MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) oraz aktywację układu

RA w cewkach nerkowych, a także zwiększenie endoteliny 1 i TGF- β . Prowadzi to do stanu zapalnego, bliznowacenia kłębuszków i aktywacji włóknienia śródmiąższu [2].

Spożycie białka

Ilość spożywanego białka wywiera wpływ na czynność nerek zarówno w okresie utajonej, jak i jawnej nefropatii. Ograniczenie białka w diecie w okresie mikoalbuminurii oraz we wczesnym okresie jawnej nefropatii powoduje zmniejszenie hiperfiltracji kłębuszkowej oraz wydalania białka z moczem, niezależnie od zmian w kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego.

Najczęściej rekomendowana zawartość białka w diecie u chorych z GFR < 50–55 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała wynosi 0,8 g/kg m.c./dzień [6].

Nadciśnienie tętnicze

Liczne dane doświadczalne i kliniczne wykazują, że istnieje ścisły związek pomiędzy chorobami nerek a ciśnieniem tętniczym. Z jednej strony większości chorób nerek towarzyszy nadciśnienie, z drugiej zaś źle kontrolowane nadciśnienie przyspiesza utratę funkcji objętych procesem chorobowym nerek. Nerki mogą być zatem zarówno przyczyną, jak i ofiarą nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie pochodzenia nerkowego może być spowodowane zwężeniem naczyń nerkowych (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe) lub chorobą miąższu nerek (nadciśnienie miąższowo-nerkowe). Jednocześnie wieloletnie nadciśnienie tętnicze prowadzi u części chorych do rozwoju nefropatii nadciśnieniowej.

W badaniu MRFIT, w którym przebadano 330 tys. mężczyzn wykazano silną korelację między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym a progresją niewydolności nerek, niezależnie od wieku, cukrzycy, cholesterolu, palenia tytoniu. Wartości RR > 210/120 mm Hg wiązały się z 22-krotnie większym ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu z RR 120/80 mm Hg [2].

Badania wskazują, że im wyższe ciśnienie krwi, tym szybsza progresja niewydolności nerek, a skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego może zwolnić ten niekorzystny proces. W badaniu MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) wykazano korzyści płynące z agresywnego leczenia nadciśnienia tętniczego (w połączeniu ze zmniejszeniem zawartości białka w diecie) u osób z chorobami nerek. Autorzy sugerują, że dla zmniejszania tempa progresji choroby u pacjentów z niewydolnością nerek i białkomoczem > 3,0 g/dobę wymagane są niższe wartości ci-

śnienia tętniczego krwi (125/75 mm Hg, średnie ciśnienie tętnicze krwi MAP 92 mm Hg) w porównaniu z pacjentami z mniejszym białkomoczem od 1 do 3 g/dobę (145/85 mm Hg, MAP 98 mm Hg) [7].

Gospodarka wodno-elektrolitowa

Utrzymywanie odpowiedniego bilansu wodno-elektrolitowego jest istotnym elementem postępowania hamującego progresję przewlekłej niewydolności nerek. Upośledzenie zdolności zagęszczania moczu u chorych z GFR < 60 ml/min wiąże się ze zwiększonym wydalaniem moczu, w następstwie czego może dochodzić do zwiększonego wydalania sodu i potasu. W przypadku zmniejszenia GFR poniżej 20 ml/min może dojść natomiast do retencji sodu i potasu. Dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek należy szczegółowo monitorować gospodarkę wodno-elektrolitową. Wiadomo, że niedobór potasu może być związany z nasileniem włóknienia śródmiąższu przez indukowanie czynników wzrostu, m.in. TGF- β . Ograniczenie podaży sodu nie jest niezależnym czynnikiem nefroprotekcyjnym, natomiast zwiększa skuteczne działanie leków z grupy ACEI.

Nie należy jednak bezkrytycznie stosować u pacjentów diety niskosodowej, ponieważ u tych z chorobami cewkowo-śródmiaższowymi utrata sodu może być zwiększona [2, 4].

Hiperglikemia

Wzrost stężenia glukozy we krwi jest przyczyną hiperfiltracji, hipertrofii i nadciśnienia w kłębuszkach nerkowych. Wzrost glukozy indukuje również powstawanie białek, które gromadzą się i wytrącają w naczyniach. Zjawisko to może występować również w przypadku niewielkiej hiperglikemii, pod warunkiem, gdy utrzymuje się ona przez dłuższy czas oraz gdy występują genetyczne czynniki ryzyka.

Nefropatia cukrzycowa jest główną, ale nie jedyną, postacią uszkodzenia nerek powodowanego przez cukrzycę. Dochodzi do niej w wyniku zwyrodnienia włókniczek kłębuszka, powodowanego długotrwałą hiperglikemią u osób z cukrzycą typu 1 i 2, oraz działania innych mediatorów zmian patologicznych o genetycznym lub niegenetycznym charakterze. Zmiany te polegają na postępującym gromadzeniu się macierzy w łączności z błoną podstawną włókniczek kłębuszków i błoną podstawną cewek nerkowych w przestrzeni mezangialnej i śródmiąższowej, a także na zeszkliwieniu naczyń i całych kłębuszków [8]. Normalizacja hiperglikemii zaraz po rozpoznaniu cu-

krzycy typu 1 zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową lub ją normalizuje. U chorych z wczesnym stadium nefropatii stan „prawie normoglikemii” zmniejsza mikroalbuminurię i zapobiega wystąpieniu jawnego białkomoczu. W zaawansowanym stadium nefropatii, gdy białkomocz dobowy wynosi już kilka gramów, uzyskanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi nie zapobiega schyłkowej niewydolności nerek, chociaż może ją opóźnić. Najbardziej optymalnym leczeniem hipoglikemizującym jest ustalenie glikemii na czczo < 6,0 mmol/l oraz stężenia HbA_{1c} < 6,5% [7].

Niedokrwistość

Mimo że niektóre badania eksperymentalne sugerują, że wyrównanie niedokrwistości może zwiększyć postęp niewydolności nerek, to badania kliniczne wykazały, że stosowanie erytropoetyny zmniejsza nasilenie niedokrwistości u chorych w okresie przeddializacyjnym i nie przyspiesza tempa progresji niewydolności nerek.

Co więcej, ostatnie doniesienia sugerują, że wczesne wyrównanie niedokrwistości może wywierać korzystne działanie w postaci opóźnienia postępu niewydolności nerek. Wiadomo bowiem, że niedotlenienie stymuluje postęp włóknienia śródmiąższu nerek, natomiast erytropoetyna może przeciwdziałać temu uszkadzającemu działaniu [2].

Palenie tytoniu

Nikotyna i składniki dymu tytoniowego wywierają wpływ toksyczny na naczynia, szczególnie na małe naczynia nerkowe. W badaniach Perkinsona i wsp. palenie tytoniu było istotnym i niezależnym czynnikiem zmniejszającym szansę regresji mikroalbuminurii u osób z cukrzycą typu 1. Bardzo wiele badań udowadnia charakter i zakres angiotoksycznego wpływu nikotyny i innych, spośród 4000, składników dymu tytoniowego. Z tych powodów osoby z nefropatią cukrzycową i innymi nefropatiami bezwzględnie nie powinny palić tytoniu [4].

Kliniczne badania dotyczące działań nefroprotekcyjnych

Istnieją niepodważalne dowody kliniczne wskazujące, że farmakologiczne zahamowanie układu renina-angiotensyna za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II, podtyp 1 (ARBs) spowalnia postęp niewydolności nerek w wielu przewlekłych nefropatiach. Kilka dużych, wielo-

ośrodkowych badań prospektywnych wykazało znaczące zmniejszenie ryzyka podwojenia początkowego stężenia kreatyniny lub rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u chorych z nefropatią cukrzycową typu 1 lub 2 leczonych ACEI lub ARBs, w porównaniu z grupą kontrolną. Leki te wykazały również wyraźny wpływ nefroprotektyny w przewlekłych nefropatiach przebiegających z białkomoczem nie związanym z cukrzycą [6]. Dostępne, coraz liczniejsze dowody wskazujące na istnienie korzystnego wpływu ACEI i ARBs doprowadziły do rozpowszechniania ich stosowania zarówno w nefropatiach powiązanych z cukrzycą, jak i od niej niezależnych. Niektórzy pacjenci mogą wykazywać bardzo dobrą odpowiedź na leczenie, charakteryzującą się dużym spadkiem białkomoczu i stabilizacją GFR przez wiele lat [9].

Badanie AIPRI, wieloośrodkowe, kontrolowane, przeprowadzone z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, obejmujące chorych z niewielkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 46–60 ml/min), z czego tylko 21/583 włączonych do badania miało rozpoznaną nefropatię cukrzycową, polegało na porównaniu w okresie 3 lat działania benazeprilu (10 mg/d) i placebo. Benazepril zmniejszył ryzyko dwukrotnego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o 53%, przy czym była to 71% redukcja ryzyka w grupie z łagodnym upośledzeniem czynności nerek i 46% w grupie z bardziej nasilonymi zaburzeniami. Wpływ benazeprilu wydaje się w znacznej mierze niezwiązany z redukcją ciśnienia i może wynikać z bezpośredniego hamowania ACE w tkance nerkowej. Nie obserwowano korzyści leczenia u chorych z torbielowatością nerek typu dorosłych oraz co ciekawe u pacjentów, u których wydalanie dobowe białka nie przekraczało 1 g [10].

Kolejne z badań, randomizowane, kontrolowane, przeprowadzane z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, badanie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) objęło 352 pacjentów z chorobami nerek, niespowodowanymi cukrzycą. Miało ono na celu ustalenie, czy nasilenie białkomoczu ma wpływ na postęp upośledzenia czynności nerek i czy ramipril (dawka 2,5–5 mg) przy podobnym obniżaniu ciśnienia jak inne leki przeciwnadciśnieniowe jest skuteczniejszy w ograniczeniu białkomoczu, a przez to hamuje redukcję GFR i zapobiega schyłkowej niewydolności nerek u osób z nefropatiami o etiologii niecukrzycowej z lub bez nadciśnienia tętniczego. W grupie osób z wyjściowym poziomem białkomoczu wynoszącym co najmniej 3 g/dobę zaobserwowano istotnie statystycznie niższy stopień spadku wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej, jeżeli otrzymywali oni ACEI [11]. W drugiej fazie badań pacjenci, którzy początkowo otrzymywali placebo, zostali przeniesieni do grupy leczonej

ACEI, natomiast chorzy przyjmujący od początku ACEI, kontynuowali dotychczasowy sposób leczenia. Zgodnie z wynikami uzyskanymi podczas pierwszej fazy badania, u pacjentów przeniesionych z grupy otrzymujących placebo do grupy leczonej ACEI uzyskano istotne zmniejszenie tempa spadku wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej, natomiast w grupie chorych kontynuujących od początku terapię ACEI miało miejsce dalsze obniżanie tempa spadku filtracji kłębuszkowej, do wartości zbliżonej do tej, która fizjologicznie towarzyszy procesom starzenia się. W rzeczywistości od 36 do 54 miesiąca obserwacji żaden pacjent z grupy leczonej od początku ACEI nie osiągnął schyłkowej fazy niewydolności nerek, a w przypadku niewielkiej liczby osób obserwowano wzrost wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Również w tym badaniu wykazano, że największe korzyści uzyskują pacjenci z większym białkomoczem (> 3 g/dobę) w porównaniu z tymi z białkomoczem 1–3 g/dobę (obserwacja badaczy z GISEN Group) [12].

Dwa przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów, zakończone w ostatnim czasie, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, badania wykazały, że w przypadku osób chorujących na cukrzycę typu 2 z jawną nefropatią zablokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron za pomocą blokerów receptora dla angiotensyny opóźnia progresję chorób nerek. W badaniu IDNT (Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy) oceniano w grupie 1715 pacjentów wpływ irbesartanu na chorobowość i umieralność spowodowaną przyczynami nefrologicznymi oraz sercowo-naczyniowym, porównując uzyskane wyniki z efektami leczenia konwencjonalnego i terapią blokerem kanału wapniowego – amlodypiną. Ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu było znamienne mniejsze w grupie stosującej irbesartan w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, natomiast nie było znamiennej różnicy między grupą placebo a grupą amlodypiny. Wniosek płynący z tego badania jest następujący: w porównaniu z placebo i amlodypiną irbesartan hamował postęp niewydolności nerek u chorych z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, przy czym efekt ten był niezależny od obniżania ciśnienia tętniczego [13].

Badanie RENAAL przeprowadzono w celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy leczenie losartanem zmniejsza liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2, u których w porównaniu z grupą leczoną placebo występuje dwukrotnie podwyższony w porównaniu z wyjściowym poziomem kreatyniny, schyłkowa niewydolność nerek lub też dojdzie u nich do zgonu. Zarówno założenia, jak i punkty końcowe określone w tym badaniu były

podobne do tych występujących w badaniu IDNT, jednakże średni okres leczenia był dłuższy w badaniu RENAAL. Badanie to zostało przeprowadzone na grupie 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których dodano w sposób losowy albo jednorazową dzienną dawkę losartanu lub placebo, z wyjątkiem sytuacji, gdy chory leczony był za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokerów receptora dla angiotensyny. W grupie chorych leczonych losartanem białkomocz obniżył się o 34%, natomiast wśród przyjmujących placebo zwiększył się nieznacznie ($p = 0,001$). W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, losartan spowodował spowolnienie tempa spadku wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej o 18%. Nie wykazano wpływu losartanu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych łącznie ani na ryzyko poszczególnych incydentów sercowo-naczyniowych, z wyjątkiem potrzeby hospitalizacji z powodu niewydolności serca, która była konieczna z namiennie rzadziej wśród osób stosujących losartan w porównaniu z placebo [14].

Kolejne badanie COOPERATE dotyczy zagadnienia, które nurtuje od dawna środowisko nefrologów, diabetologów i zapewne również kardiologów: czy podwójna blokada, przy zastosowaniu leków działających na różnych poziomach RAS, będzie skuteczniejsza niż stosowanie ACEI lub ARBs w monoterapii? Do badania zakwalifikowano 336 pacjentów z nefropatią niecukrzycową. Podczas trwającej 18 tygodni fazy wstępnej wszyscy chorzy otrzymywali trandolapryl. Następnie, po stratyfikacji (według wyjściowego klirensu kreatyniny, dobowej utraty białka z moczem i stopnia zmniejszania białkomoczu dobowego pod wpływem trandolaprylu) chorych podzielono losowo na 3 grupy, którzy otrzymywali doustnie odpowiednio: trandolapryl 0,5 mg/d i losartan; trandolapryl 1 mg/d i placebo; losartan 25 mg/d i placebo. Okres obserwacji wynosił od 3 miesięcy do 3,3 roku (mediana 2,9 r.). Łączne stosowanie trandolaprylu i losartanu przez 3 lata skuteczniej opóźniło klinicznie istotną progresję niewydolności nerek u chorych z nefropatią niecukrzycową niż stosowanie tylko jednego z tych leków. Warto podkreślić, że ten korzystniejszy efekt łącznego podawania ACEI i ARBs nie był związany z większym obniżaniem ciśnienia tętniczego [15].

Wykorzystywanie inhibitorów ACE i ARBs jest

obecnie najlepiej udokumentowaną terapią opóźniającą progresję przewlekłych chorób nerek. Ich korzystne działanie, podobnie jak antagonistów AT_1 , nie może być wytłumaczone jedynie obniżeniem ciśnienia tętniczego. Zablokowanie syntezy lub działania angiotensyny II wywiera dodatkowy efekt na proces zapalny i/lub włóknienie w obrębie nerek. Korzyści ze stosowania ACE inhibitorów są najbardziej widoczne w chorobach kłębuszków nerkowych z białkomoczem powyżej 1 g/dobę, lecz obecne są również w chorobach nerek z niższym poziomem białkomoczu.

Podsumowanie

W szeroko pojętym postępowaniu nefroprotecyjnym należy uwzględnić kilka istotnych czynników. Prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi jest jednym z najważniejszych, które zmniejszają tempo progresji niewydolności nerek. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być niższe niż u chorych z prawidłową funkcją nerek. Ciśnienie powinno być obniżane do wartości najniższych dobrze tolerowanych przez chorego i wynosić 130/80 mm Hg lub mniej, natomiast u chorych z białkomoczem powyżej 1 g/dobę osiągać maksymalnie 125/75 mm Hg. Równie ważna jest redukcja białkomoczu, jako że jest to niezależny czynnik postępu niewydolności nerek. Obydwa te cele można osiągnąć, stosując leki z grupy ACEI i ARBs w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Obiecujące również wydają się doniesienia podnoszące rolę blokerów aldosteronu w hamowaniu progresji.

W hamowaniu postępu niewydolności nerek, oprócz kontroli ciśnienia tętniczego i redukcji białkomoczu, istotne znaczenie ma przyczynowe leczenie nefropatii, zmniejszenie podaży białka w diecie, korekta zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, zwalczanie hiperlipidemii, niedokrwistości oraz zaprzestanie palenia tytoniu.

Wczesne rozpoznanie i kompleksowe leczenie umożliwia zwolnienie postępu choroby nerek, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań ze strony innych narządów i pozwala na opóźnienie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o kilka miesięcy lub lat, co ma również wymierny skutek poprawiający jakość życia pacjentów oraz ekonomiczny.

Piśmiennictwo

1. Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: Frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64: 1947–1955.
2. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002; 110(12): 1753–1758.
3. Gaciong Z. Zapobieganie progresji niewydolności nerek – rola inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I. *JAMA-PI* 2002: 3.

4. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME i wsp. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2001; 59: 1211–1226.
5. Murray E. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implication. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677–688.
6. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G i wsp. Chronic Proteinuric Nephropathies: Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155–1165.
7. Taal MW, Brenner BM. Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1365–1371P.
8. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60: 2041–2055.
9. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Brenner BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 78–87.
10. Maschio G i wsp. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–945.
11. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: A post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832–2837.
12. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, on behalf of the Investigators of the GISEN Group: Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254–2261.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T i wsp. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
14. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw de D i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
15. Nakao N, Yoshimura A, Morita H i wsp. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361.

Adres Autorów:

Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych AM
ul. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz

Atypowe infekcje układu moczowo-płciowego

Atypical urogenital infections

ANDRZEJ STECIWKO^{1, 2}, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS^{1, 2}

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

² Z Instytutu Pielęgniarstwa Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Rektor: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Atypowe infekcje układu moczowo-płciowego stanowią istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny w praktyce lekarza rodzinnego. Głównym patogenem wywołującym tego rodzaju zakażenia jest *Chlamydia trachomatis*, rzadziej *Mycoplasma pneumoniae* i *Ureaplasma urealyticum*. Ponieważ rosną one tylko na specjalnych podłożach, standardowe badanie moczu i posiew nie wykrywa infekcji. W terapii należy położyć nacisk na odpowiedni lek oraz czas terapii, gdyż przy niewłaściwym leczeniu zakażenia te często nawracają. Dużym problemem są również przewlekłe infekcje chlamydiowe, ponieważ ich konsekwencje mogą być bardzo poważne i prowadzić m.in. do niepłodności.

Słowa kluczowe: *Chlamydia trachomatis*, atypowe infekcje układu moczowo-płciowego, powikłania, makrolidy.

Summary Atypical urogenital infections are important diagnostic and therapeutic problem in GP's practice. *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Ureaplasma urealyticum* are the most common pathogens of this infections. Because of they grow only on special nourishments standard bacteriological urine analysis is not enough to detect an infection. Very important in therapy are proper antibiotic and adequate period of treatment. Chronic urogenital infections are very dangerous, because can rise many complications, f.e. infertility.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, atypical urogenital infections, complications, macrolids.

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są drugą co do częstości przyczyną zgłaszania się pacjentów do lekarza (na pierwszym miejscu są zakażenia układu oddechowego) oraz najczęstszym schorzeniem nefrologicznym. W USA stanowią około 6% przyczyn zgłoszeń do lekarza ogólnego [1, 2].

Zakażenia układu moczowego występują w każdym przedziale wiekowym, zdecydowanie częściej u kobiet niż u mężczyzn, zwłaszcza w okresie aktywności seksualnej. Przyjmuje się, że co druga zdrowa, aktywna seksualnie kobieta przechodzi zapalenie pęcherza moczowego przynajmniej raz w życiu, a u 3–10% kobiet pojawia się ono przynajmniej raz w roku [2].

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZUM jest *Escherichia coli*. Jest to dominujący patogen zarówno zakażeń szpitalnych, jak i pozaszpitalnych [3]. Rozpatrując czynnik etiologiczny zakażenia UM, należy w pewnych okolicznościach (m.in. tzw. jałowego posiewu i towarzyszącej mu

leukocyturii) wziąć pod uwagę możliwość zakażenia florą atypową, do której zaliczamy przede wszystkim *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Ureaplasma urealyticum* [3–5].

Częstość zakażeń tymi patogenami jest różna w różnych krajach świata i wynosi np. w Rumunii 35%, w Izraelu 34%, w Chinach 13%, we Francji 11%, w Grecji 7%, w Szwecji 6–8% [3, 6]. Rozpowszechnienie tych infekcji zależy od poziomu higieny i świadomości społeczeństw (edukacja seksualna), a do ich wzrostu w ostatnich latach przyczyniła się zwiększona swoboda obyczajowa (zakażenia te przenoszą się głównie drogą kontaktów seksualnych). Trudności diagnostyczne (często bezobjawowy przebieg, niewielka dostępność metod diagnostycznych) sprawiają, że częstość zakażeń florą atypową wzrasta [4, 7, 8].

W Polsce badacze prezentują różne dane epidemiologiczne z różnych regionów kraju. Częstość występowania zakażeń *C. trachomatis* kształtuje się w granicach 2–25% [9].

Obraz kliniczny

Zakażenia florą atypową często przebiegają skąpoobjawowo lub wręcz bezobjawowo (dotyczy to 80% przypadków zakażeń u kobiet i ponad 50% u mężczyzn), co niewątpliwie utrudnia postępowanie diagnostyczne [10, 11]. Nielezione, przewlekłe zakażenia tego typu prowadzą do szeregu powikłań, a ponieważ dotyczą na ogół nie tylko układu moczowego, lecz moczowo-płciowego, jedną z poważnych konsekwencji może być bezpłodność, a problem ten dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn (zob. tab. 1) [11–13].

Zakażenie dolnego odcinka dróg moczowych najczęściej przebiega pod postacią tzw. ostrego zespołu cewkowego u mężczyzn oraz zapalenia szyjki macicy u kobiet [10, 13]. Charakterystyczne jest występowanie objawów dyzurycznych, a w badaniu ogólnym moczu stwierdza się leukocyturię. Wynik standardowego badania posiewu moczu jest ujemny (posiew jałowy). W dalszym przebiegu zakażenie przenosi się na wyższe odcinki dróg moczowych, doprowadzając do wystąpienia zapalenia pęcherza moczowego i ewentualnie odmiedniczkowego zapalenia nerek. Objawom ze strony układu moczowego u kobiet towarzyszą objawy infekcji układu płciowego. Mogą wystąpić ropne upławy oraz krwawienia międzymiesięczkowe [14].

Diagnostyka

Ważną rolę w diagnostyce wszystkich zakażeń układu moczowego odgrywa odpowiednio zebrany wywiad [6]. Istotne jest stwierdzenie u pacjenta dyzurii, czyli grupy objawów składających się na problemy z oddawaniem moczu: pieczenia lub palenia przy oddawaniu moczu, częstomoczu, bolesnego parcia na mocz, oddawania

moczu w małych ilościach, w nocy, poboлевania nadbrzusza. W wywiadzie należy uzyskać następujące informacje:

- czy objawy wystąpiły po raz pierwszy – jeżeli nie, to jak często nawracają, z czym pacjent(ka) wiąże występowanie objawów (czy mają związek z aktywnością seksualną?), jakie było leczenie wcześniejszych objawów, czy istnieje czynnik sprzyjający (kamica moczowa, przerost prostaty, wady wrodzone układu moczowego),
- czy oprócz objawów dyzurycznych występują inne dolegliwości?,
- u kobiet należy ustalić, czy objawom towarzyszą dolegliwości ze strony układu rodowego (ból, pieczenie, upławy, krwawienia) oraz fakt, czy kobieta w wieku rozrodczym nie jest obecnie w ciąży.

Po uzyskaniu danych z wywiadu i stwierdzeniu objawów dyzurycznych należy wykonać badanie ogólne moczu oraz ewentualnie posiew wraz z antybiogramem. Należy pamiętać, iż dla zakażeń florą atypową charakterystyczna jest leukocyturia (obecność ponad 5 leukocytów w polu widzenia), której towarzyszy jałowy posiew moczu – jest to tzw. jałowy ropomocz [2]. Wynika to z faktu, iż patogeny te rosną tylko na specjalnych podłożach. Przy podejrzeniu zakażenia chlamydiovego lub mikoplazmatycznego należy pobrać wymaz z cewki moczowej, a u kobiet równocześnie wymaz z kanału szyjki macicy. Część autorów zaleca pobieranie moczu do badania u mężczyzn po masażu gruczołu krokowego, ponieważ często właśnie przewlekła infekcja tego narządu jest ogniskiem wysiewu drobnoustrojów [9, 11].

Diagnostyka zakażenia chlamydiovego oparta jest na kilku specyficznych metodach badań (immunoenzymatycznych, immunofluorescencyjnych oraz hodowli) [4, 9].

Badania immunoenzymatyczne polegają na oznaczaniu przeciwciał przeciw chlamydiom w surowicy krwi. Interpretacja wyniku sprawia trudności, gdyż antygeny otoczkowe różnych gatunków chlamydii są podobne, w związku z czym podwyższony poziom przeciwciał nie daje odpowiedzi, który konkretnie gatunek jest odpowiedzialny za zakażenie (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*).

W diagnostyce największe znaczenie praktyczne ma badanie obecności ciałek wtrętowych w komórkach z wymazu bezpośredniego z cewki moczowej (oraz ewentualnie kanału szyjki macicy) za pomocą **metod immunofluorescencyjnych**. Istnieje również możliwość założenia **hodowli** bakteryjnej (na komórkach McCoy), co jednak jest metodą czasochłonną i kosztowną, a co za tym idzie – mało przydatną w codziennej praktyce.

Tabela 1. Powikłania zakażenia przewlekłego florą atypową, głównie *Chlamydia pneumoniae*

- zapalenie jąder i najądrzy
- zapalenie stercza
- zapalenie odbytnicy
- reaktywne zapalenie stawów (zespół Reitera)
- zapalenie narządów miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*)
- zapalenie jajowodów
- zapalenie pochwy
- niepłodność
- ciąża pozamaciczna
- poronienie
- powikłania okołoporodowe, zakażenie noworodka

Leczenie

Standardowe leczenie infekcji układu moczowo-płciowego wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* obejmuje zastosowanie jednego z trzech antybiotyków [15–17]:

- tetracyklina w dawce 2 g/dobę,
- doksycyklina w dawce 200 mg/dobę,
- erytromycyna w dawce 1,6 g/dobę – lek z wyboru u kobiet ciężarnych, karmiących, noworodków i dzieci, a także u osób z nietolerancją tetracyklin.

Leczenie powinno trwać 7–10 dni w przypadku zakażeń niepowikłanych, natomiast co najmniej 14 dni w przypadku zakażeń powikłanych. Część autorów proponuje, aby wszystkie przypadki zakażeń chlamydialnych u kobiet traktować jako powikłane [18, 19].

Inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń chlamydialnych to roksytromycyna i inne leki z grupy makrolidów (zaletą roksytromycyny w stosunku do erytromycyny jest możliwość stosowania jej co 12 godzin oraz mniejsza częstość występowania działań niepożądanych, głównie zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń flory bakteryjnej pochwy), a także fluorowane chinoliny, przede wszystkim ofloksacyna, która jest skuteczna przy stosowaniu jej powyżej 7 dni, w dawce 200–300 mg co 12 godzin [20].

Niewłaściwa terapia, tj. zastosowanie niewłaściwego leku, zbyt mała dawka bądź też zbyt krótki czas leczenia skutkuje często przejściem infekcji ostrej w formę przewlekłą. Z wieloletnich obserwacji wynika fakt, iż pacjenci często przerywają terapię antybiotykiem, ponieważ infekcja przebiega na ogół skąpoobjawowo i brakuje im motywacji do kontynuowania długotrwałego leczenia. Dotyczy to zwłaszcza bezobjawowych partnerów seksualnych, których także należy objąć leczeniem. Stąd ważna jest edukacja pacjen-

tów w tym zakresie i położenie nacisku na przestrzeganie zaleceń [21, 22].

Lekiem, który stanowi rozwiązanie powyższych problemów jest azytromycyna, która podana jednorazowo w dawce 1 g (ewentualnie 2 razy po 500 mg co 12 godzin lub 500 mg pierwszego dnia i po 250 mg przez 2 kolejne dni) wykazuje dużą skuteczność w zwalczaniu infekcji, porównywalną z leczeniem standardowym. Należy jednak zaznaczyć, że leczenie azytromycyną czy ofloksacyną jest droższe od leczenia standardowego [20, 23].

Niezwykle istotne jest wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia, gdyż przejście procesu w stan przewlekły powoduje znaczne obniżenie skuteczności antybiotyków, a także zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań (u kobiet prowadzi często do przewlekłego zapalenia przydatków, a w efekcie niedrożności jajowodów i niepłodności).

Problemem w leczeniu zakażeń *C. trachomatis* pozostają dość częste nawroty tych infekcji. Według różnych autorów odsetek ten wynosi 26–39% chorych. Dlatego zaleca się dwukrotną kontrolę po zakończeniu leczenia, zarówno pacjenta/pacjentki, jak i partnera seksualnego: pierwszą po 1–2 tygodniach po zakończeniu leczenia, a drugą po 4–6 tygodniach celem stwierdzenia ewentualnej reinfekcji [21, 22].

Podsumowanie

Z uwagi na rozpowszechnienie zakażeń florą atypową oraz mając na uwadze szereg powikłań wynikających z przewlekłego zakażenia tymi patogenami, lekarz rodzinny powinien brać pod uwagę tego typu czynnik etiologiczny przy niejasnych wynikach badania moczu, zwłaszcza u pacjentów/pacjenteń prowadzących aktywne życie seksualne.

Piśmiennictwo

1. Kuźniar J. Zakażenia układu moczowego. [w:] *Nefrologia*. Szewczyk Z (red.). 1996; 95–113.
2. Wolski Z. Niepowikłane i powikłane zakażenia układu moczowego – przyczyny, profilaktyka. *Pol Arch Med Wewn* 1998; C: 372–375.
3. Bavastrelli I i wsp. Sexually active adolescents and young adults: a high-risk group for *Chlamydia trachomatis* infection. *J Travel Med* 1998; Jun, 5(2): 57–60.
4. Choroszy-Król I, Ruczkowska J. *Laboratoryjna diagnostyka chlamydioz*. Wrocław: Akademia Medyczna; 1999.
5. Chranowski S, Laskowska B. Czynniki infekcyjne w niepłodności małżeńskiej. *Gin Pol* 1994; Supl. 2: 992–995.
6. Duława J. Zakażenia układu moczowego – podział kliniczny i zasady postępowania. *Pol Arch Med Wewn* 1998; C: 342–351.
7. Duława J. Zakażenie układu moczowego. *Med Praktyczna* 1998; 28.
8. Agace W i wsp. *Host resistance to urinary tract infection*. [w:] *Molecular pathogenesis and clinical management*. Mobley HLT, Warren JW (red.). 1996: 221–245.
9. Steciwko A, Pirogowicz I. *Nietypowe infekcje dróg moczowych – standardy diagnostyki i leczenia*. [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego. Tom 5*. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003: 167–173.

10. Hooton TM i wsp. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468.
11. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 11: 906.
12. Steciwko A, Mastalerz-Migas A. *Infekcje układu moczowego – następstwo czy przyczyna nietrzymania moczu?* [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego. Tom 4.* Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2002: 79–89.
13. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 138.
14. Luskus T, Ślusarczyk J. Zakażenia chlamydiami u ludzi. *Pol Arch Med Wewn* 1991; 85: 245–255.
15. Matuszkiewicz-Rowińska J. Współczesne poglądy na leczenie zakażeń układu moczowego. *Standardy Medyczne* 2002; 2: 102–123.
16. Schaeffer AJ. Urinary tract infections in men-state of the art. *Infection* 1994; (Suppl. 1): 19.
17. Stamm WE (tłum.). *Zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek.* [w:] *Interna Harrisona. Tom II* 2001: 1212–1221.
18. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328.
19. Stokes T. Screening for Chlamydia in general practice: a literature review and summary of the evidence. *J Public Health Med* 1997; Jun 19, (2): 222–232.
20. Batteiger BE i wsp. Efficacy and safety of Ofloxacin in the treatment of nongonococcal sexually transmitted disease. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl. 6C): 75S.
21. De Punzio C i wsp. Epidemiology and therapy of *Chlamydia trachomatis* genital infections in women. *J Chemother* 1992; 4: 163.
22. Jones RB. New treatments for *Chlamydia trachomatis*. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1789.
23. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and softtissue infection and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl. A): 115.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Korzyści i ograniczenia w stosowaniu leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Advantages and restrictions in administration of agents inhibiting the renin–angiotensin–aldosterone system in patients with chronic renal failure

ZBIGNIEW ZDROJEWSKI

Z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. Bolesław Rutkowski

Streszczenie W artykule omówiono podstawy patofizjologiczne układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz jego rolę w patogenezie przewlekłych chorób nerek i powikłań sercowo-naczyniowych. Farmakologiczna blokada układu RAA stanowi obecnie podstawową strategię leczenia przewlekłych nefropatii przebiegających z białkomoczem oraz strategię spowalniania postępu przewlekłej niewydolności nerek. Stosowanie leków blokujących układ RAA u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (pnn) zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelność w tej grupie pacjentów. Istotną część tego opracowania stanowią kliniczne wskazówki dotyczące leczenia tymi lekami chorych z pnn.

Słowa kluczowe: układ renina–angiotensyna–aldosteron, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, spironolakton, przewlekła niewydolność nerek, powikłania sercowo-naczyniowe, objawy niepożądane.

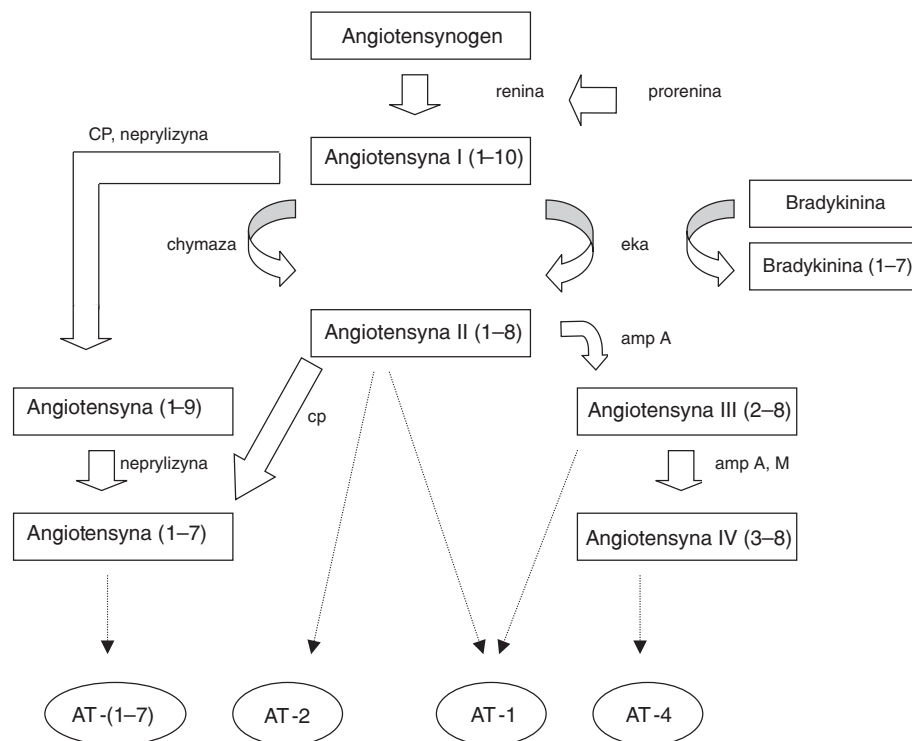
Summary In this overview the pathophysiological basis of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAA system) and its role in pathogenesis of chronic renal failure and cardiovascular diseases are discussed. The pharmacological inhibition of RAA constitutes a cornerstone strategy in the management of patients with chronic nephropathies with proteinuria and with chronic renal failure. Agents inhibiting the RAA system have been also documented to reduce cardiovascular risk and mortality in patients with renal failure. The fundamental studies confirming their nephroprotective and cardioprotective potential are presented. Finally, the recommendation on the treatment strategy in renal failure patients are given.

Key words: renin–angiotensin–aldosterone system, angiotensin-converting inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, spironolactone, chronic renal failure, cardiovascular risk, side effects.

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, utrzymania homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesów związanych ze wzrostem i proliferacją komórek. W jego skład wchodzi kaskada enzymów i hormonów aktywowana przez reninę, proteazę syntetyzowaną w komórkach aparatu przykłębuszkowego nerek. Układ RAA oraz receptory pobudzone przez peptydy angiotensynowe przedstawiono na rycinie 1. Do najważniejszych bodźców stymulujących wytwarzanie reniny należą: upośledzony przepływ krwi przez nerkę, zmniejszona reabsorpcja sodu

w cewce dalszej spowodowana mniejszą jego zawartością w diecie bądź stosowaniem diuretyku oraz stymulacja α_1 -adrenergiczna.

Finalnym produktem układu RAA i zarazem jego głównym efektem biologicznym jest angiotensyna II (Ang II). Zasadniczym enzymem przekształcającym Ang I do Ang II jest konwertaza angiotensyny (EKA). Wszystkie podstawowe efekty biologiczne Ang II realizowane są na drodze aktywacji swoistych receptorów AT-1 usytuowanych na powierzchni komórek śródbłonna, mięśni gładkich naczyń krwionośnych, komórek kory nadnerczy i wielu innych tkanek i narządów.



eka – enzym konwertujący angiotensynę; cp – karboksypeptydaza; amp – aminopeptydaza.

Ryc. 1. Układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz receptory pobudzane przez peptydy angiotensynowe

Mniej poznane są efekty pobudzania receptorów AT-2 (zwiększone wytwarzanie tlenku azotu, rozszerzenie naczyń, hamowanie proliferacji komórek) i AT-4 (synteza tlenku azotu oraz ekspresja inhibitora plazminogenu typu 1, PAI-1).

Niezależnie od systemowego układu RAA dochodzi również do lokalnego wytwarzania Ang II w tkankach wielu narządów, takich jak: płuca, serce, mózg, jądra, nerki oraz w ścianach naczyń. Rola tkankowej syntezy Ang II oraz fizjologiczne mechanizmy regulujące ten proces pozostają do tej pory niewyjaśnione (Tylicki L, 2004). Wpływ Ang II na patofizjologiczne procesy zachodzące w nerkach, sercu i naczyniach przedstawiono w tabeli 1.

Układ RAA a progresja chorób nerek i chorób sercowo-naczyniowych

Pomimo istotnej roli, jaką układ odgrywa w utrzymaniu homeostazy, jego przewlekłe pobudzenie prowadzić może do nadciśnienia tętniczego, uszkodzenia nerek, rozwoju i progresji przewlekłej niewydolności nerek (pnn) oraz niekorzystnych następstw w układzie sercowo-naczyniowym.

Udział układu RAA w procesach chorobowych nie ogranicza się tylko do działania Ang II. Wykazano niedawno, że aldosteron na drodze aktywacji TGF- β_1 może również bezpośrednio stymulować procesy włóknienia w różnych narządach (Hostetter T, Rosenberg M, 2001).

Do patologicznych zmian w obrębie nerek, serca i naczyń tętniczych dochodzić może również wskutek działania katecholamin uwalnia-

Tabela 1. Wpływ angiotensyny II na procesy związane z uszkodzeniem narządów

- Wzrost systemowego ciśnienia tętniczego (wzrost oporu naczyniowego, reabsorpcja cewkowa sodu, aktywacja układu współczulnego)
- Wzrost ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego (preferencyjne obkurczenie naczyń odprowadzających kręgosłupka)
- Indukowanie proliferacji komórek mezangialnych, śródbłonkowych i komórek mięśni gładkich naczyń tętniczych (zwiększona ekspresja czynników wzrostu: TGF- β_1 , PDGF)
- Indukowanie procesu zapalnego w narządach (zwiększona synteza chemokin, np. RANTES, MCP-1, indukujących migrację komórek stanu zapalnego, zwiększona ekspresja molekuł adhezyjnych)
- Indukowanie procesów związanych z włóknieniem narządów efektorowych
 - pobudzenie proliferacji fibroblastów (TGF- β_1)
 - zwiększenie syntezy macierzy międzykomórkowej, kolagenu (TGF- β_1)
 - hamowanie degradacji macierzy międzykomórkowej (aktywacja PAI-1)
- Indukcja apoptozy
- Indukcja stresu oksydacyjnego
- Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego
- Indukcja agregacji płytek

nych z zakończeń nerwowych obwodowego układu adrenergicznego, który stymulowany jest przez Ang II centralnie oraz obwodowo. Katecholaminy zwiększają opór obwodowy, przez co dochodzi m.in. do przerostu mięśnia lewej komory serca, zmniejszenia przepływu krwi przez nerki. Indukują one również zmniejszenie powierzchni błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych. Noreadrenalina wykazuje także działanie troficzne, nasilające proliferację komórek w obrębie kłębuszka, cewek i naczyń krwionośnych.

Implikacje terapeutyczne wynikające z farmakologicznej blokady układu RAA

Dysponujemy dwiema grupami leków zmniejszających działanie układu RAA. Należą do nich inhibitory konwertazy Ang II (IKA) oraz antagoniści receptora AT-1 (ARA). Blokada syntezy Ang II po zastosowaniu IKA nie jest zupełna z powodu syntezy Ang II innymi szlakami enzymatycznymi niezależnymi od EKA, jak również z powodu zjawiska określanego jako „ucieczka od IKA”, tj. oporności na działanie IKA rozwijającej się u części pacjentów po pewnym czasie skutecznego leczenia tymi lekami. Antagoniści AT-1 (ARA) blokują wiązanie Ang II z jej najważniejszym receptorem przy zachowanej syntezie peptydu. Racjonalnym rozwiązaniem wydaje się stosowanie terapii łączonej z udziałem IKA i ARA (Taal M, Brenner B, 2002). Potencjalne korzyści takiego połączenia wynikają z:

- podwójnej, a tym samym pełniejszej blokady układu RAA,
- zapobiegania stymulacji receptorów AT-2,
- potencjalnie korzystnych działań bradykininy.

W wybranych sytuacjach klinicznych stosowana jest dodatkowo blokada działania aldosteronu przy użyciu spironolaktonu lub eplerenonu.

Nadciśnienie tętnicze

Kilkunastoletnie doświadczenia kliniczne z IKA i nieco krótsze z ARA udowodniły przydatność tych leków w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i wtórnym, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. zasadniczym przeciwwskazaniem do ich stosowania jest nadciśnienie naczynionerkowe i ciąża.

Szczególnie wskazane jest ich stosowanie u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu chorób nerek, cukrzycy, przewlekłej niewydolności nerek. Pamiętać jednak należy o dostosowaniu dawki leków wydalanych drogą nerek do aktualnej wielkości filtracji kłębuszkowej. Spośród IKA tylko fozynopril nie wymaga zmniejszenia dawkowania. W przypadku leczenia ARA

redukcja dawki konieczna jest tylko w przypadku kandersantanu (Morse S, Dang A, 2003). Zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami nerek poniżej 130/80 mm Hg, a u chorych z białkomoczem powyżej 1 g/dobę poniżej 125/75 mm Hg.

Nefroprotecyjne właściwości IKA i ARA

Nefroprotektoryjny potencjał tych leków wynika ze zmniejszenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i białkomoczu, uważanych za czynniki przyspieszające rozwój i progresję chorób nerek (Taal M, Brenner B, 2000). Nie bez znaczenia jest również zniesienie niehemodynamicznych efektów Ang II (omówionych wcześniej), w tym hamowania apoptozy podocytów (proces biorący udział w szkliwieniu kłębuszków). IKA i ARA są lekami z wyboru w leczeniu chorych z przewlekłym uszkodzeniem nerek przebiegającym z białkomoczem (Tylicki L, Rutkowski P, 2002). Ich wpływ na spowolnienie tempa progresji choroby nerek udowodniono również u pacjentów z uszkodzeniem nerek, u podłoża którego leży nefropatia cukrzycowa (Lewis EJ, Hunsicker LG, 1993, 2001), kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia nadciśnieniowa oraz nefropatia śródmiąższowa (Rutkowski P, Tylicki L, 2004). Jedyną grupą chorych, gdzie efekt taki nie jest obserwowany, są chorzy ze zwyrodnieniem wielotorbielowatym.

Zaleca się obecnie jak najszybsze włączenie IKA i ARA oraz stosowanie ich w dawkach maksymalnych, dobrze tolerowanych przez pacjentów. Udowodniono, że terapia łączona z równoczesnym użyciem IKA i ARA (dawki średnie) daje lepsze efekty nefroprotektoryjne aniżeli osobne stosowanie leków w dawkach maksymalnych. Leczenie tymi lekami powinno być stosowane niezależnie od wartości systemowego ciśnienia tętniczego (tj. również u chorych z prawidłowym ciśnieniem) oraz białkomoczem. Kontynuowane powinno być również w fazie upośledzonej filtracji kłębuszkowej oraz zaawansowanej niewydolności nerek, gdyż postępowanie takie zwalnia jej postęp i opóźnia rozpoczęcie leczenia nerkozaścępczego (Ruggeneti P, Perna A, 2001).

Konieczne jest jednak dostosowanie dawki leku do wielkości filtracji, kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy oraz morfologii krwi. Dopuszczalne jest zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nawet o 30% względem wartości wyjściowych, jeśli funkcja nerek ulega stabilizacji.

Kardioprotekcyjne działanie leków hamujących układ RAA

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest wielokrotnie wyższe aniżeli w populacji

ogólnej (w okresie przeddializacyjnym 5-krotnie, u chorych dializowanych 30-krotnie wyższe). Dlatego też powikłania te są główną przyczyną zgonów chorych leczonych nerkozastępczo. Patologia sercowo-naczyniowa (przerost lewej komory mięśnia sercowego, włóknienie, remodeling, upośledzenie kurczliwości, choroba naczyń wieńcowych, sztywność naczyń) rozpoczyna się od wczesnych etapów upośledzenia filtracji kłębuszkowej (Gruppen MP, Groothoff JW., 2003). Niemalą rolę w tym procesie odgrywa aktywacja układu RAA. Dlatego też stosowanie IKA i ARA zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u osób z przewlekłą niewydolnością nerek, podobnie jak to ma miejsce u osób nieobciążonych chorobą nerek (Mann JF, Gerstein HC, 2001). To korzystne działanie na serce i naczynia tętnicze wynika nie tylko z obniżenia ciśnienia tętniczego, hamowania układu sympatycznego oraz spowalniania niewydolności nerek, ale również bezpośredniego działania antyproliferacyjnego, antyfibrotycznego i hamującego przebudowę mięśnia sercowego (Efrati S, Zaidenstain R, 2002).

Zwiększenie podatności naczyń tętniczych przez IKA i ARA

Blokada układu RAA zmniejsza sztywność naczyń tętniczych przez:

- zmniejszenie systemowego ciśnienia tętniczego,
- zmniejszenie proliferacji komórek (\downarrow TGF- β , \downarrow PDGF),
- hamowanie procesów związanych z włóknieniem: hamowanie proliferacji fibroblastów, zmniejszenie syntezy macierzy międzykomórkowej i kolagenu, zwiększenie degradacji macierzy międzykomórkowej,
- hamowanie procesu zapalnego,
- działanie antyoksydacyjne,
- poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego (Varin R, Mulder P, 2000).

Nieliczne badania kliniczne wykazały, że IKA nie tylko zwiększają podatność naczyń chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, ale również zmniejszają ryzyko zgonu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Mann JF, Gerstein HC, 2001). Cannella G i wsp. (1997) wykazali, że długotrwała terapia IKA powoduje regresję przerostu lewej komory mięśnia sercowego u chorych hemodializowanych. Potwierdza to własne wcześniejsze obserwacje.

Dodanie do terapii spiroolaktonu zmniejszyło w badaniu RALES ryzyko zgonu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z niewydolnością krążenia (Pitt B, Zannad F, 1999). Podobny efekt uzyskano przez dodanie eplerenonu u osób z ostrym zawałem mięśnia sercowego (Pitt B, Remme WJ, 2003). Niestety stosowanie tych

leków u chorych z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek jest przeciwwskazane z powodu wystąpienia groźnej dla życia chorego hiperkaliemii.

Zasady stosowania IKA/ARA u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek:

- Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki IKA lub ARA. Następnie należy zwiększać dawkę IKA lub ARA do maksymalnej dobrze tolerowanej. W dalszej kolejności należy rozważyć dołączenie diuretyku pętlowego. Tylko wówczas, gdy stężenie potasu w surowicy jest niższe niż 5,5 mmol/l można dołączyć drugi lek blokujący układ RAA.
- Dawki leków należy dostosowywać do wielkości filtracji kłębuszkowej.
- Okresowo należy monitorować stężenie potasu oraz kreatyniny w surowicy (możliwość wystąpienia hiperkaliemii i ostrej niewydolności nerek).
- Konieczna jest również kontrola morfologii krwi z uwagi na ryzyko pojawienia się niedokrwistości.

Ze względu na swój mechanizm działania, tj. obniżenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, obie grupy leków mogą powodować niewielkiego stopnia wzrost parametrów niewydolności nerek w pierwszych tygodniach stosowania. Mając na uwadze jednak długofalowe korzyści ze stosowania tych leków, nie powinno to skłaniać do ich odstawienia. Jeszcze raz należy podkreślić, że dopuszczalne jest zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nawet o 30% względem wartości początkowej, jeśli funkcja nerek ulega stabilizacji.

Pogorszenie funkcji nerek i/lub hiperkaliemia może wystąpić u pacjentów ze zmniejszonym efektywnym ciśnieniem krwi w obrębie przedkłębuszkowego łożyska naczyniowego. Należą do nich: chorzy odwodnieni, z upośledzoną funkcją wyrzutową serca, leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID). Ponadto hiperkaliemia może być spowodowana równoczesnym stosowaniem IKA/ARA oraz trimetoprimu-sulfametoksazolu (efekt zbliżony do amiloridu), cyklosporyny, takrolimusu, heparyny, heparinoidów, pentamidyny, somatostatyny i β -blokerów.

Hiperkaliemia związana ze stosowaniem antagonistów aldosteronu

Badanie RALES wykazało zmniejszenie śmiertelności po dodaniu spironolaktonu do IKA i diuretyku pętlowego u chorych z zastoinową niewydolnością serca. W badaniu tym wykluczono chorych ze stężeniem kreatyniny powyżej 230 μ mol/l (2,6 mg/dl) i stężeniem potasu w surowicy powyżej 5,0 mmol/l. Dawka spironolaktonu wy-

nosiła 25 mg/dobę. Pomimo tego u 10% badanych chorych obserwowano wzrost hiperkaliemii o 0,3 mmol/l. Również zastosowanie eplerenonu, selektywnego blokera aldosteronu, łącznie z IKA u chorych z dysfunkcją lewej komory w przebiegu zawału mięśnia sercowego spowodowało poważną hiperkaliemię u 5,5% badanych w porównaniu z 3,5% w grupie placebo.

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że stosowanie IKA z antagonistami aldosteronu w zastoinowej niewydolności krążenia wiąże się z wystąpieniem hiperkaliemii w następujących grupach chorych (Gross P, Pistrosch F, 2004):

- z utajoną i wyrównaną niewydolnością nerek (stosowanie u chorych z kreatyniną powyżej 2,6 mg/dl jest przeciwwskazane),
- przyjmujących spironolakton w dawce powyżej 25 mg/dobę,
- jednocześnie leczonych NSAID_s lub heparyną,
- z cukrzycą, w podeszłym wieku, odwodnionych, z zaostrożoną niewydolnością krążenia,

- przyjmujących: cyklosporynę, takrolimus, β-bloker, y,
- w zespole Schambelana (hiporeninowy hipoadosteronizm).

We wszystkich tych sytuacjach należy przez pierwsze 2–3 miesiące prowadzić ścisłą kontrolę kaliemii i okresową funkcję nerek.

Podsumowanie

Leki blokujące układ RAA wykazują nie tylko działanie hipotensyjne, ale również nefroprotekcjne i kardioprotekcjne. W znacznym stopniu zwalniają postęp choroby nerek i progresję przewlekłej niewydolności nerek oraz zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Tym samym zmniejszają zachorowalność i śmiertelność w tej grupie pacjentów. Stosowanie omawianych leków wymaga optymalnego dawkowania i przestrzegania określonych zasad kontroli.

Piśmiennictwo

1. Tylicki L, Larczyński W, Rutkowski B. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol Dial Pol* 2004; 8: 102–106.
2. Hostetter T, Rosenberg M, Ibrahim H, Juknevičius I. Aldosteron in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 105–109.
3. Taal M, Brenner B. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 377–383.
4. Morse S, Dang A, Thakur V i wsp. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003; 325: 194–201.
5. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2002; 22: 356–362.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1463.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–856.
8. Rutkowski P, Tylicki L, Renke M i wsp. Low dose dual blockade of the renin–angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 260–269.
9. Ruggeneti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent of end stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy. J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832–2840.
10. Gruppen MP, Groothoff JW, Prins M i wsp. Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: A dutch cohort study. *Kidney Int* 2003; 63: 1058–1065.
11. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J i wsp. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–635.
12. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V i wsp. ACE inhibitor and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1023–1029.
13. Varin R, Mulder P, Tamion F i wsp. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure: Role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress and bradykinin. *Circulation* 2000; 102: 351–356.
14. Cannella G, Paoletti E, Delfino R i wsp. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialysed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659–664.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
16. Pitt B, Remme WJ, Zannad F i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
17. Gross P, Pistrosch F. Hyperkalemia: again. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2163–2166.

Adres Autora:
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk

Aktualny stan wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych w okresie klimakterium

Metabolic disorders in menopause – current events

ANDRZEJ MILEWICZ, DIANA JĘDRZEJUK

Z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Andrzej Milewicz

Streszczenie W organizmie kobiety po menopauzie zachodzą zmiany metaboliczne, które są następstwem obniżania się poziomu lub braku hormonów płciowych. Dochodzi do pojawienia się otyłości brzusznej, insulinooporności, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego krwi, co zwiększa ryzyko chorób układu krążenia. Zespół powyższych zmian nazwano menopauzalnym zespołem metabolicznym (zespół X lub zespół W). Jednocześnie po menopauzie zwiększa się liczba kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Oba procesy – klimakterium i cukrzyca – stanowią zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu chorób układu krążenia. Leczenie hormonalne po menopauzie u kobiet z cukrzycą powinno być „krojone na miarę” i prowadzone ze szczególną troską i uwagą ze względu na częstsze występowanie raka endometrium, częstsze patologie wątroby (stłuszczenie, kamica pęcherzykowa), nadciśnienie, hipertrójglicerydemię, istniejącą insulinooporność. Stosowane leczenie hormonalne powinno być prowadzone przezskórnie, aby nie nasilać, a wręcz zapobiegać powyższym towarzyszącym schorzeniom. Przy zachowanej macicy należy dobrać tak progestagen, aby nie stymulował on równocześnie receptora glikokortykoidowego.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, menopauzalny zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2.

Summary In postmenopausal women due to the lack of the sex hormones occur the metabolic changes. Visceral obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension are the risk factors for cardiovascular diseases. These factors create the menopausal metabolic syndrome (syndrome X or syndrome W). After menopause the number of women with diabetes mellitus is growing up. Menopause and diabetes cause to higher mortality of cardiovascular diseases. Hormonal replacement therapy in diabetic postmenopausal women should be “tailored”. Diabetic postmenopausal women often suffer from endometrial carcinoma, fatty liver, cholecystolithiasis, hypertension, hypertriglyceridemia, insulin resistance. Hormone replacement therapy should be provided transdermal to avoid the above concomitant illnesses. The progestagen which should be prescribed by intact uterus should bind only progesterone’s receptor (not glyccorticosteroid’s receptor).

Key words: diabetes mellitus type 2, hormonal replacement therapy, menopausal syndrome.

Ostatnia miesięczka w życiu kobiety, która przypada na około pięćdziesiąty rok życia, rozpoczyna okres klimakterium. Stała tendencja do wydłużania długości życia powoduje, że kobieta żyje w okresie po menopauzie około 1/3 długości całego jej życia. Wiadomo jest, że zmiany, jakie zachodzą w tym czasie w organizmie kobiety związane są z niedoborem hormonów płciowych, lecz na stan metaboliczny ma również wpływ niedobór hormonów nadnerczowych pojawiających się w adrenopauzie, hormonu wzrostu (somatopauza). Jednak w przeciwieństwie do pozostałych, jedynie niedobór hormonów płciowych pojawia się w krótkim okresie, powodując

w efekcie dramatyczne zmiany metaboliczne w organizmie kobiety (szczególnie manifestujące się po menopauzie chirurgicznej).

Chorobami, które najczęściej występują u kobiet po menopauzie są choroby układu krążenia. Są one przyczyną 50% zgonów kobiet w okresie klimakterium. Choroby nowotworowe są przyczyną zgonów kobiet w tym wieku w niższym procencie (25%), choć właśnie choroby onkologiczne są szczególnie eksponowane w mediach.

W celu diagnostyki i zapobiegania chorobom układu krążenia określono szczegółowo czynniki ryzyka. Należą do nich: otyłość, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, hiperinsulinemia i insulinoopor-

ność, dysfunkcja śródbłonna, niskie stężenie HDL-cholesterolu, wysokie stężenie trójglicerydów, apolipoproteiny B, LDL-cholesterolu, fibrynogenu, PAI-1, białka C reaktywnego, lepkości krwi, stężenia kwasu moczowego, obecność mikroalbuminurii, brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca, przerost lewej komory serca i wczesna miażdżycza (McFarlane SI, Banerji M, 2001). Stwierdzając obecność pewnych czynników ryzyka, czyli otyłość brzuszna, hiperinsulinemię z insulinopornością, zaburzenie gospodarki tłuszczowej (hipertrójglicydemię) i niskie stężenie frakcji HDL-cholesterolu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenie układu krzepnięcia (wzrost stężenia czynnika antyfibrynolitycznego i czynnika hamującego aktywator plazminogenu), wyodrębniono menopauzalny zespół metaboliczny. Zespół ten określane jest jako zespół insulinoporności albo „W” („waist” – talia), ponieważ nasilenie zaburzeń metabolicznych skorelowane jest ściśle z obwodem talii, tj. zwiększeniem otyłości brzusznej (Mogul HR, Weinstein BI, 2002; Reaven GM, Brand RK, 1993).

Przyczyny otyłości w klimakterium są złożone: obniżenie stężenia hormonu wzrostu i podstawowej przemiany materii wraz z wiekiem oraz zwiększone spożycie tłuszczu, rola galaniny i NPY, insulinoporność (Sclavo M, 2001; Milewicz A, Tworowska U, 2001; Fisman EZ, Tenenbaum A, 2002). W celu wyjaśnienia przyczyn otyłości w menopauzie pomocne stały się badania genetyczne. W publikowanych w ostatnich latach badaniach postuluje się rolę polimorfizmu genu dla receptora estrogenowego alfa oraz glikokortykosteroidowego, fosfatazy zasadowej (ACP-1) i dehydrogenazy 11-hydroksysteroidowej (Deng HW, Li J, 2000; Bottini N, MacMurray J, 2002). Także zależność między stężeniem estrogenów i progesteronu w surowicy krwi a rozmieszczeniem i liczbą receptorów dla glikokortykosteroidów oraz androgenów może odgrywać istotną rolę w rozwoju otyłości po menopauzie (Wajchenberg BL, 2000). Pojawiająca się otyłość należy do typowej dla mężczyzn otyłości brzusznej (możemy ją rozpoznać, gdy obwód w talii jest większy niż 88 cm). W zależności od dystrybucji tkanki tłuszczowej wyróżniono dwa typy otyłości, tj. brzuszna (wisceralną) oraz pośladowo-udową. Cechą charakterystyczną otyłości brzusznej jest jej lokalizacja centralna (brzuch i kark). Otyłość pośladowo-udowa to typowa kobieca otyłość gynoidalna; polega na odkładaniu się tkanki tłuszczowej w okolicach ud i pośladków. Otyłość brzuszna, jako że jest ściśle związana z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej oraz węglowodanowej, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą, stanowi istotny problem medyczny. U kobiet przed menopauzą zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej jest niższa niż u mężczyzn

(5 vs. 10%). Po menopauzie u kobiet w wyniku redystrybucji tkanki tłuszczowej częściej występuje otyłość brzuszna niż u kobiet przed menopauzą.

W klimakterium pojawia się wzrost insulinoporności, co jest powodowane zmniejszeniem liczby receptorów dla insuliny. Występująca w otyłości brzusznej insulinoporność i zwiększona wrażliwość na działanie amin katecholowych są powodem nadmiernego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej do krążenia wrotnego. W wyniku obwodowego działania podwyższonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych zostaje upośledzony transport glukozy do komórek mięśniowych i dochodzi do oporności mięśni na działanie insuliny. Pojawić się mogą również zmiany degeneracyjne w tkance mięśniowej, które nasilają już istniejącą insulinoporność. Insulinowrażliwość tkanek można ocenić, mając do dyspozycji stężenie insuliny i glukozy na czczo według wzoru: wskaźnik ilościowy Quicki = $1/\log(\text{insulina na czczo (mikrol U/ml)}) + \log(\text{poziom cukru na czczo (mg/dl} \times 18,182)) = 0,354 \pm 0,033$ (Hrebicek J, Janout V, 2002).

Konsekwencją nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych w krążeniu wrotnym jest upośledzenie klirensu insuliny w wątrobie (w następstwie czego rozwija się hiperinsulinemia), stymulacja glukoneogenezy (podwyższenie poziomu glukozy we krwi) oraz stymulacja syntezy VLDL (wzrost poziomu trójglicerydów).

Dyslipidemia w klimakterium wynika z zależnej od hormonów płciowych aktywności lipazy lipoproteinowej, co wpływa na rezerwę trójglicerydów w adipocytach. W związku z pojawieniem się w okresie klimakterium insulinoporności i hipertrójglicydemii zwiększa się prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę niedokrwienną serca. Nadciśnienie tętnicze w klimakterium bierze swój początek w hiperinsulinemii, która prowadząc do zwiększonej reabsorpcji sodu stymuluje współczulny układ nerwowy. Wynikiem tego jest wzrost mięśniówki gładkiej naczyń i wzrost reninowej aktywności osocza, co łącznie powoduje powstanie nadciśnienia tętniczego (Fisman EZ, Tenenbaum A, 2002).

Bardzo istotnym problemem związanym z zespołem insulinoporności oraz chorobami układu krążenia występującymi w okresie klimakterium jest cukrzyca typu 2. Udowodniono, że wraz z wiekiem wzrasta liczba kobiet chorujących na cukrzycę typu 2; w przedziale wieku 50–60 lat występuje u 12,5%, a powyżej 60 r.ż. już u 18% kobiet (Consensus Opinion of the NAMS, 2000). Dane polskie wskazują na obecność cukrzycy u 4,8%, a nieprawidłowej tolerancji glukozy u 7% kobiet między 45–66 rokiem życia (Nadel I, Cypriak K, 2001).

W związku z tym, że istnieje ścisły związek

między cukrzycą typu 2 oraz chorobami układu krążenia prowadzącymi do zwiększonej śmiertelności w okresie klimakterium należy zwrócić szczególną uwagę na redukcję wspólnych dla obu chorób czynników ryzyka. Należą do nich: wzrost BMI (powyżej 25 kg/m²), wzrost WHR powyżej 0,85, a obwodu w talii powyżej 88 cm. Pojawia się hiperlipidemia, gdzie trójglicerydy są wyższe od 1,7 mmol/l, a HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l. Ciśnienie tętnicze krwi wynosi powyżej 130/85 mm Hg (Consensus Opinion of the NAMS, 2000).

W badaniach wykazano, że cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie w porównaniu z kobietami przed menopauzą i z mężczyznami. Wynika to z wpływu endogennych hormonów płciowych na etiologię miażdżycy i unaczynienie. Wiadomo również, że kobiety po menopauzie z cukrzycą umierają częściej z powodu zawału mięśnia sercowego niż kobiety premenopauzalne czy mężczyźni (Kaseta JR, Skafar DF, 1999).

Kobieta chora na cukrzycę zazwyczaj skarży się również na nadciśnienie tętnicze, wyższe stężenie cholesterolu, LDL-cholesterolu, trójglicerydów oraz zmniejszone stężenie HDL-cholesterolu. Po menopauzie do powyższych objawów u kobiety chorej na cukrzycę dołączają się: wyższe stężenie lipoproteiny A, wyższa oksydacja LDL-cholesterolu oraz zmiana wielkości LDL – jako bardziej miażdżycorodnej. W opublikowanych do tej pory badaniach potwierdzono, że kobiety pomenopauzalne chore na cukrzycę trzy razy częściej chorują, a cztery razy częściej umierają na choroby układu krążenia niż kobiety zdrowe (Consensus Opinion of the NAMS, 2000; Mahler RJ, Adler ML, 1999).

Dla osiągnięcia redukcji ryzyka chorób układu krążenia, szczególnie u kobiet z cukrzycą, należy prowadzić edukację kobiet oraz wdrażać leczenie tak, aby obniżyć masę ciała, zwracając uwagę na zmniejszenie obwodu w talii poniżej 88 cm (przez co WHR obniżyć się ma do 0,85). Należy leczyć nadciśnienie tętnicze krwi, utrzymując wartości niższe niż 130/85 mm Hg, utrzymywać prawidłową gospodarkę lipidową, tj. stężenie trójglicerydów wynosić ma poniżej 1,7 mmol/l, a HDL-cholesterolu powyżej 1 mmol/l. Wartości glikemii powinny nie przekraczać 7 mmol/l, a stężenie HbA1c – 7% (Consensus Opinion of the NAMS, 2000). Ponadto należy wdrożyć prozdrowotny styl życia, czyli zaprzestać palenia papierosów, pić alkohol w umiarkowanych ilościach, zwiększyć aktywność fizyczną (spacer 3 lub więcej razy w tygodniu po 20 min) oraz stosować aspirynę (po uwzględnieniu przeciwwskazań) (Consensus Opinion of the NAMS, 2000).

W badaniach opisujących wpływ stosowania terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie na gospodarkę węglowodanową stwierdzono, że

estrogenowa terapia zastępcza (ETZ) poprawia gospodarkę węglowodanową i lipidową u kobiet bez cukrzycy, nie zwiększa ryzyka chorób układu krążenia u kobiet z cukrzycą, a przede wszystkim, że kobiety z cukrzycą stosujące ETZ wykazują mniejsze ryzyko zawału mięśnia sercowego w porównaniu z kobietami nie stosującymi ETZ z cukrzycą (Kaseta JR, Skafar DF, 1999). Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w krajach wysoko rozwiniętych jest częste, w Polsce wynosi ono wciąż kilka procent. Sporo zamieszania na temat działania i skuteczności HTZ wprowadziły publikacje wyników badań WHI i Million Women Study, ale obecnie, po uściśleniu wskazań, długości trwania terapii, drogi podania, możemy szczególnie precyzyjnie „kroić” terapię na miarę pacjentki (Milewicz A, Jędrzejuk D, 2004).

Wiadomo, że kobiety z cukrzycą częściej chorują na raka endometrium, a więc przed włączeniem HTZ konieczne jest wykonanie USG miednicy mniejszej lub/i biopsji endometrium. Szczególnie istotne wydaje się diagnozowanie każdego nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych u kobiet po menopauzie z cukrzycą (Consensus Opinion of the NAMS, 2000).

Droga podania estrogenów wydaje się szczególnie ważna u kobiet z towarzyszącymi menopauzie schorzeniami (np. otyłością, cukrzycą, chorobą zatorowo-zakrzepową). Wiadomo, że przy terapii przeskórnej stosujemy niższe dawki estradiolu (w mikrogramach, a nie w mg), w osoczu uzyskujemy podobne do fizjologicznego stężenie estradiolu. Iloraz stężenia estron/estradiol zachowuje się podobnie jak w okresie premenopauzy, tj. wynosi 1/2 (po menopauzie u kobiet nieleczonych iloraz ten zmienia się na niekorzystny dla procesów metabolicznych, tj. estron/estradiol 2/1). W związku z tym, że podawane przezskórnie estrogeny nie indukują enzymów wątrobowych mogą być stosowane u kobiet z patologią wątroby (np. stłuszczeniem wątroby, które występuje często u kobiet z zespołem metabolicznym) (Marceau P, Biron S, 1999). W Polsce kobiety często chorują na kamicy żółciową, która towarzyszy szczególnie otyłości. Obecność kamicy pęcherzyka stanowi przeciwwskazanie do stosowania doustnej terapii hormonalnej ze względu na swój negatywny wpływ na metabolizm żółci. Przy stosowaniu leczenia przeskórnego, przy braku efektu pierwszego przejścia, neutralnym wpływem na metabolizm żółci (nie zmienia się wysycenie cholesterolem żółci), a także dystrybucję hormonów bezpośrednio do narządów docelowych, kobiety z rozpoznaną kamicy żółciową nie powinny się obawiać nasilenia ataków kamicy czy wzrostu kamieni. W przeprowadzonych do tej pory badaniach wykazano, że podczas leczenia doustnego wysokie wysycenie żółci cholesterolem było ściśle związane z wysokim stężeniem estronu (E1) we

krwi. Stężenie to maleje przy stosowaniu ETZ przezskórnie. Jednocześnie terapia doustna powodowała spadek procentowej zawartości kwasu chenodezoksycholowego. Wiadomo jest, że leczenie kwasem chenodezoksycholowym powoduje zmniejszenie wysycenia żółci cholesterolem. Tak więc doustne podanie estradiolu może powodować tworzenie się kamieni żółciowych. Ryzyko kamicy objawowej zwiększa się u kobiet stosujących doustne leczenie hormonalne wraz z okresem lat stosowania HTZ i związane jest z wysokością dawki (Grodstein F, Colditz GA, 1994).

Droga podania HTZ ma znaczenie w metabolizmie insuliny. Droga doustna powoduje wysokie stężenie estrogenów, co jest wynikiem efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Wpływa to negatywnie na metabolizm insuliny i insulinooporność. Przy drodze przezskórnej występuje korzystny wpływ na wydzielanie oraz eliminację insuliny (zmniejszenie insulinooporności).

Estrogeny przezskórne nie wpływają również na stężenie angiotensynogenu, fibrynogenu, a także antytrombiny III; mogą być więc stosowane u kobiet z nadciśnieniem tętniczym krwi lub z przebytymi procesami zakrzepowymi.

Konieczność stosowania progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą może powodować zmniejszenie dobroczynnego działania (lub jego zniesienie) estradio-

lu na stężenie HDL cholesterolu, insulinooporność i śródbłonek. W związku z tym preferuje się terapię sekwencyjną (mniejsza łączna dawka progestagenów) (Consensus Opinion of the NAMS, 2000). Poza tym niektóre progestageny łączą się nie tylko z receptorem progesteronowym, lecz także z receptorem dla glikokortykoidów, nasilając niekorzystne procesy metaboliczne (np. aktywowanie trombiny). Do progestagenów o zdolności łączenia się z oboma receptorami zaliczamy np. dezogestrel, gestoden, medroksyprogesteron. Specyficzne dla receptora progesteronowego są natomiast norgestimat, lewonorgestrel, noretisteron (Herkert O, Kuhl H, 2001).

Podkreślić należy, że przezskórna terapia zastępcza może być stosowana u wszystkich pacjentek zakwalifikowanych do HTZ, a tabletki należy wdrażać tylko u wybranych kobiet. Hormonalna terapia przezskórna będzie leczeniem z wyboru u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, hipertrójglicerydemią, uszkodzeniami wątroby, kamicą żółciową, zaburzeniami tolerancji glukozy czy otyłością. Wynika z tego więc, że pacjentki z zespołem metabolicznym, prowadzącym do cukrzycy typu 2 powinny stosować leczenie przezskórne. Poza tym nie ma przeciwwskazań do stosowania tego typu leczenia u kobiet palących papierosy oraz przyjmujących wiele leków doustnych.

Piśmiennictwo

1. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713–718.
2. Mogul HR, Weinstein BI, Mogul DB i wsp. Syndrome W: a new model of hyperinsulinemia, hypertension and midlife weight gain in healthy women with normal glucose tolerance. *Heart Dis* 2002; 4: 78–85.
3. Reaven GM, Brand RK, Chen YD i wsp. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993; 42: 1324–1332.
4. Sclavo M. Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl. 2): 125–141.
5. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity – myth or fact? *Climacteric* 2001; 4: 273–283.
6. Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 464–470.
7. Deng HW, Li J, Li JL, Dowd R, Davies KM, Johnson M, Gong G, Deng H, Recker RR. Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2748–2751.
8. Bottini N, MacMurray J, Peters W, Rostamkhani M, Comings DE. Association of the acid phosphatase (ACP1) gene with triglyceride levels in obese women. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 226–229.
9. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697–738.
10. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 144–147.
11. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 87–95.
12. Nadel I, Cypryk K, Pertynski T, Sobczuk A, Stetkiewicz T. Studies on the incidence and clinical significance of the metabolic syndrome in postmenopausal women in Lodz region. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106: 823–828.
13. Kaseta JR, Skafar DF, Ram JL, Scott JJ, Sowers JR. Cardiovascular disease in the diabetic woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1835–1838.
14. Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1165–1171.

15. Milewicz A, Jędrzejuk D. Kontrowersje związane z hormonalną terapią zastępczą. *Med po Dypl*, wydanie specjalne kwiecień 2004: 28–31.
16. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513–1517.
17. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 5–11.
18. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–2831.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Najczęstsze problemy endokrynologiczne w praktyce lekarza rodzinnego (tarczyca, cukrzyca, klimakterium, otyłość)

The common endocrine diseases in the family doctor practice (thyroid, diabetes, menopause, obesity)

ANDRZEJ MILEWICZ, DIANA JĘDRZEJUK

Z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Andrzej Milewicz

Streszczenie Najczęstszymi problemami endokrynologicznymi, z jakimi spotyka się lekarz rodzinny, są schorzenia tarczycy, menopauza, otyłość i cukrzyca. Menopauza zaczyna stwarzać problem w związku z następstwami metabolicznymi, takimi jak pojawiające się schorzenia układu krążenia, otyłość, nieprawidłowa gospodarka lipidowa czy węglowodanowa, osteoporoza. Jednak jedynie prawidłowa diagnostyka stadium okresu klimakterium, wykonanie badań kwalifikujących do włączenia hormonalnej terapii zastępczej oraz terapia „krojona” na miarę pacjentki mogą zapobiec skutkom metabolicznym okresu menopauzy. Występująca w okresie klimakterium otyłość stanowi wyzwanie dla lekarza, którego rolą jest zachęcenie pacjentki do włączenia hormonalnej terapii zastępczej, przekonanie jej, że nie spowoduje nasilenia otyłości i pozwoli na zminimalizowanie metabolicznych skutków okresu menopauzy. Otyłość wiąże się z okresem menopauzy, lecz może wystąpić również w każdym wieku i u obojga płci. Ważne są przyczyny otyłości, lecz najczęściej występująca to otyłość pokarmowa. Po określeniu zawartości tkanki tłuszczowej, indeksu masy ciała, dystrybucji tkanki tłuszczowej oraz po uwzględnieniu innych czynników ryzyka chorób układu krążenia należy rozpocząć leczenie przez indywidualizację diety, wysiłku fizycznego oraz farmakoterapię. Walka z otyłością jest ważna ze względu na zwiększone ryzyko śmiertelności związane z powikłaniem otyłości, jakim jest cukrzyca czy choroby układu krążenia.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, otyłość.

Summary The common endocrine diseases in the general practitioner are thyroid diseases, diabetes, menopause and obesity. The metabolic consequences of deficiency of sex hormones in menopausal women could be life threatening. Because of the reduction of insulin receptors density and presenting obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, disturbances of lipids balance and hypertension appear. These syndromes create the metabolic menopausal syndrome. The consequences of this syndrome are diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases resulting in an increased mortality. The menopausal syndrome should be treated using estrogen and progestins in postmenopausal women (it has been preferred “tailored” therapy), however the hormonal replacement therapy is controversial. Foot is the common cause of obesity. After we determine % of fat, body mass index, waist to hip ratio and the risk factors of cardiovascular system we should start to individualize therapy (diet, physical activity and pharmacotherapy). Reduce body weight and change the distribution of fat is very important due to higher risk of mortality connected with diabetes and diseases of cardiovascular.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, obesity.

Do najczęściej występujących chorób endokrynych zaliczamy choroby tarczycy, cukrzycę, otyłość i klimakterium. Możliwości rozszerzonej diagnostyki powyższych schorzeń w gabinecie lekarza rodzinnego są ograniczone. Dalej przedstawione zostały schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczące klimakterium

i otyłości. Pozostałym chorobom poświęcono odrębne sesje albo wykłady.

Menopauzą określamy utrzymujący się od ponad roku brak miesiączki, który jest spowodowany trwałym brakiem czynności jajników. W wywiadzie określamy wiek, zaburzenia cyklu miesięczkowego, stosowane leczenie i przebyte

operacje, wywiad rodzinny. W badaniu przedmiotowym określamy BMI, mierzymy ciśnienie tętnicze krwi, wykonujemy badanie piersi, zlecamy badanie ginekologiczne z badaniem cytologicznym. Jeśli zaburzeniom lub utracie miesiączki towarzyszą objawy wypadowe (m.in. zlewne poty, rozdrażnienie, wczesne budzenie się, chwiejność nastroju), należy zlecić wykonanie USG narządu rodnego oraz wykonanie badań hormonów płciowych FSH i estradiolu oraz progesteronu (tego ostatniego tylko w II fazie cyklu u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania). Jeśli zaburzeniom miesiączkowania towarzyszy prawidłowe bądź obniżone stężenie estradiolu oraz prawidłowe lub podwyższone stężenie FSH przy niskim stężeniu progesteronu, rozpoznajemy **premenopauzę**. W leczeniu stosowane są progestageny w II fazie cyklu, sporadycznie doustna antykoncepcja bądź hormonalna terapia zastępcza (HTZ) sekwencyjnie (czyli naśladując cykl miesięczny). Jeśli brakuje miesiączki towarzyszy prawidłowe bądź obniżone stężenie estradiolu oraz prawidłowe lub podwyższone stężenie FSH, określamy stan taki **perimenopauzą**. Stosowane leczenie to sekwencyjna HTZ. Przy braku miesiączki powyżej 5 lat, bez wykonywania badań hormonalnych, rozpoznajemy u pacjentki **postmenopauzę**. Można stosować wtedy zarówno HTZ ciągłą i sekwencyjną, tibolon, preparaty z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, estriol dopochwowo (Bińkowska M, Zgliczyński W, 2002).

Zawsze przed włączeniem HTZ powinniśmy rozważyć korzyści i ryzyko, jakie wynikają ze stosowania HTZ, przedyskutować je z pacjentką. Obowiązuje nas wykonanie badania glukozy na czczo, gospodarki lipidowej, transaminazy, bilirubiny, niekiedy USG jamy brzusznej (dla stwierdzenia kamicy żółciowej), mammografii (+ ewentualnie USG piersi). Wskazane jest wykonanie densytometrii kośćca osiowego, tj. badania kręgosłupa lędźwiowego metodą DEXA. Wyniki badań dodatkowych będą pomocne przy wyborze drogi podania terapii hormonalnej, tj. doustnej lub przezskórnej. Droga przezskórna wskazana jest w przypadkach: nadciśnienia tętniczego krwi, cukrzycy, uszkodzenia wątroby oraz kamicy żółciowej, przebytej choroby zakrzepowo-zatorowej, palenia papierosów oraz hipertrójglicydemii. Długość trwania terapii zależy od celu, jaki został założony, według onkologów po 5 latach wzrasta ryzyko wystąpienia raka piersi. Jednak częstość monitorowania (mammografia i USG), które są wykonywane częściej w grupie pacjentek objętych leczeniem, dają szansę wykrycia wcześniej wszelkiej patologii. Nie wyklucza się stosowania HTZ powyżej 10 lat, jednak musi się to odbyć za zgodą świadomej pacjentki. W szczególnie ważony sposób należy prowadzić ETZ u pacjentek po histerektomii przeprowadzonej w młodym

wieku; u nich terapia hormonalna może przekraczać podane powyżej 10 lat. Włączając HTZ możemy zmniejszyć ryzyko wystąpienia menopauzalnego zespołu metabolicznego, który w swojej konsekwencji prowadzić może do rozwoju cukrzycy oraz zwiększyć śmiertelność z powodu chorób układu krążenia (Milewicz A, Jędrzejuk D, 2004).

Kolejnym problemem endokrynologicznym występującym często w praktyce lekarza rodzinnego jest otyłość. Częściej występuje ona jako otyłość pokarmowa; prawdziwie endokrynne powody otyłości zazwyczaj są diagnozowane wcześniej, ponieważ objawy towarzyszące są wyrażone w znaczący sposób (otyłość w przypadku niedoczynności tarczycy, zespołu Cushinga, zespołu policyklicznych jajników itd.). Otyłość ta zmniejsza się w przypadku leczenia choroby podstawowej i nie stanowi sama w sobie problemu zdrowotnego. Otyłość pokarmowa została zaliczona do chorób przewlekłych, jest również jednym z czynników ryzyka chorób układu krążenia. W Europie ponad 50% Europejczyków w przedziale wieku 35–65 lat wykazuje nadwagę lub otyłość, a przyczynę „eksplodującej epidemii otyłości” upatruje się w stałym rozwoju cywilizacji, szczególnie od połowy XX wieku. Związane to było przede wszystkim z możliwością prawidłowego przechowywania pożywienia (jeszcze do XIX wieku obecne były w Europie okresy głodu, a niedobory pokarmowe występowały często) – żywność stała się ogólnodostępna. Człowiek zaczął się odżywiać zbyt kalorycznie (spożywanie tłuszczów i węglowodanów). Rewolucja cywilizacyjna stała się również przyczyną ograniczenia wykonywania pracy fizycznej, co skutecznie wyeliminowało obowiązkowy (wynikający z pracy) wysiłek fizyczny z życia codziennego. Brak pracy fizycznej oraz nadmierne odżywianie spowodowało zmianę przemiany materii, prowadząc do otyłości. Porównując stan zdrowia populacji krajów wysoko rozwiniętych z populacją krajów rozwijających się, okazuje się, że zaburzenia przemiany materii narastają w społeczeństwie wraz z rozwojem cywilizacji, ograniczeniem pracy mięśniowej oraz zwiększeniem kaloryczności diety.

Najlepszym wskaźnikiem otyłości jest ocena zawartości tkanki tłuszczowej; jej wartość powyżej 15–20% u mężczyzn oraz powyżej 25–30% u kobiet dowodzi otyłości. Jeśli nie dysponujemy aparaturą diagnostyczną określającą zawartość tkanki tłuszczowej, można dokonać jej oceny na podstawie wzoru:

$$\% \text{ tkanki tłuszczowej} = 1,2 \times (\text{BMI}) + 0,23 \times (\text{wiek}) - 10,8 \times (\text{płeć}) - 5,4.$$

Liczba punktów za płeć to 1,0 dla mężczyzn oraz 0 dla kobiet.

Ocena indeksu masy ciała (BMI) nie jest metodą precyzyjną, jednak wskaźnik ten jest wciąż rekomendowany przez WHO do oceny stopnia otyłości (wartość ilorazu masy ciała wyrażonej w kilogramach do wzrostu wyrażonego w metrach, podniesionego do kwadratu). Według tej kwalifikacji wartość BMI poniżej 18,5 kg/m² to niedowaga, wartość od 18,5 do 24,9 kg/m² to masa prawidłowa, 25,0–29,9 kg/m² to I stopień otyłości (nadwaga), wartość BMI 30,0–39,9 kg/m² to II stopień otyłości (otyłość), powyżej 40,0 kg/m² to III stopień otyłości (otyłość śmiertelna). Pamiętać należy, że BMI nie powinniśmy używać do określenia otyłości u rosnących dzieci, sportowców oraz osób z mocno rozwiniętym układem mięśniowym, kobiet w ciąży i karmiących oraz osób po 55 roku życia.

W XX wieku określono typy otyłości. W zależności od dystrybucji tkanki tłuszczowej wyróżniono dwa typy otyłości: tj. brzuszna (wisceralną) oraz pośladkowo-udową. Cechą charakterystyczną otyłości brzusznej jest jej lokalizacja centralna (kiedy tkanka tłuszczowa gromadzi się wewnątrz jamy brzusznej), przy stosunkowo szczupłych kończynach. Otyłość pośladkowo-udowa to typowa kobieca otyłość gynoidalna; polega na odkładaniu się tkanki tłuszczowej w okolicach ud i pośladków. Otyłość brzuszna, jako że jest ściśle związana z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej oraz węglowodanowej, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą, stanowi istotny problem medyczny.

Do niedawna do oceny typu otyłości używano wskaźnik talia/biodro, tj. iloraz obwodu talii do obwodu bioder mierzonych w centymetrach (prawidłowe wartości tego wskaźnika dla kobiety – 0,8; dla mężczyzny – 1,0). Przeprowadzone badania wykazały jednak, że to obwód talii świadczy o otyłości brzusznej; obecnie częściej używa się go jako czynnika oceniającego otyłość brzuszna (graniczna wartość obwodu talii dla kobiety to 88 cm, u mężczyzny – 102 cm).

Profilaktyka i leczenie otyłości uzależnione są od czynników ryzyka uwarunkowanych wielkością BMI oraz innych, np. typem otyłości. Ponadto należy pamiętać o indywidualizacji terapii i o dostosowaniu diety i gimnastyki do możliwości i potrzeb pacjenta, w żadnym wypadku nie mogą to być standardy.

W przypadku osób z BMI 18,5–24,9 kg/m² oraz nieznacznie podwyższonych czynnikach ryzyka, takich jak: dystrybucja tłuszczu typu centralnego, zaleca się redukcję masy ciała, a przy obciążeniu rodzinnym otyłością – kontrolę masy ciała, przy paleniu tytoniu – zaprzestanie palenia, włączenie diety na okres 3 miesiące, przy wysokich wartościach lipidów – wkroczenie z dietą średnioenergetyczną,

w przypadku towarzyszącego nadciśnienia – dieta niskosodowa i średnioenergetyczna, gimnastyka, utrzymanie stałej masy ciała. U osób z obniżoną tolerancją glukozy – dieta średnioenergetyczna, gimnastyka, utrzymanie stałej masy ciała.

U osób z BMI pomiędzy 25,0–29,9 kg/m² i nieznacznie podwyższonymi czynnikami ryzyka należy zalecić utrzymanie stałej wagi, gimnastykę oraz racjonalne żywienie. W przypadkach umiarkowanie podwyższonych czynników ryzyka należy podjąć leczenie w celu ich wyeliminowania przez dietę, gimnastykę oraz zmianę nawyków żywieniowych. Jeśli nie uda się zredukować czynników ryzyka po 3 miesiącach, należy wprowadzić dietę średnioenergetyczną celem obniżenia masy ciała o około 5 kg w ciągu 3 miesięcy. W przypadku braku redukcji masy ciała, należy podjąć dodatkowo terapię lekami.

U osób z BMI między 30 a 34,9 kg/m² z umiarkowanie podwyższonymi czynnikami ryzyka należy doprowadzić do redukcji masy ciała o 5–10% bez wpływu na czynniki ryzyka (możliwość zastosowania leku). W przypadkach istotnie podwyższonych czynników ryzyka należy rozpocząć stosowanie diety niskokalorycznej oraz leków, o ile wstępna dwumiesięczna terapia dietą, ćwiczeniami i zmianą nawyków życia nie spowodowały redukcji czynników ryzyka.

Osoby grube z BMI pomiędzy 35,0 a 39,9 kg/m² z bardzo poważnie podwyższonymi czynnikami ryzyka należy poddać pełnej terapii wraz z lekiem celem uzyskania redukcji masy ciała powyżej 10%.

Pacjenci z indeksem masy ciała powyżej 40 kg/m² oraz bardzo poważnie podwyższonymi czynnikami ryzyka powinni być poddani indywidualnemu trybowi terapii uwzględniającemu dietę, gimnastykę i leki celem przygotowania do zabiegu chirurgicznego, aby zredukować masę ciała o około 20–30%.

Stosowanie diety oraz wysiłku fizycznego powinno być zindywidualizowane: wydolnością fizyczną pacjenta, determinacją w odchudzaniu, edukacją związaną ze stosowaniem tabel kalorycznych.

Lecząc otyłość, spodziewamy się wymiernych efektów, do których zaliczamy m.in. – obniżenie stężenia glukozy na czczo o 50%, cholesterolu całkowitego o 10%, LDL-cholesterolu o 15%, trójglicerydów o 30%, zmniejszenie agregacji płytek, wzrostu fibrynolizy oraz poprawę w zaburzeniach miesiączkowania o 30%. Tym samym oczekujemy istotnego zmniejszenia śmiertelności o około 20%, w tym z powodu cukrzycy około 30%, a z powodu nadciśnienia o 40% (Milewicz A, Jędrzejuk D, 2004).

Piśmiennictwo

1. Bińkowska M, Zgliczyński W, Dębski R. *Menopauza*. [w:] *Standardy endokrynologii Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 2002*.
2. Milewicz A, Jędrzejuk D. Kontrowersje związane z hormonalną terapią zastępczą. *Med po Dypl*, wydanie specjalne kwiecień 2004: 28–31.
3. Milewicz A, Jędrzejuk D. *Otyłość okołomenopauzalna*. [w:] *Menopauza*. Pertyński T (red.) (w druku).

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Hormony osi jelitowo-trzustkowej i ich rola w utrzymaniu homeostazy metabolicznej węglowodanów i tłuszczów

Enteropancreatic axis hormones and its role in metabolic regulation carbohydrates and lipids homeostasis

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie Funkcjonowanie komórek i tkanek w organizmie wymaga energii, która w normalnych warunkach pochodzi ze spożytych pokarmów zawierających białka, tłuszcze i węglowodany. Narządy spełniają rolę rezerwuarów lub są miejscem syntezy metabolitów potrzebnych do utrzymania homeostazy, która regulowana jest przez układ endokryny. Przepływy metabolitów przez szlaki biochemiczne są regulowane przez kontrolę aktywności enzymów, modyfikację ich regulacyjnego działania i zmian wielkości ich syntezy czy degradacji. Hormony często wpływają na te procesy i odwrotnie, metabolity modulują sekrecję hormonów. Z wysp Langerhansa wydzielane są do krwi hormony peptydowe, z nich insulina i glukagon odgrywają szczególną metaboliczną rolę. Metaboliczne działania insuliny i glukagonu są zasadniczo przeciwstawne. Endokrynną kontrola funkcji przewodu pokarmowego sprawowana jest przez hormony zaliczane do grupy hormonów żołądkowo-jelitowych, są to hormony, neuropeptydy oraz neurotransmitery regulujące te funkcje. Przewód pokarmowy nie jest narządem endokrynnym w tradycyjnym rozumieniu, jednak produkuje wiele różnych hormonów. Wiele z nich produkowanych jest także w mózgu i innych neurologicznych tkankach, działają one jako neurotransmitery i neuromodulatory. Hormony żołądkowo-jelitowe działają na wiele narządów i procesów w układzie pokarmowym.

Słowa kluczowe: homeostaza metaboliczna, przewód pokarmowy, oś trzustkowo-jelitowa, hormony jelitowe, enzymy trzustkowe, działanie inkretynowe, sekrecja trzustki.

Summary The functions of cells and tissues in organism require energy that normally is obtained from ingested food containing proteins, lipids, and carbohydrates. Organs serve as reservoirs or sites for synthesis of the metabolites required for homeostasis, it is regulated by endocrine system. Fluxes of metabolites through biochemical pathways are regulated by control of enzyme activity, modification of regulatory enzymes, and changes in their rate of enzyme synthesis or degradation. Hormones often influence these processes and, in turn, metabolites modulate the secretion of hormones. Peptide hormones secreted into the blood by cells in the islets of Langerhans of the pancreas, of these, insulin and glucagon have the best-defined metabolic roles. In general, the metabolic actions of glucagon oppose those of insulin. Endocrine control over digestive functions is provided by the gastrointestinal hormones, there are of hormones, neuropeptides and neurotransmitters that affect gastrointestinal function. The gastrointestinal tract is not thought of as a traditional endocrine organ, yet it produces many different hormones. Many of these are also produced in brain and other neural tissue, where they act as neurotransmitters or neuromodulators. The gastrointestinal hormones act on various organs and processes within the gastrointestinal system.

Key words: metabolic homeostasis, gastrointestinal tract, enteropancreatic axis, gastrointestinal hormones, pancreatic enzymes, incret effect, pancreatic secretion.

Dla prawidłowego funkcjonowania organizmu konieczne jest zachowanie metabolicznej homeostazy [1]. Źródłem energii jest pokarm, ponieważ przyjmowany jest on cyklicznie, organizm musi posiadać mechanizmy pozwalające na magazynowanie substancji koniecznych do utrzymania

homeostazy metabolicznej. Podstawowymi substancjami są węglowodany, białka i tłuszcze.

Homeostaza jest regulowana przez system wewnątrzwydzielniczy. Przepływy metabolitów przez szlaki biochemiczne są regulowane aktywnością enzymów. Hormony często wpływają na

te procesy i odwrotnie – metabolity modulują sekrecję hormonów, te sprzężenia zwrotne zapewniają dodatnią i ujemną regulację, która utrzymuje homeostazę [1–11].

W osi jelitowo-trzustkowej z pewnym uproszczeniem wyróżnić można dwa bieguny: biegun trzustkowy i żołądkowo-jelitowy. Spośród hormonów bieguna trzustkowego dwa odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu: jest to insulina i jej główny antagonistą glukagon, w trzustce produkowane są jeszcze inne hormony, w tym somatostatyna, oraz polipeptyd trzustkowy. Obecnie wiadomo, że hormonów wytwarzanych w trzustce jest znacznie więcej, a więc wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), amyli- na, a także inne hormony, których zasadniczym miejscem syntezy są komórki zlokalizowane np. w przewodzie pokarmowym, ale częściowo wytwarzane są także w trzustce [1, 2–4, 9, 12–14].

Trzustka i hormony trzustkowe

W trzustce wyróżnić należy część egzokrynną, zbudowaną z pęcherzyków wydzielniczych i przewodów wyprowadzających, które stanowią około 80% utkania, gdzie produkowany jest sok trzustkowy, zawierający liczne enzymy, biorące udział w trawieniu pokarmów.

Część endokrynną trzustki złożona jest z wysp zawierających komórki wewnątrzwydzielnicze. Jak już wspomniano, syntetyzowanych jest tu wiele hormonów, jednak szczególne znaczenie metaboliczne ma insulina i główny jej antagonistą – glukagon.

Insulina

Insulina jest jednym z najważniejszych hormonów anabolicznych w organizmie, syntetyzowana jest w komórkach β „narządu wyspowego” trzustki. Komórka β posiada unerwienie adrenergiczne, acetylocholinergiczne, dopaminergiczne, wrażliwe na endogenne opioidy, reaguje na szereg hormonów i parahormonów [2, 9, 13]. Posiada receptory dla substratów: glukozy, aminokwasów i niektórych kwasów tłuszczowych.

Proces syntezy insuliny przebiega etapami i ostateczna jej cząsteczka powstaje przez odcięcie łańcucha C, jest złożona z łańcucha A i łańcucha B. Zamiana proinsuliny w insulinę i peptyd C następuje po przejściu do aparatu Golgiego. Ostateczna cząsteczka insuliny składa się więc z dwóch łańcuchów (A i B), połączonych dwoma mostkami dwusiarczkowymi, trzecie wiązanie znajduje się w obrębie łańcucha A. Przemiana proinsuliny w granulach sekrecyjnych nie jest kompletna i trochę proinsuliny jest także uwalnianie w czasie sekrecji insuliny, ma ona jednak bar-

dzo słabe działanie biologiczne, nie ma więc większego metabolicznego znaczenia. Liczba, rodzaj i sekwencja aminokwasów decydują nie tylko o swoistości gatunkowej, ale także o skuteczności działania insuliny.

Do **czynników zwiększających** sekrecję insuliny należą:

- podwyższone stężenie we krwi glukozy oraz innych substratów metabolicznych (niektóre aminokwasy, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, związki ketonowe itp.);
- z czynników hormonalnych odgrywających rolę w pobudzaniu sekrecji insuliny wymienić należy: glukagon, GIP (gastric inhibitory polypeptide – peptyd glukozależny insulinotropowy), VIP (vasoactive intestinal peptide – wazoaktywny peptyd jelitowy), GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1), endosulfina β , co chyba nie wyczerpuje listy wszystkich peptydów o działaniu hormonalnym czy parahormonalnym biorących udział w tej stymulacji;
- istotną rolę odgrywa również adrenergiczna i cholinergiczna regulacja sekrecji insuliny, stymulujące działanie na komórkę β wywierają włókna przywspółczulne oraz β -adrenergiczne.

Działanie hamujące na sekrecję insuliny wywierają:

- hormony i neuropeptydy (somatostatyna, prawdopodobnie również amyli- na, leptyna? galanina? endosulfina- α ? aminy katecholowe);
- działanie hamujące wywierają również włókna α -adrenergiczne układu współczulnego,
- na zasadzie sprzężenia zwrotnego działanie takie wywiera insulina, a także C-peptyd.

Transport glukozy do komórki regulowany jest wielkością zewnątrzkomórkowego stężenia glukozy oraz obecnością transportera GLUT, który umożliwia przejście glukozy do wnętrza komórki. Dalsze losy glukozy w obrębie komórki β zależą między innymi od obecności glukokinazy, te dwa czynniki, tzn. transporter GLUT i glukokinaza, uważane są za genetyczne „klucze” dla stymulowanej glukozy sekrecji insuliny.

Uwalnianie insuliny z komórki β następuje w procesie emiocytozy z ziarnistości pęcherzykowych lub bezpośrednio z pęcherzyków gładkich.

Wpływ na sekrecję insuliny mają również mechanizmy inne niż metabolizm glukozy, jeśli powodują zmienny poziom Ca^{2+} w cytozolu komórki β .

Różne sygnały regulujące są integrowane dla utrzymania wydzielania optymalnych ilości insuliny koniecznej do homeostazy energetycznej organizmu, w szczególności taka integracja działania hormonów jest warunkiem zabezpieczenia potrzeb energetycznych OUN. Wydzielanie insuliny pobudzają także niektóre aminokwasy.

Stymulacja sekrecji insuliny przez najsilniejszy

bodziec, jakim jest glukoza, może ulec zaburzeniu na skutek różnych defektów genetycznych.

Sekrecja insuliny ma charakter pulsacyjny, wydaje się, że ma to znaczenie dla zachowania wrażliwości receptorów insulinowych na działanie hormonu. Istnieje również dobowy rytm sekrecji insuliny, która największa jest w godzinach wczesnorannych i przedpołudniowych, a maleje po południu, najniższe wartości osiągając między 1.00 a 3.00 w nocy. Charakterystyczną cechą odpowiedzi komórki β na bodziec glukozowy jest dwufazowość (faza szybka i faza powolna).

W celu utrzymania homeostazy glukozy konieczna jest równowaga pomiędzy wydzielaniem insuliny i jej antagonistów. Musi też być zachowana właściwa odpowiedź tkanek na hormony. Decydująca o odpowiedzi tkanek na insulinę jest prawidłowa czynność kompleksu receptorowego.

Insulina jest hormonem anabolicznym, jej biologiczne działanie obejmuje przemianę węglowodanową, tłuszczową i białkową. Stymuluje ona ważne biologicznie zjawiska: transport glukozy, aminokwasów, jonów, konwersję glukozy do triacylogliceroli, syntezę kwasów nukleinowych oraz syntezę białek. Jest również konieczna do działania innych hormonów, tzn. hormonu wzrostu, testosteronu, estrogenów, tyroksyny, glukokortykoidów. Istotną rolę w mechanizmie działania insuliny odgrywa cAMP jako pośrednik regulowanych przez insulinę przemian biochemicznych w obrębie komórki. Główna aktywność metaboliczna insuliny ześrodkowuje się w mięśniach, tkance tłuszczowej, wątrobie i nerce.

Ilość insuliny docierającej do komórki efektorowej wpływa na liczbę oraz funkcję receptorów insulinowych, tak więc w stanach hiperinsulinizmu zahamowana zostaje biosynteza receptorów, maleje również ich powinowactwo do insuliny.

Warunkiem aktywności biologicznej insuliny jest jej połączenie się ze swoistym receptorem [1, 7, 15]. Receptor wbudowany jest w błonę komórkową w ten sposób, że podjednostka α zlokalizowana jest w przestrzeni pozakomórkowej, a podjednostka β umieszczona jest w cytoplazmie. Mutacje genu receptora insulinowego prowadzą do zaburzenia jego funkcji manifestującej się insulinoopornością. Podjednostki α wiążą insulinę, proces ten powoduje przekazanie sygnału na podjednostki β , które sprzęgając zewnętrzną i wewnętrzną warstwę błony, przekazują sygnał do komórki. Następnym etapem jest internalizacja kompleksu insulinowo-receptorowego, tzn. jego przejście do cytoplazmy, tu następuje rozdzielanie kompleksu. Uwolniona z kompleksu z receptorem błonowym insulina łączyć się może z receptorami różnych wewnątrzkomórkowych struktur, uruchamiając w ten sposób wiele procesów w obrębie komórki efektorowej. Uruchomiony zostaje łańcuch reakcji, tzw. kaskada fosfory-

lacji–defosforylacji białek i zmian aktywności enzymów efektorowych. Dochodzi do pobudzenia syntezy DNA i RNA w jądrze komórkowym, co zapewnia wzrost i replikację komórek, a także prawidłowy przebieg syntezy białka oraz metabolizm glukozy i tłuszczów.

Transport glukozy do komórki odbywa się przy współdziałaniu swoistych białkowych nośników glukozy (GLUT – glucose transporter). Obecnie najlepiej poznanych jest 5 transporterów zlokalizowanych w wielu narządach. Funkcja części z nich jest niezależna lub w bardzo małym stopniu zależna od obecności insuliny, jedynie nośniki znajdujące się w obrębie komórek mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego i tkanki tłuszczowej (GLUT4) są insulinozależne. Powstanie kompleksu insulinowo-receptorowego stymuluje aktywność tego białka transportującego. Zaburzenie struktury i funkcji tych przekaźników może być jedną z przyczyn genetycznie zdeterminowanej insulinooporności.

Glukagon

Syntetyzowany jest w komórkach α wysp trzustki, jest kluczem dla regulacji homeostazy glukozy przez działanie na enzymy regulujące produkcję glukozy, syntezę glikogenu, *lipolizę* i *ketogenezę* [1, 2, 8, 9, 11, 12, 16, 17]. Jest najważniejszym katabolicznym hormonem, działa głównie na **wątrobę**, stymulując *glikogenolizę* i *glukoneogenezę* oraz hamując *glikogenogenezę* i *glikolizę*, działania glukagonu zwiększają **wątrobowy wyrzut glukozy (HGP)**. Sekrecja glukagonu jest regulowana przez neuropeptydy, hormony, metabolity i autonomiczny układ nerwowy.

Insulina może także bezpośrednio hamować wydzielanie glukagonu, prawdopodobnie za pośrednictwem specjalnych receptorów insulinowych, zlokalizowanych na komórkach α . Wpływ glukozy na sekrecję glukagonu jest integralnie związany z hamującym działaniem insuliny na funkcję komórek α . Ponieważ hiperglikemia stymuluje sekrecję insuliny, a obniżenie stężenia glukozy we krwi hamuje jej sekrecję przez komórki β , to w hipoglikemii dochodzi do zmniejszenia hamującego działania insuliny na komórki α .

W odpowiedzi na przyjmowanie pożywienia następuje wzrost poziomu krążącej insuliny i redukcja poziomu krążącego glukagonu, w stanie głodu stężenie glukozy we krwi jest utrzymywane przez wątrobową produkcję glukozy zależną częściowo od wzrostu sekrecji glukagonu i supresji wydzielania insuliny z komórek β .

Pożywienie pobudza wydzielanie peptydów pochodzenia jelitowego stymulujących sekrecję glukagonu, jak np. CCK czy GIP, ale również hamującego tę sekrecję – GLP-1.

Sekrecja glukagonu wzrasta w czasie stresu,

a hormony, takie jak kortyzol, wazopresyna i β -endorfina, a także klasyczne hormony stresowe, jak adrenalina i noradrenalina, zwiększają wydzielanie glukagonu przez komórki α . Wydzielanie to zwiększają także różne mechanizmy związane z autonomicznym układem nerwowym. Komórki α są unerwione przez włókna cholinergiczne, adrenergiczne i peptyderygiczne autonomicznego układu nerwowego.

Hipoglikemia jest najsilniejszym stymulatorem sekrecji glukagonu. W czasie hipoglikemii uruchomionych zostaje wiele uzupełniających mechanizmów kontrregulacyjnych aktywujących funkcję komórek α .

Wzrost stężenia glukozy we krwi hamuje sekrecję glukagonu, przeciwnie niż to ma miejsce w stosunku do insuliny, dla sekrecji której glukoza jest najsilniejszym bodźcem stymulującym.

Wolne kwasy tłuszczowe i aminokwasy stymulują sekrecję glukagonu dla prewencji hipoglikemii, do jakiej mogłoby dojść w wyniku, zwiększonej bodźcem pokarmowym, sekrecji insuliny, która to sekrecja jest stymulowana przez wszystkie trzy rodzaje żywienia.

W wątrobie glukagon działa na enzymy regulujące produkcję glukozy i syntezę glikogenu, zwiększa *glukoneogenezę* i hamuje proces *glikolizy*, działania te prowadzą do uwalniania glukozy.

W adipocytach glukagon zwiększa stężenie cyklicznego AMP, co aktywuje lipazę stymulującą z kolei rozkład triacylogliceroli, skutkiem czego dostarcza wolnych kwasów tłuszczowych jako substratu dla dalszych przemian, tą drogą zwiększając wątrobowy wyrzut glukozy.

Glukagon działa w obrębie **wysp Langerhansa** (działanie inkretynowe), wpływając na sekrecję insuliny i somatostatyny.

Komórki β posiadają receptory dla glukagonu, ale także dla GLP-1 i dla GIP, peptydy te odgrywają dużą rolę w sekrecji insuliny, a tym samym w homeostazie glukozy. Glukagon hamuje **czynność motoryczną żołądka** oraz wydzielanie kwasu żołądkowego i enzymów trzustkowych, wzmagając jednak wydzielanie żółci.

Glukagon odgrywa bardzo ważną rolę w zapewnieniu, że wyrzut glukozy z wątroby jest adekwatny do aktualnych potrzeb organizmu. Przedłużonemu głodzeniu towarzyszy obniżenie poziomu insuliny i umiarkowany wzrost poziomu glukagonu we krwi. Wykazano, że utrzymywanie najmniejszego podstawowego poziomu krążącego glukagonu jest niezbędne do utrzymania wątrobowej produkcji glukozy przez stymulację zarówno *glikogenolizy*, jak i *glukoneogenezy*. Glukagon znamienne przyczynia się do wzrostu produkcji glukozy przez wątrobę w czasie aktywności fizycznej.

Hiperglukagonemia jest klasycznym obrazem dla stresu, występuje głównie jako rezultat stymu-

lacji β -adrenergicznej skojarzonej ze stresem i niewątpliwie przyczynia się do hiperglikemii klasycznej w tych warunkach.

Somatostatyna

Wydzielana jest głównie w komórkach δ wysp trzustki, ale nie tylko, wydzielana jest także w ośrodkowym układzie nerwowym, a także w komórkach zlokalizowanych w jelicie i nerwach obwodowych. Działa więc zarówno jako peptyd endokryny czy parakryny, jak i jako neuroprzekaznik. Działa hamująco na wiele funkcji układu żołądkowo-jelitowego, na tej drodze wpływając na homeostazę metaboliczną.

Polipeptyd P

Produkowany jest przez komórki (PP) zlokalizowane w wyspach trzustki. Jest on silnym inhibitorem sekrecji enzymów trzustkowych, hamuje kurczenie się pęcherzyka żółciowego, a tym samym wydzielanie żółci, prawdopodobnie również wpływa na zawartość glikogenu w wątrobie.

Amylina

Wytwarzana jest głównie w trzustce, gdzie spełnia funkcję miejscowego modulatora wydzielania insuliny, ale w niewielkich ilościach syntetyzowana jest również w żołądku oraz w zwłokach tylnych rdzenia kręgowego. Bierze udział w wielu procesach regulujących metabolizm węglowodanów, jednym z działań, przez które amylin wpływa na homeostazę glukozy, jest jej wpływ opóźniający opróżnianie żołądka, a tym samym na regulowanie jelitowego wchłaniania glukozy, prawdopodobnie również hamuje sekrecję insuliny.

Hormony żołądkowo-jelitowe

Stanowią jeden z biegunów osi jelitowo-trzustkowej, odgrywają ważną rolę w kontroli funkcji przewodu pokarmowego [2–6, 14, 18–26]. Są zasadniczo syntetyzowane w przewodzie pokarmowym i wydzielane przez komórki sekrecyjne nabłonka żołądka i jelita cienkiego, niektóre z nich syntetyzowane są również w obrębie układu nerwowego ośrodkowego, a także obwodowego, należą tu między innymi: neurotensyna, enkefalina, wazoaktywny peptyd jelitowy, galanina. Niektóre także w niewielkich ilościach produkowane są również w trzustce. Mogą działać jako hormony, neuropeptydy, a także neurotransmitery.

Enterohormony są mediatorami prawidłowej reakcji przewodu pokarmowego na bodźce po-

karmowe i stanowią ważne ogniwo między procesami trawienia i wchłaniania dostarczanych w pożywieniu substratów a dalszą ich metaboliczną przemianą. Do komórek i narządów docelowych docierać mogą drogą krwi lub też osiągać receptory tych narządów drogą parakrynną, działając bezpośrednio na otaczające komórki (działanie inkretynowe).

Najsilniejsze działanie inkretynowe na sekrecję insuliny i glukagonu wywiera glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), ale także wiele innych hormonów, w tym żołądkowy peptyd hamujący (GIP), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), jedna z frakcji enteroglukagonu (oksyntomodulina), enkefalina, jedna z frakcji cholecystokininy (CCK-8), somatostatyna, amylin, galanina.

Ważną funkcją hormonów żołądkowo-jelitowych jest ich wpływ na sekrecję enzymów trawiennych, co wpływa na szybkość trawienia i wchłaniania pochodzących z pożywienia substratów, a tym samym na stężenie glukozy we krwi. Do tej grupy należą takie hormony, jak: sekretyna, gastryna, cholecystokinina (CCK), a także enteroglukagon, galanina i prawdopodobnie również grelina.

Istotną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy odgrywają hormony regulujące motorykę przewodu pokarmowego, decydujące o szybkości pasażu jelitowego, a tym samym o szybkości wzrostu poziomu glukozy we krwi. Działanie pobudzające perystaltykę wywierają: motylina, cholecystokinina, gastryna, substancja P, białko glukagonopodobne-2 (GLP-2); hamująco działają: neurotensyna, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), somatostatyna, amylin, galanina [3, 18, 27].

Gastryna jest głównym fizjologicznym regulatorem sekrecji kwasu żołądkowego, wpływa na perystaltykę żołądka, zwiększając nie tylko siłę skurczów, ale także częstość podstawowego elektrycznego rytmu (BER – basal electric rhythm), jest także ważnym czynnikiem promującym wzrost błony śluzowej żołądka. Jest syntetyzowana w komórkach G zlokalizowanych w części odźwiernikowej żołądka. Formą znajdującą się w krążeniu jest głównie gastryna-34 („big gastrin”), jednak pełna biologiczna aktywność prezentowana jest przez mały peptyd gastrynę-14 („minigastrin”). Sekrecja gastryny stymulowana jest przez pokarm, zwłaszcza zawierający białko i wapń, znajdujący się w świetle żołądka, sekrecja ta jest hamowana, kiedy pH w żołądku obniża się < 3.

Receptory gastryny znajdują się na komórkach ściany żołądka, wiążą gastrynę i łącznie z histaminą i acetylocholiną prowadzą do pełnej stymulacji sekrecji przez te komórki. Gastryna, jak już wspomniano, stymuluje wzrost błony śluzowej żołądka, hipergastrynemia prowadzi więc do jej hipertrofii.

Cholecystokinina (CCK) to enterohormon o wielorakim działaniu, syntetyzowany jest w komórkach endokrynnych błony śluzowej górnego odcinka jelita cienkiego (głównie w dwunastnicy), stwierdzana jest również w neuronach ścian jelita cienkiego i jelita grubego, jego aktywną biologicznie formą jest CCK-8, chociaż produkowane są także inne formy (z 33, 38 i 59 aminokwasami). Peptyd ten stymuluje wytwarzanie soku trzustkowego, odgrywając ważną rolę w metabolizmie węglowodanów i białek. Cholecystokinina wywołuje skurcz i opróżnianie pęcherzyka żółciowego, a także kontroluje funkcję zwieracza Oddiego, regulując szybkość przechodzenia żółci do jelita, jest stymulatorem wzrostu trzustki. Receptory cholecystokininy znajdują się na tworzących grona komórkach zewnątrzwydzielniczych trzustki (receptory CCK_A), ale także w mózgu i żołądku (receptory CCK_B). Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że cholecystokinina może odgrywać rolę w regulacji apetytu.

Deficyt cholecystokininy, opisywany w autoimmunologicznym zespole poliendokrynnym, manifestuje się objawami niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Sekretyna była pierwszym odkrytym hormonem, jest syntetyzowana jako preprohormon w komórkach błony śluzowej dwunastnicy i jelita czczego. Zasadniczym organem docelowym dla sekretyny jest trzustka, która na jej działanie odpowiada wydzielaniem bogatego w wodorowęglany płynu służącego do neutralizacji zakwaszenia treści dwunastnicy.

Motylina wydzielana jest przez endokryne komórki stwierdzane w błonie śluzowej dwunastnicy i jelita czczego. Stymuluje mięśniówkę dolnego zwieracza przetyku, żołądka i górnego odcinka jelita cienkiego, zapobiegając cofaniu się kwaśnej treści pokarmowej do przetyku, a także przyspieszając opróżnianie żołądka. W stanie głodu motylina zwiększa skurcze żołądka, co chroni żołądek przed zaleganiem soków trawiennych i resztek pokarmowych.

Grelina jest nowo poznanym peptydem (odkrytym w roku 1999), należącym do grupy hormonów żołądkowo-jelitowych, wydzielana jest głównie przez komórki okładzinowe żołądka, w niewielkich ilościach także w nerkach, sercu, trzustce, jelicie, jądrach, przysadce i podwzgórzcu [5, 6, 23–26]. Receptory znajdują się głównie w przedniej części przysadki, na komórkach wydzielających hormon wzrostu i noszą nazwę „growth hormone secretagogue receptor” (GHS-R), bowiem grelina jest bardzo silnym stymulatorem sekrecji hormonu wzrostu. Receptory dla greliny znajdują się także w podwzgórzcu, sercu i tkance tłuszczowej. Grelina ma znamienny wpływ na łaknienie oraz bilans energetyczny organizmu, działa na podwzgórzowy ośrodek łaknienia zwiększając uczucie głodu, wykazu-

je działanie supresyjne na utylizację lipidów w tkance tłuszczowej, jest to efekt przeciwny do działania hormonu wzrostu. Jest jednym z hormonów przekazujących do mózgu informacje o bilansie energetycznym organizmu. W żołądku wywiera działanie prokinetyczne i zwiększa wydzielanie kwasu żołądkowego. Mechanizmy kontrolujące sekrecję greliny nie są w pełni poznane, wpływ na tę regulację wywiera prawdopodobnie glukoza i insulina. Stężenie greliny we krwi obniża się wkrótce po spożyciu posiłku, a następnie wzrasta przed następnym posiłkiem. Stężenie greliny we krwi u osób otyłych jest obniżone w porównaniu z osobami szczupłymi, nie jest jednak jasne, co jest przyczyną, a co skutkiem.

U pacjentów z jadłowstrętem psychicznym podwyższone stężenie greliny w surowicy obniża się z chwilą wzrostu masy ciała.

Substancja P jest to peptyd, który zlokalizowany został zarówno w mózgu, jak i w jelicie, działa więc również jako neuroprzekaznik pobudzający w stosunku do neuronów w jelicie.

Glukozależny insulintropowy peptyd (GIP – gastric inhibitory polypeptide) wydzielany jest przez komórki K dwunastnicy w odpowiedzi na bodziec pokarmowy (głównie tłuszcze i glukozę), hamuje czynność motoryczną żołądka i sekrecję kwasu, zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki.

Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP – vasoactive intestinal peptide) wydzielany jest zarówno w jelicie, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym, a także prawdopodobnie w trzustce, stwierdzany jest głównie w neuronach i ich synapsach. Działa rozluźniająco na mięśnie gładkie dolnego zwieracza przełyku, żołądka, pęcherzyka żółciowego, zwiększa przepływ krwi podczas trawienia, hamuje sekrecję kwasu żołądkowego, wpływa na wydzielanie glukozy z wątroby, stymuluje sekrecję insuliny.

Białka glukagonopodobne (GLPs – glucagon-like peptides) kodowane są w genie preproglukagonu. Są znane trzy miejsca ekspresji proglukagonowego genu: komórki α wysp trzustki, komórki L zlokalizowane głównie w dystalnej części jelita cienkiego, w okrężnicy i odbytnicy oraz komórki zlokalizowane w jądrach splotu słonecznego.

Glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like polypeptide 1 – **GLP-1**) jest produkowany w procesie proteolitycznym cząsteczki proglukagonu w jelitowych komórkach L, a także w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest glukozo-inkretynowym peptydem, jego stymulacyjne działanie wymaga obecności swoistego błonowego receptora i normalnego lub podwyższonego stężenia glukozy we krwi.

U osób zdrowych egzogeny GLP-1 spowalniają opróżnianie żołądka, obniża łaknienie i wywołuje uczucie sytości, a w konsekwencji popo-

siłkowa sekrecja insuliny jest u nich redukowana, a nie powiększana, inaczej niż to ma miejsce u chorych na cukrzycę, u których GLP-1 stymuluje sekrecję insuliny w czasie hiperglikemii, hamuje sekrecję glukagonu, hamuje sekrecję kwasów żołądkowych i opróżnianie żołądka. Tak więc GLP-1 wpływa na regulację stężenia glukozy we krwi przez działanie zarówno na przewód pokarmowy, jak i na część endokrynną trzustki. Peptyd ten prawdopodobnie bierze także udział w odtwarzaniu komórek β trzustki.

Glukagonopodobny peptyd 2 (glucagon-like polypeptide 2 – **GLP-2**) jest wytwarzany razem z GLP-1, oxyntomodulią i glicentyną przez komórki endokrynnie przewodu pokarmowego (komórki L). Wykazuje wyraźny tropizm w stosunku do nabłonka błony śluzowej jelit, hamuje apoptozę w kosmkach jelitowych, redukuje przepuszczalność nabłonka jelita, główna jego rola polega więc na utrzymywaniu wzrostu i funkcji absorpcyjnej nabłonka kosmków jelitowych. W przewodzie pokarmowym wywiera zarówno metaboliczne, jak i promujące wzrost działanie.

Neurotensyna, peptyd wytwarzany przez komórki endokrynnie w jelicie krętym, hamuje sekrecję kwasu solnego oraz opróżnianie żołądka i pasażu jelitowego, co zwiększa absorpcję pożywienia w obrębie błony śluzowej.

Galanina jest neuropeptydem stwierdzanym zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w przewodzie pokarmowym, wydzielana jest w nerwach jelitowych, działa jako neuroprzekaznik [3, 18, 27]. Działa hamująco na egzo- i endokrynną funkcję trzustki, wpływa na kurczliwość mięśni gładkich, moduluje sekrecję innych peptydów. W badaniach eksperymentalnych wykazano jej hamujące działanie na stymulowaną glukozą sekrecję insuliny. Działanie hamujące sekrecję insuliny jest podobne jak innych agonistów (np. norepinefryny, somatostatyny, prostaglandyny) i ma znaczenie w czasie ciężkiej hipoglikemii.

Dla utrzymania homeostazy metabolicznej organizmu szczególne znaczenie mają procesy metaboliczne przebiegające w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej.

◆ **Wątroba** jest bardzo ważnym narządem, w którym odbywa się metabolizm węglowodanów, jest głównym miejscem magazynowania glikogenu i utrzymywania homeostazy glukozy, jest również narządem, gdzie odbywa się metabolizm lipidów [1, 10, 11].

Ułatwia trawienie i wchłanianie lipidów z przewodu pokarmowego, dlatego że wytwarza żółć zawierającą cholesterol i sole kwasów żółciowych syntetyzowane w wątrobie.

Odgrywa bardzo ważną rolę w metabolizmie cholesterolu.

Jednym z ważnych procesów odbywających się w wątrobie jest *lipogeneza*, stan odżywienia

organizmu jest głównym czynnikiem kontrolującym szybkość *lipogenezy*, tłuszcze zawarte w pożywieniu zmniejszają *lipogenezę* w wątrobie. W wątrobie zachodzi również *ketogeneza*, tzn. tworzenie związków ketonowych z wolnych kwasów tłuszczowych w stanie niedoboru insuliny.

Jedną z ważnych regulacji bilansu energetycznego jest homeostaza glukozy, w czym wątroba odgrywa zasadniczą rolę, transport glukozy do wnętrza komórki następuje z udziałem swoistych transporterów GLUT2.

Do krążenia glukoza dostarczana jest z dwóch źródeł, jednym z nich jest przewód pokarmowy, dostająca się do organizmu glukoza jest częściowo metabolizowana, w procesie *glikolizy*, na pokrycie bieżących potrzeb organizmu, a częściowo magazynowana w postaci glikogenu w wątrobie i mięśniach (*glikogenogeneza*). Drugim źródłem glukozy jest jej wytwarzanie w wątrobie i nerkach (*glikogenoliza* i *glukoneogeneza*).

Główną formą magazynowania węglowodanów jest **glikogen**, występuje głównie w wątrobie i mięśniach. Metabolizm glikogenu podlega działaniu wielu hormonów, przy czym najważniejszym hormonem zwiększającym syntezę glikogenu (*glikogenogeneza*) jest insulina, hormonem dominującym w procesie degradacji glikogenu (*glikogenoliza*) jest główny antagonistą insuliny – glukagon.

Insulina jest to najsilniejszy hormon anaboliczny, transportery glukozy (GLUT2) w hepatocytach są niezależne od insuliny, insulina jednak indukuje syntezę glukokinazy i przez to pośrednio nasila napływ glukozy do wątroby.

Ta zwiększona aktywność glukokinazy przekształcającej glukozę do G-6-P na drodze fosforylacji sprawia, że stężenie wolnej glukozy w hepatocycie bardzo szybko obniża się, zwiększając przez to jej napływ do komórki.

Insulina obniża aktywność glukozy-6-fosfatazy, co powoduje zatrzymanie glukozy w hepatocytach. Wpływa pośrednio również na aktywność syntazy glikogenowej, dzieje się to przez obniżenie stężenia cAMP-zależnej fosfodiesterazy, której zadaniem jest inaktywacja syntazy glikogenowej, tym samym powoduje, że syntaza występuje w postaci aktywnej, aktywuje również defosforylację syntazy glikogenowej, powodując aktywację tego enzymu.

Insulina hamuje uwalnianie glukozy z glikogenu, hamując fosforylazę przy udziale cAMP, hamując proces *glukoneogenezy* ogranicza dopływ prekursorów dla procesu *glikogenogenezy*. Niedobór insuliny powoduje zmniejszenie *glikolizy* i zahamowanie procesów anabolicznych, w tym *glikogenogenezy*.

Do zwiększenia syntezy glikogenu przyczynia się również zwiększenie podaży G-1-P powstałego w procesie *glukoneogenezy*.

Glukagon, wiążąc się swoistymi receptorami w błonie plazmatycznej hepatocytów, aktywuje cyklazę adenylową, zwiększa stężenie cAMP, który aktywując kinazę białkową wyzwala łańcuch reakcji, co powoduje aktywację fosforylasy, nasilając rozpad glikogenu do G-1-P, a następnie do G-6-P i zwiększone oddawanie glukozy do krwi. Jednocześnie dochodzi do hamowania aktywności syntazy glikogenowej i zahamowania syntezy glikogenu.

W regulacji wątrobowego metabolizmu glikogenu odgrywa rolę także **autonomiczny układ nerwowy** oraz **подаż substratów**.

Głównym substratem w regulacji wątrobowego metabolizmu glikogenu jest **glukoza**, znacznie dla szybkości przebiegu procesów metabolicznych ma jej stężenie we krwi. Zwiększenie jej w okresie poposiłkowym prowadzi do nasilenia *glikogenogenezy*, w czasie dłuższych okresów głodzenia zapasy wątrobowego glikogenu zmniejszają się. Obniżenie stężenia glukozy we krwi uruchamia proces *glikogenolizy*, z równoczesną stymulacją procesu *glukoneogenezy*. W początkowej fazie głodzenia to jest główny mechanizm produkcji glukozy.

◆ **Tkanka tłuszczowa** jest nie tylko magazynem energetycznym, odgrywa znaczącą rolę nie tylko w gospodarce energetycznej organizmu, ale także jest ważnym organem wydzielania wewnętrznego. Wśród związków o działaniu endokrynnym lub paraendokrynnym syntetyzowanych w tkance tłuszczowej wymieniać należy leptynę, adiponektynę, rezystynę, angiotensynę II, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), a także wiele innych związków o działaniu parakrynnym [28–32].

Leptyna jest stosunkowo niedawno odkrytym peptydem, który wydaje się odgrywać ważną rolę w kontroli metabolicznej i wydatkowaniu energii, bierze udział w regulacji spichrzania materiałów energetycznych organizmu, jej rola omówiona zostanie oddzielnie.

◆ **Rola mięśni** w utrzymaniu homeostazy metabolicznej [1, 9, 15]. U młodego dorosłego mężczyzny mięśnie stanowią około 50% masy ciała, stąd ich znaczenie w utrzymaniu homeostazy metabolicznej w organizmie. Mięśnie przetwarzają energię potencjalną (chemiczną) w energię kinetyczną (mechaniczną). U ludzi tkanka mięśni szkieletowych stanowi główną nietłuszczową rezerwę zmagazynowanej energii.

W mięśniach zachodzi aktywna degradacja oraz synteza aminokwasów. Uwalniane są tu duże ilości alaniny, która jest substratem dla resyn-tezy glukozy w procesie *glukoneogenezy* w wątrobie, metabolizm glukozy w procesie *glikolizy* dostarcza prawie całej puli pirogronianu potrzebnego do syntezy alaniny. W stanach wzmożonej *glukoneogenezy* wątrobowej (np. głodzenie, cu-

krzyca) dochodzi do nasilenia degradacji białek w mięśniach, zahamowana równocześnie zostaje ich synteza.

Kwasy tłuszczowe są ważnym źródłem energii, w reakcji z ATP zostają one zamienione w aktywny metabolit, czyli w acylo-CoA i stają się dostępne dla enzymów szlaku β -oksydacji.

Jak już wspomniano, *glikoliza* jest głównym szlakiem katabolizmu glukozy, 20% znajdującej się w organizmie glukozy zużywana jest przez mięśnie szkieletowe, z tego $1/2$ bez pośrednictwa insuliny (NIMGU – noninsulin-mediated uptake), a $1/2$ z udziałem insuliny (IMGU – insulin-mediated uptake).

Wpływ na przebieg procesów metabolicznych w tkance mięśniowej wywiera wiele czynników, wśród nich są **czynniki genetyczne**, ważną rolę w regulacji procesów metabolicznych odgrywa **stężenie substratów**. Transport glukozy do komórki aktywowany jest również przez wzrost substratu, tzn. wzrost stężenia glukozy we krwi. Szybki wzrost tego stężenia wpływa na zwiększenie zawartości nośników glukozy GLUT4 w błonie plazmatycznej, prowadząc do ewidentnie insulinozależnej autoregulacji transportu glukozy w mięśniach szkieletowych.

Podczas wczesnej fazy głodzenia głównym paliwem stają się kwasy tłuszczowe, to przejście od glukozy do lipidów jako źródła energii w stanie głodu ma na celu zachowanie glukozy jako źródła energii dla mózgu oraz oszczędzanie białek.

W czasie głodzenia następuje obniżenie stężenia glukozy, obniża się także sekrecja insuliny, co pociąga za sobą zmniejszenie transportu glukozy do mięśni, podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych jako alternatywnego źródła energii, unieczynnianie dehydrogenazy pirogronianowej z obniżeniem oksydacji glukozy, wzrostem produkcji pirogronianu i mleczanu.

Bardzo ważną rolę w metabolizmie mięśni odgrywa **regulacja hormonalna**. Wiele hormonów bierze udział w tej regulacji, ale jednym z najważniejszych jest **insulina**, tkanka mięśniowa należy do tkanek insulinozależnych. Transport glukozy do komórki odbywa się, jak już wspomniano, za pośrednictwem swoistych białkowych transporterów (GLUT4). Aktywność tego białka transportującego stymulowana jest powstawaniem kompleksu insulinowo-receptorowego na powierzchni komórki efektorowej. Dochodzi

do przemieszczenia transporterów z przestrzeni wewnątrzkomórkowej w kierunku błony, ta translokacja jest stymulowana przez insulinę i czynniki insulinopodobne.

Tłuszcze stanowią ważne alternatywne źródło energii dla mięśni. W warunkach niedoboru glukozy egzogennej (głodzenie) bądź niedoboru insuliny (np. cukrzyca) dochodzi do zahamowania syntezy triacylogliceroli w tkance tłuszczowej. Produkowane zwiększone ilości kwasów tłuszczowych ulegają w tkance mięśniowej β -oksydacji. W stanach znacznego utleniania kwasów tłuszczowych wątroba wytwarza znaczne ilości acetoocetanu i β -hydroksymaślanu. Wątroba ma małe zdolności zużytkowania związków ketonowych, wobec czego przechodzą one do tkanek pozawątrobowych, w tym głównie do mięśni, gdzie stają się źródłem energii.

W stanie poposiłkowym wchodząca do komórki glukoza częściowo magazynowana zostaje w postaci glikogenu mięśniowego (*glikogenogeneza*). Insulina pobudza wytwarzanie glikogenu w mięśniu przez aktywację syntazy glikogenowej. Degradacja glikogenu przebiega w procesie *glikogenolizy*, proces ten regulowany jest przez enzym – fosforylazę, jest ona enzymem katabolicznym kontrolującym destrukcję glikogenu, jednocześnie wpływa hamująco na proces *glikogenogenezy*.

Wysiłek fizyczny jest bardzo silnym stymulatorem metabolizmu glukozy w mięśniach, powoduje on stymulację transportu glukozy oraz jej utylizacji, stwierdzono sumujący się wpływ insuliny i wysiłku fizycznego.

Na zakończenie warto przypomnieć, że homeostaza metaboliczna organizmu zależy od bardzo wielu czynników, regulowana jest przez system wewnątrzwydzielniczy, przepływy metabolitów przez szlaki biochemiczne są regulowane aktywnością enzymów. Jednym z elementów warunkujących utrzymanie homeostazy glukozy jest prawidłowa funkcja przewodu pokarmowego, która zapewnia dostarczanie glukozy egzogennej z pożywienia. Istotny wpływ na ten proces ma motoryka przewodu pokarmowego, a także sekrecja soków trawiennych warunkowana zarówno czynnością autonomicznego układu nerwowego, jak i funkcją zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej części osi jelitowo-trzustkowej.

W przedstawionym opracowaniu omówiono tylko niektóre fragmenty związane z wpływem hormonów osi trzustkowo-jelitowej na te procesy.

Piśmiennictwo

1. Otto Buczkowska E. *Mechanizmy kontroli metabolicznej homeostazy organizmu*. [w:] *Wybrane zagadnienia patogenezy, diagnostyki i terapii cukrzycy*. Otto Buczkowska E (red.). Warszawa: Borgis; 2004.
2. Brook Ch, Marshall N. *Podstawy endokrynologii. Hormony trzustkowe i żołądkowo-jelitowe*. Wrocław: Urban & Partner; 2000: 137–160.
3. Cichy W. Oś jelitowo-trzustkowa. *Medipress Paediatrics* 1998; 4(1): 28–37.

4. Holst JJ, Orskov C. Incretin hormones – an update. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; (Suppl. 234): 75–85.
5. Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K i wsp. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54(3): 293–317.
6. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(1): 137–154.
7. Otto Buczkowska E. *Biologiczne działanie insuliny w stanie zdrowia i choroby*. [w:] *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Otto Buczkowska E (red.). Wrocław: Urban & Partner; 1999: 43–57.
8. Otto Buczkowska E, Szirer G, Jarosz Chobot P. Homeostaza glukozy u dzieci. I. Regulacja poziomu glukozy w krwi. *Przegl Lek* 2001; 58(1): 20–24.
9. Otto Buczkowska E. *Kompendium wiedzy o cukrzycy*. Bielsko-Biała: α-medica press; 2003.
10. Otto Buczkowska E, Dworzecki T. Znaczenie wątrobowego metabolizmu glikogenu w utrzymaniu homeostazy glukozy. *Med Metabol* 2004; 8(1): 31–38.
11. Radziuk J, Pye S. Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(4): 250–272.
12. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(4): E671–E678.
13. Otto Buczkowska E. *Insulina – jej budowa, wydzielanie i mechanizm działania*. [w:] *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Otto Buczkowska E (red.). Wrocław: Urban & Partner; 1999: 35–42.
14. Otto Buczkowska E, Dworzecki T. Białka glukagonopodobne – ich synteza i działanie oraz niektóre implikacje kliniczne. *Przegl Lek* 2004; (w druku).
15. Otto Buczkowska E, Jarosz Chobot P. Insulina jako regulator przemian metabolicznych w mięśniach szkieletowych i rola mięśni w utrzymaniu homeostazy glukozy. *Przegl Lek* 2001; 58(7–8): 782–787.
16. Otto Buczkowska E. *Glukagon i białka glukagonopodobne i ich rola w utrzymaniu homeostazy glukozy*. [w:] *Wybrane zagadnienia patogenezy, diagnostyki i terapii cukrzycy*. Otto Buczkowska E (red.). Warszawa: Borgis; 2004.
17. Otto Buczkowska E, Petrulewicz Salamon I. Glukagon i białka glukagonopodobne i próby ich zastosowania w terapii cukrzycy. *Pol Med Rodz* 2004; (w druku).
18. Ahren B, Ar'Rajab A, Bottcher G i wsp. Presence of galanin in human pancreatic nerves and inhibition of insulin secretion from isolated human islets. *Cell Tissue Res* 1991; 264(2): 263–267.
19. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidil hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9(9): RA217–RA224.
20. Drucker DJ. The Glucagon-Like Peptides. *Endocrinology* 2001; 142 (2): 521–527.
21. Eisenstein J, Greenberg A. Ghrelin: update 2003. *Nutr Rev* 2003; 61(3): 101–104.
22. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257–271.
23. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P i wsp. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – A hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001; 142(10): 4163–4169.
24. Inui A, Asakawa A, Bowers CY i wsp. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB Journal* 2004; 18: 439–456.
25. Murray CD, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1492–1502.
26. Yukari Date, Masayasu Kojima, Hiroshi Hosoda i wsp. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141(11): 4255–4261.
27. Zdrojewicz Z, Sowińska E, Sztuka-Pietkiewicz A. Rola galaniny w układzie wewnętrznego wydzielania. *Endokrynol Diabetol Chor Przem Materii Wieku Rozw* 2000; 6(2): 129–134.
28. Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48 (Suppl. 4): 2.
29. Fehmann HC, Peiser C, Bode HP i wsp. Leptin: a potent inhibitor of insulin secretion. *Peptides* 1997; 18(8): 1267–1273.
30. Otto Buczkowska E, Jarosz Chobot P. Metabolizm lipidów. I. Rola insuliny w przemianie lipidów. *Pol Merk Lek* 2001; 10(54): 180–184.
31. Otto Buczkowska E. Zaburzenia gospodarki lipidowej w populacji rozwojowej – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Pol Med Rodz* 2003; 5(3): 327–335.
32. Otto Buczkowska E. *Leptyna – hormon biorący udział w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu*. [w:] *Wybrane zagadnienia patogenezy, diagnostyki i terapii cukrzycy*. Otto Buczkowska E (red.). Warszawa: Borgis; 2004.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Osteoporoza – praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia farmakologicznego

Osteoporosis – practical aspects of diagnosis and pharmacological treatment

EWA MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, MAREK TAŁAŁAJ

Z Kliniki Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie Diagnostyka osteoporozy jest procesem wymagającym zebrania w całość wielu elementów, poczynając od diagnostyki różnicowej, przez ocenę kliniczną, a kończąc na badaniach densytometrycznych, biochemicznych, radiologicznych i USG. Uwzględnienie jak największej liczby czynników zwiększających ryzyko złamania szkieletu pozwala na wyodrębnienie osób najbardziej zagrożonych rozwojem klinicznie jawnej osteoporozy, a także podjęcie racjonalnej decyzji co do wdrożenia terapii farmakologicznej. Zasadniczym celem leczenia farmakologicznego osteoporozy jest zapobieganie złamaniom. Cel ten można realizować wpływając na podstawowe procesy zachodzące podczas przebudowy tkanki kostnej, tj. resorpcję (leki antyresorpcyjne) i/lub tworzenie kości (leki anaboliczne). Obecnie w Polsce są zarejestrowane i rekomendowane do leczenia osteoporozy tylko leki antyresorpcyjne: estrogeny/HLZ, raloksyfen, kalcytonina, etidronian, alendronian, risedronian. Pozostałe są w trakcie badań skuteczności w leczeniu osteoporozy – tibolon, a na etapie rejestracji leki anaboliczne – parathormon i stront.

Słowa kluczowe: osteoporoza, diagnostyka, ryzyko złamania, leczenie farmakologiczne.

Summary Diagnosing osteoporosis is a process that requires gathering together many elements, beginning with differential diagnosis, through clinical assessment, and ending with biochemical markers, radiological, ultrasonographic assessments as well as densitometry. Taking into consideration as many risk factors for skeletal fractures as possible allows to identify persons who are at greatest risk for showing clinical symptoms of osteoporosis and to decide about pharmacological treatment. The main goal of pharmacological treatment of osteoporosis is prevention of fractures. This goal can be realized by intervening on the basic processes during bone remodeling (i.e. resorption (antiresorption drugs)) and/or bone formation (anabolic drugs). Currently in Poland only some of the antiresorption drugs have been registered and recommended for osteoporosis treatment. They are: estrogeny/HLZ, raloksyfen, kalcytonina, etidronian, alendronian, risedronian. Others, for example tibolon, are in the process of efficacy testing. Anabolic drugs, such as parathormon and stront, are in the process of being registered.

Key words: osteoporosis, diagnosis, fracture risk index, pharmacological treatment.

Diagnostyka – aspekty praktyczne

Obowiązujące obecnie definicje osteoporozy pozwalają na rozpoznanie choroby na podstawie wyniku badania densytometrycznego lub klinicznej oceny jej zaawansowania. Kryteria ustalone w 1994 r. pod egidą WHO wskazują, że z osteoporozą mamy do czynienia wtedy, gdy gęstość mineralna kości (BMD), określona metodą dwuenergetycznej densytometrii rentgenowskiej (DXA), jest mniejsza niż szczytowa wartość BMD (typowa dla młodych kobiet w wieku 20–29 lat),

pomniejszona o 2,5-krotność odchylenia standardowego [1]. Wynik badania densytometrycznego zawiera wskaźnik T-score, który równy jest liczbie odchyleni standardowych od szczytowej wartości BMD. Zgodnie z definicją WHO, T-score równe –2,5 jest zatem densytometrycznym progiem rozpoznawania osteoporozy.

Prowadzone w następnych latach obserwacje wykazały jednak, że ponad połowa wszystkich złamań szkieletu ma miejsce u osób z wartością T-score powyżej –2,5. Nasunęło to wniosek, że podatność kości na złamania zależy nie tylko

od stopnia jego uwapnienia, mierzonego badaniem DXA, ale i od wielu innych, różnorodnych czynników, decydujących o jakości tkanki kostnej [2, 3].

Aktualna definicja osteoporozy określana jest jako „choroba szkieletu charakteryzująca się obniżoną wytrzymałością kości, co zwiększa ryzyko złamania” [4].

Diagnostyka różnicowa

Najczęstszymi przyczynami skłaniającymi pacjenta, a częściej pacjentkę, do zgłoszenia się do lekarza zajmującego się zagadnieniami układu kostnego są:

- dolegliwości bólowe ze strony układu kostnowstawowego,
- przebyte złamania szkieletu,
- skierowanie przez lekarza innej specjalności, który stwierdził objawy kliniczne lub nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych sugerujące zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej,
- wynik badania densytometrycznego nasuwający podejrzenie osteoporozy.

W każdym z tych przypadków niezbędne jest szybkie przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku osteoporozy, osteomalacji, nadczynności przytarczyc i zmian nowotworowych, zwłaszcza szpiczaka mnogiego. Badania te (według zasad) powinny obejmować: wywiad, badanie fizykalne, RTG kręgosłupa (i innych kości – jeśli są wskazania) i klatki piersiowej, a także badania laboratoryjne (przydatne do diagnostyki różnicowej).

Badaniami pierwszego rzutu powinny być: OB, stężenie wapnia i fosforu w surowicy krwi, aktywność fosfatazy zasadowej. Badania drugiego rzutu to oznaczenie w krwi: białka monoklonalnego, osteokalcyny, stężenia PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, a także wydalania z moczem wapnia i markerów resorpcji kostnej (pirydynoliny – PYR, deoksypirydynoliny – DPYR).

Różnicowanie najczęściej występujących chorób metabolicznych przedstawiono poniżej.

Osteoporoza – najczęstsza choroba metaboliczna kości, którą najtrudniej rozpoznać, ponieważ wyniki wszystkich badań 1. rzutu zwykle są prawidłowe. Badania 2. rzutu w osteoporozie, obejmujące oznaczenie aktywności frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, stężenia osteokalcyny, wydalania wapnia i PYR, DPYR z moczem, odzwierciedlają aktualną szybkość przemian kostnych i mogą wykazywać wartości zmienne.

Osteomalacja (wszystkie postaci) – stężenie wapnia jest zwykle obniżone lub utrzymujące się na dolnej granicy normy, fosforu zaś (z wyjątkiem osteodystrofii nerkowej) nieco obniżone lub bardzo niskie, w zależności od postaci osteomalacji. Aktywność fosfatazy alkalicznej we wszystkich

postaciach osteomalacji jest zwykle podwyższona (wyjątek stanowi hipofosfatazja).

Badania wykonywane w 2. rzucie w tej grupie chorych wskazują na podwyższenie stężenia PTH i obniżenie 25(OH)D w surowicy krwi.

Pierwotna nadczynność przytarczyc – stężenie wapnia w surowicy jest podwyższone (okresowo lub stale), fosforu obniżone, aktywność fosfatazy zasadowej podwyższona. Badania 2. rzutu w tej grupie pacjentów wskazują na podwyższenie stężenia PTH, 1,25(OH)₂D, zwiększenie wydalania wapnia z moczem i PYR, DPYR.

Szpiczak mnogi – OB po godzinie zwykle przekracza 100 mm. Badanie morfologiczne krwi prawie zawsze ujawnia niedokrwistość normocytarną. U 90% chorych immunoelektroforeza białek wykazuje nieprawidłowe białko wędrujące z frakcją IgG lub IgA. Podwyższone może być stężenie wapnia w surowicy, wydalanie wapnia i PYR, DPYR z moczem zwiększone, a stężenie parathormonu w krwi obniżone.

Ocena ryzyka złamań szkieletu

Kolejnym etapem diagnostyki jest możliwe dokładne oszacowanie ryzyka złamania szkieletu, na podstawie oceny jak największej liczby znanych elementów modyfikujących wytrzymałość mechaniczną kośćca. Ryzyko wystąpienia złamania zwiększa zarówno niska masa kostna, jak i kliniczne czynniki nasilające kruchość szkieletu niezależnie od zmian gęstości mineralnej kości.

Badanie densytometryczne

Dwuenergetyczna densytometria rentgenowska (DXA) pozwala na pomiar gęstości mineralnej kości (BMD), m.in. w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, bliższej nasadzie kości udowej i kościach przedramienia. Wykazano, że obniżenie BMD o 1 SD w kręgosłupie lędźwiowym podwaja ryzyko kompresyjnego złamania kręgu. Analogiczne obniżenie BMD w szyjce kości udowej sygnalizuje w przybliżeniu 2,5-krotny wzrost zagrożenia złamaniem bliższej nasady kości udowej [5]. Narastające z wiekiem zmiany zwyrodnieniowe powodują, że po 60–70 r.ż. pomiary BMD kręgosłupa stają się coraz mniej wiarygodne. Dlatego uzgodniono, że najbardziej odpowiednim miejscem pomiaru jest bliższa nasada kości udowej, gdzie należy brać pod uwagę albo wynik uzyskany w szyjce kości udowej, albo uśrednioną wartość BMD w całym badanym obszarze bliższego końca kości udowej (*total hip*) w zależności od tego, w którym miejscu osiągnięta zostanie progowa wartość T-score –2,5 [6].

Wynik badania DXA zależy od ilości substancji mineralnej zawartej w kości, dlatego technika ta nie pozwala zróżnicować osteoporozy i osteomalacji.

Powtarzalność badań densytometrycznych jest bardzo wysoka: współczynnik wariancji wynosi około 1% dla badań kręgosłupa, a w przypadku badań bliższego końca kości udowej 2–5%. Ponieważ oczekiwana zmiana BMD wynosi zwykle od poniżej 1 do kilku procent rocznie, powtarzanie tego badania uzasadnione jest nie częściej niż co 1–2 lata. W celu minimalizacji błędów należy zadbać o to, aby kolejne badania wykonywane były z wykorzystaniem tego samego densytometru i najlepiej przez tego samego technika.

Kliniczne czynniki ryzyka

Niezależnym czynnikiem determinującym podatność na złamania kości jest wiek pacjentki. Wykazano, że w przypadku osób o jednakowej gęstości mineralnej kości (ze wskaźnikiem T-score $-2,5$), ryzyko złamania bliższej nasady kości udowej w okresie kolejnych 5 lat wynosi około 3% u kobiet w grupie wieku 65–69 lat i aż 14% w grupie wieku 80–84 lata. Szacuje się, że co 5 lat, niezależnie od zmian BMD, ryzyko złamania wzrasta 1,4 raza [7].

Inne parametry jakościowe modyfikujące w istotny sposób wytrzymałość mechaniczną szkieletu to m.in. wymiary kości, ich architektura wewnętrzna (zwłaszcza struktura kości beczkowej oraz grubość i stopień porowatości kości korowej), tempo przebudowy tkanki kostnej, liczba mikropęknięć beczek i zdolność ich reperacji, struktura i budowa kolagenu. Ryzyko złamań szkieletu zależy też od czynników pozakostnych związanych ze sprawnością ruchową pacjentki, zaburzeniami równowagi, upośledzeniem widzenia, z czym związana jest większa skłonność do potknięć i upadków.

Liczne badania pozwoliły zdefiniować najistotniejsze czynniki ryzyka złamań i większości z nich przypisać ryzyko względne (RW), czyli liczbę, która określa, ile razy wzrasta ryzyko złamania przy obecności lub nasileniu danej cechy [8–10].

Najistotniejsze czynniki ryzyka złamania kości to:

- płeć żeńska,
- ciężar ciała < 58 kg, RW = 1,4,
- złamanie kręgu (zwiększa ryzyko kolejnego złamania kręgu 4–8 razy),
- przebyte złamanie szkieletu > 50 r.ż., RW = 1,5,
- złamanie biodra u matki, RW = 1,9,
- przebyta nadczynność tarczycy, RW = 1,7,
- przyjmowanie glikokortykosteroidów (bardzo znaczne zwiększenie RW proporcjonalne do dawki i czasu terapii),
- długotrwałe stosowanie benzodwuzepin, RW = 1,6,

- stosowanie leków przeciwpadaczkowych, RW = 2,0,
- stosowanie heparyny,
- palenie tytoniu, RW = 1,2,
- nadużywanie alkoholu,
- wypijanie codziennie 2 dużych kaw, RW = 1,2,
- późny wiek pokwitania i wczesna menopauza u kobiet,
- hipogonadyzm u mężczyzn,
- szybka przebudowa tkanki kostnej – wartość markerów resorpcji powyżej normy dla okresu przedmenopauzalnego, RW = 2,0,
- obniżona wartość wskaźnika sztywności w badaniu USG pięty, RW = 1,5/1 SD,
- małe spożycie wapnia i witaminy D,
- zaburzenia koordynacji ruchowej: niezdolność do samodzielnego wstania z fotela, RW = 1,7,
- zaburzenia równowagi, RW = 1,7,
- zaburzenia widzenia, RW 2,0.

Dodatkowego omówienia wymaga interpretacja badań ultrasonograficznych kości oraz badań biochemicznych markerów resorpcji i tworzenia kości pozwalających ocenić szybkość przebudowy szkieletu.

Badania ultrasonograficzne

Technika ta daje pośredni wgląd w strukturę kości i pozwala oszacować jej wpływ na ryzyko złamania kości. Poddaje ona analizie fale ultradźwiękowe przechodzące przez oceniane struktury kostne. Najczęściej wykonuje się badania kości piętowej, rzadziej rzepki oraz warstwy korowej piszczeli.

Określana jest szybkość przechodzenia fali ultradźwiękowej (SOS – speed of sound) oraz tłumienie fal ultradźwiękowych (BUA – broad-band ultrasound attenuation). Z tych dwóch parametrów wyliczany jest wskaźnik wytrzymałości „stiffness”, który jest arytmetyczną sumą znormalizowanych wartości SOS oraz BUA. Jego wartość podawana jest m.in. jako wskaźnik T-score.

Wyniki badań USG słabo korelują z BMD w kręgosłupie i bliższej nasadzie kości udowej, natomiast w pewnej mierze odzwierciedlają parametry mechaniczne kości i ich podatność na złamania. Ultrasonografia uznawana jest za metodę przesiewową i pomocniczą, ale nie uprawnia do rozpoznawania osteoporozy.

Biochemiczne markery przebudowy tkanki kostnej

Kość podlega procesowi ciągłej przebudowy obejmującej resorpcję starej kości przez osteoklasty i tworzenie w to miejsce nowej tkanki kostnej przez osteoblasty. Zarówno duże przyspieszenie przebudowy kości zmniejszające średni stopień jej uwapnienia, jak i znaczne spowolnienie tego

procesu, ograniczające możliwość reparacji mikrouszkodzeń, jakim podlega szkielet, osłabia jej wytrzymałość mechaniczną.

Monitorowanie aktywności procesów resorpcji i tworzenia tkanki kostnej może być prowadzone na podstawie pomiarów biochemicznych markerów w surowicy krwi i/lub moczu, będących wykładnikami aktywności komórek kostnych. Podczas resorpcji tkanki kostnej uwolnieniu ulegają m.in. wapń oraz fragmenty kolagenu typu I, który jest podstawowym organicznym składnikiem kości. Włókna kolagenu tworzą długie nici składające się z wielu cząsteczek prokolagenu i dodatkowo połączone są poprzecznymi mostkami pyridynowymi lub deoksypyridynowymi, noszącymi nazwę wiązań sieciujących.

Podczas tworzenia nowej kości dochodzi do uwolnienia z niej części białek macierzy kostnej i odcinanych w tej fazie przebudowy fragmentów prokolagenu. Wykładnikiem działalności osteoblastów jest też aktywność fosfatazy alkalicznej biorącej udział w procesie kościotworzenia.

Markery resorpcji kości

Wapń. Oznaczanie stężenia wapnia (Ca) w drugiej porannej porcji moczu – z uwzględnieniem stężenia kreatyniny (Kr) – jest prostą i dostępną metodą oceny aktywności resorpcji tkanki kostnej. Wystarczy podzielić Ca przez Kr, aby uzyskać wskaźnik, którego wartość jest proporcjonalna do tempa resorpcji kości. Jeżeli obydwa składniki moczu oznaczane są w mg/dl, to przeciętne wartości Ca/Kr wynoszą u kobiet przed menopauzą 0,18–0,24 [11].

Pirydynolina (PYR) i deoksypyridynolina (DPYR). Tworzą one poprzeczne wiązania sieciujące łączące 3 sąsiadujące ze sobą nici kolagenu. Wydalanie PYR i DPYR z moczem odzwierciedla wyłącznie aktywność procesu resorpcji kości, gdyż wiązania te występują tylko w dojrzałym kolagenie; DPYR jest bardziej swoista dla tkanki kostnej. Wykazano, że wyniki oznaczeń PYR i DPYR bardzo dobrze korelują z histomorfometrycznymi parametrami resorpcji kostnej, a współczynniki korelacji wynoszą odpowiednio 0,77 i 0,80 [12].

Usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX – crosslinked N-telopeptide i CTX – crosslinked C-telopeptide). Są to uwolnione podczas resorpcji kostnej fragmenty kolagenu typu I, zawierające jednoniciowe odcinki nazywane telopeptydami oraz powiązane z nimi wiązania sieciujące. Struktury te uwalniane są podczas proteolizy kolagenu i stanowią specyficzny wskaźnik resorpcji kości. Oznaczane są w surowicy i w moczu metodami immunologicznymi – z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych [13]. Szczególnie proste i szybkie jest oznaczanie CTX w surowicy krwi.

Markery tworzenia kości

Aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy krwi zależy od obecności jej frakcji kostnej, wątrobowej i jelitowej, a u kobiet ciężarnych dodatkowo izoenzymu łożyskowego. Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (bALP) odpowiada za mniej więcej 50% całkowitej aktywności ALP w surowicy krwi. Całkowita aktywność ALP słabo koreluje z szybkością tworzenia tkanki kostnej. Jej wykorzystanie jako markera tworzenia kości wymaga zwykle dodatkowej kontroli czynności wątroby i dróg żółciowych przez oznaczenie aktywności aminotransferaz, GGTP lub poziomu bilirubiny. Frakcję kostną można oznaczyć stosując prostą, ale mało dokładną metodę denaturacji cieplnej. Dopiero zastosowanie przeciwciał monoklonalnych reagujących niemal wybiórczo z izoenzymem kostnym pozwoliło w sposób powtarzalny oznaczać bALP, dobrze odzwierciedlającą aktywność tworzenia tkanki kostnej [14].

Osteokalcyna (OC) jest specyficznym dla tkanki kostnej białkiem macierzy kostnej, syntetyzowanym przez osteoblasty; około 50% peptydu uwalniane jest do krwi podczas syntezy nowej kości. W surowicy krwi osteokalcyna występuje w postaci całej cząsteczki, dużego fragmentu obejmującego 43 aminokwasy od końca aminowego oraz kilku małych peptydów. Podwyższone poziomy krążącej osteokalcyny stwierdza się w chorobach metabolicznych przebiegających z przyspieszoną przebudową szkieletu, np. w nadczynności przytarczyc, nadczynności tarczycy oraz u kobiet w okresie pomenopauzalnym [15].

Propeptydy kolagenu typu I to amino- oraz karboksykońcowe peptydy prokolagenu typu I odcinane przez proteazy i uwalniane do krwi krążącej podczas tworzenia się włókien kolagenu. Zarówno PICP (procollagen I carboxyterminal peptide), jak i PINP (procollagen I aminoterminal peptide) odzwierciedlają aktywność tworzenia kości. Poziom PICP nie ma jednak wystarczającej czułości w diagnostyce osteoporozy, być może z powodu szybkiej degradacji tego białka w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby [16, 17].

W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia choroby nowotworowej uzasadnione może być oznaczanie stężenia **sialoprotein**. Są one markerem aktywności dojrzałych osteoblastów. Ich poziom w osoczu wzrasta w tworzących przerzuty do kośćca nowotworach piersi [18], prostaty [19] i tarczycy [20]. Sialoproteiny odgrywają rolę w adhezji komórek nowotworowych do macierzy kostnej. Wzrost ich stężenia może stanowić sygnał prodromalny rozwoju przerzutów oraz korelować ze stopniem ich zaawansowania [19].

Podkreślenia wymaga, że ze względu na znaczne zróżnicowanie indywidualne oraz

zmienność dobową i długookresową poziomy biochemicznych markerów przebudowy kostnej nie mogą stanowić podstawy do rozpoznawania osteoporozy. Są one natomiast cennym elementem pozwalającym oszacować tempo ubytku masy kostnej i ryzyko złamań szkieletu, reakcję układu kostnego na leczenie antyresorpcyjne lub anaboliczne oraz zweryfikować przyjmowanie leków przez pacjenta [21, 22]. Poziomy wskaźników biochemicznych powinny być oznaczane jako element oceny ryzyka złamania oraz przed i po upływie 3–6 miesięcy od wdrożenia terapii.

Krew powinna być pobierana na czczo, zaś mocz podczas drugiej mikcji porannej, co minimalizuje błąd pomiarów związany z rytmem dobowym. Próbkę krwi i moczu nie mogą być narażone na bezpośrednie światło słoneczne, które przyspiesza rozpad wiązań sieciujących kolagenu.

Wykazano, że wydalanie telopeptydów z moczem wzrasta nawet 2-krotnie w okresie pomenopauzalnym [21], a zwiększenie wydalania DPYR o 1 SD wskazuje na 4-krotny wzrost ryzyka złamania biodra [23].

W przypadku wdrożenia hormonalnej terapii zastępczej należy oczekiwać obniżenia markerów resorpcji w granicach 20–50%, natomiast zastosowanie bisfosfonianów powoduje zmniejszenie wydalania NTX i CTX z moczem o 60–80% oraz spadek poziomu NTX w surowicy krwi około 30% [24–26]. Wdrożenie leczenia preparatem anabolicznym (PTH) powoduje wzrost poziomu większości markerów tworzenia i resorpcji kości o ponad 100% [27].

Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia w osteoporozie jest zapobieganie złamaniom kości; pierwszemu u osób, które nie doznały złamania, a następnemu u chorych z zaawansowaną osteoporozą, u których wystąpiło już złamanie.

Leczenie powinno być skierowane do osób, które są obciążone ryzykiem złamania powyżej ryzyka populacyjnego. Ryzyko to wynika z przyczyn klinicznych, pozaszkieletowych i szkieletowych, które oceniane łącznie określają poziom indywidualnego zagrożenia złamaniem i wyznaczają próg interwencji leczniczej.

Z dotychczasowych badań wynika, że zaistniałe złamanie jest niezależnym czynnikiem ryzyka przyszłych złamań; obniżona masa kostna (BMD), a zwłaszcza stwierdzenie osteoporozy zgodnie z definicją WHO (T-score kręgosłupa lub szyjki kości udowej niższe lub równe $-2,5$ SD) zwiększa ryzyko złamania; ponadto, że im większa liczba czynników ryzyka osteoporozy, tym ryzyko wystąpienia złamania rośnie – nawet przy prawidłowej BMD. Dane te wykazują, że lecze-

nie osteoporozy należy wdrożyć u wszystkich osób ze złamaniami po niewielkim urazie, zwłaszcza trzonów kręgowych, kości przedramienia, bliższego odcinka kości udowej, u osób bez złamań ze zmniejszoną BMD odpowiadającą kryteriom osteoporozy według WHO, a także u osób z osteopenią, szczególnie gdy BMD jest poniżej $-2,0$ SD i są one obciążone jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [28, 29].

Leczenie osteoporozy obejmuje: ograniczenie wpływu czynników ryzyka osteoporozy, zapobieganie upadkom i leczenie farmakologiczne.

Leczenie farmakologiczne – podstawowe dane

Zasadniczym celem leczenia farmakologicznego osteoporozy jest zapobieganie złamaniom. Cel ten można realizować, wpływając na podstawowe procesy zachodzące podczas przebudowy tkanki kostnej, tj. resorpcję (leki antyresorpcyjne) i/lub tworzenie kości (leki anaboliczne).

Skuteczność przeciwzłamaniowa leków antyresorpcyjnych jest konsekwencją zmian w cyklu remodelingu kości, w wyniku którego resorpcja jest wolniejsza od jej tworzenia, co powoduje wielkie działanie anaboliczne związane z wytwarzaniem i mineralizacją kości przez osteoblasty, których aktywność nie jest hamowana przez leki antyresorpcyjne. Oznacza to, że leki antyresorpcyjne zapobiegają dalszej degradacji kości, nie powodują wzrostu grubości beleczek kostnych i liczby połączeń między nimi, nie pogrubiają części korowej przez przyrosty okostnowe i śródkorowe. Natomiast leki o działaniu anabolicznym stymulują głównie tworzenie nowej kości (skutek pobudzającego działania na osteoblasty), a w mniejszym stopniu jej resorpcję, wpływają one korzystnie na makro- i mikroarchitekturę tkanki kostnej, co w ostatecznym efekcie przejawia się zmniejszeniem skłonności do złamań.

Warunkiem rejestracji i rekomendacji leku do leczenia osteoporozy jest jego skuteczność w hamowaniu nowych złamań w próbie wielośrodkowej, podwójnie ślepej, z losowo dobranymi pacjentami, pod kontrolą placebo. Warunek ten spełniają leki antyresorpcyjne, które działając drogą receptorową, hamują aktywność resorpcyjną osteoklastów na różnych etapach ich dojrzewania. Należą do nich estrogeny/HLZ, niespecyficzne modulatory receptora estrogenowego (SERM) – raloksyfen, tibolon, kalcytonina, a także leki anaboliczne – parathormon i stront pobudzając osteoblasta. Warunki te spełniają też działające drogą niereceptorową przez endocytozę (w trakcie degradacji i resorpcji składników macierzy kostnej) bisfosfoniany – etydronian, alendronian i risedronian [30, 31].

Obecnie w Polsce są zarejestrowane i rekomendowane do leczenia osteoporozy tylko leki

antyresorpcyjne: estrogeny/HLZ, raloksyfen, kalcytonina, etidronian, alendronian, risedronian. Pozostałe są w trakcie badań skuteczności w leczeniu osteoporozy – tibolon, a na etapie rejestracji leki anaboliczne – parathormon i stront [32].

Leki antyresorpcyjne

Aktywność leków antyresorpcyjnych w hamowaniu nowych złamań jest zróżnicowana i wynosi 30–50% po 3. latach stosowania, a niektóre już w pierwszym roku wykazują ponad 60% skuteczność, utrzymują ją w 4. i 5. roku badania. Nie może to jednak służyć bezkrytycznemu stopniowaniu skuteczności leków antyresorpcyjnych, ponieważ były one stosowane w populacjach o różnym stopniu zaawansowania osteoporozy, czyli z innym poziomem zagrożenia złamaniami, co miało wpływ na końcowe wyniki [33] (patrz niżej).

Należy podkreślić i to, że każdy z leków antyresorpcyjnych przejawia również określoną aktywność w innych tkankach, będąc przydatnym w leczeniu innych zagrożeń zdrowotnych; np. działa na gruczoł piersiowy (przeciwnowotworowo), na naczynia krwionośne (zapobiega skutkom miażdżycy), przeciwbólowo itp. Mają one również działania uboczne, a ponadto niektóre z nich wymagają specjalnej dyscypliny w przyjmowaniu leku. Znając te fakty lekarz wybiera leczenie farmakologiczne, kierując się bezpieczeństwem, skutecznością w hamowaniu złamań, korzyściami w oddziaływaniu leczniczym na inne tkanki i narządy, tolerancją leku i akceptacją jego ceny przez pacjenta, przewidywaną dyscypliną i możliwościami przyjmowania, a także kontynuowania leczenia przez pacjenta.

Leczenie antyresorpcyjne jest skuteczne wyłącznie przy niskiej masie kostnej, T-score poniżej $-2,0$. Przed jego rozpoczęciem istnieje wymóg sprawdzenia BMD metodą DEXA w szyjce kości udowej. Powinno być stosowane łącznie z wapniem i witaminą D, niezależnie od stosowanego leku antyresorpcyjnego [30, 34].

Hormonalne leczenie zastępcze (HLZ)

W świetle dużych badań klinicznych, opublikowanych w ostatnich latach: HERS (1998), WHI (2002), Millions Women (2003), standardowe stosowanie HLZ w leczeniu wyłącznie osteoporozy nie powinno być zalecane zwłaszcza w późnym okresie pomenopauzalnym. Wynika to z faktu, że długotrwała terapia doprowadzić może do wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwiększa ryzyko wystąpienia epizodów choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, a także zwiększa ryzyko wystąpienia raka sutka proporcjonalnie do czasu trwania terapii. Stosowanie HLZ jako profilaktyki i leczenia osteoporozy wydaje się celowe

u kobiet z silnie zaznaczonymi objawami wypadowymi. Nie powinno być ono dłuższe niż 5 lat i musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską (internista, ginekolog, radiolog, onkolog) pod względem przeciwwskazań do ich stosowania [35].

Nieselektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM)

SERM to niejednorodna grupa związków, niebędących naturalnymi estrogenami, oddziaływanymi w efekcie wiązania się z receptorem estrogenowym. Dostępne w Polsce preparaty z grupy SERM to Clomifen, Tamoksyfen oraz Raloksyfen – lek stosowany w profilaktyce i leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. W badaniach MORE wykazano: zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 68%, nieznajdące statystycznie zmniejszenie ryzyka złamań szyjki kości udowej.

Raloksyfen wydaje się być znakomitym i bezpiecznym konkurentem dla HLZ, chociaż nie znosi tzw. objawów wypadowych (może je nawet czasami nasilać). Powinien być stosowany co najmniej 12 miesięcy po menopauzie, nie wywołuje przerostu błony śluzowej macicy, zmniejsza ryzyko rozwoju raka sutka, normalizuje gospodarkę lipidową i zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej u pacjentek z podwyższonym ryzykiem jej rozwoju [36]. Raloksyfen w dawce 60 mg należy przyjmować raz dziennie w dowolnej porze dnia. Zarejestrowany jest on w Polsce do zapobiegania i leczenia osteoporozy.

Bisfosfoniany – podstawowe dane

Bisfosfoniany (BS) są syntetycznymi analogami naturalnych pirofosforanów (P-O-P), w których miejsce tlenu zajmuje atom węgla (P-C-P), co czyni te związki odpornymi na hydrolizę. Dołączenie do reszt fosforanowych i węgla łańcuchów bocznych, rodników, wpływa na siłę działania antyresorpcyjnego. Wspólną cechą BS jest duże powinowactwo w budowywania się do nowo powstającego minerału tkanki w miejscach żywej przebudowy kości, odporność na hydrolizę i bardzo długa aktywność (w tkance kostnej) – wiele lat.

Mechanizm działania jest identyczny. Bisfosfoniany na powierzchni kości wiążą się z hydroksyapatytem, tworząc kompleksy (wiązanie P-C-P – szkielet bisfosfonianów działa jak kotwica) nie poddające się hydrolizie enzymatycznej, chemicznej ani fizycznej, hamując jednocześnie proces tworzenia hydroksyapatytów. Kompleksy bisfosfonian–hydroksyapatyty usuwane są przez aktywne osteoklasty w procesie resorpcji. Efekt działania antyresorpcyjnego zależy od budowy rodników. Zatem farmakologiczne działanie BS to przede wszystkim hamowanie procesów osteoklastycznej resorpcji kości oraz jej mineralizacji

w mechanizmie inhibicji tworzenia kryształów hydroksyapatytów.

Z klinicznego punktu widzenia istotna jest synteza i stosowanie BS, w których rozpiętość między dawką antyresorpcyjną a hamującą mineralizację byłaby bardzo duża. Osiągnięto to w BS z grupą aminową (aminobisfosfoniany), która znacznie podnosi potencjał antyresorpcyjny bisfosfonianów, ale pozostaje bez wpływu na inhibicję krystalizacji hydroksyapatytów. Niemniej jednak siła ich działania, tj. stosunek dawki antyresorpcyjnej do hamującej mineralizację, wynosi mniej więcej od 1 do kilku tysięcy; oznacza to, że w dawkach antyresorpcyjnych nie powinno dochodzić do zaburzeń mineralizacji. To niekorzystne zjawisko, tj. zaburzenia mineralizacji, obserwuje się przy stosowaniu BS bezazotowych. Zatem łańcuchy boczne, rodniki (związane z atomem węgla) w bisfosfonianach określają aktywność, sposób działania i tym samym skuteczność terapeutyczną poszczególnych preparatów.

Wszystkie BS są substancjami źle wchłaniającymi się z przewodu pokarmowego (zaledwie 1÷3% podanej dawki), nie ulegają metabolizacji i wydalane są w stanie niezmienionym z moczem i kałem. Wchłanianie bisfosfonianów dodatkowo obniża przyjmowanie ich razem z pokarmem, zwłaszcza bogatym w wapń lub inne dwuwartościowe kationy prowadzące do chelatacji w przewodzie pokarmowym. Z tego powodu tak ogromnie istotne jest przyjmowanie ich na pusty żołądek, popijając czystą, odwapnioną gotowaną wodą. Bisfosfoniany wykazują ponadto miejscowe działanie drażniące na górny odcinek przewodu pokarmowego, zwłaszcza przełyku. Dlatego nie należy ich ani rozgryzać, ani ssać, lecz połknąć w całości, utrzymując pozycję wyprostną (siedząc lub stojąc) przez 30 minut po połknięciu tabletki. Niemożliwość utrzymania pozycji pionowej, przepuklina rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku oraz czynna choroba wrzodowa stanowią więc przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami.

Obecne na rynku bisfosfoniany należą do dwóch grup. Jedna to bisfosfoniany proste o krótkim łańcuchu bocznym, bezazotowe (np. etidronian, tiludronian, klodronian), a druga to bisfosfoniany złożone, o długim łańcuchu bocznym – aminobisfosfoniany (zawierające jeden lub więcej atomów azotu), np. alendronian, ibandronian, zolendronian, pamindronian, risedronian [35].

W wyniku prób klinicznych, w Polsce do zapobiegania osteoporozie i leczenia jej zarejestrowano: etydronian, alendronian, risedronian. Poniżej podano krótką charakterystykę poszczególnych bisfosfonianów z przytoczeniem wyników prób klinicznych, podaniem w jakiej grupie wiekowej i w jakim stopniu zagrożenia złamaniem był stosowany lek, a także po jakim czasie lecze-

nia ujawnia się jego działanie przeciwzłamanio-we. Ma to pomóc w wyborze preparatu z grupy bisfosfonianów dla konkretnego pacjenta.

Etydronian był pierwszym i najprostszym zsyntetyzowanym bisfosfonianem (bezazotowym) stosowanym w leczeniu osteoporozy już w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku. Wykazuje on działanie hamujące kościotworzenie, ale zmniejsza także mineralizację tkanki kostnej (stosunek dawki, przy której dochodzi do zahamowania mineralizacji do dawki antyresorpcyjnej zbliżony jest do 1), zwłaszcza przy stosowaniu długotrwałym. Dlatego terapii nie należy stosować dłużej niż dwa lata i prowadzić ją w sposób cykliczny (400 mg/d przez 2 tygodnie, następnie 76 dni przerwy, podczas której podaje się wapń i witaminę).

Metaanaliza wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem placebo, trwających od 1 do 4 lat, opublikowana w roku 2001, wskazuje na 37% redukcję złamań trzonów kręgowych przy braku wpływu na redukcję złamań pozakręgowych [37].

Etydronian jest zarejestrowany w Polsce do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej w sposób cykliczny.

Alendronian (AL) to aminobisfosfonian pozbawiony niekorzystnego działania na mineralizację kości. Udokumentowano, że zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej u kobiet poniżej 60 r.ż. i bez osteoporozy [38]. Podawany w dawce 10 mg na dobę kobietom z niską masą kostną (T-score < -2,0 SD) i co najmniej jednym kompresyjnym złamaniu trzonu kręgowego spowodował po 3 latach znamiennej redukcję względnego ryzyka nowego złamania trzonu kręgowego: klinicznie o 55% i radiologicznie o 47%, ryzyka złamania nadgarstka o 51%, a złamania szyjki kości udowej również o 51% [39]. W innym badaniu klinicznym przeprowadzonym u kobiet z niską masą kostną (T-score < -2,0 SD), bez wcześniejszych złamań osteoporotycznych kręgosłupa, wykazano znamiennej redukcję złamań trzonów kręgowych o 53%, ale hamowanie złamań w szyjce kości udowej o 56% było statystycznie znamienne tylko w subpopulacji kobiet z osteoporozą spełniającą kryteria diagnostyczne osteoporozy (T-score < -2,5) [40]. Alendronian przeszedł też pomyślne próby w leczeniu osteoporozy u mężczyzn, wykazując swoją skuteczność w statystycznie istotnym wzroście masy kostnej i hamowaniu złamań kręgowych [41]. Leczenie AL kobiet i mężczyzn na przewlekłej korykoterapii również wykazało znamienne wzrost masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań kręgowych – w porównaniu z osobami przyjmującymi tylko wapń i witaminę [42].

Należy podkreślić, że stosowanie AL ponad 9 lat nie zagraża adynamią kości, a efekt przeciw-

złamaniowy u osób leczonych przewlekłe po 8÷9 latach pozostaje taki sam, jak w latach 1÷3 terapii.

Alendronian stosowany raz w tygodniu w dawce 70 mg wykazuje taki sam wzrost masy kostnej i hamowanie obrotu kostnego, jak dawka 10 mg podawana codziennie. Takie dawkowanie poprawia długoterminową akceptację leczenia i stanowi znaczne ułatwienie w leczeniu osteoporozy [43].

W Polsce AL aktualnie jest zarejestrowany do profilaktyki i leczenia osteoporozy pierwotnej i posteroïdowej u kobiet i mężczyzn w dawce 10 mg/d. Dawka 70 mg jeden raz w tygodniu jest w trakcie rejestracji.

Risedronian (RS) to aminobisfosfonian z rodniem pierścieniowym pozbawiony niekorzystnego działania na mineralizację kości. W badaniach klinicznych prowadzonych u kobiet w wieku od 5 lat po menopauzie do 85 r.ż. i z dwoma lub więcej złamaniami trzonów kręgowych lub z jednym złamanym kręgiem i obniżoną masą kostną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub szyjce kości udowej T-score poniżej $-2,0$, którym podawano Risedronian początkowo 2,5 mg/d, a po roku 5 mg/d. Już po 6 miesiącach stwierdzono wzrost BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej. Po 3 latach leczenia uzyskano: ograniczenie nowych złamań kręgowych o 49%, przy czym po pierwszym roku już o 65%, a złamań pozakręgowych o 39% [44]. Wpływ leczenia RS na ryzyko złamania szyjki kości udowej u starych kobiet oceniano w randomizowanych badaniach HIP. Podczas trzyletniej obserwacji u kobiet w wieku 70–79 lat z T-score szyjki kości udowej poniżej $-4,0$ albo poniżej $-3,0$, ale z obecnością klinicznych pozaszkieletowych czynników złamania szyjki, stwierdzono redukcję ryzyka złamania szyjki kości udowej o 30%. Nie obserwowano natomiast redukcji złamań szyjki kości udowej u kobiet zakwalifikowanych do próby HIP tylko na podstawie czynników ryzyka, ale bez niskiej BMD. Wskazuje to na konieczność wdrażania leczenia RS tylko u kobiet z niską masą kostną [45].

W dotychczasowych obserwacjach z RS wykazano, że efekt przeciwwłamaniowy utrzymuje się co najmniej 7 lat. Stwierdzono także, że dawka 35 mg lub 50 mg podawana raz na tydzień kobietom leczonym uprzednio przez 2 lata dawką 5 mg/d doprowadza do takich samych przyrostów masy kostnej (4%). Wskazuje to na możliwość wprowadzenia tej dawki do leczenia osteoporozy [46].

Risedronian zarejestrowano w Polsce do profilaktyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej i posteroïdowej u kobiet i mężczyzn w dawce 5 mg/d.

Kalcytonina (CT), peptyd produkowany przez komórki C tarczycy, obniża resorpcję kostną

przez bezpośrednie hamowanie aktywności osteoklastów. W leczeniu osteoporozy znalazła miejsce CT łososiowa, która jest znacznie aktywniejsza od ludzkiej w hamowaniu resorpcji kości. W pięcioletnim badaniu PROOF, które objęło 1225 kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą i złamaniami (od 1 do 5 złamań kręgowych), podawano kalcytoninę donosową przez 5 lat w dawkach 100, 200, 400 IU/d. Tylko podawanie 200 IU/d CT zmniejszyło częstość złamań trzonów kręgowych o 33% w porównaniu z placebo. Nie wykazano wpływu leczenia CT na ryzyko złamań obwodowych [47]. Kalcytonina wykazuje dodatkowo działanie przeciwbólowe, co jest wykorzystywane w leczeniu osób z nowym złamaniem osteoporotycznym. Tolerancja leku jest bardzo dobra. Objawy uboczne występujące częściej po podaniu parenteralnym to: zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, nudności, bóle brzucha po aerozolu donosowym podrażnienie śluzówki.

Kalcytonina jest zarejestrowana do leczenia osteoporozy. Postać donosowa – 200 IU/d, podskórnie lub domięśniowo – 100 IU/d.

Leki anaboliczne

Znaczna różnorodność leków antyresorpcyjnych kontrastuje ze skromną liczbą preparatów stymulujących tworzenie nowej tkanki kostnej. Tymczasem tylko leki o silnym działaniu anabolicznym stwarzają szansę na odtworzenie struktury szkieletu i efektywnego zmniejszenia częstości złamań kośćca u osób z osteoporozą zaawansowaną. Najbardziej obiecujący w tym względzie jest parathormon oraz stront. Stosowany od kilkadziesiąt lat fluorek sodu u osób z osteoporozą nie zyskał akceptacji ze względu na wątpliwości co do efektywności terapii, jak i jej bezpieczeństwa (uzasadnienie stanowiska podano dalej).

Fluorek sodu (NaF) to najstarszy lek używany w anabolicznej terapii osteoporozy (zawiera 45,2% fluoru elementarnego). Mechanizm działania nie został w pełni poznany. Wiadomo, że kluczowe znaczenie ma bezpośrednie oddziaływanie fluoru (F) na aktywność metaboliczną osteoblastów.

Większość badań klinicznych z zastosowaniem NaF wykazuje, że tylko mniej więcej 1/4–1/3 pacjentów reaguje na leczenie fluorem. Manifestuje to się wzrostem BMD kręgosłupa (kości gąbczastej), przy słabym efekcie w strukturach szkieletu bogatych w kość zbitą. Niestety wyniki obserwacji klinicznych, w których podawano NaF w rutynowych dawkach, wskazują, że liczba nowych złamań nie zmniejsza się, a w przypadkach stosowania wysokich dawek leku (przekraczających 75 mg) nawet zwiększa częstość występowania złamań kręgosłupa. Jest to wynikiem długotrwałej ekspozycji na wysokie stężenie flu-

orków, co powoduje zwiększoną porowatość i zmniejszoną wytrzymałość kości i sprzyja powstaniu nowych złamań, a nie ich zmniejszeniu. Należy podkreślić, że ryzyko złamań pod wpływem terapii NaF można zminimalizować przez równoczesne podawanie wapnia i witaminy D.

Podawanie NaF jest związane z ryzykiem rozwoju objawów niepożądanych, z których najważniejsze to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, osłabienie siły mięśniowej i bóle kończyn dolnych. Wysoki odsetek osób opornych na terapię oraz stosunkowo liczne objawy uboczne terapii powodują, że podawanie fluorku jest kontrowersyjne i dlatego w wielu krajach nie jest on dopuszczony do terapii.

Wyniki badań ostatnich lat dowodzą jednak, że NaF może być bardzo skutecznym lekiem pod warunkiem odpowiedniego doboru preparatu i dawek, które zapewnią stężenie fluoru w surowicy w granicach 5–10 $\mu\text{mol/l}$ (95–190 ng/ml). Utrzymanie takiego stężenia fluoru w surowicy krwi zapewnia dobrą jego przyswajalność przez kości, efektywne stymulowanie aktywności osteoblastów i utrzymuje prawidłową budowę tkanki kostnej. Cel ten można osiągnąć, podając 15±25 mg fluoru na dobę w 2–3 dawkach podzielonych, w postaci monofluorofosfonianu (MFP), który (zawiera 13,2% F elementarnego) lub preparatów fluorku sodu, wolno uwalniających fluor, umożliwiając jego absorpcję w jelicie cienkim. Po uwzględnieniu zawartości elementarnego fluoru w odpowiednich związkach odpowiada to w przybliżeniu dawce 40±60 mg NaF lub 120–200 mg MFP. Nowe postacie NaF zmniejszają liczbę działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i są bezpieczniejsze. Fakt, że stosowanie małych dawek wolno uwalnianego fluorku sodu doprowadza, poza wyraźnym zwiększeniem BMD, do znacznej redukcji złamań kręgosłupa (o 50%) spowodował ponowne zainteresowanie lekiem. Należy podkreślić, że poza stosowaniem małych dawek i wyborem odpowiedniego preparatu fluorku sodu należy pamiętać o konieczności równoległej substytucji wapnia i witaminy w celu zapobieżenia osteomalacji. Ze względu na ryzyko kumulacji fluorków w kości, czas ich podawania nie powinien być dłuższy niż 3–4 lata [48].

W Polsce NaF powszechnie nie zaleca się w terapii osteoporozy. W niektórych przypadkach może on jednak mieć zastosowanie jako „wstawka” leczenia anabolicznego w terapii antyresorpcyjnej.

Parathormon (PTH) jako hormon wydzielany przez przysadkę w sposób ciągły i nadmiarze nasila resorpcję kości podobnie jak w pierwotnej nadczynności przysadki. Podany cyklicznie pulsacyjnie we wstrzyknięciach przejawia duże działanie anaboliczne na kość. Oznacza to, że biologiczne skutki działania PTH zależą od czasu, w którym jego stężenie przekracza poziom podstawowy. Pulsacyjna

podaż PTH odtwarza odporność tkanki kostnej przez stymulację kościotworzenia na powierzchni kości, pogrubienie warstwy korowej (obu jej powierzchni) i zachowanych beleczek kostnych oraz, prawdopodobnie, przez zwiększenie liczby beleczek kostnych i ich połączeń. W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, obejmującym 1637 kobiet po menopauzie z wcześniejszymi złamaniami trzonów kręgosłupa, leczonych codziennymi wstrzyknięciami podskórnymi 20 μg lub 40 μg rekombinowanego fragmentu 1–34 ludzkiego PTH (rhPTH 1–34, teriparatide) i doustną podażą wapnia i witaminy D, uzyskano po 19 miesiącach znamiennej redukcję ryzyka nowych złamań trzonów kręgosłupa (o 65 i 69% odpowiednio dla obu dawek). Ryzyko złamań pozakręgowych zmniejszyło się dla obu dawek o 53% [49]. Efekt przeciwwłamaniowy utrzymuje się po 18 miesiącach po odstawieniu leku. W badaniach klinicznych rhPTH stosowano nie tylko u kobiet, ale i u mężczyzn [50]. Wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej jest porównywalny z uzyskanym u kobiet. Stosowanie PTH w czasie badań klinicznych nie wiązało się z wystąpieniem poważnych objawów niepożądanych (ból głowy, nudności, tachykardia). Doświadczenia z praktyki lekarskiej jak dotychczas są jednak zbyt skąpe. Dzięki badaniom klinicznym PTH uzyskało rejestrację do leczenia ciężkiej osteoporozy u obu płci (w USA przez 2 lata, niektórych krajach Europy – przez 18 miesięcy, a w Polsce jeszcze nie).

Stront. Już w latach 50. stwierdzono, że podawanie małych dawek soli strontu pacjentom z osteoporozą powoduje wzrost gęstości kości kręgosłupa, jakkolwiek oceny dokonano za pomocą badań radiologicznych. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że związki strontu mogą zarówno zmniejszać resorpcję, jak i mineralizację tkanki kostnej przez: indukowanie wzrostu aktywności preosteoblastów oraz zmniejszone zróżnicowanie, dojrzewanie i aktywność resorpcyjną osteoklastów. Międzynarodowe wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane, pod kontrolą placebo badania kliniczne nad skutecznością i tolerancją ranelatu strontu (RS), podawanego doustnie w dawce 2,0 g/dobę kobietom z osteoporozą i po menopauzie, ujawniły jego działanie przeciwwłamaniowe [51].

Powodował także wzrost BMD zarówno w szyjce kości udowej, jak i kręgosłupie (po 3 latach) odpowiednio o 8,3 i 14,4% [52] przy bardzo dobrej tolerancji leku [53].

Stront nie jest jeszcze zarejestrowany w Polsce do leczenia osteoporozy.

Wybór leczenia

Po ustaleniu wskazań do rozpoczęcia leczenia osteoporozy należy wdrożyć leczenie farma-

kologiczne. Wybór leczenia związany jest z wiekiem i współistniejącymi zagrożeniami. W dokonaniu tego pomagają nie tylko znajomość wyników prób klinicznych, w których wykazano skuteczność przeciwlamaniową leków, ale i w jakim wieku oraz po jakim czasie leczenia ujawnia się ich korzystne działanie. Dopiero na ich podstawie można adresować poszczególne leki do osób wymagających farmakoterapii.

Hormonalne leczenie może być postępowaniem z wyboru w zapobieganiu ubytków masy kostnej u kobiet we wczesnym okresie menopauzalnym, szczególnie z nasilonymi objawami wypadowymi, z ograniczonym czasem stosowania do 60 r.ż.

Raloxifen stanowi alternatywę w zapobieganiu osteoporozie u kobiet kilka lub kilkanaście lat po menopauzie, bez objawów wypadowych. Ponieważ nie ma górnej granicy wieku do jego stosowania, jest on naturalnym następcą terapii hormonalnej u kobiet po 60 r.ż. Raloxifen zmniejsza nie tylko ryzyko złamań trzonów kręgowych, ale

zagrożenie rakiem gruczołu piersiowego, a także ogranicza powikłania miażdżycy.

Aminobisfosfoniany wykazują dużą skuteczność w zmniejszaniu nowych złamań w obrębie zarówno szkieletu osiowego, jak i obwodowego. Stąd zalecane są do leczenia osteoporozy u chorych z zaistniałymi złamaniami, osób starszych, u których ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta z wiekiem.

Kalcytonina ma swoje korzystne działanie przeciwlamaniowe w obrębie trzonów kręgowych u osób z osteoporozą i ujawnionymi już złamaniami, a także działanie przeciwbólowe. Powinno być zatem rozważone stosowanie jej u ludzi starszych ze złamaniem kości we wczesnym okresie.

Parathormon i stront budzą nadzieję na możliwość stosowania ich (po rejestracji) u osób z zaawansowaną osteoporozą (liczne złamania).

Brakuje jednoznacznych pozytywnych danych pozwalających na rekomendację fluoru w leczeniu osteoporozy. Wymaga to dalszych badań z uwzględnieniem dawki i czasu jego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Consensus Development Conference. Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy. *Post Osteoartrol* 1994; 6: 135–143.
2. Burger H, de Laet CE, van Daele E i wsp. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Osteoporosis Study. *Am J Epidemiol* 2000; 147: 9, 871–879.
3. Nowak NA, Badurski JE, Supronik J i wsp. Białystok Osteoporosis Study (BOS): Epidemiology of low trauma fractures in the female population. *Osteopor Int* 2001; 12 (Suppl. 1): L03.
4. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–794.
5. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1889–1897.
6. Badurski J. *Osteoporoza a złamania*. Warszawa: Blackhorse Sc. Publ; 2003: 29.
7. Black DM. On behalf of ISCD/NOF/ASBMR Working Group. Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl. 2): S58.
8. Cummings SR, Newitt MC, Browner WS i wsp. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–773.
9. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD i wsp. Determinants of incidental vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14: 19–26.
10. Black DM, Steinbuch M, Palermo L i wsp. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519–528.
11. Badurski JE, Jancewicz P, Daniluk S i wsp. Normy kalciurii u kobiet oceniane współczynnikiem Ca/kr. *Post Osteoartrol* 1997; 9: 179–184.
12. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E i wsp. Early excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 639–644.
13. Hannon RA, Sacco-Gibson N, Mallinak N i wsp. Comparison of ELISA and Direct Response Device to measure urinary type I collagen N-telopeptide (NTX) in postmenopausal women. *Arth Reum* 1999; 42: S290.
14. Harris H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin Cim Acta* 1989; 180: 177–188.
15. Gundberg CM. *Osteocalcin*. [w:] *Bone markers*. Martin Dunitz Ltd; 2001: 65–72.
16. Ørum O, Hansen M, Jensen CH i wsp. Type I N-terminal propeptide (PINP) as an indicator of type I collagen metabolism: ELISA development, reference interval, and hypovitaminosis D induced hyperparathyroidism. *Bone* 1996; 19: 157–163.
17. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI i wsp. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in healthy children from 1st year to adulthood and in metabolic bone diseases. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 764–768.
18. Bellahcene A, Merville MP, Castronovo V. Expression of bone sialoprotein, a bone matrix protein, in human breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 2823–2826.
19. Waltregny D, Bellahcene A, Van Riet I i wsp. Prognostic value of bone sialoprotein expression in clinically localized human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1000–1008.

20. Bellahcene A, Albert V, Pollina L i wsp. Ectopis expression of bone sialoprotein in human thyroid cancer. *Thyroid* 1998; 8: 637–641.
21. Bonde M, Qvist P, Fledelius C i wsp. Applications of enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (crosslaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 864–868.
22. Cosman F, Nieves J, Wilkinson C i wsp. Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 236–243.
23. van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H i wsp. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam Study. *BMJ* 1996; 312: 482–483.
24. Chestnut CH III, Bell NH, Clark GS i wsp. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102: 29–37.
25. Ropsen NH, Dresner-Pollak R, Moses AC i wsp. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 26–29.
26. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C i wsp. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720–726.
27. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ i wsp. PTH as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *Lancet* 2000; 85: 1069–1076.
28. Kanis JA, Black D, Cooper C i wsp. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 527–536.
29. Kanis JA, Johnell O, Oden A i wsp. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* 2002; 31: 26–31.
30. Lindsay R. *Detection, prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Guidelines for clinicians – Update 2002*. NOF International Symposium on Clinical Aspects of Osteoporosis 2002; Hawaii.
31. *Consensus on Osteoporosis*. 2nd Central European Osteoporosis Societies Guidelines 2003; Lacrima, Budapest.
32. Badurski J, Czerwiński E, Gimiński J i wsp. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy – czerwiec 2002 r. *Post Osteoartrol* 2002; 13: 9–10.
33. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd i wsp. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16.
34. Dziedzic-Goćławska A, Kamiński A. Mechanizmy działania bisfosfonianów na komórki tkanki kostnej. *Terapia* 2001; 11: 23–27.
35. Dębski R. *HTZ. SERM*. [w:] *Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy*. Lorenc R, Olszyński W (red.). Warszawa: Osteoforum; 2004.
36. Gmiński J. *Pozakostne działanie SERM i HTZ*. [w:] *Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy*. Lorenc R, Olszyński W (red.). Warszawa: Osteoforum; 2004.
37. Cranney A, Guyatt G, Królicki N i wsp. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 140–151.
38. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C i wsp. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 485–492.
39. Black DM, Cummings SR, Karpf DB i wsp. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
40. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A i wsp. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253–261.
41. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S i wsp. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343; 9: 604–610.
42. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD i wsp. Two-year effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44; 1: 202–211.
43. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging* 2000; 12: 1–12.
44. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC i wsp. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88; 2: 542–549.
45. McClung MR, Geusens P, Miller PD i wsp. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344; 5: 333–340.
46. Brown JP, Kendler DL, McClung MR i wsp. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 33.
47. Chestnut ChH 3rd, Silverman S, Adriano K i wsp. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267–276.
48. Tałałaj M. *Preparaty fluoru*. [w:] *Osteoporoza. Komu zagraża, jak jej uniknąć?* Marcinowska-Suchowierska E (red.). Warszawa: PZWL; 2002.
49. Neer RM, Arnoud CD, Zanchetta JR i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344; 19: 1434–1441.

50. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ i wsp. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3069.
51. Badurski J. Ranelat strontu stymuluje tworzenie i hamuje resorpcję kości, zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych (w tym kości udowej) u kobiet po menopauzie. *Post Osteoartrol* 2003; 14: 3.
52. Meunier J, Roux C, Seeman E i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13; 6: 520.
53. Reginster JY, Sawicki A i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13; 3: 514.

Adres Autorki:

Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

ul. Czerniakowska 231

00-416 Warszawa

Najczęstsze problemy z zakresu chorób tarczycy w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej

Most common thyroid problems in the general medical practice

EWA BAR-ANDZIAK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. Ewa Bar-Andziak, prof. nadzw. AM

Streszczenie W pracy omówiono w skrócie najczęściej spotykane w praktyce lekarza rodzinnego problemy z zakresu chorób tarczycy. Przypomniano podstawowe elementy postępowania w przypadku wola mięszzowego i guzkowego. Omówiono najczęstsze przyczyny nadczynności i niedoczynności tarczycy; ich objawy i zasady leczenia. Opiszano także rzadziej spotykane postaci tyreotoksykozy wywołane przez leczenie amiodaronem i podostre zapalenie tarczycy. Przedstawiono krótko zaburzenia czynności tarczycy podczas ciąży i w okresie poporodowym. Krótki komentarz poświęcono subklinicznemu zaburzeniu czynności gruczołu tarczowego i orbitopatii towarzyszącej chorobom tarczycy.

Słowa kluczowe: tarczyca – nadczynność, niedoczynność, wole, zapalenie tarczycy, ciąża, jod, orbitopatia.

Summary Most common thyroid problems in primary care physician's practice are shortly described. Most important elements of assessment in patients with parenchymatous and nodular goiter are presented. The common causes of hyper and hypothyroidism are reminded; as well as basic elements of their diagnosis and treatment. Amiodarone treatment and subacute thyroiditis are mentioned as infrequent causes of thyrotoxicosis. Thyroid function disturbances associated with the pregnancy and postpartum period are described. A short comment concerns subclinical disturbances of thyroid function and thyroid associated orbitopathy.

Key words: thyroid – hypothyroidism, hyperthyroidism, goiter, thyroiditis, pregnancy, iodine, orbitopathy.

Choroby tarczycy są najczęstszymi zaburzeniami czynności gruczołów dokrewnych. Zazwyczaj mają charakter nabyty, rzadko wrodzony. Mogą przebiegać z uchwytnymi klinicznie nieprawidłowościami budowy gruczołu lub bez nich; nierzadko towarzyszą im zaburzenia czynności tarczycy.

Pacjenci zgłaszają się najczęściej z powodu powiększenia całej tarczycy lub jej części. W populacji polskiej najczęściej spotykaną u dorosłych przyczyną powiększenia tarczycy, czyli wola, jest obecność pojedynczych lub mnogich guzków, a w grupie młodych dorosłych i подростков – wole rozlane obojętne lub w przebiegu choroby Gravesa–Basedowa.

Wole, czyli powiększenie tarczycy

Podczas badania przedmiotowego należy ocenić wielkość i spistość gruczołu tarczowego,

a także, czy budowa jest jednorodna oraz czy badanie powoduje ból. Jeśli są wyczuwalne zmiany o charakterze guzków – należy zbadać, czy są bolesne, twarde, przesuwalne względem skóry i otoczenia; czy towarzyszy im powiększenie węzłów chłonnych. Ważne jest także, by na podstawie wywiadów lub przedstawionych wyników badań określić dynamikę powiększania się guzków.

Do podstawowej oceny w przypadku wola należy określenie, czy występują objawy uciskowe – chrypka, zwężenie górnych dróg oddechowych (stridor) czy wole częściowo znajduje się w klatce piersiowej.

Bardzo pomocne w ocenie budowy i wielkości tarczycy jest badanie ultrasonograficzne. Obraz USG umożliwia przybliżone określenie wymiarów płatów tarczycy i obliczenie jej objętości; ocenę echogeniczności wyczuwalnych lub wykrytych podczas badania zmian ogniskowych. Uzupełnione o badanie przepływów metodą Dop-

plera dostarcza informacji o stopniu unaczynienia całego gruczołu i stwierdzonych zmian ogniskowych.

W każdym przypadku nieprawidłowości morfologicznych gruczołu tarczowego należy określić, czy u pacjenta występują zaburzenia czynności tarczycy – nadczynność lub niedoczynność gruczołu.

Najczęstsze objawy **nadczynności tarczycy** to: nadpobudliwość, zaburzenia snu, drżenie rąk, osłabienie mięśni, wzmożone pragnienie i łaknienie, chudnięcie, biegunki, uczucie kołatania serca, upośledzona tolerancja wysiłku. W wieku podeszłym lub u osób z chorobami serca na czoło mogą wysuwać się objawy ze strony układu krążenia, tj. zaostrzenie przebiegu choroby niedokrwiennej lub niewydolności serca, napadowe migotanie przedsionków.

W badaniu przedmiotowym zazwyczaj stwierdza się przyspieszenie czynności serca (tachykardia zatokowa lub migotanie przedsionków), cechy hiperkinetyki krążenia; gładką, ciepłą, spoconą skórę, niepokój psychoruchowy, drżenie rąk, objawy napięcia układu współczulnego pod postacią poszerzenia szpary powiekowej i retrakcji górnej powieki (objawy Graefego i Kochera).

Potwierdzeniem biochemicznym pierwotnej nadczynności tarczycy są obniżone stężenia TSH i podwyższone stężenie wolnej tyroksyny (fT4).

Podejrzenie **niedoczynności tarczycy** powinny budzić: spowolnienie psychoruchowe, senność, zła tolerancja chłodu, obniżone łaknienie, zaparcia stolca, suchość skóry, wypadanie włosów.

W badaniu przedmiotowym zazwyczaj twarz jest hipomimiczna, niekiedy z obrzękiem śluzakowatym, skóra szorstka, chłodna, występuje objaw „brudnych kolan i łokci”. Mowa jest spowolniona, głos niski, włosy kruche, przerzedzone. Czynność serca jest wolna.

Potwierdzeniem pierwotnej niedoczynności tarczycy są podwyższone stężenia TSH i obniżone stężenia wolnych hormonów tarczycy (fT3 i fT4).

W przypadku zmian morfologicznych i zaburzeń czynności wydzielniczej gruczołu tarczowego zawsze należy dążyć do ustalenia ich przyczyny. Ustalenie etiologii ma istotny wpływ na odpowiednie zaplanowanie leczenia.

Wole u dorosłych jest w warunkach polskich najczęściej następstwem długotrwałego niedoboru jodu. W wieku młodzieńczym i u młodych dorosłych ma najczęściej charakter wola rozlanego, mięszowego. W miarę upływu lat w wolu mięszowym powstają zmiany guzkowe, których liczba i wielkość narasta z wiekiem. Na podstawie badań przeprowadzonych w ramach programu „Czarnobyl II” w latach 1997–2000 szacuje się, że częstość tej patologii zwiększyła się i obecnie około 7–15% osób dorosłych w Polsce jest dotkniętych wolem guzkowym.

Warto przypomnieć, że zmiany guzkowe w tarczycy mogą powstawać także w przebiegu przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy.

W przypadku **zmian guzkowych** tarczycy należy zawsze przeprowadzić badanie cytologiczne w celu wykluczenia bądź potwierdzenia zmian złośliwych.

Biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną, pod kontrolą USG (BACC) należy wykonać w każdym przypadku wyczuwalnego guzka lub zmiany wykrytej w USG, której największy wymiar przekracza 1 cm. Głównym celem badania jest identyfikacja zmian o charakterze nowotworu złośliwego. Czułość tej metody wynosi około 95% w ośrodkach o dużym doświadczeniu w ocenie cytologicznej materiału. Wynik biopsji jest ważnym elementem w podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia chirurgicznego lub postępowania zachowawczego, czyli obserwacji dynamiki guzka.

Jak dotąd nie opracowano skutecznej farmakologicznej metody leczenia zmian o charakterze gruczolaków tarczycy. W przypadku guzków nadczynnych, autonomicznych leczeniem z wyboru jest podanie terapeutycznej dawki jodu radioaktywnego.

Skierowanie pacjenta z guzem tarczycy na leczenie operacyjne jest konieczne w przypadku stwierdzenia w materiale cytologicznym komórek atypowych lub zmian podejrzanych o charakter nowotworowy; wskazaniem mogą być także duże rozmiary guza lub jego podejrzane cechy kliniczne, w tym szybkie powiększanie się. Należy podkreślić, że niezależnie od motywu przemawiającego za leczeniem operacyjnym – zmiana powinna być oceniona cytologicznie przed operacją.

Dlaczego jest to tak istotne? W przypadku zmiany łagodnej w wieloguzkowym wolu przeprowadza się operację prawie całkowitego wycięcia tarczycy. Natomiast rozpoznanie raka tarczycy przed operacją jest wskazaniem do całkowitego wycięcia gruczołu. Pominięcie etapu przedoperacyjnego badania cytologicznego i wykonanie subtotalnej strumektomii, a następnie stwierdzenie utkania raka w preparacie pooperacyjnym, naraża chorego na ponowną operację ze względu na konieczność zwiększenia radykalności zabiegu.

Nadczynność tarczycy

Dwie główne przyczyny nadczynności tarczycy to choroba autoimmunologiczna – choroba Gravesa–Basedowa (MGB) i wole guzkowe (WG).

Choroba Gravesa–Basedowa – MGB

Jest najczęstszą przyczyną tyreotoksykozy u młodzieży i dorosłych w młodym i średnim

wieku. Na terenie Polski w starszych grupach wieku większy udział ma nadczynność spowodowana zmianami guzkowymi. W każdym przypadku nadczynności tarczycy należy dążyć do ustalenia jej przyczyny i odpowiednio zaplanować leczenie.

Za rozpoznaniem MGB przemawia obecność mięszowego wola, bogato unaczynionego (ze szmerem naczyńowym), współistnienie cech orbitopatii tarczycowej (zmian zapalno-naciekowych w tkankach oczodołów) i obecność w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom tarczycowym (peroksydazie tarczycowej i receptorowi TSH). Istotnym elementem jest także tendencja do rodzinnego występowania chorób autoimmunologicznych tarczycy.

Rozpoczynając leczenie chorego z MGB i nadczynnością tarczycy, powinniśmy wybrać jedną spośród trzech metod postępowania. Są to: leczenie zachowawcze – farmakologiczne oraz radykalne – jodem¹³¹ lub operacyjne.

Leczenie farmakologiczne za pomocą tiamazolu (rzadziej propylotiouracylu) powinno być konsekwentne i trwać co najmniej 12 miesięcy, początkowo stosowane są dawki wyższe, a następnie po uzyskaniu eutyreozy – podtrzymujące, z równoczesnym podawaniem L-tyroksyny. Jest to jedyna metoda leczenia, która właściwie prowadzona nie powoduje niedoczynności tarczycy. Brak efektu leczenia, zła współpraca chorego, objawy uboczne związane z podawaniem tyreostatyków nakazują zmianę podejścia i wybór radykalnego sposobu leczenia. Niekorzystne prognozy, co do uzyskania trwałej remisji po leczeniu zachowawczym, to obecność dużego wola, bardzo młody wiek pacjenta, nawrót nadczynności tarczycy, wysokie stężenia wolnej trijodotyroniny i przeciwciał wiążących się z receptorami TSH.

Wybór radykalnych metod leczenia, czyli podania jodu¹³¹ lub operacji polegającej na usunięciu prawie całej tarczycy może być podyktowany niepomyślną prognozą co do wyniku leczenia zachowawczego, niekorzystnym przebiegiem leczenia zachowawczego, złą współpracą pacjenta lub jego decyzją.

Przed podjęciem leczenia zmniejszającego masę gruczołu tarczowego należy pacjenta doprowadzić do stanu eutyreozy za pomocą stosowania tyreostatyków, by uniknąć nasilenia objawów tyreotoksykozy, a nawet przełomu hipermetabolicznego w okresie okołoperacyjnym czy po podaniu dawki terapeutycznej jodu radioaktywnego. Skutkiem leczenia radykalnego jest niedoczynność gruczołu tarczowego, występująca zaraz po operacji usunięcia gruczołu tarczowego, a w późniejszym okresie – po leczeniu energią promieniowania jonizującego; przy czym ryzyko niedoczynności rośnie z upływem czasu od podania dawki leczniczej jodu¹³¹.

Tak więc chorzy po leczeniu radykalnym wymagają zazwyczaj stosowania tyroksyny do końca życia. Jednakże zamiana zagrożenia nawrotami nadczynności tarczycy, których dynamika jest niekiedy bardzo gwałtowna na rozpoznaną i leczoną w prosty sposób niedoczynność tarczycy, jest wyborem znacznie mniejszego zła i łagodniej przebiegającej choroby. Należy podkreślić, że obecnie przeważa tendencja do radykalizacji leczenia MGB, zarówno chirurgicznego, jak i jodem radioaktywnym, zwłaszcza u dzieci i osób młodych, głównie ze względu na to, że wybitne zmniejszenie masy tkanki tarczycowej zdecydowanie zmniejsza ryzyko nawrotów nadczynności. Warto zwrócić uwagę, że w ostatnich latach coraz częściej wybiera się terapię jodem radioaktywnym zamiast leczenia operacyjnego.

W tym miejscu należy podkreślić, że nawrót nadczynności tarczycy zawsze powinien być leczony radykalnie! Nie można liczyć na zabezpieczenie przed kolejnymi nawrotami za pomocą tyreostatyków. Nie wolno też przez wiele lat bezkarnie stosować tyreostatyków, ponieważ ryzyko powikłań, w tym groźnych dla życia, rośnie z czasem stosowania i dawką przyjmowanego leku.

Wole guzkowe – WG

Na wstępie należy zaznaczyć, że nie można trwale wyleczyć tyreostatykami nadczynności tarczycy u pacjenta z WG. Autonomiczna funkcja guzka lub kilku guzków spowodowana przez aktywującą mutację receptora TSH lub białka G powoduje nadmierne wytwarzanie i wydzielanie hormonów tarczycy, które nie podlega fizjologicznej regulacji przez układ podwzgórze-przysadka na zasadzie ujemnego sprzężenia. Po wyprowadzeniu pacjenta z nadczynności, ze względu na groźbę nawrotu należy podać dawkę jodu radioaktywnego lub skierować pacjenta na operację. Optymalnym wskazaniem do leczenia jodem¹³¹ jest tzw. gorący autonomiczny guzek. Wskazaniem do leczenia operacyjnego może być wynik badania cytologicznego, duże rozmiary wola, objawy uciskowe, a także niska jodochwytność gruczołu tarczowego.

Podostre zapalenie tarczycy

Dla tej choroby charakterystyczne jest bolesne powiększenie gruczołu, ze stanami podgorączkowymi, bóle nierzadko promieniują do szyi, gardła, uszu, karku; towarzyszą im umiarkowane zaznaczone objawy nadczynności tarczycy.

Ta postać nadczynności związana jest z uszkodzeniem tyreocytów i uwalnianiem w nadmiarze hormonów tarczycy. Nie jest uzasadnione stosowanie tyreostatyków, objawy nad-

czynności mają charakter przemijający, może być pomocne podawanie blokerów beta receptorów adrenergicznych. W obrazie USG tarczyca może wykazywać niejednorodnie obniżoną echogeniczność, niekiedy ze zmianami ogniskowymi. W osoczu nie stwierdza się obecności przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom tarczycowym. Jodochwytność tarczycy, w odróżnieniu od MGB, jest znacznie obniżona. Leczenie farmakologiczne polega na wielotygodniowym podawaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a w trudniejszych przypadkach glikokortykosteroidów.

Poamidaronowa nadczynność tarczycy

Duży ładunek jodu zawarty w tabletkach amidaronu lub kontraście jodowym, kroplach do oczu może spowodować rozwój nadczynności tarczycy wskutek uaktywnienia się guzka tarczycy lub choroby MGB albo uwalnianie z tarczycy nadmiaru hormonów w następstwie uszkodzenia tyreocytów. Warto też podkreślić, że podanie dużych dawek jodu wpływa na wyniki oznaczeń hormonów tarczycy, nierzadko mamy do czynienia z podwyższeniem stężenia tyroksyny u chorych niebędących w tyreotoksykozie; przy czym stężenie FT3 jest prawidłowe – interpretacja wyników musi być ostrożna. Leczenie tej postaci nadczynności jest trudne, zależne od postaci choroby – typu reakcji na nadmiar jodu, i powinno być prowadzone przez specjalistę endokrynologa.

Niedoczynność tarczycy

Przewlekłe limfocytarne zapalenie (choroba Hashimoto) jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy. Choroba ma przebieg powolny, wieloletni, cechuje się albo postępującymi zanikowymi zmianami w tarczycy, albo tworzeniem się tworów o charakterze guzkowym. Charakterystyczną cechą ultrasonograficzną jest nierównomiernie obniżona echogeniczność, stopniowe zmniejszanie się objętości gruczołu lub objawy sugerujące proces włóknienia. Potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie w surowicy krwi pacjenta wysokich stężeń przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej lub tyreoglobulinie.

Leczenie polega na uzupełnianiu niedoboru hormonów tarczycy – podawaniu L-tyroksyny.

Monitorowanie leczenia, obok oceny klinicznej, polega na oznaczaniu stężenia TSH w celu sprawdzenia, czy podawana dawka L-T4 jest odpowiednia. Według obecnych poglądów docelowe stężenie TSH u chorego leczonego z powodu

niedoczynności tarczycy powinno zawierać się między 1 a 2 IU/l. Warto tu przypomnieć, że okres stabilizacji układu podwzgórze–przysadka–tarczyca trwa około 6–8 tygodni, tak więc kontrolne badanie po zmianie dawki leku nie powinno być wykonywane przed upływem tego okresu.

Jatrogena niedoczynność tarczycy

Rosnącą grupę chorych z pierwotną niedoczynnością tarczycy stanowią chorzy po rozległych resekcjach gruczołu tarczowego i po terapii radiojodem. O ile niedoczynność w następstwie resekcji gruczołu tarczowego rozwija się od razu po operacji, o tyle postęp uszkodzenia czynności gruczołu po terapii jodem¹³¹ jest stopniowy, ryzyko niedoczynności tarczycy z tego powodu rośnie z upływem czasu od podania dawki; zatem chorzy tacy muszą być monitorowani do końca życia.

Zaburzenia czynności tarczycy w okresie ciąży i połogu

Omawiając sytuacje, z jakimi może się spotkać lekarz POZ, pragnę poświęcić kilka zdań omówieniu zagadnień związanych z czynnością tarczycy u kobiety ciężarnej i w okresie poporodowym.

Nadczynność tarczycy w ciąży w przeważającej większości przypadków ma podłoże autoimmunologiczne – MGB. Pomimo że przebieg tyreotoksykozy w ciąży jest zazwyczaj łagodny – nadczynność może i powinna być leczona ze względu na zagrożenie przełomem hipermetabolicznym w sytuacji stresowej, jaką jest poród czy poronienie. Stosowane są zarówno metimazol, jak i propyltiouracyl oraz propranolol. Należy dążyć do obniżenia stężenia FT4 do górnego zakresu normy, nie należy kierować się wartością TSH, która może być znacznie obniżona jeszcze przez długi czas po uzyskaniu eutyreozy.

Jeżeli istnieje konieczność operacji tarczycy – najmniej obciążony powikłaniami jest drugi trymestr ciąży – zatem do tego okresu należy doprowadzić pacjentkę do stanu wyrównania – eutyreozy. Nieleczona nadczynność stanowi zagrożenie dla matki (porody przedwczesne, ryzyko przełomu hipermetabolicznego w okresie porodu, zaostrzenia nadczynności po porodzie) i dla płodu (niekorzystne zakończenie ciąży, nadczynność tarczycy u noworodka).

Podczas ciąży zwiększa się metabolizm, wzrasta zapotrzebowanie na hormony tarczycy. W tym okresie życia może ujawnić się **niedoczynność tarczycy** u kobiety z nierozpoznanym wcześniej uszkodzeniem czynności tego gruczołu, a w przypadku już rozpoznanej i leczonej nie-

doczynności zapotrzebowanie na hormony tarczycy wzrasta o 30–50%.

Lecząc kobietę ciężarną z niedoczynnością tarczycy należy utrzymywać stężenie wolnej tyroksyny w górnym zakresie normy i TSH między 1 a 2 IU/l.

Niedostateczny transport T4 przez łożysko i zbyt mała dostępność tego hormonu dla płodu we wczesnej fazie jego rozwoju stwarza ryzyko zaburzeń rozwoju ośrodkowego układu nerwowego płodu i późniejszego upośledzenia rozwoju psychoruchowego.

Poporodowe zaburzenia czynności tarczycy

Okres poporodowy wiąże się z ryzykiem ujawnienia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, przebiegającego do tej pory podstępnie, a którego objawami są kolejno następujące po sobie fazy nadczynności, niedoczynności i powrotu eutyreozy. Intensywność objawów w kolejnych etapach choroby może być bardzo różna u poszczególnych pacjentek, niekiedy uchwytne klinicznie jest tylko jedna faza. Ta postać zaburzeń czynności tarczycy wiąże się z występowaniem przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb), nadczynność ma charakter przemijający, samoograniczający się i nie wymaga leczenia tyreostatykami – zależy od uszkodzenia tyreocytów i uwalniania z nich hormonów, a nie od ich zwiększonego wytwarzania. Faza niedoczynności ujawnia się jako pierwsza lub jako druga po okresie nadczynności w okresie poporodowym; u 70–80% kobiet powraca prawidłowa funkcja tarczycy, tylko u 20–30% niedoczynność tarczycy ma charakter utrwalony i wymaga stałego leczenia.

Omówienie okresu ciąży i porodu jest okazją dla przypomnienia, że **zapotrzebowanie kobiety ciężarnej na jod** jest większe niż u osoby dorosłej i wynosi około 200–250 µg na dobę. Przyjęty i realizowany w Polsce program wzbogacania soli w jod powoduje, że osoba dorosła spożywa około 100–150 µg jodu na dobę; kobieta w okresie ciąży wymaga zatem dodatkowej podaży około 100–150 µg jodu podanego np. w mieszankach witaminowych. Takie postępowanie dostarcza organizmowi i tarczycy kobiety ciężarnej wymaganej ilości jodu i zapobiega powiększaniu się tarczycy matki podczas ciąży, niedostatecznej syntezy i wydzielaniu tyroksyny, wrodzonej niedoczynności tarczycy u noworodków oraz powikłaniom późniejszym typowym dla niedoboru jodu.

Warto dodać, że w warunkach obowiązkowego jodowania soli jadalnej dodatkowa podaż jodu jest konieczna u kobiet ciężarnych (z wyłączeniem osób z nadczynnością tarczycy) i u nie-

mowląt, zwłaszcza przedwcześnie urodzonych; mieszanki do karmienia niemowląt zawierają dodatki nieorganicznych związków jodu.

Kilka słów pragnę poświęcić postępowaniu w przypadku osób **operowanych z powodu różnicowanego raka tarczycy**. Obok operacji całkowitego usunięcia tarczycy chorzy ci są poddawani leczeniu jodem¹³¹ w celu zniszczenia resztek komórek tarczycy; w przypadku wznowy lub przerzutów są przeprowadzane ponowne operacje i dodatkowe leczenie jodem¹³¹. Wszyscy ci pacjenci muszą przyjmować supresyjne dawki L-tyroksyny w celu prawie całkowitego zahamowania wydzielania TSH; są więc w stanie subklinicznej nadczynności tarczycy. Opiekę nad tą liczną grupą pacjentów stale sprawuje endokrynolog i onkolog, monitorowanie pod kątem wznowy nowotworu powinno być kontynuowane do końca życia.

Subkliniczne zaburzenia czynności tarczycy

I jeszcze kilka słów na temat tzw. utajonych, czyli subklinicznych (inaczej zwanych minimalnie objawowymi) zaburzeń czynności tarczycy. O utajonej nadczynności tarczycy mówimy, gdy stężenie TSH jest obniżone, a jednocześnie oznaczone stężenia hormonów tarczycy są prawidłowe; tylko u kilku procent takich chorych w dalszej obserwacji ujawnia się pełna nadczynność tarczycy. Chorzy tacy nie powinni być leczeni tyreostatykami, w razie potrzeby można choremu podać lek blokujący beta receptory adrenergiczne. Leczenie aktywne należy rozważyć, gdy tzw. subkliniczna nadczynność dotyczy osoby z tzw. gorącym autonomicznym guzkiem, lub osoby, która wcześniej przeżyła już rzut nadczynności w przebiegu MGB.

Utajoną pierwotną niedoczynność tarczycy rozpoznaje się wtedy, gdy stężenie TSH jest podwyższone, a stężenia trijodotyroniny i tyroksyny mieszczą się w zakresie normy. Również w tej grupie pacjentów pełnoobjawowa niedoczynność tarczycy rozwija się w ciągu roku tylko w kilku procentach. Leczenie substytucyjne hormonem tarczycy rozpoczyna się, jeśli wartość TSH przekracza 10 IU/l, w przypadku stężeń TSH > 5, ale < 10 IU/l powinno się rozważyć podanie tyroksyny, jeśli współistnieje hipercholesterolemia lub wysokie miano przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPOAb) wskazujące na rozpoznanie choroby Hashimoto. W pozostałych przypadkach należy powtórzyć badanie po kilku miesiącach i uzależnić postępowanie od jego wyniku.

Interpretacja wyników oznaczeń hormonów tarczycy i TSH

Należy zwrócić uwagę, że wyniki oznaczeń hormonów mogą się zmieniać pod wpływem wielu czynników. I tak podczas ciężkich schorzeń pozataarczycowych może wystąpić zespół zaburzeń, takich jak niskie stężenia fT3 ze wzrostem tzw. rewers T3, przy czym fT4 jest prawidłowe (w następstwie zahamowania aktywności 5'-dejdodyny), niekiedy z niskim TSH. Bardzo wiele leków wpływa na stężenia TSH – farmakologiczne dawki glikokortykoidów, bromokryptyna, duże dawki jodu, leczenie hormonem tarczycy, leki o działaniu dopaminergicznym, analogi somatostatyny.

Ze względu na możliwe wpływy zmian pojemności białek wiążących na stężenie hormonów tarczycy w surowicy dla uniknięcia trudności w interpretacji wyników warto posługiwać się oznaczeniami wolnych hormonów zamiast całkowitych.

Orbitopatia tarczycowa

Jest to zespół zmian zapalnych w obrębie tkanek oczodołu, towarzyszących autoimmunologicznym chorobom tarczycy. Podłożem jest proces autoimmunologiczny związany, jak się sądzi, z oddziaływaniem przeciwciał z receptorami dla TSH, których ekspresję stwierdzono w tkankach

oczodołu. Przyczyną stwierdzanych zmian jest naciek zapalny, gromadzenie się glikoaminoglikanów i wody w tkankach oczodołu, co powoduje obrzęk tkanek miękkich, wytrzeszcz, dysfunkcję mięśni gałki ocznej, a w zaawansowanych przypadkach ucisk na pęczek naczyniowo-nerwowy lub zmiany martwicze w rogówce zagrażające utratą wzroku. Patofizjologia orbitopatii jest złożona, leczenie jest trudne i musi być prowadzone przez okulistę i endokrynologa, mających doświadczenie w terapii tego zespołu.

Do chwili obecnej nie ustalono jednoznacznie optymalnej metody leczenia orbitopatii – dlatego też leczenie powinno być powierzone lekarzom mającym dużą wiedzę w zakresie postępowania z takimi chorymi. Dla lekarza POZ objawy takie jak obrzęk tkanek oczodołu, nastrzyknięcie spojówek, zaburzenie ruchomości gałek ocznych (dwojenie, ograniczenie ruchu gałek ocznych) niedomykanie się szpary powiekowej, powinny być sygnałem, by skierować chorego pilnie do okulisty i endokrynologa.

W przypadkach zaawansowanych, aktywnych zmian ocznych leczenie polega na stosowaniu immunosupresji – glikokortykoidów i naświetlań tkanki pozagałkowej.

Należy też dodać, że orbitopatia może wystąpić zarówno w okresie nadczynności, niedoczynności i eutyreozy; może też być pierwszym objawem choroby autoimmunologicznej poprzedzającym ujawnienie się choroby tarczycy.

Piśmiennictwo

1. Czekalski S, Syrenicz A. *Choroby tarczycy*. [w:] *Interna*. Januszewicz W, Kokot F (red.). Warszawa: PZWL; 2001: 1008–1042.
2. de Groot L, Jameson L (red.). *Thyroid gland*. [w:] *Endocrinology*. Filadelfia: WB Saunders; 2001: 268–615.
3. Herold G. *Endokrynologia. Gruczoł tarczycowy*. [w:] *Medycyna wewnętrzna*. Warszawa: PZWL; 2001: 805–827.
4. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M. Standardy leczenia jodem łagodnych chorób tarczycy. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 187–194.
5. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Jarząb B. *Choroby tarczycy*. [w:] *Standardy endokrynologii*. Zgliczyński W, Zgliczyński S (red.). Warszawa: Klinika Endokrynologii CMKP; 2002: 46–65.
6. Jędrzejowski M, Grzesiuk W i wsp. Rola lekarza rodzinnego w kwalifikacji pacjentów z nadczynnością tarczycy do leczenia jodem promieniotwórczym. *Pol Med Rodz* 2003; 5: 147–151.
7. Lewiński A, Makarewicz J i wsp. Thyroid associated ophtalmopathy – diagnostics and treatment *Endokrynol Pol* 2002; 53 (Supl. 1): 33–46.
8. Łącka K., *Choroby tarczycy*. Warszawa: PZWL; 2000.
9. Murtagh J. *Choroby tarczycy i inne zaburzenia endokrynologiczne*. [w:] *Praktyka ogólna lekarza rodzinnego*. Lublin: Czelej; 1998: 178–185.
10. Nauman J. Sprawozdanie końcowe z realizacji programu zamawianego PBZ 38-08 pt. „Wpływ awarii w Czarnobylu na rozwój chorób tarczycy w Polsce; faza II badań” realizowanego od 1 marca 1997 do 30 listopada 2000 r. *Endokrynol Pol* 2002; 53: 139–179.
11. Wartofsky L. *Choroby tarczycy*. [w:] *Interna Harrisona*. Lublin: Czelej; 1998: 3388–3427.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii AM

ul. Banacha 1a

02-097 Warszawa

Leptyna i jej rola w regulacji procesów metabolicznych

The role of leptin in metabolic regulation

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie Leptyna jest głównym hormonem wydzielanym przez adipocyty, bierze udział w regulacji przyjmowania pożywienia, wydatkowania energii i w utrzymaniu równowagi bilansu energetycznego. Wpływa na procesy metaboliczne i jest hormonem o działaniu neuroendokrynnym. Jest szczególnie wyraźnie włączona w metabolizm glukozy, jak i w proces dojrzewania i reprodukcji. Sekrecja leptyny przez adipocyty jest regulowana przez hormony, takie jak: insulina, kortyzol, steroidy gonadoidalne, w proces syntezy włączone są także hormony tarczycowe i hormon wzrostu. Leptyna wywiera wpływ na różne endokryne osie, głównie oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną, na metabolizm insuliny i inne.

Słowa kluczowe: leptyna, tkanka tłuszczowa, sekrecja leptyny, przyjmowanie pożywienia, wydatkowanie energii, metabolizm insuliny.

Summary Leptin is a mainly adipocyte-secreted hormone, has been implicated in the regulation of food intake, energy expenditure, and whole body energy balance. It also has a function as a metabolic and neuroendocrine hormone. It is now clear that it is especially involved in glucose metabolism, as well as in normal sexual maturation and reproduction. Leptin secretion by adipocyte is partly regulated by hormones such as insulin, cortisol, and sex steroids, also, other hormones like thyroid hormone and GH are possibly involved in leptin synthesis. Leptin itself exerts effects on different endocrine axes, mainly on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and on insulin metabolism and other.

Key words: leptin, adipose tissue, leptin secretion, food intake, energy expenditure, insulin metabolism.

Leptyna jest jednym z hormonów produkowanych w tkance tłuszczowej, zaliczana do grupy związków anoreksygenicznych, a więc hamujących łaknienie [1–5]. Odkryta została zaledwie kilka lat temu i już od początku wzbudziła duże zainteresowanie, wyrazem czego jest opublikowanie bardzo wielu doniesień o mechanizmach jej działania i wpływie na procesy metaboliczne organizmu.

Produkowana jest głównie przez adipocyty, jej produkcja zwiększa się proporcjonalnie do masy tkanki tłuszczowej [6], przy czym w podskórnej tkance tłuszczowej jest ona wyższa niż w tłuszczu trzewnym. Poziom leptyny nie tylko jest odzwierciedleniem ilości spichrzonego tłuszczu, lecz także odbiciem stanu równowagi energetycznej organizmu. Przedłużone głodzenie poważnie obniża poziom leptyny, podczas gdy nadmiar przyjmowanych pokarmów znacznie go zwiększa [7, 8]. Na poziom leptyny wpływa także skład diety [9].

Wpływ na sekrecję leptyny wywiera wiele innych czynników. Glukokortykoidy zwiększają jej produkcję, co wykazano zarówno w eksperymentach *in vitro*, jak i przy egzogennym podawaniu glukokortykoidów u ludzi [10–12], jednak wyniki badań pacjentów z zespołem Cushinga nie są jednoznaczne [13, 14]. Eksperymentalne dane sugerują, że istnieje sprzężenie zwrotne między leptyną a nadnerczami, wymaga to potwierdzenia [15]. Także cytokiny, takie jak: tumor necrosis factor- α , interleukina-1, interleukina-6, także zaburzają ekspresję mRNA leptyny i wpływają na jej poziom w krążeniu [16–18].

Istotne znaczenie w regulacji sekrecji leptyny odgrywa insulina. Badania eksperymentalne na zwierzętach sugerują bezpośredni wpływ insuliny na sekrecję leptyny. Przedłużona infuzja insuliny powoduje wzrost poziomu krążącej leptyny [19].

Jakkolwiek leptyna wydzielana jest głównie przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej, to

w mniejszych ilościach wydzielana jest również przez inne komórki (nabłonka błony śluzowej żołądka, łożyska). Wydzielana jest ona pulsacyjnie w rytmie dobowym, szczyt jej wydzielania przypada na godziny nocne, kiedy to stężenie jest o 30–100% wyższe niż rano [20, 21].

Zmiany w wydzielaniu leptyny mają istotny wpływ na wiele procesów metabolicznych oraz hormonalnych w organizmie człowieka.

Leptyna działa za pośrednictwem receptorów [22]. Receptory leptyny zlokalizowane są w różnych obszarach OUN – w podwzgórzu, mózdzku, korze mózgowej, w hipokampie, we wzgórzu, splocie naczyniówkowym i w śródbłonku kapilarów mózgu.

Zasadniczą formą są długołańcuchowe formy należące do receptorów cytokinowych klasy I [23, 24], zlokalizowane głównie w podwzgórzu (jądro łukowate, nadkomorowe, grzbietowo-przyśrodkowe, brzuszno-przyśrodkowe). Zidentyfikowano również krótkołańcuchowe izoformy receptorów, występujące w tkankach różnych narządów, w tym w płucach, nerkach, sercu, wątrobie, jelitach, tkance mięśni szkieletowych i tkance tłuszczowej, a także na komórkach wysp trzustki. Te krótsze formy receptorów mogą spełniać we krwi funkcję transporterów dla cząsteczek leptyny.

Istnieje wiele mechanizmów regulujących syntezę i sekrecję leptyny [1, 4, 25]. Syntezę leptyny stymuluje nadmiar tkanki tłuszczowej, istotną rolę odgrywają także hormony. Insulina i kortyzol działając synergistycznie, zwiększają sekrecję leptyny, obniżają sekrecję katecholaminy (ryc. 1). Sekrecję leptyny na drodze parakrynej zwiększa również tumor necrosis factor- α (TNF- α). Wpływ na tę sekrecję mają również substraty, takie jak glukoza czy kwasy tłuszczowe.

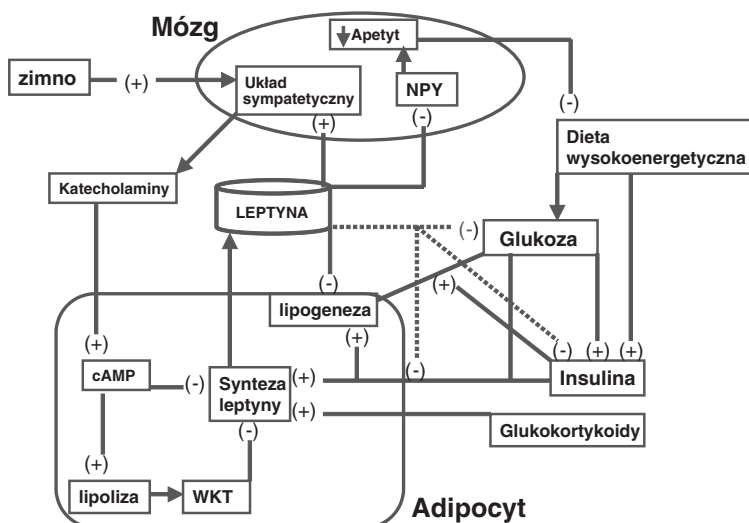
Głównym zadaniem leptyny jest przenoszenie sygnałów do mózgu o wielkości rezerw tłuszczowych organizmu. Po uwolnieniu z adipocytów leptyna transportowana jest przez barierę

krew–mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie za pośrednictwem innych peptydów oraz aktywacji układu sympatycznego wywołuje uczucie sytości i zahamowanie łaknienia [26, 27] (ryc. 2).

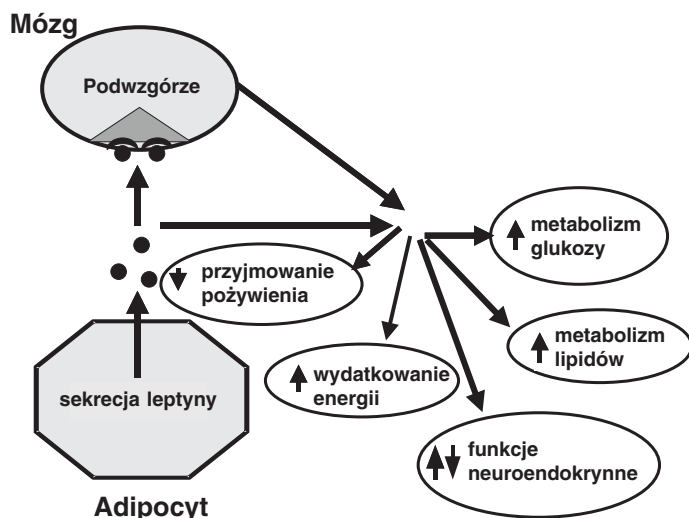
Leptyna reguluje bilans energetyczny organizmu przez hamowanie sekrecji neurotransmiterów, wśród nich głównie neuropeptydu Y (NPY), który jest najsilniejszym stymulatorem ośrodka głodu, zaliczany jest więc do związków oreksygenicznych. Również stymulacja przez leptynę uwalniania MSH (hormon stymulujący melanocyty) wpływa hamująco na łaknienie, między innymi zmniejszając działanie endogennego inhibitora receptora melanokortynowego (ARP – agouti-related protein), którego nadmiar u transgenicznych myszy powoduje otyłość. Innym czynnikiem hamującym łaknienie, a zależnym od leptyny jest, występujący w podwzgórzu neuropeptyd CART (cocaine amphetamine-regulated transcript) [28–30]. Pewną rolę w regulacji metabolicznego działania leptyny może prawdopodobnie odgrywać również glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1).

Oprócz działania ośrodkowego, opisano również wiele obwodowych działań leptyny, włączając w to wpływ na sekrecję i działanie insuliny, metabolizm adipocytów i mięśni szkieletowych. Leptyna jest także uważana za metaboliczny sygnał regulujący funkcje rozrodcze, regulację hematopoezy itd.

Sekrecja leptyny jest różna w różnych okresach życia. Poziom leptyny w krwi pępowinowej zależy zarówno od jej produkcji w łożysku, jak i w innych tkankach płodowych [31–37]. Wykazuje on dodatnią korelację z masą ciała i masą tkanki tłuszczowej noworodka, obniża się u dzieci matek palących papierosy i jest obniżony u wcześniaków z niską masą ciała, a zwiększony u noworodków z masą ciała podwyższoną w stosunku do wieku ciążowego (LGA – large for gestational age).



Ryc. 1. Czynniki wpływające na sekrecję i działanie leptyny



Ryc. 2. Ośrodkowe i obwodowe działanie leptyny

Leptyna może regulować wzrastanie [34, 38] oraz stymulować układ krwiotwórczy u noworodków [39, 40]. Leptyna jest także wydzielana do mleka matki i może przechodzić z przewodu pokarmowego noworodka do krwi [41], uważa się, że ten dodatek leptyny matczynej może mieć wpływ na przyjmowanie pożywienia i wzrastanie noworodka [41].

Leptyna odgrywa również rolę w procesie pokwitania, chociaż dokładne mechanizmy tego wpływu nie zostały jeszcze wyjaśnione [42–45]. Eksperymentalne podawanie leptyny u zwierząt doświadczalnych akceleroje procesy dojrzewania [46]. Zwiększenie poziomu leptyny jest skojarzone z rozpoczęciem pokwitania, a normalny poziom leptyny jest konieczny do utrzymania zdolności rozrodczych. Uważa się, że leptyna odgrywa rolę rozrusznika procesu dojrzewania u dzieci [44, 47, 48]. Wahania poziomów leptyny są skojarzone z wahaniami poziomu LH i estradiolu u kobiet. Leptyna jest ważna dla prawidłowego przebiegu ciąży i rozwoju płodu. Wyniki najnowszych badań sugerują, że leptyna może wpływać na steroidogenezę gonadalną, lecz nieznanym jest dokładnie patomechanizm wpływu leptyny na układ rozrodczy, wymaga to dalszych badań.

Dzieci z mutacjami genowymi receptorów leptyny są chorobliwie otyłe, nie dojrzewają i wykazują hipogonadyzm [49, 50].

Jak już wspomniano, deficyt działania leptyny może być wynikiem zaburzeń jej sekrecji, zaburzeń transportu z tkanki tłuszczowej do podwzgórza czy wreszcie nieprawidłowości funkcjonowania receptorów ob-R zlokalizowanych w podwzgórzu [51–55]. U niewielkiej części osób otyłych stwierdza się deficyt leptyny, u większości otyłych stężenie leptyny we krwi jest zwiększone, co sugeruje, że u podłoża otyłości leży raczej niewrażliwość na działanie leptyny niż jej deficyt [6]. Ta oporność na działanie leptyny związana może być z defektem receptorowym lub poreceptoro-

wym. Jedną z przyczyn oporności na działanie leptyny może być zaburzenie transportu leptyny przez barierę krew–mózg.

Występowanie polimorfizmu genu leptyny stwierdza się zwykle w skrajnej otyłości [6, 49, 56]. Pacjenci będący homozygotami takich mutacji wykazują wczesnie ujawniającą się skrajną otyłość, niewystępowanie pokwitania, dysfunkcję osi przysadkowo-tarczycowej.

Wyjaśnienie mechanizmów oporności na działanie leptyny może być pomocne w zrozumieniu patogenezy otyłości oraz być przydatne w ustaleniu efektywnej terapii. Podobnie wyjaśnienie roli leptyny w regulacji metabolicznej i endokrynnej odpowiedzi osób otyłych na leczenie dietetyczne może mieć ważne kliniczne implikacje.

Jak już wspomniano, leptyna może działać za pośrednictwem receptorów zlokalizowanych w OUN, ale także może wywierać działanie bezpośrednie na różne tkanki (ryc. 2). Takie bezpośrednie relacje istnieją np. między leptyną a insuliną.

Obecność receptorów leptyny w komórkach β wskazuje na udział leptyny w kontroli czynności endokrynnej trzustki [57]. Leptyna może hamować, zarówno podstawową, jak i stymulowaną glukozą, sekrecję insuliny.

Jak już wspomniano, leptyna nasila glukoneogenezę wątrobową, hamuje uwalnianie insuliny z komórek β trzustki, a prawdopodobnie może także powodować rozpad receptorów insulinowych.

Wiele wskazuje na to, że leptyna wywiera działanie zarówno na funkcję komórek β , jak i na wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny. Osoby otyłe wykazują często insulinoporność z towarzyszącą hiperinsulinemią, czemu towarzyszy wzrost poziomu leptyny. Obniżenie masy ciała u tych osób powoduje obniżenie zarówno glikemii, jak i insulinemii, a w rezultacie także obniżenie poziomu leptyny. Można więc wnioskować, że leptyna może być ważnym czyn-

nikiem w rozwoju insulinooporności. Leptyna może także odgrywać rolę w prewencji hipersekrekcji insuliny, nie jest jednak ostatecznie wyjaśniony mechanizm tych regulacji.

Przyjmuje się, że insulina zwiększa produkcję leptyny przez tkankę tłuszczową, natomiast leptyna zwrótnie hamuje sekrecję insuliny i ekspresję genu insuliny. Supresyjne działanie leptyny na produkcję insuliny jest regulowane zarówno przez autonomiczny układ nerwowy, jak i bezpośrednio przez działanie na receptory leptyny w komórce β [4].

Prawdopodobnie istnieje pętla zwrotna pomiędzy tkanką tłuszczową a częścią endokrynną trzustki. Leptyna bezpośrednio wpływa na wątrobowy metabolizm glukozy, stymulując resyntezę glukozy w wątrobie i zwiększa wyrzut glukozy z wątroby, jest ona także czynnikiem regulującym prawidłowy rozkład triacylogliceroli.

Na udział leptyny w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów wskazują zmiany jej stężeń u chorych na cukrzycę [58].

Dzięki obecności receptorów leptyna ma wpływ na procesy metaboliczne w wielu narządach, przy czym wpływ ten może być albo przeciwny, albo synergistyczny z działaniem insuliny.

Obecność receptorów leptynowych w jelicie wpływa na absorpcję pożywienia, leptyna wywołuje także szybkie hamowanie absorpcji cukru.

W mięśniach szkieletowych leptyna wykazuje insulinopodobne działanie na transport glukozy i syntezę glikogenu. Wykazuje podobny jak insulina wpływ na oksydację glukozy, stymuluje zarówno aktywność dehydrogenazy pirogronowej, jak i enzymów cyklu kwasu cytrynowego, wpływa na metabolizm lipidów [4, 59].

Mimo bardzo wielu badań ciągle jeszcze brakuje odpowiedzi na wiele pytań dotyczących leptyny, regulacji jej sekrecji i działania. Wydaje się jednak, że jest to hormon o bardzo wielorakim działaniu, odgrywający ważną rolę w wielu procesach biologicznych [1, 4, 5, 28, 58].

Stąd też istnieją przesłanki, że w przyszłości może znaleźć zastosowanie w terapii różnych schorzeń. Wysuwany jest pogląd, że leptyna może znaleźć zastosowanie jako lek przeciwcukrzycowy oraz że mogłaby być użyta jako czynnik wspomagający terapię insulinową u chorych na cukrzycę insulinozależną. Prawdopodobnie będzie ona mogła również znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości.

Wysuwany jest też pogląd, że będzie mogła znaleźć miejsce w terapii dysfunkcji układu rozrodczego skojarzonych z deficytem lub opornością na jej działanie [60].

Piśmiennictwo

1. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737–742.
2. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56(2): S38–S46.
3. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763.
4. Otto Buczkowska E. *Leptyna – hormon biorący udział w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu*. [w:] *Wybrane zagadnienia patogenezy, diagnostyki i terapii cukrzycy*. Otto Buczkowska E (red.). Warszawa: Borgis; 2004.
5. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabet Complications* 2003; 17(2): 108–113.
6. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
7. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV i wsp. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4162–4165.
8. Tritos N, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371–1379.
9. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD, Westerterp KR, Saris WH. Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Metabolism* 1997; 46: 420–424.
10. Larsson H, Ahren B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of change in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4428–4432.
11. Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res* 1996; 28: 704–707.
12. Papaspyrou-Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK. Dexamethasone increases leptin expression in humans *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1635–1637.
13. Cizza G, Lotsikas AJ, Licinio J i wsp. Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing's disease shortly after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2747–2750.
14. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K i wsp. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2542–2547.
15. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A i wsp. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997; 46: 1235–1238.
16. Janik JE, Cutri BD, Considine RV i wsp. Interleukin 1 α increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3084–3086.

17. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I i wsp. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408–3413.
18. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P i wsp. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080–4082.
19. Remesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Alemany M. Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? *FEBS Lett* 1997; 402: 9–11.
20. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB i wsp. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575–579.
21. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML i wsp. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97: 1344–1347.
22. Tartaglia L. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093–6096.
23. Wolf G. Neuropeptides responding to leptin. *Nutr Rev* 1997; 55: 85–88.
24. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus [Letter]. *Nature* 1996; 381: 745.
25. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000; 130: 3127S–3131S.
26. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain [Editorial]. *N Engl J Med* 1996; 334: 324–325.
27. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1023–1028.
28. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4242–4245.
29. Kristensen P, Judge ME, Thim L i wsp. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72–76.
30. Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 8–12.
31. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N i wsp. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029–1033.
32. Matsuda J, Yokota I, Iida M i wsp. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1642–1644.
33. Ng PC, Lam CW, Lee CH i wsp. Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 83(3): F198–F202.
34. Ong KKL, Ahmed ML, Sherriff A i wsp. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3): 1145–1148.
35. Schubring C, Kiess W, Englaro P i wsp. Leptin concentrations in amniotic fluid, venous and arterial cord blood and maternal serum: high leptin synthesis in the fetus and inverse correlation with placental weight [Letter]. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 830–834.
36. Schubring C, Kiess W, Englaro P i wsp. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1480–1483.
37. Sivan E, Lin WM, Homko CJ i wsp. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997; 46: 917–919.
38. Carro E, Senaris R, Considine RV i wsp. Regulation of *in vivo* growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; 138: 2203–2206.
39. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ i wsp. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170–1180.
40. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A i wsp. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; 89: 1507–1512.
41. Casabiell X, Pineiro V, Tome MA i wsp. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4270–4273.
42. Clayton PE, Trueman JA. Leptin and puberty. *Arch Dis Child* 2000; 83: 1–4.
43. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E i wsp. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98(2): 201–203.
44. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 174–183.
45. Vogel G. Leptin: a trigger for puberty? *Science* 1996; 274: 1466–1467.
46. Rogol AD. Leptin and puberty [Editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1089–1090.
47. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M i wsp. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2849–2855.
48. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066–1070.
49. Clement K, Vaisse C, Lahlou N i wsp. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398–401.
50. Strobel A, Issad T, Camoin L i wsp. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213–215.
51. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR i wsp. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159–161.
52. Kiess W, Englaro P, Hanitsch S i wsp. High leptin concentrations in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone. *Horm Metab Res* 1996; 28: 708–710.

53. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M i wsp. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589–593.
54. Ur E, Grossman A, Despres JP. Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Horm Metab Res* 1996; 28: 744–747.
55. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A i wsp. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717–719.
56. Montague CT, Faroozi IS, Whitehead J. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903.
57. Kieffer TJ, Heller RS and Haberner JF. Leptin receptors expressed on pancreatic-cells β . *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 522–527.
58. Otto Buczkowska E, Petrulewicz Salamon I. Leptyna i jej rola w cukrzycy. *Medycyna Metaboliczna* (w druku).
59. Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT Jr i wsp. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997; 46: 1360–1363.
60. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 433–444.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Wpływ diety matki w okresie ciąży oraz diety dziecka na powstawanie nowotworów u dzieci z propozycją działań profilaktycznych

The role of childhood and maternal diet in childhood and adulthood cancerogenesis with proposal of prophylactic action

ALICJA CHYBICKA

Z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka

Streszczenie Sposób żywienia odgrywa bardzo ważną rolę zarówno w patogenezie, zapobieganiu, jak i leczeniu choroby nowotworowej u dzieci. Uzyskany w ostatnich latach znaczący postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów u dzieci wyraża się wzrostem odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych oraz zwiększeniem liczby trwałych wyleczeń średnio do 70%. Jakkolwiek wiadomo, że u podłoża choroby nowotworowej leżą czynniki genetyczne, dużą wagę przywiązuje się także do przednatałnych, jak i postnatałnych czynników środowiskowych. Wśród nich znaczącą rolę odgrywa styl życia, a w nim dieta matki, a także dieta samego dziecka. Z czynników dietetycznych ważne są: temperatura pożywienia, obfitość pokarmów i ich konsystencja, skład diety, wartość kaloryczna i sposób przygotowywania i konserwacji posiłków. Niezbędne jest utrzymywanie aktywności fizycznej dziecka, a także jego prawidłowe żywienie we wszystkich etapach choroby nowotworowej, a także w profilaktyce.

Słowa kluczowe: dieta, nowotwory, dzieci, profilaktyka.

Summary The diet plays important role in cancerogenesis as well as in cancer therapy and prophylaxis. Currently most of cancers in childhood can be cured, mean cure rate is 70%. Although it is known that genetic factors and certain prenatal and postnatal exposures can increase the risk of developing some childhood cancers, many of the causes of childhood cancers remain unknown. It is no doubt that individual lifestyle including diet and nutrition is associated with incidence of cancer. Dietary carcinogens represent a potentially significant environmental factors of increased cancer risk also for children. Many dietary factors can affect cancer risk: types of food, food preparation methods, portion sizes, food variety, and overall caloric balance. In several studies, the frequency of childhood cancer was examined in relation to food habits, dietary patterns, and nutrient intake. There is need to keep all children in good physic activity and appropriate healthy diet during time of therapy as well as in prophylaxis.

Key words: diet, cancer, children, prophylaxis.

Sposób żywienia i ruch odgrywają bardzo ważną rolę zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu choroby nowotworowej u dzieci. Jakkolwiek wiadomo, że u podłoża choroby nowotworowej leżą czynniki genetyczne, dużą wagę przywiązuje się także do przednatałnych, jak i postnatałnych czynników środowiskowych. Wśród nich znaczącą rolę odgrywa styl życia, a w nim dieta matki, a także dieta samego dziecka. Z czynników dietetycznych ważne są: temperatura pożywienia, obfitość pokarmów i ich konsystencja,

skład diety, wartość kaloryczna i sposób przygotowywania i konserwacji posiłków.

Nowotworem może być dotknięte dziecko w każdym wieku, również noworodek i niemowlę. W Polsce odnotowuje się około 1300 nowych zachorowań na nowotwory rocznie. Guzy łagodne stanowią około 50% nowotworów u dzieci, pozostałą część białaczki i chłoniaki. Nowotwory dziecięce są drugą po urazach, zatruciach i wypadkach przyczyną zgonów u dzieci powyżej pierwszego roku życia. Uzyskany w ostatnich la-

tach znaczący postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów u dzieci wyraża się wzrostem odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych oraz zwiększeniem liczby trwałych wyleczeń (większość w około 60%, wyleczalność niektórych sięga 90%). Przewiduje się, iż w pierwszej dekadzie bieżącego stulecia jedna osoba spośród 900 dorosłych między 18 a 44 rokiem życia będzie ozdowieńcem z choroby nowotworowej przebytej w dzieciństwie [1, 4, 7].

Bardzo ważne jest prawidłowe żywienie dziecka we wszystkich etapach choroby. Odżywianie stanowi jedną z podstawowych funkcji organizmu, niezbędnych do życia. Obserwacje kliniczne i badania doświadczalne wykazały, że u dziecka chorego na nowotwór często dochodzi do niedożywienia i wyniszczenia nowotworowego. Za przyczynę takiego stanu rzeczy uznaje się utratę łaknienia (anoreksja), zaburzenia wchłaniania (malabsorpcja), zaburzenia metaboliczne (dysmetabolizm) [2, 3].

Nieprawidłowa dieta jest bowiem uważana za jedną z przyczyn nowotworów złośliwych. Rozwój cywilizacji spowodował, że w środowisku otaczającym dziecko, również w jego pożywieniu, znajdują się liczne środki toksyczne dla organizmu. Układ krwiotwórczy dziecka, ze względu na odrębności anatomiczne, morfologiczne, enzymatyczne i czynnościowe, jest w porównaniu z układem krwiotwórczym dorosłych bardziej wrażliwy na oddziaływanie czynników środowiskowych. Zarówno czynniki fizyczne, chemiczne, jak i biologiczne zawarte w diecie mogą działać na dziecko w każdym okresie życia, także przed urodzeniem, w czasie życia płodowego, a nawet przed zapłodnieniem. Szkodliwości cywilizacyjne mogą także być przyczyną mutacji genetycznych wywołujących pojawienie się nowotworu [8–10].

Wśród czynników dietetycznych mogących mieć działanie onkogenne za istotne uważa się n-nitrozoaminy, powstające w procesie smażenia pokarmów, a także zbyt tłuste lub za gorące pożywienie. W literaturze znajdują się też doniesienia o niekorzystnym działaniu dużych kawałków pokarmu. Bezdyskusyjna jest wyższość karmienia niemowląt piersią nad ich żywieniem mlekiem krowim. Jednak i w pokarmie matki mogą znaleźć się czynniki rakotwórcze [11–13].

Zachowania prozdrowotne stanowią istotny element profilaktyki nowotworów u dzieci. Na zachowania prozdrowotne mają wpływ, z jednej

strony wiedza prozdrowotna i jej wykorzystanie w życiu codziennym, z drugiej zaś – efektywne motywowanie. Należy zadbać, aby wiedza o diecie przekazywana dziecku dostosowana była do jego wieku, potrzeb, postaw i umiejętności. Powinna ona obejmować zasady: 1) prawidłowego żywienia, 2) fizjologicznego racjonalnego trybu życia oraz 3) unikania narażenia na czynniki toksyczne obecne w środowisku. Profilaktyka powinna obejmować unikanie narażenia na czynniki rakotwórcze znajdujące się w pożywieniu.

W miarę możliwości należy także ograniczyć narażenie matek w ciąży i matek karmiących na środki chemiczne, które mogą oddziaływać w środowisku zawodowym (matki w ciąży). Należy ograniczyć ekspozycję dzieci oraz matek będących w ciąży na środki stosowane w gospodarstwie domowym, pestycydy, dym z kadzideł i farby do włosów. Należy ograniczyć podawanie leków, w tym: aromatycznych pochodnych benzenu, substancji chloroorganicznych, pochodnych kwasu fenoksyoctowego, antybiotyków mielosupresyjnych. Dziecko musi być karmione jedzeniem wolnym od skażeń biologicznych, a więc świeżym i jak najbardziej naturalnym, pochodzącym ze sprawdzonych źródeł. Wykazano, że obecność w diecie dużej ilości warzyw i owoców, a także prawidłowa podaż witamin mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania na nowotwór [14, 15].

Podsumowanie

Wydaje się, że każdy może zmniejszyć ryzyko zachorowania na nowotwór oraz śmierci z powodu raka, wystrzegając się czynników ryzyka i kontrolując stan zdrowia, co pozwoli wykryć chorobę w stadium nadającym się do wyleczenia, albo też dzięki połączeniu obu tych sposobów (próbując zapobiec chorobie, ale nie tracąc czujności, aby możliwie najwcześniej rozpocząć leczenie). Trzeba stosować się do następujących rozsądnych rad u siebie i swojego dziecka: jeść dużo warzyw i owoców, a niewiele tłuszczów zwierzęcych i czerwonego mięsa, uprawiać regularne ćwiczenia fizyczne, nie dopuszczać do nadwagi, nie palić tytoniu, nie pić dużych ilości alkoholu, unikać nadmiernego nasłonecznienia, szczególnie w środku dnia, zaniechać ryzykownych kontaktów seksualnych, eliminować czynniki kancerogenne w miejscu zamieszkania dziecka, szkole i w pracy oraz szczepić się.

Piśmiennictwo

1. Jarosińska D. *Środowiskowe zagrożenia w Polsce – wybrane zagadnienia*. Sosnowiec; 2001.
2. Kolbek P. *Biuletyn statystyczny ochrony zdrowia województwa dolnośląskiego 2001*. Wrocław: Europrint; 2002.
3. Coker AL. Active and passive tobacco smoking, high risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Prev Detect* 2002; 26, 2: 121–128.

4. Michener CM i wsp. Genomic and proteomics application of novel technology to early detection and prevention of cancer. *Cancer Prev Detect* 2002; 26, 2: 249–255.
5. Franco EL. Evidence-based policy recommendations on cancer screening and prevention. *Cancer Prev Detect* 2002; 26, 2: 350–361.
6. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 2001.
7. Wiecker TS. Moderate sun exposure and nevi counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood a risk factor study on 1812 kindergartnen children. *Cancer* 2003; 97: 628–638.
8. Vourlekis JS, Szabo E. Predicting success in cancer prevention trials. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 178–179.
9. *Principles and practice oncology*. Ed. by Pizzo i Poplack. Philadelphia; 2002.
10. *Cancer principles and practice of oncology*. Ed. by De Vita. Philadelphia; 2001.
11. *Principles and practice of the biologic therapy of cancer*. Ed. by Rosenberg SA. Philadelphia; 2000.
12. *Clinical oncology*. Philadelphia: Philip Rubin; 2001.
13. Domaradzki J. *Znaczenie aktywności fizycznej dla zdrowia*. [w:] *Środowisko a zdrowie dziecka*. Zbiór prac. 2003; 116.
14. Nikondjock A, Shatenstein, Maisonneuve P, Ghardian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer an overview. *Cancer Prev Detect* 2003; 27: 55–66.
15. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer and nutrition – a dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; Feb. 15, 100, 4.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Wrodzone defekty metaboliczne jako potencjalna przyczyna stanów zagrażających życiu u najmłodszych dzieci

Inborn errors of metabolism as potential life-threatening state in the young infant

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie Wrodzone błędy metaboliczne obejmują różniącą się obrazem klinicznym grupę schorzeń, w których występuje deficyt enzymu lub układu przekaźnikowego. W konsekwencji dochodzi do kumulacji jednego lub kilku metabolitów w płynach ustrojowych, co często staje się przyczyną ich toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Prawie każda z metabolicznych chorób ma wiele form różniących się wiekiem ujawnienia choroby, klinicznym obrazem, częstością występowania i sposobem dziedziczenia. Ostatnie osiągnięcia w diagnostyce i leczeniu znacznie poprawiły prognozy dla wielu niemowląt z wrodzonymi defektami metabolicznymi. Wczesne kliniczne rozpoznanie jest zasadnicze, aby zagwarantować dotkniętym chorobą dzieciom skorzystanie z tych osiągnięć. W opracowaniu przedstawiono praktyczne wskazówki pomocne w rozpoznawaniu wrodzonych błędów metabolicznych u najmłodszych dzieci.

Słowa kluczowe: wrodzone defekty metaboliczne, defekty w cyklu mocznikowym, organiczne kwasice, zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych, pierwotne kwasice mleczanowe, zaburzenia metabolizmu aminokwasów.

Summary The inborn errors of metabolism comprise a group of clinically diverse disorders that usually involve a deficiency of an enzyme or transport system. Consequently, one or more metabolites accumulate in body fluids, often to a concentration that causes serious toxicity of the central nervous system. Nearly every metabolic disease has several forms that vary in age of onset, clinical severity and, often, mode of inheritance. Recent advances in diagnosis and treatment have improved significantly the prognosis for many infants with inborn errors of metabolism. Early clinical diagnosis is essential in ensuring that affected infants will receive the benefits of these advances. A practical clinical approach to the recognition of inborn errors of metabolism in the young infant is presented in this review.

Key words: inborn errors of metabolism, urea cycle defects, organic acidurias, fatty acid oxidation defects, primary lactic acidemias, amino acid disorders.

Ostatnie lata przyniosły bardzo znaczący postęp w diagnostyce wrodzonych błędów metabolicznych (IEMs – inborn errors of metabolism), a także pojawiły się nowe propozycje ich leczenia [1–7].

Okres ujawnienia się choroby metabolicznej zależy od wielu czynników, z tym że bloki metaboliczne w zakresie metabolizmu węglowodanów i białek manifestują się zwykle już w okresie noworodkowym lub we wczesnym niemowlęctwie. Nieco później, zwykle podstępnie rozwija się obraz kliniczny defektów oksydacji kwasów tłuszczowych, spichrzania glikogenu czy chorób

spichrzania lizosomalnego. Nie jest to jednak regułą.

Ogromne znaczenie dla losów dziecka dotkniętego wrodzoną chorobą metaboliczną ma możliwie najwcześniejsze jej rozpoznanie i podjęcie właściwego leczenia. Decyduje to często o szansach przeżycia, a także o zapobieganiu zmianom narządowym, a w każdym razie ograniczeniu ich rozmiarów i ciężkości. Stąd też szczególną uwagę poświęcić należy dzieciom najmłodszym, tzn. noworodkom i najmłodszym niemowlętom, bowiem w tej grupie wiekowej postawienie rozpoznania może być trudne, ale

jest szczególnie ważne, bo jest jeszcze najwięcej do zrobienia.

W opracowaniu omówiono kilka objawów, które towarzyszyć mogą wielu stanom chorobowym u najmłodszych, ale też powinny sugerować konieczność przeprowadzenia różnicowania w kierunku wrodzonych schorzeń metabolicznych. Do objawów takich należą:

- ostra metaboliczna encefalopatia (*acute metabolic encephalopathy*),
- hiperamonemia (*hyperammonemia*),
- metaboliczne kwasice (*metabolic acidosis*),
- hipoglikemia (*hypoglycemia*),
- żółtaczka i dysfunkcja wątroby (*jaundice and liver dysfunction*),
- odór (*abnormal odor*),
- dysmorfizm (*dysmorphic features*).

Defekty genetyczne prowadzić mogą do nieprawidłowości w syntezie lub katabolizmie białek, węglowodanów i tłuszczów. Wśród tych zaburzeń wymienić można następujące grupy:

- zaburzenia metabolizmu białek (np. organiczne kwasice, defekty cyklu mocznikowego, defekty metabolizmu aminokwasów),
- zaburzenia metabolizmu węglowodanów (np. nietolerancje węglowodanów, spichrzania glikogenu, zaburzenie glukoneogenezy i glikogenolizy),
- defekt oksydacji kwasów tłuszczowych,
- zaburzenia mitochondrialne,
- choroby spichrzania lizosomalnego.

U podłoża genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych leżą defekty enzymów, co prowadzi do bloków na szlakach metabolicznych, a wskutek tego dochodzi do gromadzenia się toksycznych sybstratów przed blokiem i/lub deficytem produktów poza blokiem.

Kliniczne manifestacje wrodzonych chorób metabolicznych

Jedną z groźnych klinicznych manifestacji choroby metabolicznej może być:

Ostra metaboliczna encefalopatia (*acute metabolic encephalopathy*)

Szereg wrodzonych defektów metabolicznych może się manifestować ostrą metaboliczną encefalopatią. Należą tu szczególnie kwasice organiczne, defekty cyklu mocznikowego, a także niektóre zaburzenia metabolizmu aminokwasów. Wystąpienie zagrażającej życiu ostrej metabolicznej encefalopatii jest wynikiem działania na ośrodkowy układ nerwowy nagromadzonych toksycznych metabolitów. Ponieważ większość z tych metabolitów przechodzi przez łożysko, w czasie ciąży podlegają one eliminacji przez

organizm matki i noworodek zwykle nie wykazuje objawów choroby w chwili urodzenia.

Przerwa między urodzeniem a wystąpieniem objawów choroby wynosi od kilku godzin do kilku miesięcy. Początkowymi objawami są zwykle senność i brak łaknienia, a więc objawy mało charakterystyczne, takie jakie wystąpić mogą w wielu stanach chorobowych u noworodka czy niemowlęcia; jednym z takich schorzeń jest posocznica. Jeżeli jednak mamy do czynienia z noworodkiem donoszonym, bez wyraźnych czynników ryzyka wystąpienia zakażenia, zawsze wówczas myśleć należy, iż mamy do czynienia z pierwszymi objawami choroby metabolicznej. Nie można jednak zapominać o tym, że dzieci dotknięte blokiem metabolicznym mogą być szczególnie podatne na zakażenie i w tej sytuacji jedna choroba nie wyklucza drugiej, mogą one bowiem współistnieć.

Narastanie objawów ze strony OUN, takich jak: senność prowadząca do śpiączki, hipotonia lub zwiększone napięcie mięśniowe, drgawki, napady udaropodobne itd., nakazują podejrzenie obrzęku mózgu i ewentualnie krwawienia śródczaszkowego. Pojawiające się zaburzenia oddychania mogą być pochodzenia centralnego i być objawem encefalopatii metabolicznej lub też być objawem kwasicy metabolicznej w przebiegu kwasicy organicznej.

Noworodki z defektem cyklu mocznikowego i rozwiniętą śpiączką hiperamonemiczną początkowo prezentują hiperwentylację pochodzenia centralnego, która wtórnie prowadzi do alkalozji oddechowej.

Bardzo znamienym objawem zajęcia OUN są wymioty, należą one do obrazu bardzo wielu chorób metabolicznych, zwłaszcza związanych z nietolerancją białka. Występują częściej u starszych niemowląt niż u noworodków. Uporczywe wymioty w okresie noworodkowym winny jednak zawsze nasuwać podejrzenie wrodzonych błędów metabolicznych, co należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej.

W tabeli 1 zestawiono badania laboratoryjne wskazane do wykonania dla różnicowania przyczyn metabolicznej encefalopatii.

Hiperamonemia (*hyperammonemia*)

Jednym z najważniejszych wskaźników laboratoryjnych wskazujących na możliwość wrodzonej choroby metabolicznej jest hiperamonemia. Współistnieje ona często z ostrą encefalopatią. We wszystkich przypadkach występowania wymiotów, senności czy innych objawów ostrej encefalopatii o niejasnej etiologii wskazane jest wykonanie oznaczenia poziomu amoniaku w surowicy.

Przyczyn występowania hiperamonemii jest wiele, jednak zaburzenia przemiany cyklu mocz-

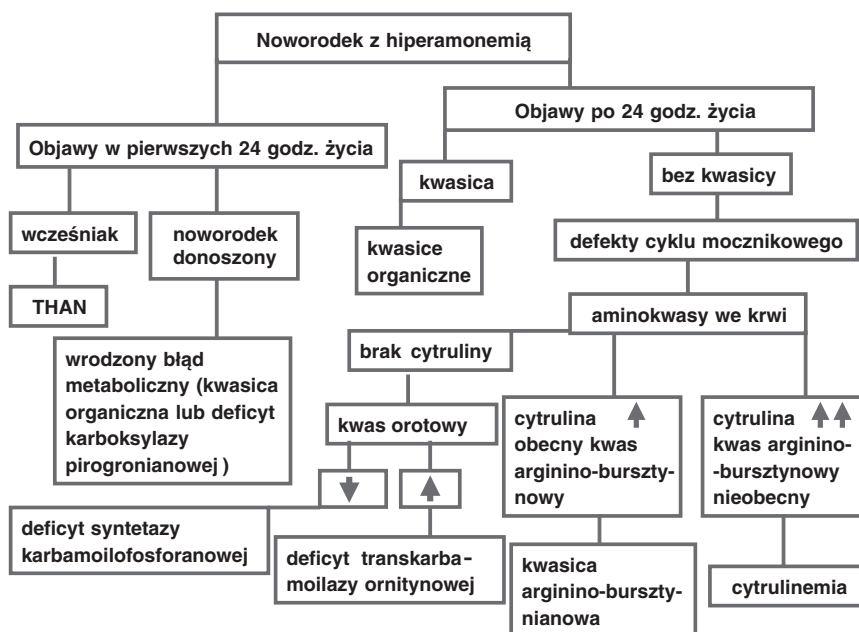
nikowego należą do najpoważniejszych. Cykl mocznikowy przekształca toksyczny amoniak w nietoksyczny mocznik, więc zaburzenia syntezy mocznika powodują zatrucie amoniakiem.

W przemianie cyklu mocznikowego rolę odgrywa pięć enzymów:

- Syntetaza karbamoilofosforanowa – jest to enzym występujący w mitochondriach wątroby, działa w połączeniu z mitochondrialną dehydrogenazą glutaminianową, przenosząc azot z glutaminianu na karbamoilofosforan i w końcu na mocznik (*hiperamoniemia typu I*).
- Transkarbamoilaza ornitynowa z mitochondriów wątroby katalizuje tworzenie cytruliny, powstającej przez przeniesienie reszty karbamoilowej z karbamoilofosforanu na ornitynę (*hiperamoniemia typu II*).
- Syntetaza arginino-bursztynianowa katalizuje połączenie asparaginianu i cytruliny, które łączą się, tworząc arginino-bursztynian (*cytrulinemia*).
- Arginino-bursztynaza, enzym wątroby i nerek, katalizuje rozszczepienie arginino-bursztynianu z utworzeniem argininy i fumaranu (*acyduria arginino-bursztynianowa*).
- Arginaza, występuje w wątrobie, a w mniejszych ilościach także w tkance nerkowej, mózgu, gruczołach sutkowych, tkance jąder i skórze. Katalizuje ona hydrolityczne rozszczepianie grupy guanidynowej argininy. Reakcja ta zamyka cykl mocznikowy i regeneruje ornitynę (*hiperargininemia*).

Defekty enzymatyczne cyklu mocznikowego manifestują się wymiotami, sennością, drgawkami oraz śpiączką i prowadzą do śmierci dziecka, jedynie niedobór arginazy może mieć przebieg łagodniejszy.

Inną przyczyną znamiennej hiperamonemii mogą być organiczne kwacice. Ważną wskazówką diagnostyczną jest czas wystąpienia hiperamonemii. Jeśli wystąpi ona w pierwszych 24 godzinach życia, w różnicowaniu pod uwagę brać należy niektóre postacie kwasic organicznych, tzn. kwasicę glutarową typu II czy deficyt karboksylazy pirogronianowej. Takie wczesne wystąpienie hiperamonemii może też być objawem przejściowej hiperamonemii noworodków (THAN – *transient hyperammonemia of the newborn*), która nie jest uwarunkowana genetycznie. Poziom amoniaku u noworodków z tym zaburzeniem często przekracza 1000 $\mu\text{mol/l}$. Stwierdzenie hiperamonemii jest wskazaniem do natychmiastowego wdrożenia leczenia, mającego na celu najszybsze obniżenie stężenia amoniaku we krwi, bowiem stopień defektów neurologicznych wykazuje zależność od czasu trwania hiperamonemicznej śpiączki noworodkowej. Rycina 1 przedstawia algorytm różnicowania stanów chorobowych przebiegających z hiperamonemią u noworodków. Noworodki z takim zespołem są zwykle dużymi wcześniakami (36 tydzień ciąży), demonstrować wyraźne objawy płucne i zwykle od chwili urodzenia mają bardzo wysoką hiperamonemię, jednak zaburzenia takie mogą wystąpić także u noworodków donoszonych, chociaż zwykle nie towarzyszą im zaburzenia ze strony układu oddechowego. Noworodki z zespołem THAN, jeśli przeżyją, nie mają nawrotów hiperamonemii ani nie wykazują uszkodzenia OUN. Wystąpienie ciężkiej hiperamonemii w nieco późniejszym terminie, tzn. po 24 godzinach od urodzenia, sygnalizuje zwykle defekt cyklu mocznikowego. W różnicowaniu rodzaju defektu pomocna jest analiza aminokwasów w surowicy, stwierdza się



Ryc. 1. Rozpoznawanie wrodzonych chorób metabolicznych przebiegających z towarzyszącą hiperamonemią

zwykle wzrost glutaminy. Stężenia innych aminokwasów (cytruliny, arginino-bursztynianu, argininy) zależą od rodzaju defektu enzymatycznego. Pomiar kwasu orotowego może być pomocny w różnicowaniu między deficytem syntetazy karbamoilofosforanowej, kiedy jest obniżony, a deficytem transferazy ornitynokarbamylowej, w którym to defekcie poziom kwasu orotowego jest zwiększony.

W różnicowaniu defektu pomocny może być też czasem wywiad rodzinny. Epizod wczesnego zgonu dziecka płci męskiej, u którego stwierdzono hiperamonemię, sugeruje deficyt transferazy ornitynokarbamylowej. Mniej wyrażone zwiększenie stężenia amoniaku w surowicy niż stwierdzane zwykle w THAN oraz wrodzonych defektach metabolicznych spotyka się w różnych innych schorzeniach przebiegających z dysfunkcją wątroby (posocznica, uogólnione zakażenie wirusem opryszczki, niedotlenienie wewnątrzmaciczne). Hiperamonemia jest wówczas miernie podwyższona i nie przekracza poziomu 500 $\mu\text{mol/l}$, jest zwykle bezobjawowa i nie powoduje długotrwałych neurologicznych następstw.

Leczenie w stanie ostrym polega na maksymalnie szybkim obniżeniu stężenia amoniaku we krwi przez minimalizację produkcji amoniaku oraz usuwanie amoniaku już obecnego w krążeniu. Parenteralne podawanie płynów prowadzi do zwiększenia filtracji nerkowej i wydalania amoniaku przez nerki. Infuzja glukozy zwiększa anabolizm tkanek przez stymulację sekrecji insuliny, co proteguje syntezę białek i minimalizuje ich katabolizm. Dializa i transfuzja wymienna są używane do usuwania amoniaku. Stosuje się również wiele preparatów dla detoksykacji (m.in. benzoesan, arginina, laktuloza).

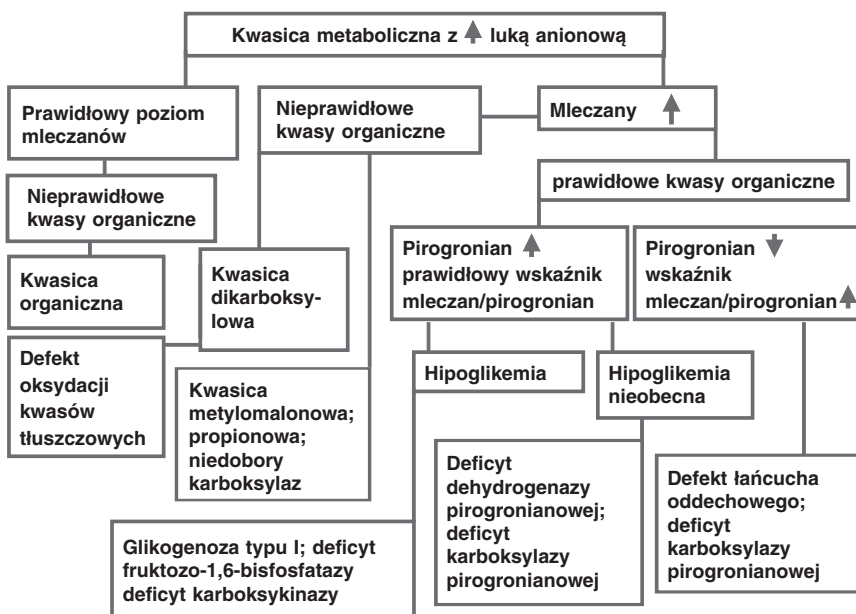
Żywnienie pozajelitowe powinno zapewnić pokrycie podstawowej przemiany materii, stosuje się roztwory glukozy, a w razie potrzeby również lipidy, w żywieniu doustnym stosuje się preparaty bezbiałkowe.

Metaboliczne kwasice (*metabolic acidosis*)

Obok stężenia amoniaku, drugim ważnym wskaźnikiem laboratoryjnym w diagnostyce wrodzonych błędów metabolicznych jest kwasica metaboliczna, przebiegająca ze wzrostem luki anionowej (anion gap). Pacjenci z wrodzonymi kwasicami metabolicznymi akumulują estry acylo-CoA oraz kwasy organiczne w mitochondriach. To powoduje unieczynnianie szeregu mitochondrialnych enzymów, co w efekcie prowadzi do biochemicznych nieprawidłowości.

Obraz kliniczny we wrodzonej kwasicy metabolicznej w dużej mierze przypomina obraz spotykany w zaburzeniach metabolicznych w cyklu mocznikowym, między innymi dlatego, że w pierwotnej kwasicy metabolicznej występować może również hiperamonemia. Występują jednak różnice wskazujące, że pierwotnym zaburzeniem jest kwasica metaboliczna.

Algorytm (ryc. 2) przedstawia schemat dla wykrywania noworodków z tymi wskaźnikami, z kwasicą metaboliczną i zwiększoną luką anionową. Wzrost luki anionowej jest obserwowany w wielu wrodzonych błędach metabolicznych i w wielu innych stanach, w których dochodzi do wystąpienia metabolicznej kwasicy u noworodków. W przeciwieństwie do tych przyczyn, występowanie metabolicznych kwasic z normalną luką anionową jest zasadniczo ograniczona do dwóch stanów – biegunki i nerkowej kwasicy kanalikowej.



Ryc. 2. Wrodzone choroby metaboliczne z towarzyszącą kwasicą ze zwiększoną luką anionową

Tabela 1. Główne choroby metaboliczne manifestujące się ostrą encefalopatią

| Choroba | Wskaźniki laboratoryjne |
|-------------------------------|--|
| Kwasice organiczne | metaboliczna kwasica ze zwiększoną luką anionową; wzrost związków ketonowych we krwi i w moczu; wzrost stężenia amoniaku i mleczanów w surowicy; nieprawidłowe kwasy organiczne w moczu |
| Defekty cyklu mocznikowego | niestała alkaloza oddechowa; niewystępowanie kwasicy metabolicznej; znacznie podwyższone stężenie amoniaku w surowicy; wzrost kwasu orotowego w hiperamonemii typu II; nieprawidłowe aminokwasy we krwi |
| Choroba syropu klonowego | metaboliczna kwasica ze wzrostem luki anionowej; wzrost związków ketonowych we krwi i w moczu; nieprawidłowe aminokwasy we krwi |
| Nieketotyczna hiperglicynemia | nie występują nieprawidłowości równowagi kwasowo-zasadowej ani nieprawidłowe stężenie elektrolitów; prawidłowe jest stężenie amoniaku; nieprawidłowe aminokwasy we krwi |
| Deficyt kofaktora molibdenu | nie występują nieprawidłowości równowagi kwasowo-zasadowej ani nieprawidłowe stężenie elektrolitów; prawidłowe jest stężenie amoniaku; prawidłowe aminokwasy i kwasy organiczne w surowicy; niskie stężenie kwasu moczowego w surowicy; wzrost siarczanu w moczu |

Wśród wrodzonych błędów skojarzonych z metabolicznymi kwasicami u niemowląt największą grupę stanowią wrodzone organiczne kwasice. Do szczególnie burzliwie przebiegających należą:

- Kwasica izowalerianowa (acydemia izowalerianowa), która jest wynikiem zaburzenia utleniania izowalerylo-CoA, dochodzi do nagromadzenia się we krwi izowalerianianu.
- Kwasica wywołana kwasem propionowym, spowodowana niedoborem lub defektem działania karboksylazy propionylo-CoA lub enzymu aktywującego biotynę (koenzym karboksylazy propionylo-CoA). Ma ona zwykle bardzo burzliwy przebieg, już w pierwszych dniach życia, w obrazie dominuje gwałtownie narastająca kwasica, ketoza, trombocytopenia, neutropenia [8].
- Kwasica metylmalonowa może być wynikiem deficytu mutazy metylmalonylo-CoA, manifestuje się niewydolnością w przemianie witaminy B₁₂ do jej koenzymu.

U niemowląt z kwasicami organicznymi często spotyka się znacznego stopnia hiperamonemię, podobnie jak w defektach cyklu mocznikowego. Defekt w metabolizmie pirogronianu czy łańcucha oddechowego może prowadzić u niemowląt do pierwotnej kwasicy mleczanowej, manifestującej się jako ciężka kwasica metaboliczna. Wrodzone kwasice mleczanowe mogą być spowodowane między innymi:

- Defektem kompleksu enzymatycznego dehydrogenazy pirogronianowej, zahamowanie utleniania pirogronianu prowadzi do kwasicy mleczanowej.
- Defektem kompleksu dehydrogenazy α -ketoglutaranowej, która katalizuje dekarboksylację oksydacyjną α -ketoglutaranu, zahamowanie tej reakcji powoduje nagromadzenie α -ketoglutaranu.

- Niedobór fumarazy (hydrataza fumaranowa) katalizującej syntezę jabłczanu przez przyłączenie do fumaranu cząsteczki wody.
- Deficyt na szlaku glukoneogenezy może być spowodowany między innymi niedoborem karboksylazy pirogronianowej odpowiedzialnej za karboksylację pirogronianu do szczawiooctanu.

Noworodki demonstrujące w pierwszych godzinach życia kwasicę mleczanową mają hipotonię, śpiączkę, zaburzenia oddychania, rokowanie w pierwotnych kwasicach mleczanowych jest zasadniczo niekorzystne.

Znaczenie różnicujące schorzenia przebiegające z kwasicą mleczanową może mieć pomiar pirogronianów w surowicy i ocena stosunku mleczanów do pirogronianów. Prawidłowy wskaźnik mleczan/pirogronian sugeruje deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDH) lub defekt w glukoneogenezie, wzrost tego wskaźnika sugeruje deficyt karboksylazy pirogronianowej (PC), bowiem zahamowanie utleniania pirogronianu prowadzi do kwasicy mleczanowej. Wzrost taki występuje również w niedoczynności łańcucha oddechowego, gdzie niedobory lub brak większości oksydoreduktaz łańcucha oddechowego są przyczyną śmiertelnej miopatii mitochondrialnej niemowląt i dysfunkcji nerek.

Miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar wchodzą w skład dziedzicznego zespołu (MELAS), wynikającego z niedoboru oksydoreduktazy NADH (zredukowany dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy). Przyczyną hiperamonemii i kwasicy metabolicznej może być też defekt w oksydacji kwasów tłuszczowych, np. deficyt swoistej dla substratów o średniej długości łańcucha dehydrogenazy acylo-CoA lub pierwotny deficyt karnityny.

Nieobecność kwasicy metabolicznej czy hiperamonemii nie wyklucza oczywiście obecności ciężkich, zagrażających życiu postaci bloków metabolicznych, stąd też u wszystkich noworodków i niemowląt znajdujących się w ciężkim stanie bez wyraźnej przyczyny w rozważaniach diagnostycznych pod uwagę brać trzeba bloki metaboliczne. Do takich chorób należy np. nieketotyczna hiperglicynemia ujawniająca się w okresie noworodkowym postępującym uszkodzeniem mózgu bez obecności kwasicy metabolicznej czy hiperamonemii. Także pacjenci z galaktozemią, przy szybkim narastaniu poziomu galaktozo-1-fosforanu, mogą demonstrować objawy toksycznego uszkodzenia OUN. Większość wrodzonych chorób metabolicznych skojarzona jest z występowaniem ostrej encefalopatii, dlatego też diagnostyka laboratoryjna powinna być przeprowadzona u wszystkich niemowląt z klinicznymi objawami sugerującymi wrodzony metaboliczny defekt, nawet jeśli metaboliczna kwasica i hiperamonemia nie są obecne.

Tabela 2. Wstępne badania laboratoryjne, które należy wykonać u dzieci z podejrzeniem wrodzonej choroby metabolicznej

| |
|----------------------------------|
| pełne badanie morfologiczne krwi |
| analiza moczu |
| gazometria |
| stężenie elektrolitów w surowicy |
| stężenie glukozy we krwi |
| stężenie amoniaku we krwi |
| substancje redukujące w moczu |
| związki ketonowe w moczu |
| aminokwasy we krwi i w moczu |
| kwasy organiczne w moczu |
| mleczany w surowicy |

W tabeli 2 zestawiono badania, które należy wykonać we wstępnej fazie przy podejrzeniu istnienia wrodzonego bloku metabolicznego.

Zagrożenia dla zdrowia, a także życia noworodków i niemowląt niosą z sobą wczesnie ujawniające się bloki metaboliczne, nakazuje to wielką czujność i natychmiastowe wdrożenie terapii w chwili podjęcia podejrzenia takiego bloku u dzieci znajdujących się w stanie ciężkim. Jak już wcześniej wspomniano, do stanów demonstrujących się ostrą metaboliczną encefalopatią należą bloki w cyklu moczniowym oraz kwasice organiczne.

Wstępna diagnoza powinna być ustalona w ciągu 48–72 godzin, kiedy znamy już wynik analizy aminokwasów i kwasów organicznych. Wdrożenie intensywnego leczenia ma na celu:

- Usunięcie akumulowanych metabolitów pośrednich, takich jak kwasy organiczne czy

amoniak. Przy pierwszym podejrzeniu zaburzenia skojarzonego z nietolerancją białek należy niezwłocznie przerwać podawanie białka. U niemowląt będących w stanie krytycznym z wysoką hiperamonemią należy wykonać hemodializę. U dzieci, które mają śpiączkę lub wymagają sztucznej wentylacji bądź też demonstrować ewidentne objawy obrzęku mózgu, dializa powinna być wykonana niezwłocznie, z równoczesnym stosowaniem terapii podtrzymującej.

- Po usunięciu nagromadzonych toksycznych metabolitów drugim celem terapii u niemowląt z wrodzonymi błędami metabolicznymi powinna być prewencja katabolizmu, zabezpieczenie procesów anabolicznych. W tym celu należy podać glukozę we wlewie dożylnym, w ilości zabezpieczającej potrzeby energetyczne organizmu. Decyzja o podaniu lipidów zależy od rodzaju defektu, mogą być podawane np. niemowlętom z defektami cyklu moczniowego. Początkowo zwykle wstrzymana jest podaż białka, jednak po 2–3 dniach, z chwilą poprawy stanu ogólnego, można rozpocząć podawanie niektórych aminokwasów.

Hipoglikemia (*hypoglycemia*)

Hipoglikemia i towarzyszące jej objawy najczęściej występują w zaburzeniach metabolizmu węglowodanów czy oksydacji kwasów tłuszczowych, chociaż mogą być także spotykane sporadycznie u niemowląt z nietolerancją białka [9, 10]. Wśród najlepiej poznanych wrodzonych błędów metabolicznych skojarzonych z hipoglikemią są choroby spichrzania glikogenu w wątrobie (GSD – *glycogen storage diseases*). Jest to grupa zaburzeń dziedzicznych charakteryzujących się odkładaniem nieprawidłowego rodzaju lub nieprawidłowych ilości glikogenu w tkankach. Najczęstsza postać wątrobowo-nerkowa, tzn. typ I glikogenozy (choroba Gierkego), spowodowana jest niedoborem enzymu glukozy-6-fosfatazy, w postaci tej przetradowane glikogenem są komórki wątroby oraz komórki kanalików krętych nerki, magazyny te jednak są niedostępne. Hipoglikemia w tych schorzeniach jest zależna od niezdolności do uwalniania glukozy z glikogenu, co manifestuje się szczególnie w okresach głodzenia. Hipoglikemia, hepatomegalia i kwasica mleczanowa są dominujące w obrazie tych schorzeń, chociaż hipoglikemia nie należy do obrazu GSD typu II (choroba Pompego), w tym schorzeniu dochodzi do nagromadzenia glikogenu w lizosomach na skutek niedoboru lizosomalnej α -1 \rightarrow 4- i 1 \rightarrow 6-glukozydazy (kwaśna maltaza), której funkcją jest degradowanie gromadzącego się w lizosomach glikogenu. W obrazie klinicznym u dzieci najmłodszych dominuje hipotonia

mięśniowa, duszność i sinica, kardiomegalia, hepatomegalia, znaczne powiększenie języka, objawy neurologiczne. Objawy wystąpić mogą już w okresie noworodkowym. U najmłodszych dzieci zgon następuje zwykle na skutek niewydolności krążenia.

Hipoglikemia jest też częstym zjawiskiem w blokach oksydacji kwasów tłuszczowych. Niemowlęta dotknięte tymi defektami mają zaburzoną zdolność do magazynowania tłuszczów dla spalania ich podczas okresów głodzenia i związane z tym szybkie wyczerpywanie zmagazynowanego glikogenu. Wadliwe utlenianie kwasów tłuszczowych jest przyczyną chorób metabolicznych.

Najczęstszym defektem oksydacji jest deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD) [11, 12]. Produkcja acylo-CoA jest obniżona i zaburzona jest produkcja ketonów, produkowane są jedynie niewielkie ich ilości, w związku z tym występująca w tych stanach hipoglikemia określana jest jako hipoketotyczna.

Hipoglikemia może występować jako objaw izolowany lub też może towarzyszyć wielu innym biochemicznym zaburzeniom, takim jak: hiperamonemia, metaboliczna kwasica i wzrost transaminaz, podobnym, jakie mają miejsce w zespole Reye'a. Stąd też niemowlęta prezentujące objawy sugerujące zespół Reye'a powinny być badane w kierunku obecności defektu oksydacji kwasów tłuszczowych. Niemożność wykorzystania tłuszczów jako źródła energii stanowi ryzyko wystąpienia zagrażających życiu epizodów, takich jak: hipoglikemia hipoketotyczna, zespół Reye'a, aż do zespołu nagłego zgonu [13]. W wywiadach rodzinnych niemowląt z rozpoznaniem deficytu acylo-CoA są doniesienia o występowaniu u ich rodzeństwa zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej (SIDS).

Innym zaburzeniem oksydacji kwasów tłuszczowych jest deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów, który jest skojarzony z podobnymi klinicznymi objawami, chociaż tu w obrazie dominuje kardiomiopatia. U niemowląt z tym, ale także z innymi defektami oksydacji kwasów tłuszczowych, często występuje arytmia i dojść może do nagłego zatrzymania pracy serca (*cardiac arrest*).

Akumulacja acylo-CoA u pacjentów z defektem oksydacji kwasów tłuszczowych prowadzi do wtórnego deficytu karnityny, co jest prawdopodobnie rezultatem nadmiernego wydzielania acylokarnityny w moczu. Utlenianie kwasów tłuszczowych zachodzi w mitochondriach, w każdym jego etapie uczestniczy acylo-CoA. Kwasy tłuszczowe o długim łańcuchu przenikają przez wewnętrzną błonę mitochondrialną jedynie w połączeniu z karnityną, ulegają przekształceniu w acylokarnitynę i dopiero wówczas stają się

dostępne dla enzymów szlaku β -oksydacji. Analiza kwasów organicznych w moczu, pomiar karnityny i analiza profilu acylokarnityny w surowicy są bardzo pomocnymi laboratoryjnymi wskaźnikami w początkowym skryningu dla wykrycia defektów oksydacji kwasów tłuszczowych, dalsza diagnostyka wymaga przeprowadzenia szczegółowych badań.

Hipoglikemia hipoketotyczna może być spowodowana zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych na skutek niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA lub zaburzeniem przemiany karnityny w wyniku niedoboru wątrobowej palmitoilotransferazy karnitynowej. Obraz kliniczny podobny jest do obrazu zespołu Reye'a. Zespół ma przebieg zwykle gwałtowny i kończy się śmiercią, chociaż przebieg może być także intermitujący. Zwykle występuje śpiączka, jeśli nie doszło do nagłego zgonu w najwcześniejszym okresie, pojawia się hepatomegalia i miopatia.

W stanie ostrym, dla zahamowania lipolizy, stosuje się wlew glukozy, przy podejrzeniu wzrostu ciśnienia śródczaszkowego konieczne jest włączenie mannitolu. U chorych w stanie śpiączki i ze znacznego stopnia dysfunkcją wątroby korzystna okazać się może transfuzja wymienna.

Żółtaczka i dysfunkcja wątroby (*jaundice and liver dysfunction*)

Żółtaczka czy inne ewidentne objawy dysfunkcji wątroby mogą być obecne u niemowląt w szeregu wrodzonych defektach metabolicznych [14]. W tabeli 3 zestawiono użyteczne laboratoryjne wskazówki przydatne do diagnozowania.

Najlepiej poznaną metaboliczną chorobą przebiegającą z żółtaczką jest galaktozemia, w której występuje deficyt enzymu urydyliotransferazy galaktozo-1-fosforanowej, w rezultacie czego dochodzi do akumulacji galaktozo-1-fosforanu i innych metabolitów, takich jak galaktitol, co daje toksyczne działanie na wątrobę i inne narządy.

Żółtaczka i dysfunkcja wątroby w tym schorzeniu są progresywne i zwykle w pierwszym lub drugim tygodniu życia, często już po pierwszym karmieniu, występują wymioty, biegunka, upośledzenie przyrostu masy ciała, pojawia się żółtaczka, skaza krwotoczna, uogólnione obrzęki i ewentualnie formowanie się zaćmy, może występować hipoglikemia. W wyniku ostrego toksycznego działania galaktozy na mózg w obrazie mogą czasem dominować objawy ze strony OUN. We krwi stwierdza się podwyższone stężenie galaktozy, obniżony poziom glukozy, w moczu: galaktozuria, białkomocz, aminoaciduria. Przy podejrzeniu galaktozemii należy wykonać badanie moczu testem redukcyjnym (np. reakcją Benedicta) oraz metodą oksydazy glukozy, po-

Tabela 3. Wrodzone choroby metaboliczne skojarzone z uszkodzeniem wątroby u noworodków i wskazane badania laboratoryjne

| Choroba | Wskaźniki laboratoryjne |
|----------------------------------|---|
| Galaktozemia | substancje redukujące w moczu; urydylotransferaza galaktozo-1-fosforanowa |
| Tyrozinoza | stężenia aminokwasów we krwi |
| Deficyt α_1 -antytrypsyny | α_1 -antytrypsyna w surowicy; inhibitor proteazy |
| Hemochromatoza noworodkowa | ferrytyna w surowicy; biopsja wątroby |
| Zespół Zellwegera | kwasy tłuszczowe o bardzo długim łańcuchu we krwi |
| Choroba Niemann–Picka | biopsja skóry dla hodowli fibroblastów; badanie typu C estryfikacji i akumulacji cholesterolu |
| Glikogenoza typu IV | biopsja wątroby i biopsja skóry z oceną enzymu rozgałęziającego w hodowli fibroblastów |

zwala to na wstępną eliminację glukozurii i stwierdzenie, że obecna w moczu substancja jest inną niż glukoza substancją redukującą. W zestawieniu z objawami klinicznymi bardzo prawdopodobne staje się, że jest to galaktoza. Jeśli jednak dziecko z galaktozemią otrzymuje płynny dożylnie i nie otrzymuje w diecie galaktozy, może ona być w moczu nieobecna. Ostateczna diagnostyka opiera się na oznaczaniu aktywności enzymu w krwinkach czerwonych. Przy podejrzeniu galaktozemii należy natychmiast wyłączyć z diety pokarmy zawierające galaktozę i laktozę, w żywieniu zastosować mieszanki sojowe. Nielezione niemowlęta z galaktozemią, jeśli przeżyją okres noworodkowy, mają przetrwałą chorobę wątroby, zaćmę i ciężkie upośledzenie umysłowe. Wiele dotkniętych chorobą niemowląt umiera z powodu sepsy *Escherichia coli* w okresie noworodkowym, pamiętać trzeba, że wczesne wystąpienie zakażenia może zmieniać obraz choroby metabolicznej. Prowadzenie bardzo rygorystycznego leczenia dietetycznego bardzo poprawia rokowanie nie tylko co do życia, ale także prawidłowego rozwoju dziecka.

Innym schorzeniem, które może być skojarzone z noworodkową żółtaczką jest deficyt α_1 -antyproteinyazy (α_1 -antytrypsyny). Jest to glikoproteina syntetyzowana w wątrobie, pełni ona funkcje najważniejszego inhibitora proteaz (Pi) w osoczu. Obraz kliniczny niedoborów jest wynikiem braku równowagi układu proteazy–antyproteazy (rozedma płuc, zapalenie tkanki podskórnej, cholelityza, marskość wątroby). Określenie α_1 -antyproteinyazy w surowicy powinno być częścią wstępnego wyłaniania dzieci prezentujących ten defekt, w bioptatach wątroby obecne są kuliste wtręty w obrębie cytoplazmy barwiące się PAS-dodatnio.

Wrodzona tyrozinemia także powinna być rozważana u dzieci prezentujących schorzenie wątroby w okresie noworodkowym czy wczesnym niemowlęctwie, jest to zaburzenie metabolizmu aminokwasów. W tyrozinemii typu I (tyrozinoza) dochodzi do nagromadzenia metabolitów,

co niekorzystnie wpływa na aktywność niektórych enzymów i na systemy transportu, wada metaboliczna tkwi przypuszczalnie w hydrolazie fumaryloacetoctanowej oraz w hydrolazie maleiloacetoctanowej. W ostrej tyrozinozie u niemowląt występuje biegunka, wymioty, charakterystyczny zapach oraz brak prawidłowego rozwoju, w nielezionej chorobie zgon następuje z powodu niewydolności wątroby. W diagnostyce pomocne jest stwierdzenie zwiększonego stężenia tyrozyny we krwi, jak również dodatkowych aminokwasów, szczególnie metioniny, wskaźniki te jednak nie są specyficzne i występować mogą w innych schorzeniach wątroby. Podstawą rozpoznania jest obecność w surowicy i moczu bursztynyloacetoctanu i bursztynyloacetonu, w hodowli fibroblastów skóry stwierdza się obniżoną aktywność hydrolazy fumaryloacetoctanu. W terapii stosowana jest dieta z małą zawartością tyrozyny i fenyloalaniny i ewentualnie metioniny.

Inną postacią tyrozinemii jest tyrozinemia noworodkowa, będąca wynikiem niedoboru hydroksylazy p-hydroksyfenylopirogrotonianowej, przebiega z podwyższeniem stężenia tyrozyny i fenyloalaniny we krwi, a w moczu – tyrozyny, p-hydroksyfenylooctanu, N-acetylotyrozyny i tyraminy. Tyrozinemia noworodka zwykle ustępuje samoistnie w pierwszym miesiącu życia.

Noworodkowa hemochromatoza jest częstą przyczyną wrodzonej marskości wątroby, jej piórunujący przebieg odróżnia ją od innych metabolicznych schorzeń skojarzonych z noworodkowymi schorzeniami wątroby. Dochodzi do charakterystycznych zmian w tkankach, głównie w wątrobie, spowodowanych gromadzeniem się żelaza. Stężenie ferrytyny i żelaza w surowicy jest podwyższone, podczas gdy całkowita transferyna jest obniżona, wskaźniki te jednak nie są diagnostyczne, ostateczne rozpoznanie może być postawione na podstawie morfologicznego obrazu wątroby (biopsja lub autopsja). Większość niemowląt dotkniętych tą chorobą umiera w pierwszych tygodniach życia.

Żółtaczkę cholestatyczną stwierdza się także w innych chorobach metabolicznych, np. w chorobie Niemann–Picka czy w typie IV GSD. Istotą choroby Niemann–Picka, należącej do dużej grupy zaburzeń lizosomalnych, jest niedobór lub brak sfingomielinazy, niemowlęta z tym schorzeniem umierają zwykle wcześnie. Niemowlęta z glikogenozą typu IV (choroba Andersena) akumulują nieprawidłowe formy glikogenu w wątrobie jako wynik deficytu enzymu rozgałęziającego glikogen (*glycogen branching enzyme*). To prowadzi do postępującej marskości i uogólnionej dysfunkcji wątroby, zgon następuje zwykle na skutek niedomogi serca lub wątroby w pierwszym roku życia. W tej postaci hipoglikemia nie jest objawem dominującym, jak to występuje w innych formach GSD.

Zespół Zellwegera (zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy), inny powód noworodkowej żółtaczki i dysfunkcji wątroby, jest zwykle rozpoznawany klinicznie, ponieważ towarzyszy mu hipotonia i obraz dysmorfii. Podłożem choroby są zaburzenia biogenezy peroksysomów. Zgon w tym zespole następuje w 6–12 m.ż.

Przeciwnie do chorób, w których dochodzi do wzrostu bilirubiny bezpośredniej, przetrwały wzrost bilirubiny pośredniej sugeruje diagnozę zespołu Crigler–Najjara. Typ I tego zespołu jest następstwem wady metabolicznej w sprzęganiu bilirubiny. Hiperbilirubinemia w tym schorzeniu jest relatywna do częściowego lub całkowitego deficytu aktywności UPD-glukuronozylotransferazy, enzymu wątrobowego odpowiedzialnego za normalne wiązanie bilirubiny do diglukuronidu bilirubiny. U pacjentów z tym schorzeniem stosowanie standardowej fototerapii i transfuzji wymiennej może zapobiegać rozwojowi kernicterus w okresie noworodkowym, choroba zwykle kończy się zgonem w pierwszym roku życia.

Wskazówki sugerujące choroby spichrzeniowe

Wiele dobrze poznanych chorób spichrzeniowych lipidów nie prezentuje typowego obrazu we wczesnym niemowlęctwie. Wśród tych, w których objawy wystąpić mogą w pierwszych miesiącach życia, są: gangliozydoza typu I, choroba Gauchera, choroba Niemann–Picka i choroba Wolmana. Gangliozydoza typu I (postać niemowlęca, choroba pseudo-Hurlera) pojawia się w pierwszych tygodniach życia, charakteryzuje się hipotonią mięśniową, postępującym otypleniem, zmianami kostnymi. Choroba Gauchera, postać ostra (niemowlęca), ujawnia się w pierwszych miesiącach życia, przebiega ze znacznym powiększeniem wątroby, hipertonią mięśniową, napadami drgawek, porażeniem spastycznym,

skrajnym wyniszczeniem. Chorobę Niemann–Picka (sfingomielinozę) cechuje odkładanie się w różnych narządach sfingomieliny i cholesterolu, jak już wcześniej wspomniano, cechuje ją niedobór sfingomielinazy.

Do chorób spichrzeniowych należą także mukopolisacharydozy, najbardziej typowe postaci, tzn. zespół Pfaundlera–Hurlera i zespół Huntera (typ II mukopolisacharydozy). Zwykle manifestują się u małych dzieci lub starszych niemowląt, chociaż mogą ujawnić się również w okresie noworodkowym. Noworodki z typowym obrazem tych zespołów mają pogrubiałe rysy twarzy, hepatosplenomegalie, nieprawidłowości szkieletu i przepukliny, prezentują podobny obraz, jak w gangliozydozie czy chorobie wtędotów komórkowych (I-cell disease), która to choroba polega na niemożności umiejscowienia enzymów lizosomalnych w lizosomach. Zespół niedoboru β -glukuronidazy klasyfikowany jako mukopolisacharydoza VII (MPS VII) ujawnia się zwykle w okresie niemowlęcym, chociaż pewne cechy kliniczne widoczne mogą być już w okresie noworodkowym, rokowanie co do życia jest względnie dobre. Niemowlęca forma sjalidozy (mukolipidoza I) ujawnia się już w chwili urodzenia. Kliniczne manifestacje szeregu z tych defektów mogą być tak poważne, że wewnątrzmacicznie rozwija się *fetal hydrops*. Przy podejrzeniu któregoś z tych zespołów konieczne jest wykonanie testu skryningowego w moczu na obecność mukopolisacharydów i oligosacharydów, to może być pomocne w diagnostyce, jednak negatywny wynik nie wyklucza możliwości choroby spichrzeniowej. Dodatkowo fałszywie pozytywny mukopolisacharydowy test jest często obserwowany u noworodków. Ostateczna diagnoza większości lizosomalnych spichrzeniowych chorób wymaga wykonania badania leukocytów czy hodowli fibroblastów skóry.

Odór (*abnormal odor*)

Nieprawidłowy zapach ciała czy moczu jest ważnym wskaźnikiem pomocnym do diagnozowania wielu wrodzonych błędów metabolicznych. U ciężko chorych niemowląt z nieprawidłowym odorem rozważyć należy możliwość:

- Kwasy izowalerianowej (acydemia izowalerianowa), która jest wynikiem zaburzenia utleniania izowalerylo-CoA, dochodzi tu do nagromadzenia się we krwi izowalerianianu, który jest produktem deacylacji izowalerylo-CoA. Izowalerianian wydalany jest z moczem oraz potem, dając specyficzny nieprzyjemny zapach.
- Kwasy glutarowej typu II (acydemia glutarowa typu II) na skutek upośledzenia aktywności dehydrogenaz, głównie dehydrogenazy gluta-

rylo-CoA, co prowadzi do znacznej kwasicy metabolicznej. Ujawnia się bezpośrednio po urodzeniu, manifestuje się ciężkimi zaburzeniami oddychania, drgawkami, obniżeniem napięcia mięśniowego, powiększeniem wątroby, objawami ciężkiej kwasicy metabolicznej bez towarzyszącej ketozy, hipoglikemią. Charakterystyczny odór podobny do „pocących się stóp”. Rokowanie niepomyślne.

- Choroby syropu klonowego (MSUD – *maple syrup urine disease*) jest to ketonuria łańcuchów rozgałęzionych, spowodowana zaburzeniem metabolizmu aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (leucyna, izoleucyna, walina) na skutek braku aktywności dekarboksylazy α -ketokwasowej, która katalizuje przemianę wszystkich trzech α -ketokwasów o łańcuchu rozgałęzionym do CO_2 i tioestrów acylo-CoA. Objawy ostre ujawniają się zwykle pod koniec pierwszego tygodnia życia, manifestują się jadłowstrętem, wymiotami, drgawkami, letargiem, występuje wzmożone napięcie mięśniowe, opistotonus [15]. Charakterystyczny jest słodki zapach moczu. W osoczu i w moczu stwierdza się znaczne zwiększenie zawartości leucyny, izoleucyny, waliny oraz ich α -ketokwasów. Schorzenie nieleczone prowadzi do nieuchronnej śmierci w okresie noworodkowym lub niemowlęcym. Bardzo wczesne rozpoczęcie leczenia i zastosowanie diety eliminacyjnej poprawia rokowanie.

W omawianych blokach metabolicznych rozwój wewnątrzmaciczny płodu jest zwykle prawidłowy, ponieważ kwasy organiczne metabolizowane są przez organizm matki. Objawy pojawiają się zwykle po kilku dniach lub tygodniach po urodzeniu, mają zwykle przebieg burzliwy, specyficzny zapach moczu, oddechu i potu może być pomocny w różnicowaniu.

Dysmorfizm (*dysmorphic features*)

Bardzo wielu wrodzonym chorobom metabolicznym towarzyszą anomalie rozwojowe. Wśród tych schorzeń skojarzonych z licznymi dysmorficznymi zmianami wymienić można wspomniane wcześniej zespół Zellwegera, wiele kwasic organicznych, jak kwasica glutarowa typu II, kwasica mewalonianowa, deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDH). W zespole Smith–Lemli–Opitz z rozległymi anomaliami rozwojowymi podejrzewany jest defekt biosyntezy cholesterolu, skojarzony z obniżeniem stężenia cholesterolu i wzrostem poziomu jego prekursora 7-dehydrocholesterolu. Ten

defekt w syntezie cholesterolu prowadzi do nieprawidłowego rozwoju wielu różnych narządów.

Różnego typu dysmorfie mogą być pomocne w diagnostyce wrodzonych defektów metabolicznych. W schorzeniach tych zmiany często dotyczą narządu wzroku, do zmian takich należy z pewnością stwierdzana w galaktozemii, zespole Zellwegera czy w zespole Lowe (*cerebro-oculo-renal syndrome*); dyslokacja soczewek w homocystynurii (zaburzenie przemiany metioniny do cystationiny na skutek defektu syntazy cystationinowej) czy deficycie molibdenu (składnika oksydaz); degeneracja siatkówki, jaskra wrodzona czy zmiany w tęczówce. Z tego powodu dzieci z podejrzeniem wrodzonych bloków metabolicznych powinny być konsultowane przez okulistę.

Na zakończenie trzeba stwierdzić, że objawy kliniczne poszczególnych deficytów enzymatycznych są mało swoiste i bardzo heterogenne. Wśród objawów wymienia się: hipotonię, drgawki, napady udaropodobne, enteropatię wysiękową, marskość wątroby, obrzęk płodu, koagulopatię, zaburzenia hormonalne, przykurcze, zez, zaciemę, *retinitis pigmentosa*, zespół nerczycowy i tubulopatię, kardiomiopatię z wysiękiem osierdziowym oraz nawracające zakażenia.

Jednak obecnie możliwości diagnostyczne, a także lecznicze wrodzonych bloków metabolicznych bardzo się poszerzyły, przy czym prowadzenie takiej specjalistycznej diagnostyki i leczenia możliwe jest tylko w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach. Z uwagi na znaczenie czynnika czasu, w jakim dojdzie do podjęcia podejrzenia choroby metabolicznej i wdrożenia właściwego leczenia, rzeczą ogromnej wagi jest, aby lekarze na wszystkich szczeblach opieki medycznej, zwłaszcza neonatolodzy i pediatrzy, pamiętali stale o możliwości występowania takich schorzeń i o konieczności niezwłocznego przeprowadzenia wstępnej diagnostyki z chwilą wystąpienia pierwszych niepokojących objawów. Pamiętać przy tym należy o możliwości współistnienia wrodzonych chorób metabolicznych z innymi schorzeniami (infekcje, uraz okołoporodowy itp.), co znacznie utrudniać może różnicowanie.

Przy podejrzeniu defektu metabolicznego konieczne jest wykonanie badania moczu jako badania skryningowego w kierunku IEM (*inborn errors of metabolism*), ważne jest również zabezpieczenie materiału do diagnostyki nawet w stanach, gdy śmierć dziecka jest nieunikniona, może to być bowiem bardzo przydatne w poradnictwie genetycznym oraz przyszłej diagnostyce prenatalnej.

Piśmiennictwo

1. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Rozpoznawanie wad wrodzonych metabolizmu u noworodków. *Medycyna Praktyczna – Pediatria* 2003; 1: 75–85.

2. Januszewicz P. Skrining selektywny w kierunku genetycznych chorób metabolicznych. *Medycyna Praktyczna – Pediaatria* 1999; 4(4): 103–115.
3. Lindor NM, Karnes PS. Wrodzone błędy metaboliczne u dzieci – wstępne postępowanie diagnostyczne. *Medycyna Praktyczna* 1995; 9: 101–108.
4. Otto Buczkowska E, Jarosz Chobot P. Wrodzone defekty metaboliczne jako przyczyna stanów zagrażających życiu dzieci. *Med Intens Rat* 2003; 6(4): 191–203.
5. Pronicka E. *Diagnostyka wrodzonych wad metabolicznych na oddziałach intensywnej terapii*. [w:] *Intensywna terapia dzieci i młodzieży*. Szreter T (red.). Warszawa: PZWL; 2002: 268–283.
6. Schultze A, Lindner M, Kohlmüller D i wsp. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1399–1406.
7. Yudkoff M. *Metabolic emergencies (inborn errors of metabolism)*. [w:] *Textbook of Pediatric emergency medicine*. Fleisher GR, Ludwig S (red.). Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 1117–1127.
8. Leonard JV. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 430.
9. Otto Buczkowska E, Jarosz Chobot P, Szirer G. Obraz kliniczny i diagnostyka laboratoryjna stanów hipoglikemicznych u dzieci. *Medycyna Metab* 2000; 4: 68–73.
10. Otto Buczkowska E, Jarosz Chobot P, Szirer G. Hipoglikemia jako stan nagły w praktyce pediatrycznej. *Med Intens Rat* 2000; 3(2): 79–85.
11. lafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994; 124: 409–416.
12. Ziadeh R. i wsp. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res* 1995; 37: 678–683.
13. Otto Buczkowska E, Jarosz Chobot P, Szirer G. Zespół Reye’a – wyścig z czasem. *Med Intens Rat* 2001; 4(4): 253–256.
14. Hozyasz K, Rowicka G. Cholestazy u dzieci. Patofizjologia, diagnostyka i leczenie. *Med Rodz* 1999; 8(4).
15. Peinemann, Danner DJ. Maple syrup urine disease 1954 to 1993. *J Inherited Metab Dis* 1994; 17: 3–15.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Zakażenia skóry u noworodków i małych dzieci

Skin and subcutaneous tissue infections in newborns and children

JERZY SZCZAPA

Z Kliniki Zakażeń Noworodków Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Szczapa

Streszczenie Zakażenia skóry i tkanki podskórnej u noworodków i małych dzieci stanowią ciągle ważny i aktualny problem kliniczny. Dokonano przeglądu zakażeń bakteryjnych i wirusowych skóry u noworodków i małych dzieci. Omówiono etiopatologię i specyficzne zmiany morfologiczne związane z infekcjami, objawy kliniczne oraz podstawy rozpoznania i różnicowania powyższych zakażeń. Przedstawiono najczęstsze zespoły kliniczne zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Podkreślono, że do najważniejszych zadań w profilaktyce tych infekcji należy opracowanie i przestrzeganie procedur pielęgnacyjnych i zapobiegawczych dotyczących ochrony skóry.

Słowa kluczowe: zakażenia skóry, noworodek.

Summary Skin and subcutaneous tissue infections in newborns and children seem to be still very important and actual clinical problem. We have made a review through bacterial and viral skin infections, their etiology, specific morphological changes, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis. We have presented the most common bacterial and viral skin clinical syndromes. We have noticed that the most important task in prevention of skin infections is to work out protecting and preventing skin care procedures.

Key words: skin infection, newborn.

Zakażenia skóry, błon śluzowych oraz tkanek miękkich są często obserwowane u małych dzieci. Zakażenia te mogą być pierwotne lub towarzyszyć infekcji systemowej w zależności od stopnia nasilenia, mogą potencjalnie zagrażać życiu dziecka. Infekcja może być wywołana szerokim spektrum drobnoustrojów, które wywołują różnorodne zmiany morfologiczne na powłokach skórnych.

Etiopatogeneza

Podatność małego dziecka na częste infekcje skóry związana jest szczególnie u noworodka ze specyficznymi uwarunkowaniami fizjologicznymi oraz otaczającym środowiskiem. Skóra charakteryzuje się po urodzeniu brakiem flory bakteryjnej, niższym pH w porównaniu ze skórą starszych dzieci, obecnością mazi płodowej oraz specyficznymi cechami morfologiczno-czynnościowymi zwiększającymi ryzyko uszkodzenia, a tym samym zakażenia (tab. 1).

Nieuchronność kolonizacji bakteryjnej skóry, kontakt z florą patogenną oraz inwazyjne procedury medyczne zwiększają niebezpieczeństwo infekcji. Obecność otwartej rany, jakim jest kikut pępowiny, oraz uszkodzenia skóry powstające w czasie monitorowania płodu i noworodka są również istotnymi czynnikami rozwoju zakażenia. Infekcja skóry może być wywołana zarówno przez bakterie, wirusy oraz grzyby. Fizjologiczna flora bakteryjna składa się z wielu drobnoustrojów tlenowych i beztlenowych, głównie gronkowców koagulazoujemnych, mikrokoków, pseudomaczugowców i bakterii rosnących beztlenowo z rodzaju *Propionibacterium* [1]. Wiele drobnoustrojów może przejściowo kolonizować skórę. Najczęściej stwierdza się gronkowce złociste, paciorkowce hemolizujące, jelitowe pałeczki Gram-ujemne (*E. coli*, *Proteus mirabilis*) oraz drożdżaki z rodzaju *Candida albicans*. Zakażenia skóry wywołane są najczęściej gronkowcami złocistymi, paciorkowcami, grzybami drożdżopodobnymi *Candida albicans* oraz wirusami opryszczki zwykłej (*Herpes simplex*). Zakażenie rozwija się zwykle w miejscu niewielkich uszko-

Tabela 1. Czynniki wpływające na powstanie zakażenia skóry u małego dziecka

| |
|--|
| <p>Cechy morfologiczno-czynnościowe niedojrzałości warstwy zrogowaciałej skóry wzmożona przeznaskórkowa utrata wady wzmożona wrażliwość na urazy wzmożona przezskórna absorpcja substancji stosowanych miejscowo</p> <p>Zmienione funkcje immunologiczne odporność komórkowa odporność humoralna funkcje przeciwbakteryjne skóry (niskie pH, defenzyny, nienasycone kwasy tłuszczowe)</p> <p>Środowiskowe uszkodzenia skóry zmiany wilgotności skóry działanie lokalne lub systemowe drobnoustrojów patogennych (stymulacja prozapalnych cytokin)</p> |
|--|

dzeń skóry i wywołane jest zwykle przez drobnoustroje kolonizujące skórę. Szczególne znaczenie mają uszkodzenia skóry powstałe w następstwie porodu po zastosowanym monitorowaniu oraz miejscach pobierania krwi z głowy płodu [3]. Ważnym czynnikiem rozwoju zakażenia jest inwazyjność i wirulencja drobnoustrojów. Poszczególne rodzaje drobnoustrojów wywołują mało swoiste zmiany morfologiczne na skórze, co utrudnia diagnostykę różnicową. Szczególne znaczenie mają gronkowce złociste. Najczęściej skolonizowany tym drobnoustrojem jest przedsionek nosa oraz okolica krocza. Przenoszenie następuje najczęściej przez ręce opiekunów dziecka w trakcie zabiegów pielęgnacyjnych. Objawy skórne zakażenia gronkowcem złocistym są następstwem działania miejscowego lub krążących we krwi toksyn, które działają bezpośrednio na keratocyty naskórka lub spełniają funkcję superantygeny nadmiernie stymulującego odpowiedź immunologiczną skóry [4]. Następstwem tego jest różnorodność zmian ujawniających się w postaci ropni, pęcherzy, grudek, krost oraz rumienia (tab. 2). Inne drobnoustroje, jak paciorkowce grupy A i B, wywołują zmiany o charakterze liszajca oraz zapalenia tkanki łącznej. Natomiast zakażenie pałeczką ropy błękitnej, przez ich wnikanie i szerzenie się wzdłuż naczyń krwionośnych, może wywołać miejscową martwicę tkanek z tworzeniem strupów (nieszowica zgorzelinowa). Tworzenie się małych ropni z minimalnym odczynem zapalnym może być wywołane przez zakażenie grzybicze *Candida species*.

Objawy kliniczne

Noworodki z objawami ograniczonego zakażenia skóry mogą nie wykazywać zmian w stanie ogólnym, jak: zaburzeń łaknienia, wymiotów, biegunki lub podwyższenia ciepłoty ciała. Objawy te

Tabela 2. Rodzaje zmian morfologicznych stwierdzanych w zakażeniach skóry u noworodków

| |
|--|
| <p>Pęcherzyki i pęcherze Zmiany liszajcowate Wysypka krostowa Wysypka plamisto-grudkowa Rumieniowe zapalenie tkanki łącznej Rumień wielopostaciowy Nieszowica zgorzelinowa Ropnie i zakażenie ran Wybroczyny, podbiegnięcia krwawe</p> |
|--|

pojawiają się w nasilonym procesie chorobowym z tworzeniem się ropni i zapalenia tkanek miękkich. Symptomatologia kliniczna jest różnorodna, zależna od czynnika wywołującego zakażenie (tab. 3) [2]. Najczęściej stwierdza się wysypkę plamisto-grudkową, która może być następstwem zarówno zakażenia bakteryjnego (gronkowce, paciorkowce), grzybiczego lub wirusowego. Zapalenie tkanki łącznej, rumień oraz zmiany liszajcowate są zwykle następstwem zakażenia paciorkowcowego, ale mogą być również wywołane przez gronkowce złociste oraz pałeczki Gram-ujemne *E. coli*. Pęcherzyki najczęściej towarzyszą infekcjom wirusowym wywołanym przez opryszczkę lub cytomegalowirusa, ale mogą być również stwierdzane we wczesnych stadiach zakażenia wywołanego przez gronkowce złociste, pałeczkę ropy błękitnej oraz listeriozę.

Zmiany pęcherzykowe ujawniające się w drugiej dobie po urodzeniu wskazują najczęściej na infekcję wywołaną gronkowcem złocistym w odróżnieniu od zmian pęcherzykowych niezwiązanych z zakażeniem, które ujawniają się bezpośrednio po urodzeniu. W gronkowcowo-pęcherzykowo-złuszczającym zapaleniu skóry zawartość pęcherzy jest często jałowa. Zakażenia drożdżopodobne zlokalizowane są najczęściej w obrębie śluzówek jamy ustnej oraz okolicy krocza, wczesne zmiany charakteryzują się zmianami rumieniowymi. Objawy kandydiazy wrodzonej stwierdza się zwykle bezpośrednio po urodzeniu lub zmiany ujawniają się w pierwszych godzinach po porodzie. W późnej postaci zakażenia wykwyty pojawiają się między 4 a 6 dobą po urodzeniu. U małych wcześniaków objawy uogólnionej kandydiazy ujawniają się w postaci rozległego zapalenia skóry, przypominającego oparzenie. Moniliaza jamy ustnej charakteryzuje się pojawieniem na śluzówkach serowatych zmian na podłożu rumieniowym. *Candida species* mogą również wywoływać ropnie skóry, których cechą charakterystyczną jest niewielki odczyn zapalny.

Zmiany o charakterze zgorzelinowym nasuwają podejrzenie zakażenia pałeczką ropy błękitnej lub *Aeromonas hydrophilia*. Rozwój uszkodzenia

Tabela 3. Etiologia i objawy morfologiczne zmian zapalnych skóry u noworodka

| Etiologia | Zmiany u noworodka |
|--|---|
| <i>Streptococcus A, B</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>E. coli</i> | liszajec |
| Bakteryjna <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Haemophilus influenzae B</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Niebakteryjna <i>Herpes simplex</i> CMV Varicella Coxsackie Candida <i>Aspergillus</i> <i>Sacroptes scabiei</i> | pęcherzyki lub pęcherze wysypka krostowa |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> | |
| Bakteryjna <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Listeria</i> <i>Treponema pallidum</i> Niebakteryjna Rubella Measles Enterowirusy Candida | wysypka plamisto-grudkowa |
| <i>Streptococcus A, B</i> | rumieniowe zapalenie tkanki łącznej |
| <i>Streptococcus β-hemolizujący</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | rumień wielopostaciowy |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | nieszowica zgorzelinowa |
| Bakteryjna <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus A, B</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Bacterioides sp.</i> Niebakteryjna <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Candida albicans</i> | ropnie i zakażenie ran |
| Bakteryjna Bakterie Gram (+) (-) wywołujące posocznice <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Treponema pallidum</i> Niebakteryjna Rubella CMV | wybroczyny, podbiegnięcia krwawe |

ujawnia się od pojawienia żółto-zielonych zmian pęcherzykowych, zmieniających się w czarny strup, który ulega szybkiej demarkacji z wytworzeniem pola martwicy. Zakażenie ujawnia się w ciągu pierwszych dwóch tygodni życia dziecka. Najczęstsze umiejscowienie dotyczy okolicy przedśionka nosa, ust oraz odbytu. U większości noworodków nieszowica zgorzelinowa jest następstwem bakteriemii. Wystąpienie tych zmian jest związane z wysoką śmiertelnością w tej grupie dzieci [5]. Ropnie skóry i tkanki podskórnej są zwykle związane z zakażeniem gronkowcem złocistym lub rzadziej zakażeniami paciorkowcowymi oraz drobnoustrojami Gram-ujemnymi, jak: *E. coli*, *Klebsiella*, *Bacterioides fragilis* [6]. *S. aureus* jest też najczęstszą przyczyną ropnia gruczołu piersiowego oraz zakażenia łożyska paznokcia (paronychia), chociaż nie można wykluczyć infekcji wywołanej przez inne drobnoustroje, jak paciorkowce grupy B, paciorkowce beta-hemolizujące oraz Gram-ujemną florą przewodu pokarmowego [7]. Zakażenia wirusowe *Herpes simplex* oraz *Herpes zoster* wywołują pojawienie się wysypki pęcherzykowej, która we wstępnej fazie przypomina zmiany stwierdzone w innych zakażeniach.

Rozpoznanie

Większość wykwitów skórnych ma charakter nieswoisty, w związku z tym nie może być podstawą do ustalenia rozpoznania. Dokładne ustalenie diagnozy musi opierać się na wykonaniu rozmazu oraz posiewu z wykwitów. Wskazane jest wykonanie posiewu z krwi. Badanie to może być pozytywne w przypadku zakażenia gronkowcami i paciorkowcami. Zakażenie grzybicze można ujawnić w rozmazie z zastosowaniem wodorotlenku potasu, w którym uwidaczniają się strzępki grzybni oraz zarodniki. Można również wykonać posiew na wybiórcze podłoże (Sabouroud) w celu izolacji grzybni.

Rozpoznanie zakażenia wirusowego na podstawie zmian w rozmazie wykonanym z płynu pęcherzykowego ma wartość ograniczoną. Niekiedy można stwierdzić zmiany cytopatologiczne w rozmazie wykonanym metodą Tzancka. W przypadku stwierdzenia nasilonych zmian pęcherzykowych nie jest często możliwe ustalenie przyczyny bez wykonania biopsji skóry.

W rozpoznaniu różnicowym należy przede wszystkim określić, czy stwierdzone zmiany mają podłoże infekcyjne, czy ewentualnie mają inne podłoże [4].

Rozpoznanie różnicowe

Rozpoznanie różnicowe na podstawie morfologicznych cech wykwitów nie jest łatwe.

Często zmiany na skórze nie są związane z zakażeniem (tab. 4). Największy problem kliniczny ze względu na możliwość zagrożenia życia stanowią zmiany pęcherzowe i krostowe. Pomocne w różnicowaniu mogą być następujące metody diagnostyczne:

- rozmaz (Gram, Wrighta) oraz posiew treści pobranej z pęcherzyka,
- rozmaz z wodorotlenkiem potasu wykonany ze sklepienia pęcherza,
- analiza ze skrobin pobranych z podstawy pęcherzy w rozmazie Tzancka,
- biopsja skóry w zależności od nasilenia zmian i wyników innych badań.

W różnicowaniu należy uwzględnić przynajmniej trzy rodzaje zmian skórnych [8]:

1. lokalne zakażenie skóry,
2. przejściowe zmiany skórne niezwiązane z zakażeniem,
3. zmiany pęcherzowe.

Lokalne zakażenia skóry

Należy uwzględnić najczęstsze przyczyny zmian skórnych.

- Candidiaza: stwierdzenie w rozmazie z wodorotlenkiem potasu strzępków pseudogrybni.
- Liszajec pęcherzykowy: w rozmazie z treści pęcherzyka barwionego metodą Wrighta widoczne neutrofile wielojądrowe (PMN), natomiast rozmaz barwiony metodą Grama uwiadczenia ziarenkowce Gram-dodatnie.
- Gram-dodatnie zapalenie mieszków włosowych (*foliculitis*): zmiany jak wyżej.
- Zapalenie mieszków włosowych wywołane przez *Pityrosporum*: rozmaz z wodorotlenkiem potasu uwiadczenia zarodniki i strzępki grzybni.
- Zakażenie *Herpes simplex*: w rozmazie Tzancka widoczne zmiany cytopatologiczne.

Przejściowe zmiany skórne niezwiązane z zakażeniem

Do najczęstszych zmian skórnych niezwiązanych z zakażeniem należy zaliczyć:

Tabela 4. Przejściowe zmiany rumieniowe niezwiązane z zakażeniem

| |
|-----------------------------------|
| Kontaktowe zapalenie skóry |
| pieluszkowe zapalenie skóry |
| alergiczne zapalenie skóry |
| rumień toksyczny |
| Melanoza krostowata |
| Zapalenie łojotokowe |
| trądzik |
| ciemieniucha |
| Potówki |
| potówki krystaliczne |

- Rumień toksyczny: w rozmazie Wrighta widoczne eozynofile.
- Noworodkowa melanoza krostowata: rozmaz Wrighta ujawnia keratynowe włókna z PMN, rozmaz metodą Grama ujemny.
- Trądzik noworodkowy: ujawnienie treści łojowej.
- Potówki: rozmaz Wrighta ujawnia wyłącznie keratocyty.
- Potówki krystaliczne: powierzchowne niezapalne pęcherzyki powstałe wskutek zamknięcia przewodów potowych.

Zmiany pęcherzykowe i pęcherzowe

W różnicowaniu należy uwzględnić:

- Gronkowcowe pęcherzowo-złuszczające zapalenie skóry: biopsja skóry, widoczne szczeliny w powierzchniowej warstwie naskórka. Posiewy z pęcherzy są ujemne.
- Wrodzone zakażenie *Herpes simplex*: wysypka zlokalizowana w obrębie skóry jamy ustnej i oczu.
- Toksyczne złuszczenie naskórka: biopsja uwiadczenia rozszczepienie połączeń skórno-naskórkowych.
- Choroby genetyczne: konsultacja genetyczna.
- *Epidermolysis bullosa*: pęcherze uwiadcniają się w miejscach tarcia. Konieczna analiza w mikroskopii elektronowej lub mapowanie immunofluorescencyjne.
- Nietrzymanie barwnika: zmiany pęcherzowe zlokalizowane wzdłuż linii Blaschko.

Kolejny problem, ze względu na częstość występowania, stanowi diagnostyka różnicowa zmian rumieniowych skóry. Zmiany te są najczęściej klinicznie i histologicznie nieswoiste. Wśród przyczyn na pierwszym miejscu należy umieścić przyczyny związane z zakażeniem.

Podstawowa diagnostyka powinna obejmować następujące badanie:

- morfologia krwi z rozmazem,
- rozmaz Tzancka,
- posiewy z nosogardzieli, odbytu, kikutu pępownicy, spojówek, moczu i krwi.

Zakażenia bakteryjne skóry

Zakażenia te ujawniają się zarówno na powłokach skórnych, jak również mogą dotyczyć tkanek miękkich (tab. 5).

Liszajec pęcherzowy

Liszajec pęcherzowy jest zakażeniem powierzchniowym skóry, wywołanym przez *S. aureus*. Ten typ zakażenia występuje najczęściej w okresie noworodkowym. Infekcja ujawnia się

Tabela 5. Zakażenia bakteryjne skóry

| |
|---|
| Liszajec zakaźny |
| Liszajec pęcherzowy |
| Gronkowcowe pęcherzowo-złuszczające zapalenie skóry |
| Paciorkowcowe zapalenie skóry |
| Zakażenia tkanki podskórnej |
| Zakażenie tkanki łącznej |
| Zakażenie okołopępkowe |
| Zgorzelińowe zapalenie jamy ustnej |

najczęściej pod koniec pierwszego tygodnia życia. Zmiany chorobowe ujawniają się w postaci pęcherzyków lub krost na podłożu rumieniowym, najczęściej w okolicy okołopępkowej, krocza oraz fałdów skórnych. Wykwity pęcherzykowe są powierzchniowe o średnicy około 1 cm. Występują zwykle pojedynczo. Zmiany goją się szybko, bez pozostawienia strupów.

Etiologia: Liszajec pęcherzowy jest wywołany przez toksogenne szczepy koagulazo-dodatnich, hemolitycznych gronkowców złocistych. Okres wylęgania wynosi od 1 do 10 dni. Zmiany na skórze są następstwem miejscowej produkcji toksyny o działaniu złuszczającym naskórek.

Epidemiologia: Zmiany na skórze są wysoce zakaźne, jednak głównym źródłem zakażenia są bezobjawowi nosiciele. Około 30% populacji jest skolonizowana *S. aureus*. Główną drogą przenoszenia infekcji są ręce [9]. Dokładne mycie rąk oraz stosowanie chlorheksydyny skutecznie zapobiega szerzeniu się infekcji w środowisku szpitalnym.

Rozpoznanie: Rozpoznanie ustala się w oparciu o wykonanie posiewu oraz rozmazu (Gram) z treści pobranej z nieuszkodzonego pęcherzyka.

Leczenie: Noworodek wymaga ścisłej izolacji. Zmiany pojedyncze mogą być leczone mupirocyzną oraz okładami z jałowej soli. Bardziej nasilone – wymagają stosowania antybiotykoterapii systemowej, celowanej przez 7–10 dni.

Gronkowcowe pęcherzowo-złuszczające zapalenie skóry

Zespół jest wywołany przez krążącą we krwi uwalnianą przez gronkowce złociste egzotoksynę.

Etiologia: Gronkowce złociste I, II, III grupy fagowej uwalniają egzotoksynę – epidermolizynę. Toksyny uszkodzają strukturę białkową warstwy ziarnistej naskórka. Towarzyszy temu nadmierne uwalnianie prozapalnych cytokin [10]. Świeże wykwity nie zawierają drobnoustrojów.

Objawy kliniczne: Podwyższenie ciepłoty ciała, pobudzenie noworodka z uogólnionym zaczerwienieniem oraz bolesnością uciskową skóry. Zaczerwienienie skóry stwierdzone jest

najwcześniej na twarzy, a następnie rumień rozszerza się na całe ciało. Często obserwuje się obrzęk twarzy, spojówek oraz tworzenie się strupów wokół ust i nosa. Tworzące się pęcherze są miękkie, głęboko drażące do warstwy ziarnistej naskórka. Tworzenie się pęcherzy można wywołać lekkimi uderzeniami palców (objaw Nikolskiego). Noworodki z nienasiloną postacią zakażenia ujawniają płoniczo-podobną wysypkę ze złuszczaniem się naskórka, bez ujawniania się pęcherzy. Okres ujawniania się objawów choroby od momentu zakażenia wynosi około 24 godziny. Istnieje wiele postaci ropnego zapalenia skóry (tab. 6).

Rozpoznanie: Posiew oraz rozmaz Grama pozwala zwykle potwierdzić rozpoznanie zakażenia. Wskazane jest określenie typu fagowego drobnoustroju.

W przypadkach wątpliwych konieczne jest wykonanie biopsji i dokonanie badania preparatu mrożonego, którego ocena pozwala na bezpośrednie ustalenie rozpoznania przez stwierdzenie śródskórkowych pęcherzy. Najczęstszymi miejscami pierwotnego zakażenia jest nosogardziel, kikut pępowiny, spojówki oraz układ moczowy. Ze względu na możliwość posocznicy, konieczne jest pobranie posiewu krwi.

Leczenie: Celowana antybiotykoterapia systemowa.

- Wyrównanie płynowe i elektrolitowe.
- Leczenie miejscowe – jałowe okłady z soli fizjologicznej lub płynu Burowa, maści ochronnych.

Ze względu na głębokie uszkodzenie naskórka często dochodzi do wtórnych powikłań w okresie gojenia.

Paciorkowcowe zapalenie skóry

Zakażenia paciorkowcowe skóry występują rzadziej niż infekcje wywołane przez gronkowce.

Etiologia: Paciorkowce z grupy A, B, β -hemolizujące.

Tabela 6. Zakażenia ropne skóry

| |
|---|
| Gronkowcowe |
| liszajec pęcherzowy noworodków |
| gronkowcowe pęcherzowo-złuszczające zapalenie skóry |
| zapalenie mieszków włosowych |
| ropnie mnogie niemowląt |
| Paciorkowcowe |
| róża |
| Mieszane |
| liszajec zakaźny |
| Gram-ujemne zapalenie mieszków włosowych |
| nieszowica |
| przewlekła piodermia |

Objawy: Wysypka różopodobna, pęcherzykowo-krostowa, zapalenie tkanki łącznej oraz możliwość tworzenia się małych ropni [11]. Najczęstszym miejscem zakażenia jest kikut pępowiny. Innymi miejscami są spojówki, łożysko paznokcia (paronychia), pochwa. Często może dochodzić do posocznicy wywołanej paciorkowcami z grupy B. Rozpoznanie: posiew z krwi, wykwitów, rozmaz.

Postępowanie i leczenie:

- ścisła izolacja,
- dezynfekcja kikuta pępowiny,
- profilaktyka penicylinowa u nosicieli,
- antybiotykoterapia celowana systemowa (10 dni).

Liszajec zakaźny

Etiologia: ostre zakażenie skóry paciorkowcowo-gronkowcowe.

Objawy: wykwity pęcherzowe, pęcherzowo-ropne, miodowo-żółte strupy w okolicy twarzy, płytek paznokci.

Różnicowanie: wyprysk, świerzb, świerzb.

Leczenie: antybiotykoterapia systemowa i lokalna, środki odkażające.

Zakażenie okołopępkowe

Etiologia: każdy rodzaj bakterii.

Objawy: zaczerwienienie, obrzęk, ropna lub surowiczo-krwista wydzielina.

Rozpoznanie: wydzielina z kikuta pępowiny – rozmaz, posiew.

Leczenie: celowana antybiotykoterapia systemowa, resekcja chirurgiczna.

Powikłania: martwica powięzi, zapalenie naczyń, zapalenie otrzewnej, posocznica, ropień.

Zakażenie tkanek miękkich

Ropień gruczołu piersiowego

Etiologia: Paciorkowce α - i β -hemolityczne, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Fusobacterium*, *S. aureus*, *Mycoplasma hominis*.

Objawy kliniczne: Najczęściej zakażenie ujawnia się między 2 a 3 tygodniem życia. Stwierdza się obrzęk z lub bez zaczerwienienia skóry i podwyższenia ciepłoty ciała.

Postępowanie i leczenie:

- nacięcie i drenaż ropnia,
- celowana antybiotykoterapia systemowa.

Zakażenia grzybami drożdżopodobnymi *Candida albicans*

Drożdżycy jamy ustnej

Epidemiologia: Kolonizacja jamy ustnej i przewodu pokarmowego *C. albicans* jest stwierdzona

u większości noworodków w ciągu pierwszych tygodni życia, ze szczytowym nasileniem około 4 tygodnia życia. Częstość zakażenia jamy ustnej pozostaje w ścisłym związku z przebiegiem kolonizacji.

Objawy kliniczne: Zakażenie charakteryzuje się obecnością białawych, kruchych nalotów na podłożu rumieniowym, zlokalizowanych na śluzówce policzków, języku, podniebieniu i dziąsłach.

Rozpoznanie:

- ocena kliniczna,
- rozmaz z wodorotlenkiem potasu ujawniający strzępki grzybni,
- posiew.

Różnicowanie: afty, leukoplakia, liszaj płaski.

Leczenie:

- Diflucan,
- Nystatyna 10–14 dni,
- 1% wodny roztwór fioletu gencjany.

Postać skórna kandydiazy noworodkowej

Zakażenie ujawnia się w ciągu 3–7 dni po urodzeniu zmianami w obrębie skóry i śluzówek. Dotyczy najczęściej wcześniaków [11].

Objawy: Miejscowe zakażenie drożdżakowe skóry jest często obserwowane w okresie noworodkowym. Typowymi miejscami lokalizacji są okolica krocza, fałdów skóry, pach, łożyska paznokci. Pierwotne zmiany charakteryzują się małymi, pęcherzykowo-krostowymi wykwitami, powstającymi na podłożu rumieniowym, tworzącymi zlewające się i łuszczące zmiany o ząbkowanych brzegach. Postać rozsiana kandydiazy noworodkowej może być następstwem rozsiania zakażenia z ognisk nieleczonych lub infekcji nabytej w czasie porodu.

Dominującym objawem jest uogólnione łuszczenie. Pomocne w diagnostyce klinicznej może być stwierdzenie pierwotnych ognisk pęcherzykowo-krostowych w okolicy pachwinowej oraz łożyska paznokci.

Rozpoznanie:

- stwierdzenie w rozmazie strzępków grzybni,
- mikroskopia immunofluorescencyjna,
- posiew,
- biopsja.

Leczenie: Ketokonazol, Itrakonazol, Flukonazol.

Rozsiana kandydiaza wrodzona

Do zakażenia u noworodka może dojść w okresie życia wewnątrzmacicznego, jak również po urodzeniu. Infekcja zwykle dotyczy wcześniaków [12].

Objawy: Zmiany skórne charakteryzują się występowaniem rozsianych wykwitów grudkowych lub pęcherzykowo-krostowych na podłożu

rumieniowym, głównie na tułowiu i kończynach, rzadko na twarzy. W dalszej fazie nieleczonej infekcji może dochodzić do tworzenia się złuszcających pęcherzy, które u małych wcześniaków mogą przypominać oparzenie. Mogą być również stwierdzone grudkowo białawożółte zmiany w obrębie łożyska i pępowiny.

Rozpoznanie: Rozpoznanie rozsianej postaci zakażenia może być trudne. Dzieci często demonstrowają nasilone objawy niewydolności oddechowej ze zmianami naciekowymi w płucach, zagrażające życiu noworodka.

W dochodzeniu rozpoznania mogą być pomocne:

- wykonanie rozmazu z wykwitów w kierunku poszukiwania strzępków grzybni i zarodników,
- posiewy z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, moczu,
- badanie RTG klatki piersiowej,
- badanie dna oczu,
- badanie płodu.

Leczenie: Amphoterycyna B, Flukonazol. W meningitis: Amphoterycyna B z flucytozyną.

Istotna jest profilaktyka przeciwgrzybicza u noworodków zagrożonych.

Zakażenie wirusowe

Do najczęstszych zakażeń wirusowych skóry u małych dzieci należy zaliczyć:

- opryszczkowe zapalenie skóry,
- opryszczkę zwykłą,
- półpasiec,
- ospę wietrzną,
- brodawki skóry i płciowe,
- mięczaka zakaźnego.

Zakażenie wirusem opryszczki

Występowanie: 1:500 do 1:7500 żywych urodzeń.

Etiologia: HSV typ 2 (2/3), typ 1 (1/3)

Postacie kliniczne:

- z zajęciem skóry, śluzówek oraz oczu (40%),
- ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (35%),
- postać rozsiana (25%).

Zmiany skórne (występują u 80% noworodków) charakteryzują się wystąpieniem pęcherzyków na podłożu rumieniowym, które występują pojedynczo lub zlewają się, tworząc krosty, a następnie strupy oraz małe nadżerki, utrzymujące się przez wiele dni.

Rozpoznanie:

- rozmaz (komórki olbrzymie w 50%),
- hodowla,
- wykrycie przeciwciał metodą fluorescencyjną,
- PCR.

Leczenie:

- miejscowe: 5% Acyklowir, 5% Penciklowir,
- ogólne: Acyklowir (10 dni), Famicyklowir,
- swoiste immunoglobuliny.

Tabela 7. Zapobieganie zakażeniom skóry

Właściwa higiena

Zabezpieczenie ciągłości skóry

Częste zmiany pieluszek

- unikanie drażnienia (detergenty, mydło)
- prawidłowe nawilżanie
- zmniejszenie tarcia
- unikanie absorpcji przez skórę substancji toksycznych
- unikanie ekspozycji na słońce

Tabela 8. Zasady ochrony skóry u noworodka [8]

Rozważne stosowanie czynników adhezyjnych

- stosowanie środków ochronnych
- stosowanie elektrod nieadhezyjnych

Ograniczenie kąpieli

- pierwsze oczyszczenie skóry po stabilizacji ciepłoty ciała
- unikanie środków myjących w ciągu pierwszych 2 tygodni życia
- mycie powierzchni ciała nie częściej niż 2 razy w tygodniu
- ze środków antybakteryjnych stosować chlorheksydyne (z wyjątkiem twarzy)

Ostrożnie stosować środki o działaniu miejscowym z włączeniem myjących środków przeciwbakteryjnych, oczyszczających z kleju oraz tamponów myjących

Zapewnić właściwe dostarczenie białka, niezbędnych kwasów tłuszczowych, cynku, biotyny, witaminy A, D

- zmiany nadżerkowe mogą być wyrazem niedoborów żywieniowych

Stosować proste kremy lub maści co 8 godzin

Chronić przed przegrzaniem i działaniem promieni ultrafioletowych

- kąpiel w wodzie o właściwej ciepłocie
- unikanie kontaktu skóry z przedmiotami metalowymi
- stosować ochronę ciała w czasie fototerapii światłem dziennym za pomocą namiotu z pleksi

Ochroniać miejsca uszkodzeń skóry opatrunkami okluzyjnymi

- stosowanie opatrunków hydrożelowych w zmianach wysiękowych
- stosować środki ochronne w miejscach bez wysięku
- utrzymać prawidłowe uwodnienie na granicy skóra/opatrunek
- usuwać tkanki martwicze przy każdej zmianie opatrunku

Eczema herpeticum

Etiologia: wirusowa, najczęściej *herpes simplex*.

Objawy: rozsiane zmiany pęcherzowo-ropne z zagłębieniem w części środkowej występujące u dzieci z chorobami alergicznymi o gwałtownym przebiegu: z podwyższoną ciepłotą ciała.

Leczenie: miejscowe – środki odkażające, ogólne – Acyklowir.

Brodawki płciowe

Etiologia: wirusy HPV 6, HPV 11.

Objawy: twory brodawkowate, uszypułowane o kalafiorowatej powierzchni, umiejscowione najczęściej w okolicy narządów płciowych i odbytu.

Leczenie: Podofilina.

Zapobieganie zakażeniom skóry

Jednym z najważniejszych zadań w opiece nad noworodkiem jest opracowanie procedur pielęgnacyjnych i zapobiegawczych oraz ich realizacja w codziennej pracy w oddziale. Konieczne jest przestrzeganie zasad ochrony skóry zarówno u noworodków, jak i dzieci starszych, co pozwala na ograniczenie powikłań w postaci zakażeń (tab. 7, 8).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zakażenia skóry, tkanki podskórnej oraz spojówek zarówno u noworodków, jak i dzieci starszych stanowią ciągle ważny i aktualny problem kliniczny. Możliwość zakażenia okołoporodowego oraz kolonizacji po urodzeniu wieloopornymi szczepami drobnoustrojów szpitalnych stwarza ciągle zagrożenie infekcją. Przestrzeganie w tych warunkach zasad profilaktyki i ochrony skóry ma znaczenie kluczowe.

Piśmiennictwo

1. Kahn RM, Goldstein EJ. *Bacterial Skin Infections* 1993; 93: 6.
2. Marcy SM, Klein JD. *Focal bacterial infections. Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. W.B. Saunders; 1990: 701.
3. Wagner MM, Rycheck RR, Yeen B. i wsp. Septic dermatitis of neonatal scalp and maternal endometritis with intrapartum internal fetal monitoring. *Pediatrics* 1984; 74: 81.
4. Tokura Y, Yagi J, O Malley M i wsp. Superantigenic staphylococcal exotoxins induce T proliferation in the presence of Langerhans cell or class II-bearing keratinocytes to produce T-cell activating cytokines. *J Invest Dermatol* 1994; 2: 103.
5. Bray DA. Ecthyma gangrenosum. *Arch Otolaryngol* 1973; 98: 57.
6. Nelson JD. Bilateral breast absces due to group B streptococcus. *Am J Dis Child* 1976; 130: 567.
7. Burry VF, Beezley M. Infant mastitis due to gram negative organisms. *Am J Dis Child* 1972; 124: 736.
8. Siegfried EC, Esterley NB. *Newborn skin, basic concepts. Aveyrs diseases of the newborn*. W.B. Saunders; 1998: 1277.
9. Doebbeling BN. Nasal and hand carriage of *S. aureus* in health care workers. *J Chemother* 1994; 6: 11.
10. Dave J, Reiths, Nash JQ. A double outbreak of exfoliative, toxinproducing strains of *S. aureus* in a maternity unit. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 103.
11. Hebert AA, Esterly NB. Bacterial and candidal cutaneous infections in the neonate. *Dermatol Clin* 1986; 4, 3.
12. Gibney MD, Siegfried EC. Cutaneous congenital candidiasis. *Pediatr Dermatol* 1996; 2: 359.
13. Inberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidine-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995; 332: 562.

Adres Autora:

Klinika Zakażeń Noworodków AM

ul. Polna 33

60-535 Poznań

II Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
Wrocław, 29 września–2 października 2004 r.

PEDIATRIA
PAEDIATRICS

Problemy bioetyczne w onkologii, hematologii i transplantologii dziecięcej

Bioethical problems in childrens oncology, hematology
and transplantology

ALICJA CHYBICKA

Z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka

Streszczenie Największym nakazem etycznym dla lekarza onkologa dziecięcego jest dobro chorego dziecka. Ważne jest poszanowanie praw małego pacjenta. Lekarz ma obowiązek zachowania tajemnicy lekarskiej. Kolejny problem, dylemat etyczny, stwarza pomoc chorym dzieciom w stanach terminalnych. Problemy etyczne łączą się z transplantacją komórek hematopoetycznych i narządów. Lekarz nie może otrzymywać korzyści majątkowych lub osobistej za pobieranie lub przeszczepienie komórki, tkanki i narządu. Bardzo ważną rolę odgrywają komisje bioetyczne, które dbają o prawidłowe prowadzenie badań naukowych, tak aby nie zostało zagrożone życie, prawa, godność i zdrowie pacjentów poddanych próbie klinicznej.

Słowa kluczowe: bioetyka, dobro chorego, konflikt interesów.

Summary Well being of little patient have to be the most important point for every oncological doctor. In recent times conflict of interest has emerged as one of the most serious ethical problems facing the international community. Doctor is required to keep in secret medical informations concerning patient. The other problem concernig children with cancer is terminal stage of oncological diseases. Another example of ethical issues are connected with stem cell transplantation and organ transplantation. It is forbidden to get any financial gifts for transplanted cells as well as for transplanted organs. Very important role plays ethical committee (EC). The purpose of an EC in reviewing biomedical research is to contribute to safeguarding the dignity, rights, safety and well-being of all actual or potential research participants.

Key words: bioethics, patient well-being, conflict of interest.

Wstęp

Bioetyka jest to po pierwsze *sensu stricto* nauka dotycząca organizmów żywych, która posługując się metodami naukowymi, opisuje i wyjaśnia wszelkie zjawiska związane z psychologicznymi i społecznymi aspektami moralności. Po drugie, etyka rozumiana jest jako pewien system wartości, zasad i powinności, które w sumie stanowią odpowiedź na pytanie: co jest moralnie dobre, a co złe w pewnej określonej sytuacji. Po trzecie jest to filozofia moralna zajmująca się refleksją nad pojęciami etyki, a także sprawami prawdziwości naszych ocen moralnych lub możliwości racjonalnego uzasadnienia naszych przekonań.

Reguły te są z jednej strony rezultatem gromadzonego doświadczenia i mądrości zawodu medycznego, jako że ich wybór oraz stosowanie jest skierowane z myślą o interesie pacjenta. Wydaje się, że niezbędną jest globalizacja norm etycznych. Obecnie bowiem brakuje kluczowych zasad, brak jednolitego podręcznika z bioetyki, brak zasad etycznych, brak norm badań etycznych, brak jednostki Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ds. etyki [6].

Etyka pacjent–lekarz

Uzyskany w ostatnich 20 latach znaczący postęp w leczeniu chorób nowotworowych u dzie-

ci, wyrażający się wzrostem odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych oraz zwiększeniem liczby trwałych wyleczeń do 70%, zawdzięczamy doskonaleniu metod diagnostycznych oraz skojarzonego postępowania: wielolekowej chemioterapii (CT) i radioterapii (RT) z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych w IV stadiach zaawansowania i wznowach choroby.

Największym nakazem etycznym dla lekarza onkologa jest dobro chorego dziecka – *salus aegroti suprema lex esto*. Mechanizmy rynkowe, naciski społeczne i wymagania administracyjne nie zwalniają lekarza z przestrzegania tej zasady. Lekarz w żadnym wypadku nie jest zwolniony od obowiązku udzielania pomocy lekarskiej, o ile nieudzielenie tej pomocy może narazić pacjenta na utratę życia lub pogorszenia stanu zdrowia.

W praktyce lekarskiej lekarz urzędu państwowego, samorządowego lub jakiegokolwiek instytucji publicznej lub prywatnej powinien rzetelnie wypełniać zobowiązania zaciągnięte wobec tych instytucji; jednak lekarz nie powinien spełniać poleceń pracodawcy sprzecznych z zasadami etyki i deontologii lekarskiej.

Lekarz ma obowiązek zwracania uwagi społeczeństwa, władz i każdego pacjenta na znaczenie ochrony zdrowia, a także na zagrożenie ekologiczne. Swoim postępowaniem, również poza pracą zawodową, lekarz nie może propagować postaw antyzdrowotnych. Ważne jest poszanowanie praw pacjenta [5].

W razie niepomyślnej dla chorego dziecka prognozy lekarz powinien poinformować rodziców chorego o niej z taktem i ostrożnością. Wiadomość o rozpoznaniu i złym rokowaniu może nie zostać choremu przekazana tylko w przypadku, jeśli lekarz jest głęboko przekonany, iż jej ujawnienie spowoduje bardzo poważne cierpienie chorego lub inne niekorzystne dla zdrowia następstwa; jednak na wyraźne żądanie pacjenta lekarz powinien udzielić pełnej informacji [7].

Lekarz leczący nie może sprzeciwiać się, aby chory zasięgnął opinii o stanie swego zdrowia i postępowaniu lekarskim u innego lekarza. Na życzenie pacjenta powinien ułatwić mu taką konsultację [2].

Lekarz ma obowiązek zachowania tajemnicy lekarskiej. Tajemnicą są objęte wiadomości o pacjencie i jego otoczeniu uzyskane przez lekarza w związku z wykonywanymi czynnościami zawodowymi. Śmierć chorego nie zwalnia od obowiązku dochowania tajemnicy lekarskiej.

Kolejny problem, dylemat etyczny stwarza pomoc chorym dzieciom w stanach terminalnych. Kodeks etyki lekarskiej stanowi, że w stanach terminalnych lekarz nie ma obowiązku podejmowania i prowadzenia reanimacji lub uporczywej terapii i stosowania środków nadzwyczajnych.

Problemy etyczne łączą się z transplantacją komórek hematopoetycznych i narządów. Lekarz nie może otrzymywać korzyści majątkowych lub osobistej za pobieranie lub przeszczepienie komórki, tkanki i narządu [1]. Pobranie szpiku od dziecka jest dozwolone za zgodą jego przedstawiciela ustawowego. W przypadku osoby niepełnoletniej, o ile jest ona zdolna do wyrażenia świadomej zgody, powinno się uzyskać również jej zgodę.

Etyka badań naukowych

Dobro nauki nie może w żadnej sytuacji przeważać nad dobrem konkretnego człowieka i rola komisji bioetycznych polega właśnie na czuwaniu nad ochroną praw osób objętych badaniami jako jednostek i istot ludzkich.

W aspekcie prawnym i etyczno-moralnym kontrolowane badania nowych leków muszą być bezpieczne – głównym celem zastrzeżeń etycznych jest zabezpieczenie osób zaliczonych do grupy kontrolnej przed ryzykiem nieskutecznego leczenia.

Podkreślono, że konieczne jest pilne podjęcie wszechstronnych działań mających na celu utrzymanie wysokiego prestiżu społecznego uczonych i stworzenie atmosfery potępienia, a nawet powszechnego ostracyzmu wobec osób wykraczających przeciw zasadom etyki naukowej.

W aspekcie etyczno-moralnym najwięcej kontrowersji wzbudza stosowanie metody podwójnie ślepej próby z użyciem placebo w kontrolowanych badaniach klinicznych nowych leków ponieważ:

- pozbawia chorego korzyści standardowego leczenia,
- nie jest używane w codziennej praktyce klinicznej [4].

Stosowanie placebo

Pojęcie „placebo”, pochodzące od łacińskiego czasownika *placere* (podoobać się), w terminologii farmakologicznej oznacza substancję podobną do leku, lecz niezawierającą jego leczniczych składników, podawaną dla osiągnięcia skutku psychologicznego. Określenie „placebo” pojawiło się po raz pierwszy w angielskim słowniku lekarskim w 1787 r. – zostało zdefiniowane jako: „lek bez efektów farmakologicznych, stosowany w celu uspokojenia chorego i zrobienia na nim wrażenia przez pewien czas”. „Placebo” może być używane w badaniach klinicznych tylko, jeśli nie ma innego leczenia, lub wyjątkowo, jeśli jego zastosowanie jest niezbędne do uzyskania niezbitych dowodów na brak szkodliwości i sku-

teczności badanego leku. Nie może jednak brak leku niczym szkodzić choremu. Często „placebo” jest podawane na prośbę pacjenta, wobec nieskuteczności leczenia dla poprawy humoru. Lekarz zaleca, choć wie, że to nie działa. Dlatego według opinii wielu autorytetów w dziedzinie medycyny sądowej i deontologii, zastosowanie „placebo” w każdym indywidualnym przypadku powinno być przedmiotem wnikliwych rozważań, a niekie-

dy możliwość jego stosowania powinna być wykluczona. Uważa się, że stosowanie „placebo” powinno być niedozwolone u chorych na zakażenia, nowotwory, u chorych z rozpoznaniem depresji endogennej, psychoz schizofrenicznych, w psychiatrii dziecięcej, w psychogeriatrici i w wielu innych ciężkich stanach chorobowych [3].

Podsumowując, dobro nauki nie może przeważać nad dobrem, zdrowiem czy życiem człowieka.

Piśmiennictwo

1. Abbasi K, Smith R. No more free lunches. *BMJ* 2003; May 29, 326(7400): 1155–1156.
2. Chervenak FA, McCullough LB, Knapp RC, Caputo TA, Barber HRK. A clinically comprehensive ethical framework for offering and recommending cancer treatment before and during pregnancy. *Cancer* 2004; January 15, vol. 100, nr 2.
3. Chybicka A. *Conflict of interest in children oncology*. [w:] *Advances in Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology*. Wrocław: Medical University; 2004: 291–293.
4. Górski A (ed.). Special issue: Conflict of Interest and its Significance in Science and Medicine. The proceedings of an International Conference Held in Warsaw, Poland, 5–6 April 2002. *Science and Engineering Ethics* 2002; 8, 3: 257–480.
5. Lexchin JL, Bero A, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 31 May, 326: 1167–1170.
6. Markman M, DeMarco J. Potential conflict between fundamental ethical principles and requirements of the oncology drug approval process. *Cancer* 2003; July 15, vol. 98, nr 2.
7. Schafer Ch, Herbst M. Ethical aspects of patient information in radiation oncology. *Strahlenther Onkol* 2003; 7: 431–440.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Dziecko nadpobudliwe w praktyce lekarza specjalisty i lekarza POZ

Hyperactive child in practice of the specialist and general physician

WOJCIECH SŁUŻEWSKI

Z Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej III Katedry Pediatrii Akademii Medycznej
w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Służewski

Streszczenie Zespół zaburzeń z deficytem uwagi i nadpobudliwością ruchową (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) jest prawdopodobnie najczęstszym zespołem zaburzeń zachowania. Około 5–10% wszystkich dzieci wykazuje znaczące zaburzenia uwagi, połączone z nadaktywnością i trudnościami w nauce. Racjonalne podejście do dzieci z objawami zaburzeń uwagi, impulsywnością i nadruchliwością jest niezmiernie ważne, gdyż liczne zaburzenia somatyczne i psychologiczne mogą naśladować objawy zespołu ADHD. Leczenie tego zespołu wymaga nie tylko stosowania leków, w szczególności w przypadkach przebiegających z trudnościami w uczeniu się, zaburzeniami psychiatrycznymi i problemami w zachowaniu. Specjalne programy edukacyjne mogą być pomocne, jak również konsultacje w zakresie zaburzeń zachowania i funkcji poznawczych. Jednak poza tym najważniejsze miejsce w leczeniu zespołu ADHD zajmuje farmakoterapia, obejmująca preparaty zawierające pochodne metylfenidatu i amfetaminy oraz leki przeciwdepresyjne.

Słowa kluczowe: zespół zaburzeń uwagi i nadruchliwości, ADHD, dzieci, leczenie.

Summary Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is perhaps the most common neurobehavioral syndrome. An estimated 5–10% of all children exhibit significant attentional deficits associated with hyperactivity or learning disabilities. A comprehensive approach to the assessment of children with symptoms of inattention, impulsivity and over-activity is crucial as various physical and psychologic conditions mimic ADHD symptomatology. The treatment of ADHD requires more than medication, especially if there are associated learning disabilities, psychiatric disorders, or behavioral problems. Special educational interventions can help all the affected children, and many also benefit from cognitive or behavioral counseling. However, beyond these important background interventions, medical management with drugs is the most effective known treatment for ADHD. The most common drugs include methylphenidate and amphetamine products or antidepressants.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, children, treatment.

Wstęp

W praktyce lekarza pediatry, jak i lekarza pierwszego kontaktu problem dziecka z zaburzeniami psychomotorycznymi określanymi obecnie według *Podręcznika diagnostyki i statystyki* (DSM–IV) (Diagnostic and Statistic Manual – wyd. IV) pojęciem zespołu zaburzeń z deficytem uwagi i nadpobudliwością ruchową (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD) zajmuje istotne miejsce, zarówno ze względu na częstość występowania, jak i trudności terapeutyczne.

Z punktu widzenia historycznego, począwszy od pierwszego opisu klinicznego dokonanego

przez Demoor w 1901 r., porównującego nadruchliwość dziecka do „płasawicy umysłowej”, ścierają się dwie koncepcje etiologiczne tego zespołu. Jedna z nich, pochodząca z kręgu medycyny francuskiej, miała pierwotnie tendencję do tłumaczenia symptomatologii zespołu ADHD przez zaburzenia uczuciowości, aby później uwzględnić ewentualny udział czynników organicznych, podkreślając skrajny polimorfizm kliniczny zespołu. W opozycji stała koncepcja angielska stworzona przez Hohmana w 1922 r., podkreślająca od początku tło wyłącznie organiczne, odnosząc symptomatologię zaburzeń ruchowych obserwowaną

nych w ADHD do następstw przebytego zapalenia mózgu lub urazu czaszkowo-mózgowego [1]. W 1937 r. Bradley na przykładzie 30 dzieci po raz pierwszy opisał ewidentną poprawę w zakresie nadruchliwości po zastosowaniu środków psychostymulujących, podkreślając w ten sposób hipotezę zaburzeń neurobiologicznych mózgu leżących u podłoża tego zespołu [2].

Definicja

Występujące od ponad 50 lat trudności w definicji i klasyfikacji zespołu nadruchliwości u dzieci odzwierciedlają różne terminy medyczne używane do określania obserwowanych zaburzeń. Należą do nich określenie hiperkinezji lub później, głównie za sprawą Clements'a i Peters'a, pojęcie tzw. minimalnego uszkodzenia mózgu (minima brain damage), w którym nadaktywność miała być wykładnikiem uszkodzenia mózgu dziecka w okresie życia wewnątrzłonowego, okołoporodowo lub we wczesnym dzieciństwie [3].

Przełomowe znaczenie dla postępu w zakresie zrozumienia istoty zespołu nadruchliwości były prowadzone w latach 80. badania Ruttera wykazujące, że nadruchliwość na ogół nie jest objawem uszkodzenia mózgu, gdyż uszkodzenie mózgu nie prowadzi do nadaktywności [4].

Dalsze obserwacje w tym zakresie doprowadziły do określenia w 1994 r. w opracowaniu dotyczącym zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania (DSM-IV) używania zamiennie terminu „zespół nadruchliwości z deficytem uwagi” (ADHD) i „dziecko nadpobudliwe” (nadaktywne). W ogłoszonej w 1992 r. i wciąż aktualnej i uzupełnianej „Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), w rozdziale V „Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania”, w pozycji F90.0 zatytułowanej „Zaburzenia aktywności i uwagi” istnieje obecnie powszechnie przyjęta kategoria diagnostyczna: zaburzenia z deficytem uwagi i nadpobudliwością ruchową [5].

Częstość występowania

Określenie częstości występowania ADHD w populacji dziecięcej natrafia na trudności związane z różną nozologią zespołu, powodującą włączanie do obserwacji różnych przypadków w poszczególnych krajach oraz różnic w kryteriach włączenia do badań, m.in. liczby źródeł informacji o dziecku (szkoła, dom, lekarz pediatra, lekarz rodzinny) [6, 7].

Niemniej na podstawie wieloletnich prospektywnych badań prowadzonych w wielu krajach wydaje się najbardziej prawdopodobne, że odse-

tek dzieci spełniających kryteria zespołu ADHD wynosi 3–5% populacji dziecięcej przed okresem dojrzewania. Nowsze badania oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych wykazują stale wzrastającą liczbę tych chorych.

Wśród dzieci z ADHD występuje zdecydowana przewaga chłopców w stosunku do dziewcząt wynosząca 1:3–4, której obecnie nie udaje się wytłumaczyć. Wydaje się, że pewnym wytłumaczeniem może być fakt późniejszego rozpoznania zespołu ADHD u dziewcząt z powodu mniejszego nasilenia cech klinicznych. Nie stwierdzono wyraźnego związku występowania ADHD z poziomem życia i wykształceniem rodziców dziecka. U około 50% chorych w wywiadzie istnieją wykładniki tzw. minimalnego uszkodzenia mózgu, związane z cierpieniem okołoporodowym lub bezpośrednio po urodzeniu [8].

Etiopatogeneza

Dotychczas nie wyjaśniono przyczyn ani patomechanizmu leżącego u podłoża zespołu ADHD. Do jednych z elementów zalicza się predyspozycje genetyczne, co zostało potwierdzone w badaniach Goodmana i Stevensona prowadzonych na 13-letnich bliźniakach, u których występowanie ADHD miało związek z czynnikami genetycznymi w 50% przypadków [9]. Inne badania wskazują na znaczenie wewnątrzłonowego lub okołoporodowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w etiologii ADHD, nawiązując do pojęcia minimalnego uszkodzenia mózgu.

Wreszcie najnowsze badania oparte głównie na postępkach w technice neuroobrazowania dynamicznego mózgu, takie jak: tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT) lub pozytrona tomografia emisyjna (PET), wykazują zmniejszenie perfuzji krwi i metabolizmu glukozy głównie w lewych okolicach przed- i czołowych odpowiedzialnych za uwagę, sugerując deficyt w funkcji niektórych neuroprzekaźników, w szczególności monoaminooksydaz (MAO) [10].

Wydaje się prawdopodobne, że ta ostatnia teoria łączy w sobie zarówno czynniki genetyczne, jak i zespół elementów prowadzących do powstania minimalnego uszkodzenia mózgu oraz tłumaczy dobrą odpowiedź na leczenie środkami psychostymulującymi.

Obraz kliniczny

Według wskazówek diagnostycznych ICD-10, głównymi cechami ADHD są deficyt uwagi i nadmierna aktywność. Obie te cechy są konieczne do rozpoznania i muszą być ewidentne w więcej niż jednej sytuacji (np. w domu, w szko-

le). Zaburzenia uwagi przejawiają się przedwczesnym kończeniem podjętych zadań i pozostawieniem działań niezakończonych. Dzieci często zmieniają jedną aktywność na rzecz innej, tracąc zainteresowanie jednym zadaniem na rzecz drugiego. Nadmierna aktywność implikuje niepokój, zwłaszcza w sytuacjach wymagających spokoju. Dziecko biega, skacze, rzuca przedmiotami, wstaje, wierci się, jest nadmiernie gadatliwe, gdy oczekuje się od niego, że będzie siedziało spokojnie. Charakterystyczne cechy zachowania powinny pojawiać się przed 6 rokiem życia i mieć charakter przewlekły [11].

Skrupulatna analiza przebiegu klinicznego ADHD rozpoznawanego u dzieci w wieku 4–6 lat wykazuje w dużym odsetku retrospektywnie, że zaburzenia ruchowe obserwowano już w wieku niemowlęcym. Rozróżnia się dwie grupy niemowląt: nadruchliwe i normo- lub hipoaktywne. Począwszy od 2. roku życia obie grupy klinicznie stają się nie do odróżnienia, a zaburzenia koordynacji ruchowej występujące u tych dzieci są w tym okresie trudno zauważalne z uwagi na fizjologiczną w tym okresie życia „nadruchliwość”. U 2/3 dzieci w wieku 2–4 lat, u których później rozwinię się zespół ADHD, występują opóźnienia w funkcji mowy oraz wykonywania ruchów precyzyjnych, co objawia się głównie nieumiejętnością rysowania. Rozpoznanie zespołu ADHD jest stosunkowo łatwe w przypadkach klasycznych tej choroby.

Analiza semiologii ADHD wykazuje połączenie trzech zespołów: nadruchliwości, zaburzeń uwagi i impulsywności w postaci braku hamulców w relacjach społecznych i przekraczanie reguł zachowania.

Nadmierna aktywność ruchowa powoduje, że dziecko jest w permanentnym ruchu, nie może usiedzieć w miejscu z ogólną dezorganizacją działania, które jest źle skoordynowane i niekonstruktywne. Kilkuletnie dziecko najczęściej biega i wspina się na meble, pozostając stale pobudzone, czasami w sposób radosny. Dzieci te nie potrafią usiedzieć przy stole w trakcie posiłku lub odrabiania lekcji, nie potrafią same się bawić i często podejmują zachowania ryzykowne. Zachowania te często odzwierciedlają liczne uwagi w dzienniczku szkolnym, mówiące o licznych pogwałceniach dyscypliny oraz znaczną urazowość.

Zaburzenia uwagi stanowią z pewnością objaw osiowy zespołu uznany przez wielu autorów za fizjopatologiczną podstawę zaburzeń zachowania. Do najbardziej typowych objawów należy niemożność koncentracji, ogromna przerzutność uwagi uniemożliwiająca nauczanie. Dziecko wydaje się nie słuchać poleceń i ma ogromne trudności w dokończeniu zaczętej aktywności, obojętnie, gdy chodzi o zadania szkolne czy zabawę.

Impulsywność jest trzecią składową zespołu ADHD, która jest definiowana jako nieznoszące

sprzeciwu dążenie do wykonania jakiejś czynności. Ta cecha z jednej strony przeszkadza dziecku w jego motoryce, prowadząc do skrajnej niecierpliwości, gwałtowności działań i również w jego rozwoju intelektualnym (niezdolność do przemyślenia konsekwencji swoich czynów), a z drugiej strony leży u podłoża odrzucenia go przez otoczenie. Impulsywność powoduje u dziecka niemożność organizacji swoich zajęć, które stają się niezmiernie chaotyczne i bez planu, czemu towarzyszy brak podporządkowania się poleceniom nauczyciela czy rodziców.

Z punktu widzenia emocjonalnego nadmierna impulsywność dziecka z ADHD prowadzi do zbyt łatwej zmiany nastroju, przechodzenia od płaczu do śmiechu, którym często towarzyszy agresywność. Dziecko wydaje się kompletnie nieczułe na pochwały i nagany za swoje postępowanie.

Wszystkie wyżej wymienione objawy prowadzą często do psychicznego wykluczenia lub izolowania przez rodziców, kolegów i złej tolerancji przez nauczycieli. Na tej podstawie powstaje bardzo niska samoocena dziecka, prowadząca nieraz do stanu depresyjnego.

Występowaniu zespołu ADHD towarzyszą często inne objawy patologii, głównie natury psychiatrycznej. Należą do nich przede wszystkim specyficzne zaburzenia rozwojowe (m.in. dysleksja, dysgrafia – 50–80% dzieci w porównaniu z populacją ogólną – ok. 2%), postawy opozycyjne i zaburzenia zachowania (20–60%), zaburzenia o cechach depresyjnych (27% w porównaniu z 3,5% w populacji ogólnej).

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej ADHD należy przede wszystkim wziąć pod uwagę nadruchliwość „normalną” właściwą dla wieku dziecka, niekorzystny wpływ środowiska, krótkotrwałość i zaburzenia uwagi związane z prowadzonym leczeniem, np. z zastosowaniem kwasu walproinowego lub kortykosteroidów, zaburzenia uwagi wynikające z upośledzenia umysłowego, w przebiegu autyzmu lub poważne trudności w nauce.

Dalsza ewolucja zespołu ADHD

W okresie dojrzewania u około 20–30% dzieci stwierdza się całkowite ustąpienie zespołu ADHD. Natomiast u 40% chorych występują nadal zaburzenia dotyczące uwagi, wyrażające się głównie dużymi trudnościami w nauce i zaburzeniami poznawczymi oraz zaburzeniami zachowania i postawami aspołecznymi (30%).

W wieku dorosłym zaburzenia o typie nadmiernej aktywności ruchowej połączone

z nadmierną przerzutnością uwagi obserwuje się już tylko u 8% pacjentów z wywiadem ADHD w dzieciństwie. Jednak u około 30–40% w wieku dorosłym stwierdza się zaburzenia natury psychopatologicznej, objawiające się m.in. jako nadużywanie narkotyków, alkoholu, leków, częste stany depresyjne, postawy antyspołeczne (antisocial personality disorder – APD), bardzo niską samoocenę, skłonność do samobójstw [12].

Z punktu widzenia rokowania w zespole ADHD nie ma obecnie żadnych wiarygodnych danych pozwalających przyjąć któryś z elementów klinicznych zespołu jako czynnik rokowniczy. Niemniej wiadomo, na podstawie wielu badań prowadzonych zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych, że wczesne pojawienie się zespołu, niski iloraz inteligencji oraz złe warunki środowiskowe stanowią czynniki obciążające [13].

Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu ADHD powinno być ostrożne i opierać się na dokładnym wywiadzie, ze szczególnym uwzględnieniem problemów okołoporodowych, danych dotyczących chorób rodziców, zarówno somatycznych, jak i psychicznych. Następnym etapem jest dokładne badanie neurologiczne dziecka z uwzględnieniem jego zachowania w gabinecie lekarza oraz zebranie informacji z przedszkola lub szkoły.

Najczęściej używanym narzędziem diagnostycznym jest skala i kwestionariusze dotyczące zachowania dziecka, które przeznaczone są odpowiednio dla rodziców dziecka, nauczycieli i wychowawców. Wszystkie pytania są standardowe i pozwalają obliczyć wynik według załączonego wzorca w odniesieniu do wieku i płci dziecka. Do najbardziej uznanych skal należą opracowane przez Conners'a oraz Dziecięca Skala Zachowań Achenbacha (Child Behavior Checklist – CBCL), dające ogólny pogląd na zachowanie się dziecka [14].

Stosowanie tego typu kwestionariuszy i skal pozwala lepiej zobiektywizować ocenę zachowania się dziecka i problemów związanych z ADHD, a tym samym ułatwia postawienie prawidłowej diagnozy.

Leczenie

Postępowanie lecznicze w ADHD z uwagi na swoją wielopłaszczyznowość musi łączyć w sobie takie elementy, jak psychoterapia, pomoc w nauce i w przypadkach zaawansowanych w sytuacjach społecznych oraz farmakoterapię.

W przypadku psychoterapii chodzi głównie o uzyskanie przez dziecko lepszej kontroli nad swoimi reakcjami, co w połączeniu z psychotera-

pią rodzinną i pomocą pedagogiczną w rozwiązywaniu problemów na terenie szkoły daje dobry efekt wspomagający leczenie.

Z punktu widzenia farmakoterapii ADHD lekami z wyboru są preparaty psychostymulujące, z których najczęściej stosowane są: metylfenidat, dekstroamfetamina i pemolina [15]. Najbardziej skutecznym okazał się metylfenidat, działający pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy, podobnie jak amfetamina, prowadząc do efektu wyciszenia dziecka oraz normalizacji uwagi i zachowania u około 70% leczonych. Standardowa dawka tego leku wynosi 0,5–1 mg/kg/dobę, do której dochodzi się w ciągu kilku dni. Okres półtrwania tego leku jest krótki i wynosi 3–4 godziny, co powoduje konieczność powtarzania dawki 2–3 × dziennie.

Głównymi objawami ubocznymi stosowania metylfenidatu jest obniżenie apetytu i trudności w zasypianiu. Metylfenidat mniej niż pozostałe dwa leki psychostymulujące wpływa hamująco na wzrost i przyrost masy ciała. Z tego względu podstawowym schematem stosowania jest podawanie w zależności od sytuacji klinicznej przez 4–5 dni w tygodniu, z wykluczeniem soboty i niedzieli.

Biorąc pod uwagę złożoność czynników istotnych w stosowaniu metylfenidatu i innych leków psychostymulujących (np. zaostrzenie objawów w przypadku choroby tików oraz liczby napadów padaczkowych), inicjacja terapii powinna mieć miejsce w warunkach szpitalnych pod nadzorem lekarza specjalisty w zakresie neurologii lub psychiatrii dziecięcej. Na ogół w przypadku terapii trwającej najczęściej około jednego roku stosuje się przerwę w podawaniu leku w okresie wakacji szkolnych. Preparat ten dotychczas jest niezarejestrowany w naszym kraju [16].

Innymi lekami stosowanymi w leczeniu zespołu ADHD są neuroleptyki, głównie chlorpromazyna i tiorydazyna, które są obciążone efektem sedacji, prowadzącym nieraz do spotęgowania trudności szkolnych.

Obserwuje się ponadto u części chorych występowanie paradoksalnego nasilenia objawów ADHD, pomimo że w pierwszym okresie stosowania leku występowała znacząca poprawa.

Lepsze efekty uzyskuje się w wyniku stosowania leków antydepresyjnych, a zwłaszcza trójcyklicznych leków pobudzających (np. clomipramina) lub uspokajających (amitryptylina lub doxepina). Pomimo ich skuteczności mają one ograniczone zastosowanie u dzieci z uwagi na dokuczliwe w tym wieku objawy uboczne, jak suchość w jamie ustnej czy zaburzenia akomodacji [16].

W ostatnich latach pewne nadzieje pokładane są w lekach homeopatycznych, szczególnie używanych w kontynuacji kuracji po zakończeniu leczenia jednym z wymienionych leków klasycznych [11].

Piśmiennictwo

1. Hohman LB. Post-encephalitis behavior disorder in children. *John Hopkins Hosp Bull* 1922; 33: 89–97.
2. Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94: 577–585.
3. Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunction in the school-age child. *Arch Gen Psychiatry* 1962; 6: 185–197.
4. Rutter M. Syndromes attributable to „minimal brain dysfunction” in childhood. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 21–33.
5. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines. World Health Organization 1992.
6. McGee R, Share D. Attention deficit disorder-hyperactivity and academic failure. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 318–325.
7. Szatmari P, Boyle M, Offord D. Attention deficit disorder with hyperactivity and conduct disorder. Degree of diagnostic overlap and differences among correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 865–875.
8. Szatmari P, Boyle M, Offord D. Ontario health Study: Prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 30: 205–218.
9. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity. II: The etiological role of genes, family relationship and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 691–709.
10. Zametkin AJ, Nordahl TE et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990; 323: 1361–1366.
11. De Villard R. *L'enfant hyperactif – approche thérapeutique*. Acte de V Journées de l'Institut Boiron; 2002; 24–35.
12. Cantwell D. Hyperactive children have grown up: What have we learned about happens to them? *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1026–1028.
13. Weiss G, Hechtman L et al. Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985; 23: 211–220.
14. Barkley RA. *Hyperactive children: A handbook of diagnosis and treatment*. New York: Guilford; 1981: 282–350.
15. Accardo P. A rational approach to the medical assessment of the child with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 845–856.
16. Swanson J, Gupta S et al. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 295–305.

Adres Autora:

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej AM w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej w populacji rozwojowej i mechanizmy jej regulacji w stanie zdrowia

Calcium and phosphorus homeostasis in development population and homeostatic mechanisms in health

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie Wapń i fosfor stanowią główny składnik mineralny kości, a także odgrywają zasadniczą rolę w czynności i metabolizmie komórek. W szkielecie zlokalizowane jest około 80% P i około 98% Ca całego ustrojowego zapasu. W surowicy wapń występuje w trzech postaciach: około 40% związana jest z białkami, głównie albuminami, około 10% związana jest z cytrynianem, około 50% stanowi wapń zjonizowany. Fosforany w surowicy krwi występują w postaci fosforanów nieorganicznych i w postaci estrów. W komórce fosforany występują głównie w postaci organicznej. Parathormon jest syntetyzowany przez gruczoły przytarczyczne. Fizjologicznie PTH jest najważniejszym regulatorem zewnątrzkomórkowego stężenia Ca. Zwiększa on mobilizację Ca z kości, zwiększa nerkową reabsorpcję Ca i prawdopodobnie również zwiększa jelitowe wchłanianie wapnia. Zwiększenie stężenia Ca w surowicy hamuje sekrecję PTH. Kalcitonina wydzielana jest przez komórki C tarczycy. Obniża ona mobilizację Ca z kości i zwiększa wydzielanie wapnia przez nerki. Wapń stymuluje wydzielanie kalcitoniny. Witamina D₃ jest syntetyzowana w skórze. Jest metabolizowana do 25(OH)D, a następnie do najaktywniejszej postaci 1,25(OH)₂D. Witamina D przez 1,25(OH)₂D działa na wzrost jelitowej absorpcji Ca, mobilizuje Ca z kości i zwiększa nerkową reabsorpcję wapnia. Na zasadzie sprzężenia zwrotnego, obniżenie produkcji 1,25(OH)₂D może być spowodowane zahamowaniem produkcji PTH przez Ca.

Słowa kluczowe: wapń (Ca), fosfor (P), homeostaza wapnia i fosforu, parathormon (PTH), kalcitonina (CT), witamina D, 25-hydroksywitamina D [25(OH)D], 1,25-dihydroksywitamina D [1,25(OH)₂D].

Summary Calcium and phosphorus form the major inorganic constituents of bone and serve a vital role in cell function and cell metabolism. About 80% of total body P and 98% of total body Ca are in bone. Serum Ca is found in three forms: approximately 40% is bound predominantly to albumin, approximately 10% is complexed with serum anions, and approximately 50% is ionized. The total P in serum can be divided into an organic ester phosphate and inorganic phosphate. In the cell, phosphate is mostly in the form of organic phosphate. Parathyroid hormone is synthesized in the parathyroid gland. In physiological terms, PTH is the most important regulator of extracellular Ca concentration. Parathyroid hormone increases bone mobilization of Ca, increases renal Ca reabsorption, and possibly increases Ca absorption in the intestine. Increased serum Ca suppresses PTH production. Calcitonin is secreted from thyroid C cells. Calcitonin decreases Ca mobilization from bone and increases Ca excretion in the kidney. Ca stimulates the production of calcitonin. Vitamin D₃ is synthesized in the skin from precursors. Vitamin D is catalyzed to 25(OH)D and it is metabolized to most active metabolite 1,25(OH)₂D. Vitamin D through 1,25(OH)₂D acts on the intestine to increase Ca absorption, mobilizes Ca from bone, and reabsorbs Ca in the kidney. The feedback loop might be completed by inhibition of PTH production by Ca, which in turn results in decreased production of 1,25(OH)₂D.

Key words: calcium (Ca), phosphorus (P), calcium and phosphorus homeostasis, parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT), vitamin D, 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D].

Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej ma zasadnicze znaczenie dla przebiegu wielu podstawowych funkcji organizmu, jej zaburzenia mogą prowadzić do bardzo poważnych meta-

bolicznych konsekwencji. Wapń (Ca) i fosfor (P) są dwoma głównymi składnikami kości, a także odgrywają bardzo ważną rolę w metabolizmie komórek [1–4].

Wapń (Ca)

W organizmie wapń występuje w trzech obszarach.

1. Wewnątrzkomórkowo

Większość wapnia wewnątrzkomórkowego zlokalizowana jest w mitochondrium i siateczce endoplazmatycznej. Stężenie wolnego wapnia wewnątrzkomórkowego waha się w szerokich granicach, zależnie od jego wydzielania z komórkowych magazynów oraz od napływu z płynu pozakomórkowego.

Wewnątrzkomórkowe kaskady enzymatyczne są aktywowane przez przejściowy wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} . Stężenie to ma zasadnicze znaczenie dla wielu ważnych funkcji biologicznych. Jon wapniowy jest ważnym regulatorem:

- różnych procesów komórkowych, w tym skurczu mięśnia,
- sprzężenia między bodźcem sekrecyjnym a sekrecją hormonów,
- układu krzepnięcia,
- aktywności enzymów i pobudliwości komórkowej.

Na rolę jonów wapnia jako śródkomórkowych przekaźników w działaniu hormonów wskazują szybkie zmiany jego śródkomórkowego stężenia, a także stwierdzona obecność Ca^{2+} -zależnego regulatora aktywności fosfodiesterazy, co potwierdza zjawisko śródkomórkowej interakcji pomiędzy jonami wapnia a cAMP. Także fakt, że działanie hormonów ma wpływ na napływ wapnia do komórki i na przemieszczanie się Ca^{2+} w obrębie komórki oraz że w stanach zubożenia komórek w wapń dochodzi do osłabienia działania wielu hormonów wskazują na udział jonów wapnia w mechanizmie działania hormonów.

Zmiany stężenia Ca^{2+} wpływają również na działanie wielu enzymów, prawdopodobnie za pośrednictwem kalmoduliny, która jest Ca^{2+} -zależnym białkiem regulatorowym uczestniczącym w aktywności różnych kinaz i enzymów.

2. Wapń we krwi i w płynie pozakomórkowym

Wapń w osoczu występuje w trzech formach: około 40% jest związane z albuminami, około 10% jest powiązane z kwasami organicznymi (z anionami cytrynianowymi, fosforanowymi i innymi), a pozostała część, około 50%, występuje w postaci zjonizowanej.

Normalnie stężenie wapnia w surowicy u dzieci i dorosłych jest stabilne, mieści się w granicach 2,1–2,6 mmol/l i waha się w ciągu doby w granicach < 0,13 mmol/l. Wiązanie wapnia

przez białka osocza jest zależne od pH krwi. Najlepszym wskaźnikiem fizjologicznej aktywności wapnia jest stężenie wapnia zjonizowanego we krwi (Ca^{2+}), jego stężenie w surowicy wynosi 1,05–1,3 mmol/l, przy czym u dzieci jest ono nieco wyższe. Dobowe wahania stężenia wapnia zjonizowanego są niewielkie i nie przekraczają zwykle 0,08 mmol/l. Wpływ na poziom wapnia ma poziom albumin, przy ich prawidłowym poziomie i prawidłowej równowadze kwasowo-zasadowej stężenia wapnia całkowitego oraz zjonizowanego są również prawidłowe. Redukcja poziomu albumin powoduje obniżenie stężenia wapnia całkowitego, jednak stężenie wapnia zjonizowanego pozostaje zwykle prawidłowe.

3. Wapń w kościach

Trzecim obszarem lokalizacji wapnia jest szkielet. Wapń jest najobficiej prezentowanym w organizmie minerałem, 99% jego zasobów znajduje się w kościach, lecz około 1% stanowi pulę, z której wapń może natychmiast przejść do przestrzeni pozakomórkowej.

Wpływ na gospodarkę fosforanowo-wapniową wywiera, oprócz poziomu dostarczanych substratów, także wiele innych czynników, wśród nich szereg hormonów: insulinopodobne czynniki wzrostowe, stężenie jonów wodorowych, aktywność układu autonomicznego i inne. O homeostazie decyduje też funkcja organów końcowych, w tym nerek, przewodu pokarmowego, kości.

Wapń przyjmowany z pożywieniem resorbowany jest głównie w górnej części jelita cienkiego, przy czym resorbowane jest jedynie około 1/3 spożytego wapnia, pozostała ilość wydalana jest z kałem, tą drogą wydalana jest też frakcja endogenna, tzn. wapń, który do światła jelita dostaje się wraz z sokami trawiennymi.

Wydalanie wapnia z moczem jest znacznie mniejsze, bowiem wapń przesączany w kłębuszkach ulega resorpcji zwrotnej. Resorpcję zwrotną wapnia zwiększa PTH, hipokalcemia, hiperfosfatemia, alkaloza oddechowa, spadek wielkości przestrzeni wodnej pozakomórkowej i wiele innych czynników, prowadzi to do zmniejszenia calciurii. Działanie hamujące resorpcję zwrotną wapnia, a więc zwiększające calciurię, wykazuje hiperkalcemia, hipermagnezemia, kwasica nieoddechowa, zubożenie ustroju w fosfor, wzrost przestrzeni wodnej pozakomórkowej, zwiększona podaż sodu, a także szereg hormonów, w tym kalcytonina.

Układ kostny jest kolejnym regulatorem kalcemii. Czynniki wzmagające osteogenezę zmniejszają kalcemię, natomiast czynniki osteolityczne zwiększają ją.

Dla prawidłowego przebiegu wielu funkcji ży-

ciowych organizmu konieczne jest utrzymanie homeostazy wapnia. Dla utrzymania prawidłowego stężenia wapnia we krwi konieczna jest jego stała wymiana pomiędzy krwią o innymi obszarami organizmu.

W kontroli hormonalnej homeostazy główną rolę odgrywają trzy hormony:

Parathormon (PTH)

Parathormon jest jednym z najważniejszych regulatorów stężenia wapnia i fosforu w płynie pozakomórkowym [5, 6]. Jest syntetyzowany w gruczolach przytarczycznych, gen kierujący jego syntezą zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 11.

Pierwotnym produktem transkrypcji genu kodującego PTH jest *preproPTH*, który po odszczepieniu peptydu sygnałowego przekształca się w *proPTH*, z którego po enzymatycznym odszczepieniu heksapeptydu powstaje ostateczna cząsteczka PTH. Zlokalizowane w pęcherzykach sekrecyjnych cząsteczki PTH mogą ulec zmagazynowaniu w puli zapasowej bądź ulegają degradacji lub też przechodzą do krwi. W wyniku proteolitycznej degradacji cząsteczki PTH dochodzi do powstania aktywnego biologicznie 34-aminokwasowego N-końcowego fragmentu, ulegającego bardzo szybkiej degradacji, oraz nieczynnego fragmentu C-końcowego, dłużej pozostającego w krążeniu. Proteoliza cząsteczek PTH występuje zarówno w samych komórkach przytarczycowych, jak i w innych tkankach (wątroba, nerki, przewód pokarmowy).

Sekrecja PTH następuje w odpowiedzi na obniżenie wolnego wapnia w przestrzeni pozakomórkowej. Zmiany stężenia fosforu we krwi mogą być wprawdzie skojarzone ze zmianami sekrecji parathormonu, jednak jest to efekt pośredni, fosfor zasadniczo nie wpływa znamienne na regulację sekrecji PTH.

Kiedy następuje obniżenie stężenia wapnia we krwi poniżej normy dochodzi do stymulacji sekrecji PTH, jednak pewne ilości hormonu wydzielane są nawet przy wysokim stężeniu wapnia we krwi. Hiperfosfatemia stymuluje sekrecję PTH prawdopodobnie przez obniżanie stężenia Ca. Produkcję PTH obniża metabolit witaminy D 1,25(OH)₂D przez regulację transkrypcji genu. PTH jest jednocześnie ważnym regulatorem syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D.

Wydzielanie hormonu występuje w sposób ciągły w celu utrzymania odpowiedniego stężenia w krążeniu.

Na modulację sekrecji i działania PTH wpływa również wiele innych czynników, w tym katecholaminy, hormon wzrostu, kalcytonina, estrogen, progesteron, kortyzol, somatostatyna, prostaglandyny.

Stężenie PTH we krwi jest podobne zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, lecz wzrasta u osób starszych. Nie jest wyjaśnione, czy jest to zależne od zaburzeń w wewnątrzkomórkowym układzie przekaźników, czy też od odpowiedzi organów końcowych na PTH. Stężenie PTH we krwi pępowinowej jest zwykle niskie, ale wzrasta po urodzeniu równoległe ze spadkiem stężenia Ca w osoczu. Brak jest korelacji między stężeniem PTH we krwi pępowinowej a stężeniem we krwi matczynej.

Fizjologicznie PTH jest najważniejszym regulatorem zewnątrzkomórkowego stężenia Ca, jeśli stężenie wapnia obniża się, parathormon powoduje jego podniesienie do prawidłowego poziomu. Wraz ze wzrostem stężenia wapnia stężenie jonów fosforu we krwi obniża się.

Parathormon jest wiązany przez specyficzne białkowe receptory błonowe, obecne są one w kanalikach nerkowych oraz komórkach kostnych.

Parathormon wywiera swe działanie przez stymulację trzech procesów:

- Mobilizację wapnia z kości, efekt ten jest skutkiem stymulacji osteoklastów, odbywa się to prawdopodobnie synergistycznie z działaniem 1,25(OH)₂D.
- Zwiększenie absorpcji wapnia w jelicie cienkim, co prowadzi do wzrostu stężenia wapnia we krwi. Parathormon stymuluje ten proces pośrednio przez stymulację produkcji aktywnego metabolitu witaminy D w nerkach [1,25(OH)₂D], który indukuje syntezę wiążącego wapń białka w komórkach nabłonka jelita, zwiększając absorpcję wapnia do krwi.
- PTH zmniejsza wydalanie wapnia z moczem, ten efekt jest wynikiem stymulacji reabsorpcji wapnia w kanalikach. Równoległe parathormon stymuluje zwiększenie wydalania jonów fosforu z moczem.

Kalcytonina (CT)

Jest hormonem biorącym udział w metabolizmie wapnia i fosforu. Wydzielana jest głównie przez komórki C, zlokalizowane w tarczycy, lecz syntetyzowana jest również w innych tkankach, włączając płuca, przewód pokarmowy, a także OUN. Składa się z 32 aminokwasów, kodujący sekrecję CT gen u ludzi zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 11. Jej prekursorami są *prepro-* oraz *prokalcytonina*. Bódcem dla wyrzutu CT jest wzrost stężenia Ca i gastryny.

U osób dorosłych stężenie CT jest niższe u kobiet niż u mężczyzn. Nie obserwuje się wahań stężeń CT w ciągu doby. U noworodków zawartość CT w tarczycy jest większa niż u dorosłych, stężenie w surowicy jest wysokie w chwili porodu w porównaniu ze stężeniem we krwi matczynej. W pierwszych dniach po urodzeniu stężenie

CT w surowicy wzrasta i w ciągu kilku dni osiągnąć może poziom pięcio-, dziesięciokrotnie wyższy niż u dorosłych. W czasie okresu niemowlęcego stężenie to obniża się, następny niewielki szczyt obserwuje się w okresie wczesnego dzieciństwa.

Jednym z najważniejszych czynników kontrolujących sekrecję kalcytoniny jest stężenie wapnia zjonizowanego w przestrzeni pozakomórkowej. Wzrost stężenia wapnia we krwi stymuluje sekrecję CT, a sekrecja ta jest hamowana, kiedy stężenie wapnia obniża się poniżej normy. Sekrecja CT w pewnych sytuacjach podlega także wpływom innych hormonów, wpływ taki wywierany jest także przez układ nerwowy.

Szczególne znaczenie ma kalcytonina w obniżaniu stężenia wapnia we krwi, wiąże się to głównie z jej działaniem na dwa ważne narządy docelowe, tzn.:

- Kości, gdzie CT obniża resorpcję, hamując aktywność osteoklastów.
- Nerki, gdzie CT hamuje reabsorpcję wapnia i fosforu w kanalikach, zwiększając ich wydalanie z moczem.

Bioaktywne działanie CT jest często przeciwstawne do PTH, kalcytonina prawdopodobnie moduluje działanie parathormonu na narządy.

Witamina D (cholekalcyferol)

Witamina D jest steroidem odgrywającym ważną rolę w regulacji poziomu wapnia i fosforu w organizmie i w mineralizacji kości [7–9]. Obecność receptorów witaminy D w różnych narządach wskazuje na jej wielorakie funkcje biologiczne, prowadzące do zapewnienia kontroli metabolicznej.

Sama witamina D, zarówno syntetyzowana w skórze z prekursorów (7-dehydrocholesterol) pod wpływem promieni ultrafioletowych witamina D₃ (cholekalcyferol), jak i dostająca się do organizmu z pożywieniem (żółtko jaja, olej ryby itd.) witamina D₂ (ergosterol), nie jest hormonem i nie wykazuje żadnej biologicznej aktywności, dopiero jej metabolity mają taką aktywność.

Przez dodanie grupy hydroksylowej do bocznego łańcucha cholekalcyferol przekształcony zostaje przez 25-hydroksylazę w 25-hydroksycholekalcyferol tzn. w 25-hydroksywitaminę D [25(OH)D], proces ten odbywa się głównie w wątrobie.

Po związaniu z białkiem 25-hydroksycholekalcyferol [25(OH)D] transportowany jest do nerek. Do dalszej przemiany dochodzi głównie w nerce, gdzie metabolit ten, w mitochondriach komórek proksymalnego kanaliką krętego, przekształcony zostaje przez 1- α -hydroksylazę w 1,25-dihydroksycholekalcyferol, tzn. kalcytriol [1,25(OH)₂D],

przez dodanie dodatkowej grupy hydroksylowej w pierścieniu A. Metabolit ten jest najaktywniejszą formą witaminy D, pełni funkcję hormonu.

Produkcja 1,25(OH)₂D modulowana jest stosownie do stężenia wapnia i potrzeb organizmu. Regulacja syntezy i przemiany kalcytriolu, podobnie jak w przypadku innych hormonów, oparta jest na mechanizmach sprzężenia zwrotnego, sam kalcytriol jest więc ważnym regulatorem własnej syntezy. Ważnym regulatorem syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D jest też PTH. Hipokalcemia i hipofosfatemia stymulują wytwarzanie 1,25(OH)₂D, natomiast wzrost stężenia wapnia i fosforu we krwi hamuje wytwarzanie tego związku, stymulując jednocześnie powstawanie innych metabolitów witaminy D, jak np. 24,25-dihydroksykalcyferolu [24,25(OH)₂D], którego znaczenie pozostaje nadal nie do końca wyjaśnione.

Etapy metabolizmu witaminy D:

1. W skórze następuje konwersja 7-dehydrocholesterolu do witaminy D₃ lub z pożywieniem przyjęta zostaje witamina D₂.
2. W wątrobie witamina D jest metabolizowana do 25(OH)D, który jest główną formą witaminy w krążeniu.
3. W nerkach następuje konwersja 25(OH)D do dwóch głównych metabolitów, tzn. 1,25(OH)₂D i 24,25(OH)₂D.
4. Następuje transport metabolitów 1,25(OH)₂D i 24,25(OH)₂D do narządów docelowych.
5. Dochodzi do wiązania metabolitów, zwłaszcza 1,25(OH)₂D, do receptorów w organach docelowych, co generuje biologiczną odpowiedź.

Witamina D i jej metabolity są wiązane przez białka, głównie białko wiążące witaminę D (DBP – vitamin D-binding protein), które jest globuliną, a częściowo również przez albuminy. Uważa się, że DBP odgrywa rolę w transporcie witaminy D₃ ze skóry do krążenia, może także wpływać na stężenie „wolnego” 1,25(OH)₂D w surowicy, co ma znaczenie dla biologicznej aktywności tego metabolitu.

W przeciwieństwie do wiedzy o działaniu najbardziej aktywnego metabolitu witaminy D, tzn. kalcytriolu, stosunkowo mało jest wiadome o funkcji biologicznej drugiego końcowego metabolitu, tzn. 24,25(OH)₂D, wydaje się jednak, że współdziałanie obu tych metabolitów jest potrzebne dla uzyskania pełnego spektrum biologicznej odpowiedzi.

Witamina D ma zasadnicze znaczenie dla prewencji krzywicy i osteomalacji, a także dla prewencji tężyczki hipokalcemicznej. Aktywne metabolity witaminy D, a przede wszystkim powstający w nerce kalcytriol [1,25(OH)₂D] zwiększa stężenie wapnia przez zwiększanie jego jelitowej absorpcji, 1,25(OH)₂D zwiększa jelitową absorpcję Ca, a niezależnie także P, zwiększając

ich stężenie we krwi, absorpcja ta ma dwie fazy – czynną i bierną. Jak już wcześniej wspomniano, aktywne metabolity witaminy D współdziałają z PTH w mobilizacji wapnia z kości, jednocześnie parathormon zwiększa reabsorpcję wapnia w kanalikach i zwiększa eliminację fosforanów przez nerki, minimalizuje to utratę wapnia, a zapobiega nadmiernemu wzrostowi poziomu fosforu we krwi. Tak więc witamina D zwiększa stężenie wapnia we krwi różnymi drogami, wpływając zarówno na zwiększenie jego absorpcji jelitowej, a we współdziałaniu z parathormonem reguluje jego utratę przez nerki oraz mobilizację z kości.

Prawidłowe stężenie 25(OH)D w surowicy wynosi 20–137 nmol/l, a czas półtrwania 2–3 tygodnie, podczas gdy dla 1,25(OH)₂D czas ten wynosi tylko kilka godzin, a stężenie tego metabolitu w krążeniu jest bardzo niskie i wynosi 62–155 pmol/l.

Fosfor (P)

Przebieg homeostazy wapnia w organizmie jest ściśle powiązany z metabolizmem fosforanów, chociaż jego regulacja jest mniej precyzyjna. Fosfor w organizmie występuje w postaci dwóch frakcji, z czego jedną stanowią estry organiczne, drugą fosforany nieorganiczne.

Fosforany stanowią nie tylko istotny składnik kości, ale także odgrywają bardzo dużą i wieloraką rolę w wielu procesach metabolicznych. Wchodzą w skład kwasów nukleinowych, odgrywają kluczową rolę w przejmowaniu i przenoszeniu energii, procesy fosforylacji odgrywają rolę w metabolizmie glukozy, fruktozy, białek. Fosforylacja histonów ją-

drowych ma znaczenie dla procesu transkrypcji informacji genetycznej DNA na mRNA.

W komórce fosforany występują głównie jako aniony w formie fosforanów organicznych. Wewnątrzkomórkowe fosforany nieorganiczne pośredniczą w regeneracji ATP.

Fosforany nieorganiczne stanowią ponad 90% całkowitego ustrojowego zapasu fosforu. U dorosłych stężenie P wykazuje wahania dobowe (0,9–1,5 mmol/l), w okresie ciąży poziom jest stabilny. W surowicy krwi pępowinowej stężenie P mieści się w granicach 1,8–2,3 mmol/l. Po urodzeniu występują duże wahania stężenia, w okresie niemowlęcym stężenie fosforu w surowicy jest wysokie (około 2,3 mmol/l) w porównaniu ze stężeniem u dorosłych.

Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej ma zasadnicze znaczenie dla przebiegu wielu podstawowych funkcji organizmu, jej zaburzenia prowadzić mogą do bardzo poważnych metabolicznych konsekwencji [4]. Mimo że frakcja Ca i P w krążeniu stanowi mniej niż 1% całkowitej ustrojowej zawartości, to zaburzenia stężenia wapnia i fosforanów mogą być przyczyną poważnych zaburzeń funkcji organizmu.

Najnowsze badania wskazują, że w utrzymaniu homeostazy gospodarki fosforanowo-wapniowej, obok dotychczas uznanych czynników, takich jak: stężenie jonów wapnia, fosforu, parathormonu, kalcytoniny oraz aktywnych metabolitów witaminy D, ważną rolę odgrywają takie czynniki, jak peptyd PTH-podobny (PTHrP) i jego receptor (PTH-PTHrP-R, wiążący zarówno PTH, jak i PTHrP), receptor wapniowy (Ca²⁺-R), receptor 1,25(OH)₂D [1,25(OH)₂D-R] oraz transporter jonu fosforanowego (P-R) [2].

Piśmiennictwo

1. Brook Ch, Marshall N. *Podstawy endokrynologii*. Wrocław: Urban & Partner; 2000: 119–136.
2. Kokot F, Ficek R. Regulacja gospodarki wapniowej. Nowe aspekty patofizjologiczne. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 106, 3(9): 621–630.
3. Otto Buczkowska E. Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej w populacji rozwojowej. Część I. Mechanizmy regulacji homeostazy w warunkach zdrowia. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2002; 8(2): 97–103.
4. Otto Buczkowska E. Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej w populacji rozwojowej. Część II. Zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej w okresie noworodkowym. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2002; 8(2): 105–110.
5. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *New Eng J Med* 2000; 342: 177–185.
6. Wysolmerski JJ, Stewart AF. The physiology of parathyroid hormone-related protein: An emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol* 1998; 40: 431–460.
7. Brown AJ. Regulation of vitamin D action (ed.). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 11.
8. Carlberg C. Critical analysis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ response elements. [w:] *Vitamin D: Chemistr*. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995; 16: 200–257.
9. DeLuca HF, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr Rev* 1998; 56: S4–S10.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej

Disorders of calcium and phosphate homeostasis

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie Wapń i fosfor stanowią główny składnik mineralny kości, a także odgrywają różne wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe funkcje. Zaburzenia stężenia wapnia i fosforu w surowicy pociągają za sobą kliniczne następstwa. Trzy narządy biorą udział w przechodzeniu wapnia i fosforu do krwi i z krwi, kiedy zachodzi taka potrzeba. Jelito cienkie jest miejscem, gdzie jony są absorbowane z pożywienia. Kości spełniają rolę rezerwuaru wapnia i fosforu. Nerki odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy. Różne stany krytyczne mogą powodować lub przebiegać z towarzyszącymi zaburzeniami tej homeostazy. W artykule omówiono objawy kliniczne oraz leczenie zaburzeń homeostazy metabolizmu wapnia i fosforu.

Słowa kluczowe: homeostaza wapnia i fosforu, parathormon, kalcytonina, metabolity witaminy D, zaburzenia metabolizmu wapnia i fosforu, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkalcemia, hiperfosfatemia, przyczyny zaburzeń homeostazy.

Summary Calcium and phosphorus form the major inorganic constituents of bone and serving a variety of extracellular and intracellular functions. Alterations in the concentration of serum calcium and phosphorus to have clinically consequences. Three organs participate in supplying calcium and phosphorus to blood and removing it from blood when necessary. The small intestine is the site where dietary ion are absorbed. Bone serves as a vast reservoir of calcium and phosphorus. The kidney is critically important in homeostasis. A wide variety of critical illnesses can cause or be accompanied by disorders this homeostasis. This article reviews the clinical syndromes associated with alterations in calcium and phosphorus metabolism and summarizes current concepts in management.

Key words: calcium and phosphorus homeostasis, parathyroid hormone, calcitonin, metabolites of vitamin D, disturbances of calcium and phosphorus metabolism, hypocalcemia, hypophosphatemia, hypercalcemia, hyperphosphatemia, causes of disorders homeostasis.

Metabolizm wapnia i fosforu jest ze sobą ściśle powiązany.

Fosfor

Fosfor jest jednym z ważniejszych elementów organizmu, występuje głównie w połączeniu z tlenem w postaci fosforanów (PO_4). Około 85% fosforanów wchodzi w skład szkieletu, w kościach fosforany występują głównie w postaci kryształów hydroksyapatytów oraz w postaci fosfoprotein tkanki podporowej kości, są ważnymi regulatorami procesów osteogenetycznych i osteolitycznych. Pozostała część fosforanów znajduje się głównie wewnątrzkomórkowo, tylko 1% fosforu znajduje się w płynie pozakomórkowym.

Fosforany obecne w komórkach wchodzą

w skład kwasów nukleinowych (DNA, RNA), fosfolipidowych błon komórkowych, biorą także udział w procesach energetycznych, wchodzą w skład związków wysokoenergetycznych (ATP), biorą udział w metabolizmie glukozy, fosforylacji białek, co stanowi ważny etap w przetwarzaniu bodźców hormonalnych w komórkach docelowych. Odgrywają rolę w przenoszeniu O_2 do tkanek [1, 2]. Nieorganiczny PO_4 jest głównym wewnątrzkomórkowym anionem, ale obecny jest także w surowicy. Tylko 12% fosforanów nieorganicznych surowicy związane jest z białkiem, pozostałe 43% obecne jest w postaci zjonizowanej, a 45% w postaci niedysocjujących kompleksów. Zawarte w pokarmach fosforany wpływają na resorpcję wapnia w przewodzie pokarmowym.

Stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy osób dorosłych waha się w granicach 2,5

–4,5 mg/dl (0,81–1,45 mmol/l), u dzieci jest ono wyższe o około 30%, a u niemowląt około 50%.

Zawartość fosforu w surowicy zależy jest od:

- Wchłaniania w jelicie cienkim, głównie w części początkowej i środkowej, proces ten jest procesem aktywnym, wymagającym obecności jonów sodowych. W warunkach fizjologicznych wchłoniętych zostaje około 70% fosforanów znajdujących się w pożywieniu, wchłanianie zwiększają hormony (somatotropina, parathormon, witamina D), wchłanianie obniża się przy zwiększonej zawartości wapnia i magnezu w diecie.
- Wydalania fosforanów z moczem zależne jest od stężenia fosforanów nieorganicznych w surowicy, od wielkości przesączania kłębkowego oraz wpływów hormonalnych. W warunkach fizjologicznych przesączonych w kłębuszkach zostaje 95% fosforanów, z czego 85–90% ulega resorpcji zwrotnej w kanalikach. Resorpcja zwrotna hamowana jest przez parathormon, kalcytoninę, nadmierną podaż witaminy D, zwiększenie przestrzeni wodnej pozakomórkowej, kwasicy. Wydalanie fosforanów hamowane jest między innymi przez somatotropinę.
- Wnikania do komórek oraz odkładanie się w kościach.
- Rozpadu komórek ustrojowych, z których uwolnione zostają fosforany.

Na skutek zadziałania różnych czynników – hormonalnych i metabolicznych – dojść może do zaburzenia metabolizmu fosforanów manifestujących się hiper- lub hipofosfatemią [1, 3, 4].

Hipofosfatemia

Hipofosfatemia (*hypophosphatemia*) to stan, kiedy stężenie fosforu we krwi obniża się poniżej 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l).

Przyczyny hipofosfatemii mogą być bardzo zróżnicowane. **Hipofosfatemia przewlekła** jest najczęściej skutkiem obniżenia reabsorpcji PO_4 w nerkach, co nie jest skojarzone z obniżeniem ich wewnątrzkomórkowego stężenia. Przyczyną może być hiperparatyreoidyzm oraz inne zaburzenia hormonalne, takie jak zespół Cushinga czy niedoczynność tarczycy, również zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipomagnezemia czy hipokaliemia, może to być także przewlekłe stosowanie diuretyków. Ciężka przewlekła hipofosfatemia jest zwykle rezultatem przewlekłego ujemnego bilansu fosforanów spowodowanego przedłużonym głodzeniem czy zaburzeniami wchłaniania, zwłaszcza jeśli towarzyszą im wymioty czy biegunka lub przewlekłe przyjmowanie leków alkalinizujących. Stan taki wystąpić może także u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych dializoterapii.

Ostra hipofosfatemia, z poziomem fosforu po-

nżej 1 mg/dl (0,32 mmol/l), jest najczęściej wywołana przemieszczeniem się fosforanów do komórek, np. w fazie anabolicznej u chorych po oparzeniach lub ciężkich zabiegach operacyjnych bądź też w fazie normalizacji glikemii u chorych z kwasicą ketonową, bowiem straty fosforanów spowodowane zwiększoną diurezą pogłębia podanie insuliny, która powoduje przesunięcie fosforanów do komórki. Może wystąpić także w zespole hiperalimentacyjnym u intensywnie odżywianych chorych, wcześniej niedożywionych („zespół objawów po przywróceniu żywienia”). Przyczyną hipofosfatemii może także być zasadowica oddechowa, kiedy dochodzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego pH i przyspieszenia glikolizy, zwiększenia fosforylacji glukozy i napływu fosforanów do wnętrza komórki, stan taki może wystąpić np. w wyniku mechanicznej wentylacji. Opisywane jest także występowanie hipofosfatemii w przebiegu posocznicy.

Obraz kliniczny, hipofosfatemia przebiega zwykle bezobjawowo, chociaż mogą wystąpić objawy takie, jak anoreksja czy wiotkość mięśni, a przy dłuższej utrzymujących się zaburzeniach – osteomalacja. W szczególnie głębokim niedoborze fosforanów objawy kliniczne mogą być bardzo nasilone i manifestować się uszkodzeniem mięśni szkieletowych, co prowadzić może do porażenia mięśni oddechowych, encefalopatii, śpiączki, a nawet do zgonu. Głębokiej hipofosfatemii towarzyszyć mogą również zaburzenia hematologiczne, takie jak: anemia hemolityczna, zaburzenia ze strony krwinek białych i funkcji płytek.

Z wystąpieniem hipofosfatemii należy liczyć się u noworodków, może ona wystąpić w ciągu pierwszych dni po urodzeniu i utrzymywać się przez wiele miesięcy. Występowanie hipofosfatemii często związane jest z żywieniem, szczególnie często występuje ona u noworodków pozostających na żywieniu pozajelitowym, a także u wcześniaków karmionych mlekiem kobiecym. Do hipofosfatemii szczególnie łatwo dochodzi przy podażu glukozy, stężenie fosforanów obniża także insulina, sprzyja temu również zasadowica oddechowa, schorzenia wątroby i hipokaliemia. Hipofosfatemii towarzyszą inne zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokalcemia czy hipomagnezemia.

W rozpoznaniu hipofosfatemii pomocne jest bardzo staranne zebranie wywiadu. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na stwierdzeniu niskiego stężenia fosforu w surowicy. U noworodków hipofosfatemia często wykrywana jest w czasie badań skryningowych przeprowadzanych w związku z obciążającym wywiadem rodzinnym, wskazującym na występowanie zaburzeń gospodarki mineralnej. Objawy kliniczne pojawiają się zwykle wtedy, kiedy stężenie $P < 0,7$ mmol/l, mogą one być czasem maskowane przez choroby towarzyszące lub być przypisywane stosowanej te-

rapii. W diagnostyce różnicowej pod uwagę wziąć należy pierwotną nadczynność przytarczyc, hipofosfatemię dziedziczną uwarunkowaną genetycznie.

Badania laboratoryjne obejmują oznaczenie stężenia Pi, Ca, Ca^{2+} , Na, K i kreatyniny, poziomu PTH, 25(OH)D i 1,25(OH)₂D we krwi oraz w moczu Ca, P, Na i kreatyniny, glukozy i aminokwasów, a także pomiar kanalikowej reabsorpcji P.

Leczenie hipofosfatemii zależne jest od stopnia jej nasilenia, a także przyczyn, jakie ją wywołały [1, 3, 4]. W łagodnie przebiegających zaburzeniach w leczeniu można stosować doustne preparaty fosforu, są one jednak zwykle źle tolerowane. W stanach tych leczeniem z wyboru jest podawanie odtłuszczonego mleka, ewentualnie z dodatkiem roztworu fosforanów. Doustna substytucja preparatami fosforanów jest zwykle wystarczająca przy hipofosfatemii bezobjawowej, kiedy stężenie fosforu w surowicy jest w granicach 1,5–2 mg/dl (0,48–6,5 mmol/l), podaje się wówczas zwykle fosforany w dawce 3 g/dobę w połączeniu z sodem. Kiedy stężenie PO_4 jest poniżej 0,5 mEq/l (0,16 mmol/l) i występują objawy kliniczne, konieczne może być parenteralne podanie fosforanów ($K_2HPO_4 + KH_2PO_4$), przy czym przeciwwskazane jest to u chorych z hiperkalcemią. W czasie takiej terapii konieczne jest monitorowanie stężenia innych elektrolitów, głównie wapnia, magnezu i potasu.

U **noworodków** hipofosfatemia pochodzenia pokarmowego może być leczona przez suplementację 0,5–1,5 mmol/kg m.c./dobę elementarnego fosforu, wskazane jest jednocześnie podawanie wapnia dla prewencji obniżenia się stężenia Ca w czasie podawania P. Podawanie witaminy D 400 IU/dobę jest wystarczającą terapią dla prewencji krzywicy wynikłej z niedoboru witaminy D. Leczenie hipofosfatemii, o innym niż pokarmowe podłożu, jest podobne.

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemie (*Hyperphosphatemia*) rozpoznaje się wtedy, kiedy stężenie fosforu w surowicy przekracza 4,5 mg/dl (1,46 mmol/l).

Główną przyczyną hiperfosfatemii jest obniżenie wydalania fosforanów przez nerki. Przy obniżeniu się przesączania kłębkowego (GFR < 20 ml/min) następuje redukcja wydalania PO_4 i wzrost stężenia fosforu w surowicy. Zaburzenia takie mogą wystąpić również jako skutek pierwotnej lub wtórnej niedoczynności przytarczyc lub pod wpływem innych hormonów (somatotropina, kortykosteroidy), mogą też być skutkiem zaburzeń towarzyszących kwasicy ketonowej bądź też wynikiem rozpadu komórek u chorych z rozległym zmiażdżeniem tkanek itp. Przyczyną hiperfosfatemii może być także nadmierna podaż wita-

miny D, stymulująca zwiększone wchłanianie jelitowe oraz mobilizację z kości.

U **noworodków** przyczyną jest zwykle nadmierna podaż (żywienie pozajelitowe, karmienie mlekiem krowim, wczesne wprowadzenie produktów zbożowych). Wśród przyczyn pozazwyczajeniowych wymieniać należy okołoporodowe niedotlenienie, powodujące przesunięcie P z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz obniżenie filtracji kłębuszkowej, a także niewydolność nerek związaną z wadami wrodzonymi nerek oraz nadczynność przytarczyc.

Hiperfosfatemia może przebiegać bezobjawowo, objawy często też maskowane są przez chorobę zasadniczą. Mogą wystąpić objawy takie jak drgawki tężyczkowe, będące skutkiem towarzyszącej hipokalcemii, przy utrzymywaniu się hiperfosfatemii może dojść do odkładania się wapnia w tkankach miękkich bądź zmian o charakterze *hiperostosis corticalis*.

W **leczeniu hiperfosfatemii** sprawą zasadniczą jest zwalczanie przyczyny [1, 3, 4]. Czasem konieczne jest stosowanie leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym.

Przy towarzyszącej hipokalcemii konieczna jest suplementacja Ca.

Wapń

Wapń jest niezbędny do prawidłowej funkcji komórek i prawidłowej międzykomórkowej transmisji przewodnictwa nerwowego, stabilizacji błon komórkowych, prawidłowej struktury kości, krzepliwości krwi itd. [1–13]. Zaburzenia jego homeostazy mogą prowadzić do bardzo ciężkich zaburzeń w organizmie, a wreszcie do zgonu.

Wewnątrzkomórkowa homeostaza zależna jest od gradientu między przestrzenią zewnętrzną i wewnątrzkomórkową, jest regulowana także przez proces śródkomórkowej interakcji zachodzącej pomiędzy jonami wapnia a cAMP. Mimo bardzo wysokiego gradientu między stężeniem wapnia poza- i śródkomórkowego i sprzyjającego przez błonowego gradientu elektrycznego, wnikanie Ca^{2+} do komórek jest utrudnione. Istnieją trzy drogi prowadzące do zmiany stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie. Jednym z mechanizmów jest działanie niektórych hormonów, które zwiększają przepuszczalność błony komórkowej dla jonów wapnia, rolę odgrywa również pompa wapniowo-protonowa zależna od ATP-azy, wyrzucająca jony wapnia na zewnątrz komórki, wymieniając je na jony H^+ i wreszcie jony wapnia mogą ulec mobilizacji lub odkładaniu w organellach (mitochondria, siateczka endoplazmatyczna).

W regulacji homeostazy zewnątrzkomórkowej wapnia bierze udział wiele czynników: pH

krwi, poziom białek i anionów, hormonów (PTH, CT, witamina D) (tab. 1). PTH wywiera bezpośredni wpływ na kości i nerki na tej drodze zwiększając stężenie wapnia, pośrednie działanie wywiera witamina D, zwiększając jelitową absorpcję wapnia [14]. Kalcitonina zaś obniża stężenie wapnia przez działanie na kości i nerki.

♦ **Niedobór witaminy D** jest jedną z ważnych przyczyn hipokalcemii. Przyczyną tego niedoboru może być nieadekwatne do potrzeb zaopatrzenie na skutek niedoborowej diety lub zaburzeń jelitowego wchłaniania bądź też niewystarczająca ekspozycja na światło. Objawy deficytu mogą też być spowodowane zaburzeniami metabo-

Tabela 1. Wpływ stężeń wapnia na docelowe działanie wybranych hormonów

| | ↓ Ca | ↑ Ca |
|--------------------------------------|---|--|
| Parathormon | stymulacja sekrecji | hamowanie sekrecji |
| Witamina D | stymulacja produkcji przez wzrost sekrecji parathormonu | supresja syntezy zależna od niskiej sekrecji parathormonu |
| Kalcitonina | bardzo niska sekrecja | sekrecja stymulowana wysokim stężeniem wapnia we krwi |
| Jelitowa absorpcja wapnia | zwiększony wpływ aktywnych metabolitów witaminy D na komórki nabłonka jelit | niskie przyswajanie |
| Wydzielanie z kości wapnia i fosforu | stymulacja przez wzrost parathormonu i witaminę D | obniżenie zależne od niskiego poziomu parathormonu i witaminy D |
| Nerkowe wydzielanie wapnia | obniżenie zależne od wzmożenia reabsorpcji stymulowanej przez wzrost PTH i witaminę D | wzrost zależny od obniżenia parathormonu stymulującego reabsorpcję |
| Nerkowe wydzielanie fosforu | silnie stymulowana przez parathormon | obniżenie zależne od hipoparatyreoidyzmu |

Hipokalcemia

Hipokalcemię (*hypocalcemia*) rozpoznaje się przy obniżeniu stężenia wapnia we krwi poniżej 8,8 mg/dl (2,20 mmol/l).

Wśród czynników prowadzących do hipokalcemii wymienić należy [1, 3–6, 10–13, 15–20]:

♦ **Brak lub niedobór PTH** (*hypoparathyroidismus*) jest on spowodowany najczęściej przypadkowym usunięciem przytarczyc w czasie usuwania tarczycy, może on być przejściowy (przy subtotalnej resekcji tarczycy) lub trwały. Objawy hipokalcemii pojawiają się zwykle w 24–48 godzin po strumektomii, mogą jednak wystąpić po kilku miesiącach, a nawet latach.

Inną przyczyną braku PTH może być pierwotna niedoczynność przytarczyc, jest to rzadka przyczyna wynikająca z braku lub atrofii przytarczyc, może być czasem skojarzona z chorobą Addisona.

Rzekoma niedoczynność przytarczyc (*pseudohypoparathyroidismus*) – przyczyną tego zespołu nie jest brak PTH, tylko oporność tkanek docelowych na jego działanie. Hormon przytarczyc produkowany jest w ilościach fizjologicznych bądź nawet w nadmiarze, jednak na skutek nieobecności cyklicznej adenylowej brak jest wrażliwości na jego działanie w nerkach i kośćcu, odpowiedź przewodu pokarmowego na parathormon jest zachowana.

lizmu witaminy D i niedoborem aktywnego 1,25(OH)₂D (typ I), kiedy dochodzi do zaburzenia przemiany 25(OH)D do 1,25(OH)₂D, bądź też opornością na działanie (typ II) na skutek mutacji receptorów 1,25(OH)₂D (ryc. 1). Deficytowi witaminy D towarzyszy hipokalcemia oraz hipofosfatemia.

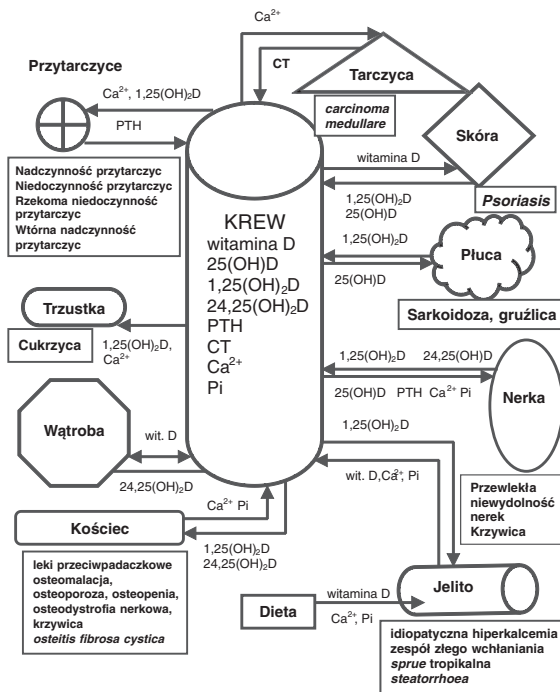
♦ **Schorzenia nerek**, kiedy dochodzi do zaburzenia tworzenia 1,25(OH)₂D lub też jeśli uszkodzona zostanie funkcja kanalików nerkowych (np. zespół Fanconiego).

Hipokalcemia może być także skutkiem **niedoboru magnezu, ostrego zapalenia trzustki, hipoproteinemii**, może wystąpić w przebiegu **wstrząsu septycznego**, kiedy hipokalcemia powoduje supresję wydzielania PTH, co zaburza konwersję 25(OH)D do 1,25(OH)₂D. Hipoproteinemia zaburza wiązanie wapnia, przy czym towarzysząca temu hipokalcemia przebiega zwykle bezobjawowo, a stężenie wapnia zjonizowanego nie zmienia się.

Także **nadmierna sekrecja kalcitoniny** może przebiegać z hipokalcemią.

Hipokalcemia wystąpić może również u chorych z *osteitis fibrosa cystica*, jest to tzw. **zespół głodnej kości**.

Kolejną przyczyną hipokalcemii może być **hiperfosfatemia**, mechanizm tych zmian nie został jeszcze w pełni wyjaśniony.



Ryc. 1. Wpływ witaminy D i jej metabolitów na zaburzenia metaboliczne. Rycina przedstawia diagram procesów metabolicznych witaminy D. Pod każdym z metabolitów przedstawiono niektóre stany chorobowe związane ze zlokalizowanym tu defektem. Schorzenia mogą być wynikiem: (a) – niedoboru witaminy D; (b) – zaburzenia konwersji witaminy D do 25(OH)D; (c) – zaburzenia konwersji 25(OH)D do 1,25(OH)₂D₃ i/lub 24,25(OH)₂D; (d) – zaburzenia w odpowiedzi narządów końcowych na 1,25(OH)₂D₃ czy 24,25(OH)₂D₃; (e) – lub innych nieznanymi zaburzeń związanych z witaminą D

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Ciężka, objawowa hipokalcemia może prowadzić do zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym (hipotensja, arytmia itp.), zaburzeń neurologicznych (tężyczka), a w skrajnych przypadkach może prowadzić do śmierci.

Hipokalcemia może wystąpić w każdym wieku, chociaż przyczyny są zwykle różne w różnych grupach wiekowych.

W obrazie klinicznym zwykle dominują zaburzenia w przewodnictwie nerwowo-mięśniowym oraz objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Rozpoznanie hipokalcemii musi być potwierdzone wynikiem oznaczenia stężenia wapnia w surowicy. Do rozpoznania upoważnia stwierdzenie stężenia Ca poniżej 8,5 mg/dl lub wapnia zjonizowanego poniżej 1,0 mmol/l.

Jednocześnie z poziomem wapnia oznaczyć należy stężenie magnezu, fosforu i innych elektrolitów, a także wskaźników funkcji nerek, wątroby, poziomu białek, parametrów krzepnięcia krwi itd. Wskazane jest oznaczenie poziomu pa-

rathormonu. Dla oceny układu krążenia należy wykonać zapis EKG z oceną odcinka QT.

U noworodków hipokalcemię rozpoznaje się przy stężeniu wapnia całkowitego < 8 mg/dl (< 2 mmol/l), u noworodków donoszonych i przy wartościach Ca < 7 mg/dl (< 1,75 mmol/l) u wcześniaków [4]; stężenie wapnia zjonizowanego, zależnie od metody badania i typu elektrody, określa się na poziomie Ca⁺⁺ < 3,0–4,4 mg/dl (< 0,75 do 1,10 mmol/l).

Wśród noworodków do grup o zwiększonym ryzyku występowania hipokalcemii zalicza się wcześniaki oraz noworodki o wadze niższej w stosunku do wieku ciążowego (SGA), dzieci matek cukrzycowych, noworodki, u których doszło do wewnątrzmacicznego niedotlenienia.

Etiologia hipokalcemii występującej w pierwszych godzinach życia nie zawsze jest jasna. Niektóre urodzone przedwcześnie lub chore noworodki mają przejściową niedoczynność przytarczyc, kiedy zatrzymane zostaje przechodzenie przez łożysko wapnia zjonizowanego, dojść może u nich do obniżenia stężenia wapnia w surowicy. Ten efekt może być wzmożony u noworodków matek chorych na cukrzycę lub wykazujących nadczynność przytarczyc, u których w czasie ciąży stężenie wapnia zjonizowanego jest wyższe niż normalnie, u noworodków tych matek funkcja przytarczyc jest upośledzona i nie zabezpiecza prawidłowego stężenia wapnia w surowicy. U niektórych noworodków normalna fosfaturyczna odpowiedź nerek na PTH może być niedostateczna. Perinatalne niedotlenienie może stać się przyczyną wzrostu stężenia kalcytoniny w surowicy, która hamuje uwalnianie wapnia z kości, dając w rezultacie hipokalcemię.

Hipokalcemia występująca po 3 dniu życia jest rzadsza, jest zwykle spowodowana czynnikami dietetycznymi, głównie karmieniem mlekiem krowim lub bogatymi w fosfor mieszankami, w tym przypadku wzrost stężenia PO₄ w surowicy prowadzi do hipokalcemii.

Jedną z rzadszych przyczyn hipokalcemii u noworodków jest hipoparatyreoizmy, spotyka się go np. w zespole DiGeorge'a, który polega na braku przytarczyc i grasicy.

U noworodków hipokalcemia także może przebiegać bezobjawowo, jeśli jednak niedobór wapnia jest wyraźny występują objawy w postaci hipotonii, bezdechów, tężyczki, w zapisie EKG przedłużenie odcinka QT.

Leczenie hipokalcemii

Leczenie hipokalcemii zależy od jej nasilenia, a także od przyczyny, która ją wywołała. W lek- kich i umiarkowanych niedoborach na ogół wystarczająca jest doustna suplementacja.

W ciężkiej, zagrażającej życiu hipokalcemii (arytmia, tężyczka, kurcz krtani) leczenie powinno być prowadzone na oddziale intensywnej terapii, chorzy wymagają bowiem stałego monitorowania parametrów laboratoryjnych, czynności układu krążenia itd.

W ciężkiej hipokalcemii leczenie rozpoczyna się od podawania preparatów wapnia drogą dożylną, jednocześnie prowadząc badania zmierzające do ustalenia przyczyny hipokalcemii.

U dorosłych podanie *i.v.* 100–300 mg wapnia elementarnego w ciągu 5–10 minut pozwala zwykle na zwiększenie stężenia wapnia zjonizowanego do 1,5 mmol/l. Infuzję wapnia rozpoczyna się od 0,5 mg/kg m.c./godz., w razie potrzeby zwiększając do 2 mg/kg m.c./godz., monitorując równocześnie stężenie wapnia zjonizowanego.

Do wlewów stosuje się 10% roztwór glukonianu wapnia, czas stosowania wlewu zależny jest od uzyskanych wyników, konieczne jest stałe monitorowanie zapisu EKG. Zdania co do stosowania chlorku wapnia są podzielone ze względu na zagrożenie wystąpieniem zakrzepów żylnych. Z uwagi na działanie drażniące, jakie wywierają preparaty wapnia na ścianę naczyń, przy dłuższym stosowaniu powinny być podawane do dużych żył centralnych.

U **dzieci** stosuje się zwykle 0,2 ml/kg m.c./dawkę 10% roztworu glukonianu wapnia, w ostrej hipokalcemii dawkę można zwiększyć do 1 ml/kg m.c. podanych w ciągu 10 minut. W stanach *cardiac arrest* zalecane bywa podanie chlorku wapnia w dawce 0,2 ml/kg m.c./dawkę.

Wcześniej występująca hipokalcemia noworodkowa zwykle nie wymaga leczenia, jeśli nie występują objawy kliniczne, a stężenie wapnia w surowicy jest > 7 mg/dl ($> 1,75$ mmol/l), a wapnia zjonizowanego $> 3,5$ mg/dl. Jeśli stężenie wapnia jest niższe (< 7 mg/dl [$< 1,75$ mmol/l]) konieczne jest wdrożenie terapii, początkowo zwykle stosuje się 1–2 ml/kg m.c. 10% glukonianu wapnia (10% roztwór glukonianu wapnia zawiera 9 mg elementarnego wapnia/ml) w wolnym wlewie w ciągu 30 minut, zbyt szybka infuzja może być przyczyną wystąpienia bradykardii, dlatego też konieczne jest stałe monitorowanie akcji serca. Po opanowaniu ostrej hipokalcemii konieczne może być kontynuowanie leczenia w dawce 400–800 mg/kg m.c./dobę dla prewencji hipokalcemii, z chwilą rozpoczęcia karmienia suplementacja może być prowadzona doustnie, leczenie konieczne jest zwykle przez kilka dni.

W późno ujawniającej się hipokalcemii noworodkowej stosuje się zwykle doustne podawanie wapnia (należy zachować 4:1 molarny stosunek Ca do PO_4).

Hipokalcemii często towarzyszy hipomagnezemia ($Mg < 1$ mEq/l [$< 0,5$ mmol/l]), stąd też konieczne może być podawanie magnezu równo-

ześnie z preparatami wapnia. Magnez podawany jest doustnie w postaci $MgSO_4$.

W przejściowej niedoczynności przytarczyc po strumektomii może być wystarczająca doustna suplementacja wapniem, chociaż czasem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek konieczne może być parenteralne podawanie preparatów wapnia, u chorych tych może być wskazane podanie Ca doustnie na kilka dni przed zabiegiem, z jednoczesnym podaniem witaminy D.

W przewlekłej hipokalcemii wystarczające jest zwykle doustne podawanie wapnia, czasem wskazana jest również suplementacja witaminą D, może być konieczne podawanie kalcytriolu lub analogów dla uzyskania szybszego działania. Kalcytriol jest szczególnie wskazany u chorych z niewydolnością nerek, kiedy dochodzi do zaburzenia metabolizmu witaminy D. Przy stosowaniu analogów witaminy D dojść może do wystąpienia objawów toksycznych. Konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia.

U chorych z niewydolnością nerek terapia hipokalcemii powinna być kompleksowa, konieczne jest ograniczenie dowozu fosforanów w diecie i stosowanie leków wiążących fosforany dla prewencji hiperfosfatemii. Podawanie witaminy D u chorych z niewydolnością nerek powinno być ograniczone do przypadków, w których występuje osteomalacja.

W hipokalcemii towarzyszącej krzywicy powstałej w wyniku niedoboru witaminy D w leczeniu stosowana jest witamina D w dawce 10 μ g/dobę (400 IU/dobę), w obecności osteomalacji może być konieczne zwiększenie dawki do 125 μ g/dobę (5000 IU/dobę), wskazane jest jednoczesne zastosowanie preparatów wapnia w pierwszym okresie leczenia. W krzywicy odpornej na witaminę D powstałej w wyniku zaburzenia metabolizmu witaminy (typ I) stosuje się fizjologiczne dawki kalcytriolu (0,5–1,0 μ g/dobę p.o.). W krzywicy powstałej z powodu oporności na działanie $1,25(OH)_2D$ (typ II) w leczeniu konieczne jest zastosowanie bardzo dużych dawek kalcytriolu (30–60 μ g/dobę) z równoczesnym podawaniem preparatów wapnia, konieczne jest przy tym bardzo staranne monitorowanie stężenia wapnia w surowicy, bowiem przy takiej terapii dojść może do hiperkalcemii.

Hiperkalcemia

Hiperkalcemia (*hypercalcemia*) określa się stan, kiedy stężenie wapnia w surowicy jest $> 10,6$ – $10,8$ mg/dl ($> 2,65$ – $2,75$ mmol/l), a stężenie wapnia zjonizowanego $> 1,4$ mmol/l.

Hiperkalcemia jest zwykle spowodowana nadmierną resorpcją wapnia z kości, nadmiernym jelitowym wchłanianiem bądź też zaburzeniem reabsorpcji w kanalikach nerkowych [1, 4, 7–10, 21].

Tabela 2. Niektóre przyczyny hiperkalcemii

| Nadmierna absorpcja z kości | Wzrost poziomu białek w surowicy |
|---|---|
| <p>Nadmiar PTH: pierwotna nadczynność przytarczyc, gruczolak przytarczyc, rodzinna hiperkalcemia hipokalcjacyjna, wtórny hiperparatyreoidyzm humoralna hiperkalcemia o podłożu nowotworowym bez przerzutów do kości</p> <p>Zmiany nowotworowe z przerzutami do kości: białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi hiperparatyreoidyzm zatrucie witaminą D; zatrucie witaminą A</p> <p>Unieruchomienie: zwłaszcza u chorych z chorobą Pageta; u osób starszych z osteoporozą, tetraolegią</p> | <p>Nadmierna absorpcja jelitowa zespół mleczno-alkaliczny, zatrucie witaminą D, sarkoidoza i inne granulomatozy</p> <p>Mechanizmy nieznanne choroba Addisona, pooperacyjny zespół Cushinga, hiperkalcemia noworodkowa, diuretyki tiazydowe</p> <p>Różne zatrucie litem, teofiliną, osteomalacja wywołana aluminium</p> |

Umiarkowana hiperkalcemia u większości chorych przebiega bezobjawowo, chociaż objawy w postaci anoreksji, zaparc, nudności, wymiotów, bólów brzucha mogą pojawić się dość wcześnie. Przy wzroście stężenia wapnia > 12 mg/dl (> 3,00 mmol/l) objawy zwykle są wyraźne, występuje emocjonalna labilność, objawy psychotyczne, otępienie, a wreszcie śpiączka, przy dłuższej trwających zaburzeniach występuje wiotkość mięśni, zwapnienia w nerkach. Ciężka hiperkalcemia skojarzona jest ze skróceniem odcinka QT i arytmia, zwłaszcza u chorych leczonych preparatami digitałisu. Przy stężeniu wapnia osiągającym wartość 18 mg/dl (4,50 mmol/l) może wystąpić wstrząs, ostra niewydolność nerek i zgon. Przy dłuższej utrzymującej się nadczynności przytarczyc dochodzi do zmian w kościach o charakterze *osteitis fibrosa cystica*, zwłaszcza u chorych przewlekle dializowanych, z wtórnym hiperparatyreoidyzmem.

W tabeli 2 zestawiono najważniejsze przyczyny hiperkalcemii, do których zalicza się:

Pierwotny hiperparatyreoidyzm – jest on najczęstszą przyczyną hiperkalcemii, częstość jego występowania wzrasta z wiekiem, ocenia się, iż najczęściej występuje u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem hiperkalcemii i hipofosfatemii oraz resorpcją kości, częste jest też występowanie kamicy nerkowej, zwłaszcza przy dłuższej utrzymującej się hiperkalcemii. Rodzinna postać, zależna od gruczolaka przytarczyc jest skojarzona z innymi endokrynnymi guzami.

Rodzinna hiperkalcemia hipokalcjacyjna jest przenoszona jako cecha autosomalna dominująca, charakteryzuje się przetrwałą hiperkalcemią, zwiększonym stężeniem PTH, hipokalcjacją. Zespół ten skojarzony jest z hiperplazją przytarczyc. Zespół stosunkowo często ujawnia się już w okresie dzieciństwa.

Wtórny hiperparatyreoidyzm występuje wtedy, kiedy przewlekła hipokalcemia towarzysząca niewydolności nerek lub zespołowi złego wchłaniania stymuluje wzrost sekrecji PTH.

Hiperkalcemia często towarzyszy chorobom nowotworowym, jakkolwiek mechanizmy, przez które jest wywoływana, są zróżnicowane, to wzrost stężenia Ca w surowicy jest zawsze rezultatem resorpcji kości.

Humoralna hiperkalcemia o podłożu nowotworowym występuje bardzo często w skojarzeniu ze schorzeniami nowotworowymi, takimi jak rak: piersi, jajników, nerek, w stanach tych dochodzi do ekstopowej produkcji PTH, który powstaje nie w przytarczycach, ale w tkaniu tkanki nowotworowej. Objawy spowodowane zwiększonym poziomem parathormonu wytwarzanego ekstopowo nie różnią się od występujących w pierwotnej nadczynności przytarczyc. Poziom wapnia jest zwykle wysoki, a czasem nawet bardzo wysoki i może dochodzić do objawów *crisis hypercalcaemica*.

Nadmierne dawki witaminy D prowadzą do zwiększonej resorpcji wapnia z kości oraz zwiększonej absorpcji w jelicie oraz kalciurii. Przyjmuje się, że zastosowanie witaminy D u niemowląt w dawce 50 to 75 µg (2000 to 3000 IU)/dobę może w ciągu kilku miesięcy doprowadzić do zatrucia. Stężenie wapnia w surowicy wzrasta wówczas zwykle do poziomu 12–16 mg/dl (3–4 mmol/l). Pierwsze objawy to anoreksja, nudności, wymioty, poliuria, polidypsja, świąd skóry, wiotkość. Dochodzi do uszkodzenia funkcji nerek manifestującego się proteinurią, azotemią, mogą występować zwapnienia, zwłaszcza w nerkach. Poziom 25(OH)D we krwi jest podwyższony, podczas gdy poziom 1,25(OH)₂D może być w normie.

Zatrucie witaminą D może wystąpić między innymi w czasie leczenia hiperparatyreoidyzmu.

Sarkoidoza może być również jedną z przyczyn hiperkalcemii, towarzysząca tej chorobie hiperkalcemia i hiperkalcjuria związana jest z konwersją 25(OH)D do 1,25(OH)₂D.

Unieruchomienie to kolejna z przyczyn występowania hiperkalcemii, zwłaszcza u chorych ze schorzeniami ortopedycznymi czy neurologicznymi powodującymi długotrwałe unieruchomienie.

Samoistna hiperkalcemia noworodków jest rzadkim schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, skojarzonym ze wzrostem jelitowej absorpcji wapnia prawdopodobnie związanym ze zwiększoną wrażliwością na witaminę D. Zmniejszona podaż witaminy D powoduje redukcję objawów, w niektórych przypadkach jednak objawy związane są z nadmierną podażą witaminy D u matki bądź też z noworodkowym hiperparatyreoidyzmem lub rodzinną hipokalcjurią hiperkalcemią.

W zespole mleczno-alkalicznym hiperkalcemia spowodowana jest spożywaniem dużych ilości mleka bądź środków alkalinizujących zawierających wapń, np. w leczeniu choroby wrzodowej. Przy podejrzeniu tego zespołu wykluczyć należy schorzenia, takie jak np. hiperparatyreozę towarzyszącą zespołowi Zollingera–Ellisona. Do objawów takich prowadzić może także przewlekłe leczenie dużymi dawkami glukonianu wapnia w osteoporozie, zwłaszcza jeśli jednocześnie stosowane są diuretyki tiazydowe.

Postępowanie diagnostyczne

W każdym przypadku hiperkalcemii obowiązuje jak najszybsze ustalenie jej przyczyny. Do podstawowych badań laboratoryjnych wykonywanych w tym celu należą: oznaczenie stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego, fosforu, mocznika, kreatyniny i aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz wydalania wapnia z moczem, wykonanie badania ogólnego moczu, zbadanie składu morfologicznego krwi, proteinogramu i opadania krwinek czerwonych. Przydatne mogą być badania radiologiczne klatki piersiowej i kości (kręgosłup, żebra, kości czaszki i dłoni) oraz przeprowadzenie testu Bence-Jonesa na obecność białka w moczu. Do bardziej specjalistycznych badań należą: immunoelektroforeza białek surowicy, oznaczenie stężenia PTH (optymalnie całej jego cząsteczki, tzw. intact PTH), osteokalcyny, peptydowych fragmentów kolagenu i PTHrP. Przy podejrzeniu choroby rozrostowej układu krwiotwórczego konieczne jest wykonanie biopsji szpiku lub węzła chłonnoego. W przypadkach, gdy nic nie wskazuje na nadczynność przytarczyc ani na obecność choroby nowotworowej, wskazane jest zbadanie stężeń aktywnych metabolitów witaminy D.

Poziom krążącego PTH jest zwykle podwyższony u chorych z nadczynnością przytarczyc, a obniżony w zatruciu witaminą D, w zespole mleczno-alkalicznym i sarkoidozie. U większości chorych z humoralną hiperkalcemią o podłożu nowotworowym poziom ten jest bardzo niski, lecz stwierdza się obecność PTHrP. U tych pacjentów stwierdza się fosfaturię, hipofosfatemię,

wzrost wydalania cAMP z moczem, co różnicuje ich od chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc. U chorych z sarkoidozą poziom $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ może być podwyższony.

W **nadczynności przytarczyc** stężenie Ca rzadko > 12 mg/dl (3,00 mmol/l), lecz stężenie wapnia zjonizowanego jest zwykle podwyższone, pomocna w różnicowaniu rodzaju nadczynności może być ocena stężenia fosforanów. Wysokie stężenie Ca przy normalnym stężeniu PO_4 sugeruje pierwotną nadczynność przytarczyc, zwłaszcza jeśli dotyczy chorych nie dializowanych. Jednoczesny wzrost stężenia Ca i PO_4 w surowicy sugeruje wtórną nadczynność. Podwyższenie poziomu fosfatazy alkalicznej wskazuje na zwiększony obrót kostny. Poziom PTH jest zwykle podwyższony.

W **humoralnej hiperkalcemii nowotworowej** występuje zwykle obniżenie stężenia PO_4 , alkalozja metaboliczna, hipochloremia i hipoalbuminuria. Rozpoznanie potwierdza obecność ektopowo wytwarzanego PTHrP (parathyroid hormone related peptide), różniący się od hormonu wytwarzanego przez przytarczyce wielkością cząsteczki białka.

Rodzinna hipokalcjurią hiperkalcemia często występuje u dzieci, towarzyszy jej zwykle hipermagnezemia i obecność hiperkalcemii u innych członków rodziny. Poziom PTH może być podwyższony lub prawidłowy.

Samoistna noworodkowa hiperkalcemia rozpoznawana jest na podstawie stwierdzenia obniżenia poziomu PTH, hiperkalcemii i somatycznych nieprawidłowości (nadzastawkowa stenoza aorty, opóźnienie rozwoju umysłowego, twarz elfa) rozpoznawanych jako zespół Williamsa.

Rozpoznanie **zespołu mleczno-alkalicznego** następuje w oparciu o wywiad i stwierdzenie równoczesnego występowania hiperkalcemii, metabolicznej alkalozji, okresowej azotemii z hipokalcjurią. Przy wstrzymaniu dowozu wapnia jego stężenie w surowicy szybko wraca do normy, jednak niewydolność nerek i ich zwapnienie utrzymuje się.

Leczenie hiperkalcemii

Leczenie **ostrej hiperkalcemii** zależy od stopnia nasilenia zaburzeń. Przy niewielkim podwyższeniu stężenia wapnia w surowicy ($\text{Ca} < 11,5$ mg/dl [$< 2,88$ mmol/l]) wystarcza często nawodnienie chorego, jeśli jednak stężenie to przekracza 14 mg/dl, wskazane jest dożylnie podawanie płynów zawierających chlorek sodu (kompetycyjne hamowanie wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach nerkowych przez sód) z dodatkiem furosemidu. Należy pamiętać, że tiazydy są u tych chorych przeciwwskazane, gdyż zmniej-

szają wydalanie wapnia z moczem. W ciężkiej (stężenie wapnia przekraczające 15 mg/dl (3,75 mmol/l)) objawowej hiperkalcemii chory wymaga zastosowania diurezy forsowanej w warunkach szpitalnych. W czasie takiego leczenia konieczne jest uzupełnianie potasu i magnezu, pod kontrolą ich stężeń w surowicy, a także monitorowanie stanu układu krążenia. Jednocześnie można podać kalcytoninę lub bifosfoniany.

U chorych, u których nerki są wydolne i zdolne do wydalania wapnia po nawodnieniu, podaje się dożylnie sól fizjologiczną i furosemid, po uzyskaniu zwiększonej diurezy konieczne jest włączenie KCl dla prewencji hipokalemii, w czasie leczenia konieczne jest monitorowanie bilansu płynów oraz stężenia elektrolitów. U chorych z ciężką hiperkalcemią i niewydolnością nerek konieczne jest zastosowanie hemodializy przy użyciu płynu z niską zawartością wapnia lub bez jego zawartości.

Podawanie fosforanów we wlewach dożylnych wymaga wielkiej uwagi, stosuje się je jedynie w stanach, kiedy hiperkalcemia jest tak wysoka, że stanowi zagrożenie dla życia, a zastosowanie innych metod (np. hemodializy) nie jest możliwe.

W leczeniu ciężkiej hiperkalcemii stosowana jest również **mitramycyna**, jej hipokalcemiczne działanie jest wynikiem hamującego wpływu na proces resorpcji kości, działanie to jest silniejsze od działania kalcytoniny, lecz znacznie wolniejsze. Stosuje się ją w dawce początkowej 25 µg/kg m.c. w 50 ml 5% roztworu glukozy, przetaczając dożylnie w ciągu 3–6 godzin, obniża stężenie wapnia w ciągu 12–36 godzin, wlew powtarza się zwykle w odstępach 72 godzin. Jest ona szczególnie przydatna u chorych z przerzutami nowotworowymi do kości bądź w humoralnej nowotworowej hiperkalcemii.

Kalcytonina jest szybko działającym hormonem peptydowym, wydzielanym przez komórki C tarczycy, hamującym aktywność osteoklastów, równocześnie zwiększając napływ wapnia do kości. Stosowana jest zwykle w dawce 4–8 IU/kg m.c. podskórnie co 12 godz., w przełomie hiperkalcemicznym podaje się zwykle 5–10 IU w polownym wlewie dożylnym, często z dodatkiem predyzolonu.

Glukokortykoidy stosowane są głównie do kontroli hiperkalcemii u chorych z zatruciem witaminą D, w samoistnej noworodkowej hiperkalcemii i w sarkoidozie.

Bifosfoniany, analogi pirofosforanów, odporne są na chemiczną i enzymatyczną hydrolizę, wiążą się silnie z kryształami hydroksyapatytów, hamując ich tworzenie i rozpuszczanie, hamując funkcje osteoklastów. W porównaniu z kalcytoniną ich działanie rozpoczyna się wolniej (24–48

godzin), jednak jest długotrwałe, podanie kilku-godzinnego dożylnego wlewu powoduje obniżenie kalcemii utrzymujące się przez 5–7 dni.

W hiperkalcemii, będącej skutkiem przedawkowania witaminy D, postępowanie polega przede wszystkim na odstawieniu leku, podaniu płynów i chlorku sodu doustnie lub, przy jej większym nasileniu, dożylnie. Zaburzenia stężenia wapnia utrzymują się krótko, zwłaszcza po przedawkowaniu kalcytriolu (np. w przewlekłej niewydolności nerek), ze względu na krótki okres półtrwania tego metabolitu. W niektórych przypadkach, po przyjęciu zbyt dużych dawek preparatów witaminy D o długim okresie półtrwania (cholekalcyferol), konieczne jest, obok wlewów z izotonicznego chlorku sodu, krótkotrwałe zastosowanie kortykosteroidów (300–500 mg hydrokortyzonu *i.v.* co 8 godz.).

U części chorych z nadczynnością przytarczyc (*m.in.* w przebiegu niewydolności nerek) skuteczne zahamowanie aktywności gruczołów z obniżeniem stężenia wapnia w surowicy można osiągnąć za pomocą analogów 1,25(OH)₂D₃ o niskiej aktywności kalcemizującej (np. 22-oksakalcytriol). Zwalczanie hiperkalcemii w nadczynności tarczycy polega na leczeniu zaburzeń hormonalnych. Normalizacji stężenia wapnia sprzyja tu stosowanie β-blokerów. Należy także pamiętać, że u chorych tych istnieje większe ryzyko współistnienia gruczolaków przytarczyc.

Leczenie operacyjne wdraża się u chorych, u których występują objawy kliniczne. Nie jest jednoznacznie rozstrzygnięte, w jakim czasie wykonać należy zabieg operacyjny u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc przebiegającą bezobjawowo, często bowiem istnieją duże trudności w lokalizacji przytarczyc i wówczas zabieg jest trudny, mimo że obecne możliwości tej lokalizacji bardzo się zwiększyły, dzięki zastosowaniu nowoczesnych metod obrazowania.

Podsumowanie

Na zakończenie trzeba stwierdzić, że homeostaza metabolizmu wapnia i fosforu ma zasadnicze znaczenie dla funkcjonowania organizmu, praktycznie we wszystkich obszarach. Mechanizmy kontroli homeostazy gospodarki wapniowo-fosforanowej są bardzo liczne, a zaburzenia tej homeostazy prowadzić mogą nie tylko do poważnych schorzeń, ale także do śmierci. Czynniki wywołujące zaburzenia tej homeostazy są bardzo różnicowane, a przedstawione opracowanie z konieczności tylko pobieżnie omawia niektóre z nich.

Piśmiennictwo

1. Kokot F. *Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej w stanach fizjologii i patologii*. Warszawa: PZWL; 1998.
2. Otto Buczkowska E. Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej w populacji rozwojowej. Część I. Mechanizmy regulacji homeostazy w warunkach zdrowia. *Endokryinol Diabetol Choroby Przemiany Materii Wieku Rozw* 2002; 8(2): 97–103.
3. Marino PL. *Wapń i fosfor*. [w:] *Intensywna terapia*. Wrocław: Urban & Partner; 1994; 443–454.
4. Otto Buczkowska E. Homeostaza gospodarki fosforanowo-wapniowej w populacji rozwojowej. Część II. Zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej w okresie noworodkowym. *Endokryinol Diabetol Choroby Przemiany Materii Wieku Rozw* 2002; 8(2): 105–110.
5. Brook Ch, Marshall N. *Podstawy endokrynologii*. Wrocław: Urban & Partner; 2000: 119–136.
6. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic syndromes. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 139–153.
7. Chan FKW, Koberle LMC, Thys-Jacobs S, Bilezikian JP. Differential diagnosis, etiologies and management of hypercalcemia. *Curr Problems Surg* 1997; 34(6): 445–523.
8. Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995; 79(1): 79–92.
9. Kuska J. Diagnostyka i leczenie hiperkalcemii. *Post Nauk Med* 1990; 3(2): 49–56.
10. Otto Buczkowska E. Zaburzenia homeostazy wapnia w stanach krytycznych. *Med Intens Ratunk* 2002; 5(4): 217–225.
11. Reber PM, Heath H. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am* 1995; 79(1): 93–106.
12. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 363–376.
13. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *Endocrinologist* 1996; 6: 10–18.
14. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1863–1875.
15. Guise T, Mundy GR. Evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1473–1478.
16. Pattou F, Combemale F, Fabre S i wsp. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and predictive outcome. *World J Surg* 1998; 22: 718–724.
17. Pearce SHS, Williamson C, Kifor O i wsp. A familial syndrome of hypocalcemia with hypocalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor gene. *N Engl J Med* 1996; 335: 1115–1122.
18. See AC, Soo KC. Hypocalcemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1997; 84: 95–97.
19. Umpaichitra V, Bastian W, Castells S. Hypocalcemia in children: pathogenesis and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40(6): 305–312.
20. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000; 24: 722–726.
21. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. Management of acute hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(6): 1445–1449.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Współczesne poglądy na kwalifikację, monitorowanie i leczenie pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z zakażeniem HBV i HCV Część I – przewlekłe zakażenie HBV

Assessment, treatment and monitoring of patients with chronic hepatitis B and C – the current state of knowledge
Part I – chronic HBV infection

KRZYSZTOF SIMON, ALEKSANDRA SZYMCZAK

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Gładysz

Streszczenie Przewlekłe zapalenia wątroby typu B i C są znaczącym problemem epidemiologicznym i klinicznym, prowadzącym do poważnych następstw, w tym marskości wątroby, niewydolności wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Obecnie w leczeniu pzwz typu B stosuje się preparaty interferonu alfa lub lamiwudynę, natomiast w terapii pzwz typu C interferon alfa – głównie w postaci pegylowanej, w połączeniu z rybawiryną. Kwalifikacja do terapii przeciwwirusowej wymaga dokładnej oceny wstępnej, z uwzględnieniem wielu przeciwwskazań oraz sytuacji szczególnych, a następnie systematycznego monitorowania przebiegu leczenia. Odrębnego postępowania wymagają szczególne problemy kliniczne, takie jak: utrzymywanie się replikacji HBV po serokonwersji w układzie „e” i „s”, współzakażenia HCV, HDV lub HIV, zespoły nakładania, manifestacje pozawątrobowe zakażenia HBV i HCV, zakażenie HBV i HCV u osób dializowanych. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się do tej pory w zakresie postępowania w przewlekłym wzw typu B i C, skuteczność obecnie dostępnych możliwości terapeutycznych jest często niewystarczająca. Trwają badania nad wprowadzeniem do terapii nowych leków, w tym również substancji o innym mechanizmie działania niż dotychczas stosowane.

Słowa kluczowe: HBV, HCV, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, interferon alfa, peginterferon alfa, rybawiryna, lamiwudyna, trwała odpowiedź wirusologiczna HBV i HCV.

Summary Chronic hepatitis B and chronic hepatitis C remains the significant epidemiological and clinical problem. Their serious sequelae include liver cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Two therapeutic possibilities: interferon alfa and lamivudine, are currently available for chronic hepatitis B. The only approved treatment of chronic hepatitis C are interferon (IFN) alfa-based regimens-currently pegylated IFN alfa in combination with ribavirin. Qualifying for antiviral therapy needs careful initial assessment, regarding of contraindications and certain conditions, and then close monitoring during treatment. Active HBV replication remaining despite HBeAg and HBsAg seroconversion, HBV/HCV, HBV/HDV and HBV/HIV coinfections, overlap syndromes, extrahepatic manifestations of HBV or HCV infection, haemodialysis are special clinical conditions requiring certain management. Despite the significant progress in hepatitis B and hepatitis C management, currently available therapies are often ineffective and unsuitable for certain patient populations. Efficacy and safety of other therapeutic agents and new therapeutic approaches needs to be established in further research.

Key words: HBV, HCV, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, interferon alfa, peginterferon alfa, ribavirin, lamivudine, sustained virological response HBV and HCV.

Jednym z najistotniejszych współczesnych problemów zdrowia publicznego są zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV(?), TTV(?), SEN-V(?)

obserwowane u około 5% populacji na świecie. Do chronizacji procesu, a w konsekwencji do rozwoju marskości i pierwotnego raka wątroby, dochodzi zasadniczo jedynie w zakażeniu: HBV,

HCV i HDV. Znane są też liczne manifestacje pozawątrobowe zakażenia tymi wirusami. HDV nie jest jednak wirusem samodzielnym, gdyż do swej replikacji wymaga obecności HBV, stąd rzadkość jego występowania. Jeśli chodzi o zakażenia HCV, TTV, SEN-V to nie potwierdzono jednoznacznie patogenności tych wirusów.

Zapadalność na zakażenie HBV wynosiła w latach 2000–2003 – 7,3–4,43/100 tys. i stale się zmniejsza. Liczba osób zakażonych oceniana jest na około 730 tys. [1], w tym aktywnie replikujących wirusa na około 380 tys. [2]. Natomiast nieznana i bardzo trudna do oceny jest liczba pacjentów z minireplikacją HBV, bowiem różne znaczniki zakażenia HBV stwierdza się u około 20% populacji, w tym HBsAg – u 1–1,5%. U około 7% zakażonych dorosłych i aż u 90% niemowląt dochodzi do przejścia procesu zapalnego w stan przewlekły. 1,3–5,9% pacjentów z pzwz typu B rocznie rozwija marskość wątroby, czyli dotyczy to 25–40% zakażonych.

Według raportów Państwowego Zakładu Higieny w ostatnich latach w Polsce zapadalność na zakażenie HCV wynosiła w latach 2000–2003 – 4,9–5,59/100 tys. [1] i stale się zwiększa. U około 70% zakażonych dochodzi do chronizacji procesu zapalnego. Z tej liczby u 20–30% po 20–30 latach rozwija się marskość wątroby ze wszystkimi jej konsekwencjami. Rzeczywista liczba chorych na pzwz typu C jest bardzo trudna do oceny ze względu na często skąpo- lub bezobjawowy przebieg kliniczny i, co z tym związane, niską wykrywalność; liczbę tę szacuje się w Polsce na około 540–730 tys.

Celem leczenia przewlekłego zapalenia wątroby związanego z zakażeniem HBV czy HCV jest uzyskanie trwałej supresji replikacji tych wirusów i remisja choroby wątroby. Skuteczność leczenia ocenia się wykazaniem:

A. w przypadku zakażenia HBV – braku obecności HBV DNA w surowicy krwi, serokonwersji HBeAg do anty-HBe oraz (trudniej osiągalne) HBsAg do anty-HBs,

B. w przypadku zakażenia HCV – braku obecności HCV RNA w surowicy krwi i mononuklearach krwi obwodowej (części autorów uważa, że również z hepatocytach) oraz (dotyczy to zarówno zakażenia HBV, jak i HCV) normalizacji biochemicznej procesu zapalnego oraz poprawy obrazu histologicznego wątroby, czyli zahamowania, spowolnienia lub regresji aktywności zapalno-martwiczej i włóknienia miększu wątroby [3, 4]. Skuteczna terapia zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC), prowadzi do zwiększenia przeżywalności, poprawy jakości życia, a także ograniczenia zaraźliwości i szerzenia się zakażenia HBV i HCV. Skuteczność terapii pzwz typu B i C, pomimo znacznego postępu wiedzy oraz

intensywnych badań nad optymalnymi schematami terapeutycznymi i prób zastosowania nowych leków, pozostaje wciąż niewystarczająca.

Wstępna ocena osób zakażonych HBV i HCV obejmuje: wywiad (z uwzględnieniem czynników ryzyka zakażenia oraz narażenia na działanie czynników hepatotoksycznych, np. alkoholu); badanie przedmiotowe; badania laboratoryjne (morfologia krwi łącznie z płytkami krwi, aktywność aminotransferaz, GGTP, fosfatazy alkalicznej, czas protrombinowy, stężenie bilirubiny, białka całkowitego z rozdziałem elektroforetycznym); ocenę replikacji HBV (HBeAg/anty-HBe, HBV DNA metodą hybrydyzacji lub PCR) czy HCV (HCV RNA metodą PCR); poszukiwanie innych przyczyn wirusowych (anty-HDV), jak i niewirusowych przewlekłej choroby wątroby (z podstawowych: badanie stężenia alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy, żelaza i ferrytyny, obecności autoprzeciwciał: ANA, ASMA, AMA, LKM-1), oznaczenie anty-HIV; badania w kierunku wykrycia pierwotnego raka wątroby (AFP, USG jamy brzusznej); ocenę histopatologiczną biopsji wątroby. Badanie histopatologiczne biopsji wątroby umożliwia określenie etiologii uszkodzenia, aktywności zapalno-martwiczej (ang. grading) i stopnia zaawansowania włóknienia wątroby (ang. staging), jest też elementem oceny odpowiedzi na leczenie [3, 4].

Przewlekłe zakażenie HBV

Obecnie w Polsce do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B zarejestrowane są następujące leki: rekombinowany IFN- α , pegylowany IFN- α , konsensus IFN będący mieszaniną IFN- α , IFN- α i IFN- γ , naturalny IFN- α z ludzkich leukocytów oraz analogi nukleozydowe: lamiwudyna i ostatnio adefowir dipiwoksyl, choć brakuje doświadczeń krajowych w wykorzystaniu tego leku.

IFN-alfa wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwwirusowe, antyproliferacyjne i przeciwwłóknieniowe. Hamuje replikację HBV i indukuje remisję zmian histologicznych w wątrobie. Pozostałe ze stosowanych w leczeniu wzw typu B leki lamiwudyna i adefowir dipiwoksyl są lekami przeciwwirusowymi z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptyzy [5, 6].

Kwalifikacja do leczenia

Kryteria kwalifikacyjne do leczenia IFN-alfa, zgodnie z wytycznymi światowymi [7], są następujące:

- wiek poniżej 65–70 roku życia,
- obecność w surowicy HBsAg, HBeAg przez okres powyżej 6 miesięcy,

- aktywność aminotransferaz przekraczająca normę co najmniej dwukrotnie w czasie ostatnich 3 miesięcy (leczy się też pacjentów prawidłową aktywnością aminotransferaz spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do leczenia, niemniej skuteczność takiej terapii jest mała),
- obecne histologicznie cechy przewlekłego zapalenia wątroby,
- pisemna zgoda na leczenie i systematyczne monitorowanie.

Kryteriami dyskwalifikującymi od leczenia interferonem-alfa są następujące:

- a. kryteria bezwzględne:
 - brak możliwości współpracy z pacjentem,
 - niespełnianie kryteriów kwalifikacyjnych,
 - ciężkie choroby ogólnoustrojowe,
 - choroby autoimmunologiczne,
 - psychoza lub depresja (!?),
 - niepoddająca się leczeniu padaczka,
 - niewyrównana marskość wątroby,
 - ciąża i okres karmienia,
 - neutropenia poniżej 1500 kom/mm³ lub trombocytopenia poniżej 50 tys./mm³;
- b. kryteria względne:
 - wiek powyżej 70 roku życia,
 - niewyrównana cukrzyca,
 - nefropatia cukrzycowa,
 - łuszczyca,
 - aktualnie prowadzone leczenie immunosupresyjne.

Niezależnie od powyższych, nie powinni być leczeni pacjenci, u których w surowicy nie wykrywa się HBV DNA lub liczba kopii HBV DNA w surowicy oceniana metodą PCR wynosi poniżej 10⁵ kopii/ml (wartość przyjęta arbitralnie [7]); dotyczy to zarówno terapii interferonem, jak i lamiwudyną.

Natomiast do czynników korzystnych prognozy przy leczeniu IFN alfa należy zaliczyć:

- płeć żeńską,
- krótki czas od momentu zakażenia,
- przebyte ostre wirusowe zapalenie wątroby,
- zakażenie szczepem dzikim HBV,
- obecność HBeAg w surowicy,
- niską wiramię HBV,
- wysoką aktywność aminotransferaz,
- duże nasilenie aktywności zapalnej w badaniu histopatologicznym,
- brak współzakażenia HDV, HIV, ale i HCV,
- immunokompetencję [5, 8].

Kryteriami kwalifikacyjnymi do leczenia lamiwudyną są: aktywna replikacja HBV oraz histologiczne cechy przewlekłego zapalenia lub marskości wątroby.

Lekiem przeciwwirusowym dostępnym od niedawna jest adefowir dipiwoksyl, analog nukleotydowy monofosforanu adenozy. Hamuje on aktywność odwrotnej transkryptazy i polimerazy

DNA. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały jego skuteczność w terapii pacjentów zarówno z obecnym HBeAg [9, 10], jak i zakażonych mutantami precore lub po przebytej serokonwersji w układzie „e” [11], a także w przypadkach oporności na uprzednio stosowaną lamiwudynę. Istnieją pojedyncze doniesienia o rozwoju oporności HBV na adefowir po roku jego stosowania. Obecnie zaleca się podawanie tego leku w dawce 10 mg/d doustnie, z modyfikacją dawek u chorych z niewydolnością nerek. Nie ustalono, jak dotąd, optymalnego czasu terapii, ale zaleca się jej kontynuację ponad rok, szczególnie przy nieobecności HBeAg [9–11].

Terapia i jej monitorowanie

U osób z obecnym HBeAg w surowicy w terapii pierwotnej, jako postępowanie standardowe, stosuje się interferon alfa podskórnie w dawce 5 mln jednostek 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy. Ostatnie doniesienia wskazują, że bardziej skuteczny jest interferon pegylowany, ale wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach obejmujących większe grupy pacjentów [12].

Przy przeciwwskazaniach do stosowania interferonu podaje się lamiwudynę doustnie w dawce 100 mg/d; przy niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę w zależności od klirensu kreatyniny. Leczenie należy prowadzić co najmniej przez rok (zwykle dłużej), do uzyskania serokonwersji w układzie „e”.

W przypadku nieskuteczności pierwotnego leczenia w reterapii stosuje się inny preparat interferonu-alfa (np. IFN naturalny, rekombinowany). Natomiast terapia skojarzona IFN-alfa z lamiwudyną okazuje się, że nie poprawia ostatecznej skuteczności leczenia. Inną opcją terapeutyczną jest podawanie podwójnej dawki IFN-alfa przez kolejne 6 miesięcy lub zastosowanie lamiwudyny w dawce jak wyżej. Reterapia IFN-alfa po poprzednim niepowodzeniu daje niewielki odsetek odpowiedzi pozytywnych [13]. Terapia IFN-alfa powinna być systematycznie monitorowana. W trakcie leczenia obowiązuje w 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu: konsultacja lekarska, wykonanie morfologii krwi i podstawowych badań biochemicznych; w 12 i 24 tygodniu: oznaczenie HBeAg, anty-HBe, a w 24 tygodniu: oznaczenie stężenia TSH i badanie w kierunku obecności autoprzeciwciał. U pacjentów niezgłaszających się regularnie na kontrole należy rozważyć przerwanie terapii (kwestia bezpieczeństwa terapii). Z objawów niepożądanych w praktyce klinicznej obserwuje się najczęściej depresję, jak i supresję szpiku, co czasem zmusza do przedwczesnego przerwania terapii. Po zakończeniu leczenia pacjent wymaga obserwacji minimum przez 12

miesiący; co 12 tygodni powinien zgłaszać się na konsultację lekarską połączoną w badaniem morfologii krwi i wykonaniem podstawowych badań biochemicznych. W 36 i 72 tygodniu zaleca się oznaczenie markerów: HBV, HBV DNA metodą hybrydyzacji. Należy rozważyć wykonanie biopsji po 12 miesiącach od zakończenia terapii, przede wszystkim u pacjentów, u których nie doszło do zahamowania replikacji HBV i rozważane jest podjęcie reterapii.

Leczenie lamiwudyną należy monitorować, wykonując po 1 miesiącu, a następnie co 3 miesiące morfologię krwi i badania biochemiczne, w tym oznaczenie aktywności amylazy trzustkowej (jednym z działań niepożądanych lamiwudyny może być zapalenie trzustki), a co 6 miesięcy oznaczać HBeAg, anty-HBe, co 12 miesięcy wykonywać badanie HBV DNA.

Skuteczność terapii

W zależności od czasu oceny rozróżnia się odpowiedź w trakcie leczenia, bezpośrednio po jego zakończeniu (ETR – ang. end-of-treatment response) oraz 6 i 12 miesięcy po zakończeniu terapii (SR-6, SR-12 – ang. sustained response).

Przy osiągnięciu SR w kontrolnej biopsji wątroby wykonanej po leczeniu zazwyczaj obserwuje się częściową regresję zmian zapalno-martwiczych [3, 4].

Najbardziej czułym wykładnikiem obecności aktywnego zakażenia jest pomiar HBV DNA w surowicy; zmniejszenie wirerii poprzedza odpowiedź serologiczną, histologiczną i biochemiczną; najlepszym testem jest metoda PCR i ona powinna być stosowana do oceny aktywności zakażenia HBV (najnowsze testy wykrywają 10^2 – 10^3 kopii wirusa/mL). Techniki hybrydyzacji są znacznie mniej czułe (10^5 – 10^6 kopii/mL). Liczba pacjentów osiągających odpowiedź wirusologiczną (np. w konkretnym badaniu klinicznym) jest *de facto* uzależniona od rodzaju i czułości zastosowanego testu molekularnego [14].

Skuteczność leczenia interferonem-alfa według aktualnie zalecanego schematu u optymalnie zakwalifikowanego pacjenta wynosi około 56–60%, a wieloletnia trwałość odpowiedzi na leczenie oceniana jest na 50–90%. Niestety, u wszystkich skutecznie leczonych osób (według obecnych standardów oceny odpowiedzi na leczenie) stwierdza się obecność materiału genetycznego HBV w wątrobie, co świadczy o niemożności całkowitej eradykacji wirusa z organizmu ludzkiego. Skuteczność leczenia IFN-alfa jest różna w poszczególnych grupach pacjentów. U osób z obecnym HBeAg taniem i wiarygodnym wykładnikiem skuteczności leczenia jest dokonanie się serokonwersji w układzie „e”. Ostatnie do-

niesienia wskazują też na zależność odpowiedzi na leczenie od genotypu HBV. Wydaje się więc prawdopodobne, że wkrótce oznaczanie genotypu HBV będzie zaliczane do podstawowych badań wstępnych, decydujących o długości prowadzenia terapii IFN-alfa (6 lub 12 miesięcy). Odpowiedź na leczenie stwierdza się u ponad 50% chorych z aktywnością ALT przekraczającą normę pięciokrotnie, natomiast przy aktywności ALT przekraczającej normę 2–5 razy terapia jest skuteczna w 20–35% i jeszcze niższa z prawidłową aktywnością ALT [14, 15].

U pacjentów z ujemnym HBeAg (po serokonwersji w układzie „e” lub zakażonych mutantem precore) odpowiedź na leczenie oceniana jest na podstawie eliminacji HBV DNA i normalizacji ALT. Odpowiedź na leczenie nie zależy od dawki IFN-alfa; jedynie wydłużenie czasu terapii do 12 miesięcy podwaja liczbę pacjentów trwale odpowiadających na leczenie (SR). Dużym problemem są nawroty, zdarzające się u około 50% osób, które początkowo dobrze zareagowały na terapię, nawet do 5 lat po jej zakończeniu. SR osiąga się u 15–25% leczonych, przy czym u 15–30% następuje po dłuższym czasie eliminacja HBeAg. Lepsze wyniki osiąga się, wydłużając czas leczenia [16, 17].

Skuteczność terapii lamiwudyną po 4 latach jej prowadzenia porównywalna jest ze skutecznością IFN-alfa. Głównym problemem związanym z terapią lamiwudyną jest selekcja opornych na lek szczepów z mutacją w rejonie YMDD polimerazy wirusowej, co klinicznie zazwyczaj objawia się jako ponowne pojawienie się HBV DNA w surowicy. Rozwój oporności stwierdza się w 14–32% przypadków po 1 roku leczenia. Pojawienie się mutantów YMDD nie jest przeciwskazaniem do kontynuowania terapii, ale dodatkowo ogranicza skuteczność wirusologiczną prowadzonego leczenia.

Skuteczność leczenia lamiwudyną różni się w poszczególnych grupach pacjentów. U osób HBeAg (+) z wysoką aktywnością ALT stwierdza się znamiennej statystycznie różnicę w porównaniu z grupą kontrolną, jeśli chodzi o serokonwersję w układzie „e” (odpowiednio 16–18% i 4–6%) oraz obraz histopatologiczny wątroby w biopsji kontrolnej. Najważniejszym wskaźnikiem rokowniczym jest aktywność ALT przed rozpoczęciem terapii – im jest ona wyższa, tym lepsza jest odpowiedź na leczenie. Przy wyjściowej aktywności ALT nieprzekraczającej dwukrotnie normy osiąga się znacznie gorsze wyniki. Podstawowym wykładnikiem skuteczności terapii u pacjentów, u których wyjściowo stwierdza się obecność antygenu HBe, jest serokonwersja w układzie „e”. Leczenie można przerwać u osób, u których stwierdzono nieobecność HBeAg, pojawienie się anty-HBe oraz

niewykrywalny HBV DNA w surowicy (w testach wykonywanych inną metodą niż PCR) co najmniej dwukrotnie z przerwą 2–3-miesięczną. Częstość trwałej odpowiedzi u pacjentów, u których dokonała się serokonwersja w układzie „e”, ocenia się na 70–80%. Leczenie powinno się kontynuować u osób, u których nie zanikł HBeAg, jednak nieznana jest skuteczność takiej wydłużonej terapii, a także nieustalono, jak długo należy w takich przypadkach kontynuować podawanie leku [18–22].

U pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN-alfa, podając lamiwudynę w monoterapii, osiągnięto taki sam odsetek serokonwersji, jak przy pierwotnej terapii lamiwudyną (18%); nie wykazano natomiast korzystnego efektu leczenia skojarzonego lamiwudyną i IFN [23].

Szczególne problemy kliniczne u zakażonych HBV

Istnieje jednak szereg dodatkowych istotnych problemów klinicznych, z których niektóre omówiono niżej.

Pacjenci z pzwz typu B o profilu serologicznym HBsAg(+) i HBeAg(-)

Szczególne trudną klinicznie sytuację stanowią pacjenci HBeAg ujemni, aktywnie replikujący wirusa (HBV DNA dodatni) z histologicznymi cechami pzwz z włóknieniem i biochemiczną aktywnością procesu chorobowego. W takich przypadkach wskazane jest leczenie IFN-alfa 3–6 mln j. 3 razy w tygodniu przez okres powyżej 12 miesięcy. Trwałą eliminację HBV DNA osiąga się u jedynie 20% osób bez obecności HBeAg, leczonych IFN-alfa [16, 17].

U osób HBeAg(-) efekt stosowania lamiwudyny jest również korzystny, niemniej u większości pacjentów obserwuje się nawrót choroby po zaprzestaniu terapii. Prawdopodobnie konieczne jest w tych przypadkach prowadzenie leczenia przez kilka lat; nie określono jednak optymalnego czasu jego kontynuacji. Wykładnikami odpowiedzi na leczenie są: zniknięcie z surowicy HBV DNA, normalizacja aktywności aminotransferaz, poprawa lub brak progresji zmian w obrazie histologicznym wątroby. Niestety, po zakończeniu terapii te korzystne zjawiska wycofywały się. Ponadto w trakcie długotrwałego podawania lamiwudyny zwiększa się prawdopodobieństwo selekcji mutantów YMDD, co znacznie ogranicza skuteczność leczenia i często jest przyczyną nawrotów charakteryzujących się nagłym wzrostem wiremii, zaostrzeniem przebiegu klinicznego zapalenia wątroby, pogorszeniem obrazu histopatologicznego tkanki wątrobowej, nawet przy HBV

DNA poprzednio niewykrywalnym metodą PCR. Ostatecznie trwałe zahamowanie replikacji HBV w tej grupie pacjentów nie przekracza 7–9% leczonych lamiwudyną [14, 18].

Pacjenci z marskością wątroby związaną z zakażeniem HBV

Terapia IFN-alfa może być również skuteczna i bezpieczna u osób z wyrównaną marskością wątroby (Child-A), u których niezależnie od wpływu na replikację HBV może hamować postęp choroby. U około 20–40% osób z dodatnim HBeAg obserwuje się podczas leczenia IFN-alfa znaczny wzrost aktywności ALT związany z indukowaną przez IFN-liza zakażonych hepatocytów. Zjawisko to uważa się za dobry wskaźnik rokowniczy odpowiedzi na leczenie, niemniej u osób z marskością może być przyczyną niewyrównania funkcji wątroby. W przypadkach wyrównanej marskości wątroby wykazano jednak, że stosowanie IFN-alfa jest bezpieczne, a korzystne efekty leczenia przyczynowego przeważają nad ryzykiem zaostrzenia choroby wątroby [24].

Replikacja HBV po serokonwersji w układzie „e” i „s”

U niektórych pacjentów z ujemnym zarówno HBeAg, jak i HBsAg, ale ze stwierdzoną minireplikacją HBV (gdy HBV DNA wykrywany jest w surowicy metodą PCR) stwierdza się aktywny biochemicznie proces, a w badaniu histopatologicznym obecne jest przewlekłe zapalenie wątroby z włóknieniem. Prawdopodobnie należy leczyć takie osoby interferonem alfa, z tym że nieznana jest skuteczność takiej terapii [25].

Współzakażenie HBV i HCV

Jedynym dowodem na czynną replikację obu wirusów: HCV i HBV, jest stwierdzenie materiału genetycznego HCV (HCV RNA) i HBV (HBV DNA i/lub obecności HBsAg i HBeAg). Według danych światowych problem dotyczy 10% pacjentów z przewlekłą patologią wątroby. Dane te są niewątpliwie zaniżone, jeśli uwzględnimy doniesienia wskazujące na mini-replikację HBV [26].

W przypadkach współzakażenia HBV/HCV stosuje się interferon alfa i rybawiryne w dawkach standardowych przez 12 miesięcy (z uwagi na wpływ obu tych leków na HCV i HBV). Jeśli interferon miałby być stosowany samodzielnie u współzakażonych HBV/HCV, by uzyskać trwałą odpowiedź na leczenie (SR), wyrażającą się eliminacją zarówno HCV RNA, jak i HBV DNA z surowicy, wymagane są większe dawki IFN-alfa (9 mln j. 3 razy w tygodniu) [14, 26].

Współzakażenie HBV i HDV

HDV jest tzw. wirusem ułomnym, potrzebującym do swojego namnażania się jednoczesnej obecności HBV w organizmie gospodarza. Współzakażenie tymi dwoma wirusami lub nadzakażenie HDV przy uprzednio istniejącym zakażeniu HBV wywołuje często przewlekłe zapalenie wątroby o ciężkim przebiegu, z dużą tendencją do rozwoju marskości i/lub raka pierwotnego wątroby. Do tej pory jedynie skutecznym leczeniem okazało się podawanie interferonu alfa, chociaż wyniki badań klinicznych pozostają niejednoznaczne. Zaleca się stosowanie podwójnej dawki IFN-alfa przez 12 miesięcy [27–29].

Współzakażenie HBV i HIV

Markery przebytego lub aktywnego zakażenia HBV stwierdza się aż u około 80% osób zakażonych HIV stosujących dożylnie środki odurzające. Współzakażenie HIV i HBV zwiększa replikację HBV oraz ryzyko rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, wyższe jest też ryzyko powikłań pzwz typu B i śmiertelność z powodu choroby wątroby [30]. U osób zakażonych HIV leczenie zakażenia HBV należy prowadzić tylko w przypadku nasilonej replikacji HBV i związanej z tym aktywnej patologii wątroby. U współzakażonych HIV IFN-alfa wydaje się skuteczny, głównie u pacjentów z liczbą limfocytów T o fenotypie CD4⁺ powyżej 500 kom/mm³. U pacjentów HIV(+) nie wymagających HAART (wysokiej aktywnej terapii antyretrowirusowej) alternatywą dla IFN-alfa jest podawanie adefowiru [31] lub entekawiru. Lamiwudyna i tenofowir wykazujące aktywność zarówno anty-HIV i anty-HBV w sytuacji współ-

zakażenia HIV/HBV nie powinny być stosowane osobno, a jedynie jako element schematu HAART. Jednak lamiwudynę należy stosować w dawce 300 mg/d (czyli według zaleceń dla leczenia zakażenia HIV). Istotnym problemem jest też potencjalna hepatotoksyczność leków (szczególnie newirapiny i ritonawiru), stosowanych w wysokiej aktywnej terapii antyretrowirusowej, stąd prowadzenie terapii HAART u współzakażonych HBV wymaga dużej ostrożności i doświadczenia klinicznego [31, 32].

Chorzy dializowani zakażeni HBV

Leczenie należy prowadzić u chorych spełniających kryteria kwalifikacji przedstawione powyżej. Terapia wskazana jest także u osób przygotowywanych do przeszczepu nerki, replikujących aktywnie wirusa, a z prawidłową aktywnością biochemiczną i bez włóknienia w obrazie histologicznym tkanki wątrobowej. W leczeniu stosuje się IFN-alfa lub lamiwudynę. Interferon alfa podaje się w dawce 3 mln j. 3 razy w tygodniu między dializami; dawka lamiwudyny wymaga redukcji [28–32].

Przyszłe możliwości terapeutyczne

Obecnie trwają zaawansowane, w różnym stopniu, badania kliniczne nad nowymi lekami przeciwwirusowymi (analogami nukleozydowymi): famcyklowirem, entekawirem i emtricitabiną, clevudyną, β-L-nukleozydami (β-L-tymidyną, β-L-2-deoksycytdyną), a także nad zastosowaniem różnych schematów terapii skojarzonej [32, 33].

Piśmiennictwo

1. Państwowy Zakład Higieny. Główny Inspektorat Sanitarny. *Meldunki roczne 1999–2002 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi zgłoszonych w 2000–2002 r.* Warszawa; 2000–2003.
2. Magdzik W. Epidemiologia wirusowych zapaleń wątroby typu B i C w Polsce z uwzględnieniem dzieci. *Hepato Pol* 1997; 4 (Suppl. 1): 5–11.
3. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: S90–103.
4. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225–1241.
5. Manns MP. Current state of interferon therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2002; 22 (Suppl. 1): 7–13.
6. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003; 39: S93–S98.
7. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September 2002, Geneva, Switzerland. *J Hepatol* 2003; 39: S3–S25.
8. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon alfa for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S99–S105.
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001; 358: 718–723.
10. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. *J Hepatol* 2003; 9: S116–S123.

11. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–807.
12. Cooksley WGE, Piratvisuth R, Lee S-D, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Vir Hepatitis* 2003; 10: 298–305.
13. Carreno V, Marcellin P, Hadziyannis S, Salmeron J, Diago M, Kitis GE, Vafiadis I, Schalm SW, Zahm F, Manzarbeitia F, Jimenez FJ, Quiroga JA. Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alfa-2a. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30: 277–282.
14. Esteban R. Management of chronic hepatitis B: an overview. *Semin Liver Dis* 2002; 22 (Suppl. 1): 1–6.
15. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002; 36: 1425–1430.
16. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003; 39: S164–S167.
17. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101–109.
18. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. *J Hepatol* 2003; 39: S168–S171.
19. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HWL, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. U.S. Lamivudine Investigator Group. *New Engl J Med* 1999; 341: 1256–1263.
20. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burkhardt E, Schoonhoven R, Brenner DA, Fried MW. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 749–755.
21. 11th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 6–10 April 2003, Sydney, Australia. Abstract Book.
22. Leung N. Clinical experience with lamivudine. *Semin Liver Dis* 2002; 22 (Suppl. 1): 15–21.
23. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. International Lamivudine Study Group. *Gut* 2000; 46: 562–568.
24. Simon K, Gładysz A, Rotter K, Głowacki A, Dobracki W, Knysz B, Inglot M, Mach G, Machaj A, Piszko P, Zalewska M. Skuteczność terapeutyczna niskich dawek interferonu alfa w wyrównanej marskości wątroby związanej z zakażeniem HBV. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 99: 487–492.
25. Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A, Cova L, Chevallier P, Mandrand B, Trepo C. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001; 34: 447–454.
26. Simon K, Inglot M. Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV). *Pol Arch Med Wewn* 2002; 107, 6: 589–594.
27. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39: S212–S219.
28. Zwolińska D, Inglot M, Makulska I, Gładysz A, Szprynger K, Szczepańska M, Pietrzyk J, Zachwieja K, Żurowska A, Zachwieja J, Rajkowski T, Jobs K, Latoszyńska J, Jander A. Epidemiologia zakażeń HBV i możliwości działań terapeutycznych u dzieci i młodzieży ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; 10: 267–270.
29. Tillmann HJ, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol* 2003; 39: S206–S211.
30. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas D. Liver disease mortality in HIV-HBV co-infected persons. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24–28.02.2002, Seattle*. Abstract: 656-M.
31. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. The EACS Euroguidelines Group. *AIDS* 2003; 17 (Suppl. 2): S3–S26.
32. Marcellin P. Advances in therapy for chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2002; 22 (Suppl. 1): 33–36.
33. Buti M, Esteban R. Entecavir, FTC, L-FMAU, LdT and others. *J Hepatol* 2003; 39: S139–S142.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław

Współczesne poglądy na kwalifikację, monitorowanie i leczenie pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z zakażeniem HBV i HCV Część II – przewlekłe zakażenie HCV

Assessment, treatment and monitoring of patients with chronic hepatitis B and C – the current state of knowledge
Part II – chronic HCV infection

KRZYSZTOF SIMON, ALEKSANDRA SZYM CZAK

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Gładysz

Streszczenie Przewlekłe zapalenia wątroby typu B i C są znaczącym problemem epidemiologicznym i klinicznym, prowadzącym do poważnych następstw, w tym marskości wątroby, niewydolności wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Obecnie w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B stosuje się preparaty interferonu alfa lub lamiwudynę, natomiast w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C interferon alfa – głównie w postaci pegylowanej, w połączeniu z rybawiryną. Kwalifikacja do terapii przeciwwirusowej wymaga dokładnej oceny wstępnej, z uwzględnieniem wielu przeciwwskazań oraz sytuacji szczególnych, a następnie systematycznego monitorowania przebiegu leczenia. Odrębnego postępowania wymagają szczególne problemy kliniczne, takie jak: utrzymywanie się replikacji HBV po serokonwersji w układzie „e” i „s”, współzakażenia HCV, HDV lub HIV, zespoły nakładania, manifestacje pozawątrobowe zakażenia HBV i HCV, zakażenie HBV i HCV u osób dializowanych. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się do tej pory w zakresie postępowania w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B i C, skuteczność obecnie dostępnych możliwości terapeutycznych jest często niewystarczająca. Trwają badania nad wprowadzeniem do terapii nowych leków, w tym również substancji o innym mechanizmie działania niż dotychczas stosowane.

Słowa kluczowe: HBV, HCV, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, interferon alfa, peginterferon alfa, rybawiryna, lamiwudyna, trwała odpowiedź wirusologiczna HBV i HCV.

Summary Chronic hepatitis B and chronic hepatitis C remains the significant epidemiological and clinical problem. Their serious sequelae include liver cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Two therapeutic possibilities: interferon alfa and lamivudine, are currently available for chronic hepatitis B. The only approved treatment of chronic hepatitis C are interferon (IFN) alfa-based regimens—currently pegylated IFN alfa in combination with ribavirin. Qualifying for antiviral therapy needs careful initial assessment, regarding of contraindications and certain conditions, and then close monitoring during treatment. Active HBV replication remaining despite HBeAg and HBsAg seroconversion, HBV/HCV, HBV/HDV and HBV/HIV coinfections, overlap syndromes, extrahepatic manifestations of HBV or HCV infection, haemodialysis are special clinical conditions requiring certain management. Despite the significant progress in hepatitis B and hepatitis C management, currently available therapies are often ineffective and unsuitable for certain patient populations. Efficacy and safety of other therapeutic agents and new therapeutic approaches needs to be established in further research.

Key words: HBV, HCV, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, interferon alfa, peginterferon alfa, ribavirin, lamivudine, sustained virological response HBV and HCV.

Możliwości terapeutyczne przewlekłego zapalenia wątroby typu C są bardzo ograniczone; nadal nie dysponujemy lekami wirusobójczymi. Obecnie dostępne są jedynie dwie grupy leków, stosowane w terapii skoja-

rzanej: interferon alfa i rybawiryna. Przydatne w leczeniu zakażenia HCV są następujące preparaty interferonowe: rekombinowany IFN- α , pegylowany IFN- α , konsensus IFN będący mieszaniną

IFN- α , IFN- β i IFN- γ oraz naturalny IFN- α z ludzkich leukocytów. Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, wykazującym aktywność wobec wielu RNA- i DNA-wirusów. Dokładny mechanizm jej działania jest dotąd nie jest w pełni wyjaśniony. Prawdopodobnie hamuje ona produkcję GTP, niezbędnego do procesów translacji, transkrypcji i replikacji wirusowych kwasów nukleinowych, a także hamuje aktywność RNA-polimerazy wirusowej oraz wykazuje działanie immunomodulacyjne [1].

Kwalifikacja do leczenia

Kryteria kwalifikacyjne do leczenia obejmują [2–5]:

- wiek poniżej 65–70 roku życia (zasadniczo nie leczy się dzieci poniżej 2 roku życia);
- obecność przeciwciał anti-HCV stwierdzanych przez okres powyżej 6 miesięcy;
- HCV RNA wykrywalny w surowicy lub w tkance (przy czym celowe jest oznaczenie genotypu i badanie ilościowe wirerii, zwłaszcza w przypadku genotypu 1b, kiedy oznaczenie ilościowe HCV RNA służy jako wartość referencyjna do porównania z wysokością wirerii po 12 tygodniach leczenia [6]);
- aktywność aminotransferaz co najmniej dwukrotnie przekraczająca normę (leczy się również IFN- α i RBV pacjentów z prawidłową aktywnością aminotransferaz, ale z histologicznymi cechami pzwz typu C; niemniej skuteczność takiej terapii jest mniejsza niż pacjentów z aktywnością aminotransferaz przekraczającą normę ponaddwukrotnie);
- w badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby obecne cechy przewlekłego zapalenia wątroby, z włóknieniem przekraczającym stopień 1 w ocenie punktowej 0–4 [7, 8];
- pisemną zgodę na leczenie i systematyczne monitorowanie.

Liczba kopii wirusa w badaniu ilościowym ani też genotyp HCV nie wykazują korelacji z ciężkością przebiegu zakażenia. Natomiast badania te konieczne są przy kwalifikacji do terapii przeciw-wirusowej i monitorowaniu jej skuteczności [9].

Przeciwwskazania do leczenia interferonem to [9–11] bezwzględne i względne są identyczne jak w zakażeniu HBV.

Natomiast przeciwwskazania do leczenia rybawiryną obejmują:

- schyłkową niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min),
- niedokrwistość, w tym hemolityczną i hemoglobinopatie,
- chorobę niedokrwienną serca,
- choroby naczyń mózgowych,
- ciężkie choroby naczyń obwodowych,

- artropatię w przebiegu dny moczanowej,
- ciążę,
- brak wiarygodnej antykoncepcji u kobiet [11].

Niezależnie od powyższych kryteriów dyskwalifikujących, do leczenia przyczynowego nie kwalifikują się: osoby z obecnymi przeciwciałami anti-HCV, ale nieobecnym HCV RNA w surowicy i tkance, pacjenci z prawidłowymi aktywnościami aminotransferaz i bez włóknienia w obrazie histopatologicznym bioptatu wątroby mimo aktywnej replikacji HCV. Osoby te powinny pozostawać pod opieką hepatologa, aby w przypadku nasilenia procesu patologicznego odpowiednio szybko wdrożyć postępowanie kwalifikacyjne do terapii.

Do czynników korzystnej odpowiedzi na leczenie zaliczamy:

- zakażenie genotypem 2 lub 3 HCV,
- wiek poniżej 40 lat,
- nieobecność marskości i nasilonego włóknienia,
- niską masę ciała,
- brak stłuszczenia wątroby,
- wiramię (viral load) poniżej 2 mln kopii/mm³,
- krótki czas od momentu zakażenia,
- immunokompetencję (istnieją jednak doniesienia o skutecznej terapii IFN-alfa z rybawiryną u pacjentów w trakcie terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby – włączenie takiej terapii wydaje się bezpieczne po około 2 latach od wykonania przeszczepu.

Terapia i jej monitorowanie

Obecnie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną (na świecie stosowaną już standardowo) jest stosowanie interferonu pegylowanego w połączeniu z rybawiryną. Skuteczność tej terapii u optymalnie zakwalifikowanego pacjenta, przy dostosowaniu dawki rybawiryny i PEG IFN do wagi pacjenta, wynosi około 72%, biorąc pod uwagę wszystkie genotypy łącznie, natomiast w przypadku genotypu 1 skuteczność jest najniższa i wynosi 1–61%, a przy zakażeniu genotypem 2 lub 3 – 88% [10]. W porównaniu z leczeniem zwykłym interferonem największe korzyści odnoszą pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV [12, 13].

Leczenie prowadzi się według schematu: PEGIFN alfa + rybawiryna w dawce > 10,6 mg/kg m.c., w zależności od genotypu HCV, przez 12 miesięcy (genotypy 1b – najczęstszy w Polsce [4–6]) lub 6 miesięcy (genotyp 2 i 3).

W Polsce z uwagi na bezpośrednio wyższe koszty terapii interferonem pegylowanym nadal często stosuje się zwykły interferon, jednak takie postępowanie w ostatecznym rozrachunku jest zdecydowanie mniej efektywne i droższe [2, 11–14].

Interferon pegylowany dzięki modyfikacji cząsteczki charakteryzuje się znacznie dłuższym

okresem półtrwania, co umożliwia podawanie iniekcji raz w tygodniu. Obecnie dysponujemy dwoma preparatami: peginterferonem alfa-2b (Pegintron firmy Schering-Plough) oraz peginterferonem alfa-2a (Pegasys produkowany przez Hoffman-La Roche). Te dwa preparaty zdecydowanie różnią się budową chemiczną, natomiast ich skuteczność kliniczna, według dotąd przeprowadzonych dużych badań klinicznych, jest zbliżona [11, 15]. PEG IFN alfa-2b stosuje się w dawkach uzależnionych od masy ciała, 1,5 µg/kg m.c./tydz., co zwiększa jego skuteczność terapeutyczną, natomiast IFN alfa-2a do chwili obecnej podaje się w stałej dawce 180 µg/tydz. [16].

Terapia przyczynowa HCV powinna być systematycznie monitorowana według schematu przedstawionego w tabeli 1.

Pewną nowością, mało praktyczną w naszych warunkach, jest monitorowanie kinetyki spadku wirerii HCV w kolejnych dniach po rozpoczęciu leczenia. Szybki spadek wirerii jest czynnikiem prognostycznie jednoznacznie korzystnym [17, 18].

W warunkach polskich, niestety, pomimo zalecanych schematów, monitorowanie przebiegu w dużym stopniu uzależnione jest od aktualnej sytuacji finansowej placówki prowadzącej terapię. Rzadko ocenia się genotyp przed rozpoczęciem terapii, a więc niepotrzebnie i kosztownie leczy się wszystkich pacjentów przez 48 tygodni. HCV RNA oznaczane jest głównie metodą jako-

ściową, przed leczeniem i rok po leczeniu, nie zawsze też badanie wykonuje się w zalecanych odstępach czasowych.

Ocena skuteczności terapii

Dla oceny skuteczności leczenia wprowadzono definicje możliwych do osiągnięcia efektów terapii.

Odpowiedź wirusologiczna (VR – virological response): w badaniach klinicznych dotyczących wzv typu C definiowana jest jako HCV RNA niewykrywalny w surowicy przy zastosowaniu testu o czułości co najmniej 100 kopii wirusa (50 IU) w mililitrze. Badanie wirusologiczne przeprowadza się zazwyczaj we wczesnym okresie leczenia, na jego zakończenie oraz 6 miesięcy po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR – early VR) – to spadek wirerii o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością wyjściową lub HCV RNA niewykrywalny w surowicy po 12 tygodniach leczenia; jest ona wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym skuteczności prowadzonej terapii. Na jej podstawie można podjąć decyzję co do dalszego prowadzenia lub zaprzestania terapii, gdyż jeśli wiramia nie zmniejszy się po 12 tygodniach leczenia, to prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR jest bardzo małe – 1,6% [19, 20].

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – sustained virological response) – to HCV RNA niewykrywalny w surowicy przy zastosowaniu metody o czułości co najmniej 100 kopii wirusa (50 IU) w mililitrze po zakończeniu leczenia i po kolejnych 6 miesiącach. Trwała odpowiedź wirusologiczna jest najbardziej wiarygodnym wykładnikiem skuteczności terapii.

Nawrót choroby po leczeniu jest definiowany jako osiągnięcie odpowiedzi wirusologicznej (HCV RNA niewykrywalny w surowicy) bezpośrednio po zakończeniu terapii i następujące po nim ponowne pojawienie się HCV RNA w badaniu wykonanym 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Natomiast brak odpowiedzi wirusologicznej wyraża się obecnością HCV RNA w surowicy po zakończeniu leczenia, w różnej liczbie kopii.

Odpowiedź biochemiczna (BR – biochemical response) – to normalizacja aktywności aminotransferaz po leczeniu, a jeśli utrzymuje się ona przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii, zostaje uznana za trwałą odpowiedź.

Odpowiedź histologiczna (HR – histological response) – przy wykonywaniu biopsji wątroby przed leczeniem i 24 tygodnie po leczeniu jest definiowana wstępnie jako spadek aktywności zapalnej o co najmniej 2 punkty według HAI lub 1-punktowy spadek zaawansowania włóknienia po terapii w porównaniu z wyjściowym obrazem

Tabela 1. Monitorowanie terapii przeciw wzv typu C

W trakcie leczenia:

- 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 tydz.: konsultacja lekarska, morfologia krwi z liczbą płytek krwi, badania biochemiczne,
- przy zakażeniu genotypem 1 po 12 tygodniach (3 miesiące) i 48 tygodniach HCV RNA, najlepiej metodą ilościową; badanie wirerii po 12 tygodniach jako element wczesnej oceny odpowiedzi wirusologicznej (**Uwaga:** w sytuacji, gdy stwierdza się dalej obecność HCV RNA po 12 tygodniach leczenia lub spadek HCV RNA < 2 log – należy przerwać terapię),
- przy zakażeniu genotypem 2 lub 3 oznaczenie HCV RNA po 24 tygodniach, czyli po zakończeniu leczenia,
- w 24 i 48 tygodniu: stężenie TSH, autoprzeciwciała.

Po zakończeniu leczenia:

- obserwacja minimum przez 12 miesięcy,
- co 12 tygodni konsultacja lekarska, morfologia krwi, badania biochemiczne,
- w 36 tygodniu i 72 tygodniu HCV RNA (ocena odpowiedzi wirusologicznej – jeśli HCV RNA ujemny po 72 tygodniach szanse na trwałą odpowiedź terapeutyczną ocenia się na około 97%),
- biopsja wątroby po 12 miesiącach – dyskusyjna

histologicznym wątroby. Ostateczne ustalenie kryteriów odpowiedzi histologicznej przy braku odpowiedzi wirusologicznej wymaga jednak dalszych badań [21].

Otwartą sprawą pozostaje sposób postępowania w przypadkach ze znacznie nasilonym włóknieniem (4 stopień) i brakiem odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej na leczenie. Proponuje się wówczas przedłużoną terapię samym interferonem lub peginterferonem alfa i rybawiryną, trwającą nawet do 4 lat. Jest to możliwe tylko wtedy, gdy IFN- α jest dobrze tolerowany, ma wpływ na aktywność aminotransferaz i na obraz histopatologiczny, mimo braku klirensu HCV RNA z surowicy [22]. Jednak decyzję w takich przypadkach należy podejmować indywidualnie.

Szczególne problemy terapeutyczne

Reterapia

Brak trwałej odpowiedzi na leczenie stanowi wskazanie do rozważenia celowości reterapii. Obecnie zaleca się podawanie innego interferonu (np. PEG IFN, interferon konsensus) z rybawiryną przez równie długi, jak leczenie pierwotne czas. Skuteczność reterapii jest zwykle mniejsza niż skuteczność terapii pierwotnej. Nierozwiązanym problemem terapeutycznym pozostaje brak trwałej odpowiedzi u leczonych po reterapii [23].

Pacjenci z marskością wątroby związanej z zakażeniem HCV

Terapia IFN-alfa i rybawiryną może być również skuteczna i bezpieczna u osób z wyrównaną marskością wątroby (Child-A), u których niezależnie od wpływu na replikację HCV może hamować postęp choroby, jak i zmniejszyć ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby. Niemniej skuteczność takiego leczenia jest niższa niż u pacjentów jedynie z pzwz typu C.

Chorzy dializowani zakażeni HCV

Zakażenie HCV występuje często u chorych przewlekłe dializowanych. W warunkach polskich problem dotyczy nawet 33–47% pacjentów dializowanych w niektórych stacjach. Skuteczne leczenie przeciwwirusowe zwiększa szansę na przeprowadzenie przeszczepu nerki i ułatwia prowadzenie koniecznej terapii immunosupresyjnej. Leczenie należy prowadzić u chorych spełniających omówione powyżej kryteria kwalifikacji. Należy leczyć również pacjentów dializowanych z obecnymi przeciwciałami anti-HCV, wykrywalnym HCV RNA, z prawidłową aktywnością ALAT i ze stwier-

dzonymi w badaniu histopatologicznym jedynie zmianami zapalnymi, ale bez włóknienia, jeśli są oni przygotowani do transplantacji nerki. Terapię prowadzi się samym IFN-alfa, w dawkach 3–6 mln jednostek, podawanych 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy, bez rybawiryny, przeciwwskazanej w schyłkowej niewydolności nerek. Przy normalizacji aktywności aminotransferaz oraz HCV RNA ujemnym w oznaczeniu po 6 miesiącach terapii należy przedłużyć leczenie do 12 miesięcy [24].

Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV

Biologiczne i kliniczne manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV są zdecydowanie częstsze niż się potocznie uważa. Występują one u około 74% zakażonych tym wirusem, i choć ich znaczenie kliniczne jest znacznie zróżnicowane (np. męczliwość, błoniasto-przerostowe kłębkowe zapalenie nerek), to w sposób istotny wpływają na jakość życia tych pacjentów.

Stwierdzana u 40% zakażonych HCV mieszaną krioglobulinemia jedynie u 1–3% manifestuje się jako *vasculitis*. Jeszcze rzadziej występuje liszaj płaski (ok. 1%), porfiria skórna późna (0,2%) czy kłębkowe zapalenie nerek (poniżej 0,1%). Interesujące jest, że standardowo stosowana u tych pacjentów terapia IFN- α + RBV tylko u części (nawet u tych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną) prowadzi do ustąpienia opisanych wyżej objawów klinicznych, np. krioglobulinemii stwierdzano jeszcze u 6% pacjentów z SVR po 18 miesiącach od zakończenia leczenia; natomiast męczliwość, stwierdzaną wyjściowo u 58% zakażonych HCV, obserwowano po 18 miesiącach aż u 31% pacjentów z SVR [25–27].

Zakażenie HCV a choroby wątroby o podłożu autoimmunologicznym

(autoimmunologiczne zapalenie wątroby – AIH, pierwotna marskość żółciowa – PBC, stwardniające zapalenie dróg żółciowych – PSC)

Stosunkowo często spotyka się zespół nakładania (*overlap syndrome*) ze współistnieniem cech klinicznych i histologicznych pzwz typu C i autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH). Nie ustalono standardów postępowania terapeutycznego w takich przypadkach. Decyzję podejmuje się indywidualnie, w zależności od tego, które cechy dominują w obrazie klinicznym, oraz w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie (przeciwwirusowe lub immunosupresyjne). Pacjenci ci wymagają bardzo uważnego nadzoru klinicznego, szczególnie w trakcie terapii IFN + RBV, gdyż może się to wiązać z gwałtownym zaostrzeniem autoagresji przeciw wybranym epitopom komórki wątrobowej [27, 28].

Współzakażenie HCV i HIV

HCV i HIV mają te same drogi transmisji, stąd też koinfekcja tymi wirusami spotykana jest często, zwłaszcza u osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających. Wśród narkomanów zakażonych HIV częstość współzakażenia HCV wynosi nawet 70–90%. Infekcja HCV uznawana jest obecnie za jedno z zakażeń oportunistycznych w przebiegu zakażenia HIV. Interakcje między HIV i HCV nie są do końca wyjaśnione, wiadomo jednak, iż u osób współzakażonych progresja pzwz typu C w kierunku marskości wątroby jest szybsza, a także częściej, w młodszym wieku i przy krótszym czasie od momentu zakażenia obserwuje się rozwój raka wątrobowokomórkowego (ryzyko wystąpienia HCC wzrasta 6-krotnie w porównaniu z pacjentami niezakażonymi HIV), szczególnie przy dużym stopniu immunosupresji. Jednocześnie, w dużych badaniach prospektywnych stwierdzono, iż współzakażenie HCV przyspiesza progresję uszkodzenia układu immunologicznego, wpływa też niekorzystnie na skuteczność terapii antyretrowirusowej [29]. Dodatkowym problemem jest odpowiedni dobór leków antyretrowirusowych, aby uniknąć ich hepatotoksyczności, co ogranicza możliwości terapeutyczne zakażenia HIV. Ponieważ do tej pory opublikowano wyniki z niewielu badań dotyczących leczenia koinfekcji HIV/HCV, obowiązują ogólne zasady prowadzenia leczenia pzwz typu C, przy czym lepsze wyniki osiąga się u pacjentów z niewielką immunosupresją, stąd zaleca się przeprowadzenie terapii zakażenia HCV u osób z wysoką liczbą limfocytów CD4⁺, które nie wymagają jeszcze leczenia antyretrowirusowego [30–32].

Współzakażenie HCV i HBV

Problem ten omówiono w części I (p. s. 1263).

Piśmiennictwo

1. Cameron CE, Castro C. The mechanism of action of ribavirin: lethal mutagenesis of RNA virus genomes mediated by the viral RNA-dependent RNA polymerase. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 757–764.
2. Simon K, Rotter K, Inglot M, Rymer W, Smoliński P. *Racjonalizacja leczenia zakażeń HCV*. VIII Warsztaty Hepatologiczne, 23–26.04.2003, Ustroń; 2003.
3. Gordon SC, Fang JWS, Silverman AL, McHutchison JG, Albrecht JK. The significance of baseline serum alanine aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 400–404.
4. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1250–1257.
5. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1516–1522.
6. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S65–S73.
7. *Standardy terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce (konsensus z roku 2003) – stanowisko grupy ekspertów*. VIII Warsztaty Hepatologiczne, 23–26.04.2003, Ustroń; 2003.
8. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S152–S160.
9. Fontana RJ, Lok ASF. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S57–S64.

Przyszłe możliwości terapeutyczne

Pomimo wprowadzania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C coraz lepszych schematów terapeutycznych, efektywność terapii, szczególnie w sytuacjach trudnych klinicznie, wymienionych wcześniej, jest niewystarczająca. Trwają wielokierunkowe badania, w tym już kliniczne, nad nowymi lekami. Obejmują one kolejne modyfikacje cząsteczki interferonu, poszukiwania nośników zwiększających jego biodostępność (albuferon, interferon omega), syntezę nowych analogów nukleozydowych, bardziej skutecznych i wywołujących mniej działań niepożądanych niż rybawiryna (levoviryna, viramidina) czy próby wykorzystania terapeutycznego znanych leków przeciwwirusowych – amantadyny i rimantadyny. Bada się także skuteczność terapeutyczną substancji dotąd niestosowanych w leczeniu przewlekłego zakażenia C, np. immunomodulatorów (interleukiny 2, 10, 12, tymozyny alfa 1, histaminy), inhibitorów komórkowej dehydrogenazy inozyno-jednofosforanowej – IMPDH: mykofenolan mofetilu, VX-497, VX-148, VX-944, CpG-oligo(dezoksy)nukleotydów i innych, np. WF-10, HE 2000, UML-600.

Osobne zagadnienie stanowią badania będące w fazie eksperymentu klinicznego ze szczepionkami terapeutycznymi zawierającymi różne struktury antygenowe HCV.

We wczesnej fazie znajdują się badania nad lekami hamującymi poszczególne enzymy wirusowe oraz hamującymi inicjację translacji białek wirusowych (inhibitory helikazy, inhibitory proteazy, inhibitory polimerazy, blokery rybosomów, antysensowne oligonukleotydy, rybozymy) [33].

10. McHutchison JG – informacja ustna. Schering-Plough Satellite Symposium, 11th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases, 6–10 April 2003, Sydney, Australia.
11. Dumortier J, Scoazec J-Y i wsp. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40, 4: 669–674.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i wsp. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982.
13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC i wsp. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.
14. Lindsay K, Trepo CH, Heintages T. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alpha 2b to interferon alpha 2b an initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395–404.
15. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S i wsp. Cost-effectiveness of Peg-interferon alpha 2b plus ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. 37th Annual Meeting of EASL, 18–21 April 2002, Madrid, Spain. *J Hepatol* 2002; 36 (Suppl. 1): 129, abstract 463.
16. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C i wsp. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Hepatology* 2000; 32: 647–653.
17. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S121–S127.
18. Herrmann E, Neumann AU, Schmidt JM, Zeuzem S. Hepatitis C virus kinetics. *Antivir Ther* 2000; 5: 85–90.
19. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH i wsp. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha 2a. *Gastroenterology* 2001; 120: 1438–1447.
20. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–652.
21. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S145–S151.
22. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S114–S120.
23. Management of hepatitis C: 2002 NIH Consensus Conference, Bethesda MD. http://consensus.nih.gov/cons/116/116cdc_intro.htm. 2002.
24. Shiffman ML. Management of interferon therapy nonresponders. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 1025–1043.
25. Czekalski S, Cianciara J, Gładysz A i wsp. Zalecenia postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusami przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. *Med Sci Rev* 2001; 11: 169–172.
26. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P i wsp. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204–2212.
27. Cacoub P, Ratziu V, Myers RP i wsp. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 36: 812–818.
28. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615–620.
29. Czaja A. *Autoimmune hepatitis*. [w:] *Handbook of liver disease*. Friedman LS, Keeffe EB. (red.). New York: Churchill Livingstone; 1999: 63–84.
30. Greub G, Ledergerber B, Battegay M i wsp. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800–1805.
31. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C i wsp. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813–828.
32. Sulkowski M, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003; 138: 197–207.
33. The EACS Euroguidelines Group. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS* 2003; 17 (Suppl. 2): S3–S26.
34. Chemin I, Zoulim F, Merle P i wsp. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001; 34: 447–454.
35. McHutchison JG, Patel K. Future therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S245–S252.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław

Nowe wyzwania dla lekarzy rodzinnych – postępy w chorobach zakaźnych dzieci w ostatnich latach

The new challenges for family doctors – the progress in infectious diseases of children in last years

ZBIGNIEW RUDKOWSKI

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie W pracy poglądowej skierowanej do lekarzy rodzinnych zaprezentowano postępy w chorobach zakaźnych dzieci. Zwrócono uwagę na wirusa grypy ptasiej (H5N1), wirus SARS, wirus Zachodniego Nilu, wirus ospy małpiej, Metapneumowirus, a także TTV, GBV i SEN. Najczęstszą przyczyną etiologiczną bardzo częstych infekcji układu oddechowego jest RSV i wirusy grypy. Leczenie infekcji układu oddechowego zalecono według „Rekomendacji 2003”. Diagnostykę i terapię meningokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oparto na aktualnych doniesieniach z piśmiennictwa. Wyniki badań przesiewowych w kierunku cytomegalii w moczu u noworodków, infekcji HIV w krwi ciężarnych i wrodzonej toksoplazmozy u noworodków odkryto niedawno i są obiecujące w odniesieniu do możliwości wczesnej terapii.

Słowa kluczowe: choroby zakaźne, dzieci, lekarz rodzinny.

Summary In a review directed to family doctors a progress of infectious diseases of children is presented. New pathogens like arian influenza virus (H5N1), SARS virus, West Nile virus, monkey pox virus and Metapneumovirus and also TTV, GBV and SEN are mentioned. The most important paediatric pathology is due to RSV and to influenza viruses provoking very frequently respiratory infections. The treatment of respiratory infections including pneumonia in children is recommended after polish national guidelines (2003). Diagnosis and treatment of meningococcal meningitis according to the recent bibliography is discussed. The results of a screening of cytomegalovirus infection in urine of newborns, HIV infection in the blood of pregnant women and congenital toxoplasmosis in neonates are recently developed and are very promising in early treatment.

Key words: infectious diseases, children, family doctor.

Obecnie żyjemy w gwałtownie rozwijającej się globalizacji informatycznej, gospodarczej i społecznej, co wpływa również na zmiany klimatyczne, środowiskowe i ludnościowe i ma niewątpliwie wpływ na relacje między mikroorganizmem a człowiekiem. Być może obecny okres jest historycznie istotnym przełomem dla relacji mikro-makroorganizmów, w każdym razie wytworzyły się nowe okoliczności życia nie tylko ludzi, ale i dla bytu mikroorganizmów i okoliczności ich inwazji:

1. Wzrosła liczba i zagęszczenie ludności, nastąpiła krańcowa polaryzacja między nędzą a dobrobytem ludzi, co wpływa w oczywisty sposób na zapadalność na choroby zakaźne.
2. Społeczeństwo ludzkie cechuje się skłonnością do masowej migracji, np. turystycznej,

zarobkowej lub koniecznością ucieczki z niebezpiecznych terenów. Szybkość podróży, np. lotniczej, sprzyja ominięciu bariery okresu wylegania choroby zakaźnej i kwarantanny.

3. Liberalizacja zachowań seksualnych, niczym nieskrępowany styl życia bez moralnych autorytetów i na wzór reklamowanych „idoli” powoduje epidemię narkomanii i chorób przenoszonych drogą płciową, np. HIV/HIV 2 i zakażeń towarzyszących, np. gruźlicy.
4. Czynniki zaburzającymi współżycie makro- i mikroorganizmów mogą być cywilizacyjne zaburzenia ekosystemów, zmiany krajobrazu (borelioza), intensyfikacja nawożenia (zakażenia *E. coli* 0157), intensyfikacja produkcji spożywczej (np. wariant BSE w choro-

bie Creutzfeldta-Jacoba, salmonelozy), spowodowane przez przemysł zmiany klimatu (malaria, gorączki krwotoczne, hantawirusy).

5. Nadużywanie antybiotyków prowadzi do selekcji bakterii opornych i wieloopornych, do redukcji ochronnej flory jelitowej i pośrednio do osłabienia odporności i zaburzeń immunologicznego układu Th1-Th2 (element alergizacji).
6. Historyczne słowa kosmonauty Neila Armstronga „One small step to man, one giant leap to mankind” mogą odnosić się do obecnych relacji mikro–makroorganizmu, gdzie z małych ognisk dotąd uspiionych patogenów tworzą się zalażki ogromnych pandemii.

Dokonane w ostatnich latach przekroczenie bariery gatunkowej przez wirusa grypy ptasiej H5N1 z ptaków na ludzi jest prawdopodobnie historycznym zdarzeniem w historii epidemiologii i może mieć nadal poważne konsekwencje w przyszłości [1].

Grypa ptasia wywołana wirusem grypy A (H5N1) pojawiła się w Hongkongu w 1997 r. (18 przypadków u ludzi, w tym 6 zgonów) i w lutym 2003 r. (2 przypadki, w tym 1 zgon) oraz A (H9N2) w 1999 r. u dzieci charakteryzująca się łagodnym przebiegiem. W Holandii grypa A (H7N7) została przeniesiona z Azji w 2003 r. (89 przypadków u ludzi, 1 zgon) poprzedzona ogromną epizootią drobiu. Od grudnia 2003 do lutego 2004 r. w kilku krajach Azji Płd. wybuchła epizootcja grypy ptasiej A (H5N1), która drogą oddechową lub też kontaktową (np. z powierzchni zanieczyszczonych odchodami ptaków) wywołała w Tajlandii i Wietnamie 23 zakażenia u ludzi dorosłych, także u dzieci, z których 15 zmarło. Wirus grypy zakaża wiele zwierząt i człowieka, posiada antygen hemaglutyniny H1 do H15 oraz neuraminidazy N1 do N9, ale tylko nieliczne subtypy krążą wśród ludzi, tj. H1N1, H1N2, H2N2. Istotą zmiany zjadliwości wirusa grypy jest możliwość wymiany genu hemaglutyniny H – powstaje wtedy nowy subtyp wirusa bardziej zjadliwy i zdolny do zakażenia ssaków, np. ludzi i świń, jak to było w 1957 r. w pandemii grypy azjatyckiej (H2N2) lub w 1968 r. w pandemii grypy Hongkong (H3N2). Wirus grypy ptasiej A (H5N1) wyjątkowo przenosi się przez kontakt człowiek–człowiek (Hongkong 1997, Holandia 2003). Do rozprzestrzeniania się wirusa mogą też przyczyniać się dzikie ptaki, np. w Hongkongu znaleziono martwego zakażonego sokoła, ostatnio uległy zakażeniu koty.

Okres wylęgania u ludzi wynosi 2–6 dni. Wczesnymi objawami są nieżyt nosa, gardła, ból mięśni. W ciągu dalszych 1–5 dni pojawia się duszność („krótki oddech”). Badanie radiologiczne potwierdziło u wszystkich chorych rozsiane zmiany plamiste lub zapalenie śródmiąższowe. Stwierdzano umiarkowanie podwyższoną aktyw-

ność aminotransferaz w surowicy oraz normalną lub obniżoną liczbę leukocytów (< 1000 μ L). W przebiegu zakażenia dominuje niewydolność oddechowa wymagająca leczenia intubacyjnego w 4–10 dniu choroby. Wirus jest wrażliwy na oseltamiwir. Pewne rozpoznanie ustala się badaniem PCR w laboratoriach o specjalnych zabezpieczeniach przeciwepidemiologicznych (BSLII). Co najważniejsze dla profilaktyki to szczegółowa kontrola osób z gorączką i objawami oddechowymi przybywających z krajów dotkniętych zakażeniem – ich hospitalizacja z izolacją uwzględniającą reżim oddechowy (izolatka z ujemnym ciśnieniem powietrza) oraz kontaktowy (rękawiczki, fartuch, okulary, mycie rąk przed i po kontakcie z pacjentem) [1].

Przenoszeniu się nowych zoonoz, szczególnie wirusowych, na populacje ludzkie stale zagraża np. **wirus Zachodniego Nilu** (West Nile Virus) odkryty przed około 70 laty w Ugandzie i przenoszony przez komary zaraża konie, ptaki i u ludzi wywołuje zapalenie mózgu. W Europie pierwsza epidemia wystąpiła w 1996 r. w Rumunii, w 1999 r. wirus ten po wywołaniu wielkiej epizootcji w USA u 120 gatunków ptaków zaatakował Nowy Jork i stan Luizjana i przesunął się z wędrownymi ptakami z południa na północ USA i dotarł do Kanady, powodując u ludzi tysiące zachorowań z wysoką śmiertelnością [2].

Eradykacja ospy prawdziwej, potwierdzona certyfikatem Światowej Organizacji Zdrowia w 1980 r., przeszła do historii medycyny – jednak „natura nie lubi próżni” i oto w 2003 r. rozpoznano na środkowym zachodzie USA przypadki **zakażenia ludzi wirusem ospy małpiej**, czyli wirusem podobnym do ospy ludzkiej. Zakażenie nastąpiło przez pokąsanie lub bliski kontakt z oswojonym psem z prerii, modnym w hodowli domowej. Wirus ospy małpiej był wyizolowany w 1958 r., ograniczony do ognisk w tropiku afrykańskim, chorowały małe gryzonie, głównie wiewiórki. Pierwszy przypadek choroby u człowieka został rozpoznany w 1970 r. w Zairze, wkrótce, tj. rok po eliminacji ospy prawdziwej w tym kraju. Obecnie wirus atakuje nie tylko dzieci afrykańskie ze śmiertelnością 15% w wieku 0–4 lata, 7% w wieku 5–9 lat i 0% u starszych dzieci i dorosłych.

Według spostrzeżeń u ponad 100 amerykańskich pacjentów dziewięcioma głównymi objawami ospy małpiej są znaczny obrzęk wielu węzłów chłonnych, wysypka plamista i pęcherzykowa na całym ciele, także na stopach i dłoniach, gorączka, ból gardła i zaczerwienienie, kaszel, dreszcze, pocenie się i wymioty, bóle głowy.

Jako powikłanie może wystąpić encefalopatia. Wszystkie objawy mają lżejszy przebieg niż w ospie prawdziwej. Szczepienie przeciw ospie krowianką zapobiega również zakażeniu ospą małpią.

Nowy koronawirus SARS wywołujący „ciężki zespół ostrej niewydolności oddechowej” pojawił się w Chinach w 2003 r. i rozprzestrzenił się na inne rejony pld.-wsch. Azji oraz także przedostał się do Kanady. Choroba głównie występowała u dorosłych; dzieci poniżej 10 r.ż. były zaatakowane względnie rzadziej i lżej, nie było objawów niewydolności oddechowej, szybciej ustępowały zmiany radiologiczne i laboratoryjne. Żadne z chorych na SARS dzieci nie zmarło, a śmiertelność ludzi młodych, tj. poniżej 25 r.ż., była znacznie niższa (poniżej 1% chorych) aniżeli osób powyżej 65 r.ż. (powyżej 50%). Szczególnym problemem było opanowanie SARS-u u kobiet w ciąży, gdyż często rozwija się u nich ciężka postać zakażenia, poród musi nastąpić przez cięcie cesarskie. Brakuje doświadczenia odnośnie do przebiegu zakażenia u noworodków ewentualnie ich zakaźności. W Hongkongu na oddziale położniczym specjalnym dla matek z podejrzeniem SARS segregowano wstępnie matki chore (gorączka > 38°C, dreszcze, kaszel, biegunka, limfopenia) od zdrowych, oddział był zaopatrzony w środki zabezpieczające przed zakażeniem oddechowym i kontaktowym, przestrzegano zaleceń przeciwepidemiologicznych dotyczących szczególnie sposobu zachowywania się na oddziale, przenoszenia badań laboratoryjnych i aparatury oraz ruchu pacjentów i personelu [4]. Szczegółowy opis tych działań uzmysławia trudności w opanowaniu epidemii i w ogóle poucza, **jak powinno się chronić przed obecnie zagrażającymi nowymi wirusami oddechowo-kontaktowymi**, co udało się w tym szpitalu. Jedna rodzica zmarła z powodu SARS, wszystkie 5 noworodków matek z SARS przeżyło bez objawów choroby, z ujemnymi próbami wirusologicznymi (PT-PCR, izolacja wirusa), nikt z personelu nie zachorował (18 lekarzy, 134 pielęgniarki).

Nowo wyodrębniony ludzki metapneumowirus (hMPV) z rodziny Paramyxoviridae (a więc pokrewny wirusa paragrypy i RSV oraz wirusów grypy ptasiej) okazał się być dotąd niewykrywalnym, choć bardzo częstym czynnikiem etiologicznym zakażeń dróg oddechowych. W pierwszym doniesieniu z Holandii [5] oceniono, że hMPV wywołuje często zakażenie u małych dzieci (7 wyników dodatnich na 68 pacjentów z zapaleniem dróg oddechowych). Badania seroepidemiologiczne w Holandii wykazały, że prawie wszystkie dzieci do 5 r.ż. mają swoiste przeciwciała przeciw hMPV. Wirus ten krąży w populacji już od 50 lat, lecz nie mógł być wcześniej wykryty z powodu braku testów laboratoryjnych. Objawy kliniczne są podobne jak w zakażeniu RSV i obejmują szeroki zakres od łagodnej choroby górnych dróg oddechowych, aż po ciężkie postaci z kaszlem, zapaleniem oskrzelików i zapaleniem płuc, szczególnie u najmłodszych niemow-

lą. Etiologię hMPV potwierdzono w USA (ok. 6,4% dzieci z zakażeniem górnych dróg oddechowych), także w Kanadzie, Australii oraz w Europie, zapadalność występuje w sezonie zimowo-wiosennym [6]. Opracowano standaryzowane testy R-PCR do identyfikacji etiologii hMPV.

Kilka ważnych przykładów szczególnie dotyczących zakażeń u dzieci oczywiście nie wyczerpuje listy nowo odkrytych lub na nowo występujących czynników zakaźnych.

W latach 1993–2003 ich spis obejmuje co najmniej 23 nowe patogeny zakaźne (tab. 1) [7].

Z listy tej zwracają uwagę **flawiwirusy GBV**, czyli wirusy hepatitis G znajdujące we krwi u 2–12% populacji, częściej u hemofilików, hemodializowanych i narkomanów, a przenoszące się wertykalnie, występujące także w ślinie i nasieniu, co sugeruje ich przenoszenie się także drogą płciową.

Wirus TT (transfusion transmissible virus) ma co najmniej 5 genotypów i występuje na całym globie oraz tzw. TTV – podobne miniwirusy, które to wszystkie rozprzestrzeniają się drogą pozajelitową albo drogą zakażenia fekalno-oralnego, zakażenie trwa całe życie.

Wirus SEN spokrewniony z wirusami TTV z rodziny Circoviridae występuje na całym świecie.

Tabela 1. Nowe patogeny zakaźne wyizolowane w ostatnim dziesięcioleciu 1993–2003 (wg [7] i uzupełniona)

| Rok | Patogen |
|------|------------------------------|
| 1993 | Sin nombrevirus |
| 1993 | Neisseria weaveri |
| 1993 | Baylisascaris procyonis |
| 1993 | Simkania negevensis |
| 1993 | Trophyrema whipplei |
| 1993 | Human granulocytic ehrlichia |
| 1994 | Sabia virus |
| 1994 | Hendra virus |
| 1995 | Hepatitis G virus |
| 1995 | Human herpes virus 8 |
| 1996 | Whitewater Aroyo virus |
| 1996 | Australian bat lyssavirus |
| 1996 | Variant CJD |
| 1996 | Tula virus |
| 1997 | Laguna Negra virus |
| 1997 | Andes virus |
| 1997 | Manangle virus |
| 1997 | TTV |
| 1997 | wirus grypy ptasiej H5N1 |
| 1998 | Nipah virus |
| 1998 | Human torovirus |
| 1999 | SEN virus |
| 2001 | Human metapneumovirus |
| 2002 | Bermejo virus |
| 2002 | Burkholderia anthina |
| 2002 | Inquilinus limosus |
| 2003 | wirus SARS |

cie, zakażenie dokonuje się drogą krwi i wertykalnie. Dla tych 3 tajemniczych, jak dotąd, wirusów (HGV, TTV i SEN) nie znaleziono chorobotwórczości narządowej, w tym zapalenia wątroby, choć istniały poszlaki [7].

Te nowe spostrzeżenia i odkrycia mają znaczenie nie tylko dla wyspecjalizowanych zakładów, które powinny służyć szybką diagnostyką i zastosowaniem działań profilaktycznych, ale także dla lekarzy rodzinnych. To właśnie tutaj obowiązuje czujność diagnostyczna, którą można osiągnąć przez dokładny wywiad (pobyt w środowisku narażonym, kontakt ze zwierzętami), przez dokładne badanie fizykalne zgodnie z zasadami i przez współpracę z organami sanitarnymi. Ten pierwszy kontakt z pacjentem i następne działania lekarza rodzinnego mogą mieć decydujące znaczenie dla losu pojedynczego pacjenta i w dalszym biegu wydarzeń dla społeczności.

Z punktu widzenia lekarza praktyka i co bardzo istotne ze względu na wysoką częstość występowania duże znaczenie mają **zakażenia układu oddechowego u dzieci**. Od lat stanowią one główny przedmiot zainteresowania, tym bardziej że obok dotąd znanych lub nowych zakażeń wirusowych pojawiły się także zakażenia bakteriami opornymi na antybiotyki.

Głównym patogenem zakaźnym układu oddechowego małych dzieci jest **wirus RSV (respiratory syncytial virus)**, czego wyrazem jest wysoka częstość hospitalizacji z powodu tego zakażenia pod postacią *bronchiolitis*, tj. 25,2 na 1000 dzieci hospitalizowanych w USA w latach 1997–1999 [8]. Zakażenie występuje głównie u niemowląt i małych dzieci. W Belgii w sezonie 2000/2001 u dzieci z chorobą dróg oddechowych poniżej 5 roku życia udział etiologiczny RSV wyniósł 62%, podczas gdy *Mycoplasma pneumoniae* – 9%, *S. pneumoniae* – 8%, grypa A i B i paragrypa – 7%, *H. influenzae* – 6% [9].

W Polsce na podstawie badania retrospektywnego 2122 dzieci w pierwszych 2 latach życia z zakażeniem oddechowym wykryto etiologię wirusową u 45% chorych, a najczęściej, bo w 25%, było to zakażenie RSV w każdym kwartale życia, także u noworodków [10]. Zakażenie RSV u hospitalizowanych miało postać u 89% dzieci zapalenia płuc, u 18% zapalenia oskrzeli, u 6% przebiegało z drgawkami, u 4% z bezdechem, u 14% z wysypką i tylko u 47% z gorączką [11].

W Niemczech w kraju Schleswig-Holstein w latach 1999–2001 stwierdzono, że zapalenie płuc było wywołane u 34% dzieci z grupy poniżej 1 roku życia i u 15% poniżej 5 roku życia, gdy w analogicznym wieku z powodu grypy tylko u 1 i 2% dzieci. Ogólnie RSV dwa razy więcej niż wirus grypy powoduje chorobę u niemowląt w wieku 0–6 m.ż., natomiast u dzieci 2–4-letnich grypa zdarza się dwa razy częściej niż RSV,

a u starszych, tj. 4–15-letnich, 4 razy częściej niż RSV i inne wirusy dróg oddechowych [12]. Ocenia się, że na świecie corocznie umiera od 600 tys. do 1 miliona dzieci w wieku do 5 lat z powodu choroby RSV. Należy przypomnieć, że zakażenie RSV następuje drogą kropelkową, ale także bardzo często drogą kontaktową, np. w rodzinie czy w szpitalu. Mycie rąk, zabawek i powierzchni jest jedną z naczelnych metod zapobiegania infekcji RSV.

Zakażenie RSV przechodzą prawie wszystkie dzieci do 3 r.ż., a niektóre chorują nawet wielokrotnie. Czynniki predysponującymi do zakażenia są: wiek poniżej 6 miesiąca życia, wcześniactwo lub mała urodzeniowa masa ciała, manipulacje lecznicze, jak karmienie sondą lub intubacja. Choroba objawia się po 5–8 dniach wylegania i jest to postać typowa, tj. zapalenie górnych dróg oddechowych o różnym stopniu nasilenia oraz postać o charakterze zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) ze świszczaniem oddechowym w 70% przypadków, czasem o ciężkim hipoksemicznym przebiegu, często nawet bezgorączkowym. Po chorobie pozostaje skłonność do nawrotowego zapalenia oskrzeli, nadreaktywność oskrzeli i pogłębienie predyspozycji do astmy oskrzelowej. Jest interesujące, że w miarę tzw. długowieczności obserwuje się epidemie RSV u pensjonariuszy domów opieki, także 10–50% przypadków zakażenia RSV kończy się zapaleniem płuc ze śmiertelnością około 10%, a ponadto występują powikłania w postaci przewlekłej niewydolności krążenia i przewlekłej choroby obstrukcyjnej płuc.

U zdrowych ludzi dorosłych zakażenie RSV powoduje objawy z górnych dróg oddechowych, ale stwierdzono również, że pozaszpitalne zapalenie płuc może być wywołane przez RSV częściej niż to dotąd podejrzewano. Cechami charakterystycznymi zakażenia RSV u dorosłych są zajęcie ucha i zatok, przedłużający się kaszel z wydzieliną, a także świszczanie oddechowe. Wśród pacjentów w wieku od 15 do 44 lat z objawami jakby grypowymi po przeprowadzeniu badań wirusologicznych wykryto jako czynnik przyczynowy RSV u 20%, a prawdziwą grypę u 30% badanych [13].

Należy zauważyć, że zakażenie RSV do 1980 r. było możliwe do rozpoznania tylko dzięki ocenie miana przeciwciał, co było wielce zawodne. Obecnie dzięki metodom, jak ELISA albo PCR, diagnoza wirusologiczna jest ułatwiona i możliwa dla lekarza rodzinnego. Ma to znaczenie dla właściwego leczenia i dla odróżnienia od grypy, szczególnie u osób szczepionych rzekomo nieskutecznie przeciw grypie.

Leczenie RSV obejmuje inhalacje z rybawiryny w ciężkich stanach immunosupresji i niemowląt poniżej 6 tygodnia życia lub obarczonych wadami wrodzonymi. Jest to leczenie na razie trud-

no dostępne i bardzo drogie. Inhalacyjnie można stosować budesonid, orcyprenalinę lub albuterol, a także kromoglikan sodowy – nie zawsze z powodzeniem. Nie stosuje się antybiotyków i hydrokortyzonu. Podstawowe znaczenie ma właściwa pielęgnacja, nawadnianie i stosowanie tlenu. W immunoprofilaktyce stosuje się hiperimmunizowaną immunoglobulinę ludzką (Respigam) oraz palivizumab (Synagis) przy ściśle określonych wskazaniach [14]. Trwają prace nad szczepionką przeciw RSV.

Obecność ponad 150 różnych wirusów dróg oddechowych, w tym RSV, metapneumowirusów, adenowirusów i wirusów paragrypy, zmusza do wykrywania właściwej etiologii tych chorób, szczególnie grypy.

Grypa u dzieci stanowi około 30% ogólnej ogromnej liczby zachorowań, a liczba powikłań po grypie u dzieci również jest tak wysoka, że umiejscawia się na drugim miejscu po populacji ludzi starszych [15].

Na podstawie przeglądu 102 publikacji z lat 1966–2002 dokonano w CDC&P w Atlancie (USA) [16], oceniono szybkie testy laboratoryjne wykrywające etiologię grypy A i B. 5 testów polega na wykryciu antygeny wirusa immunologicznie, jeden wykrywa aktywność neuraminidazy, wszystkie dają wynik w ciągu 30 minut, podczas gdy 2 testy immunofluorescencyjne bezpośredni i pośredni (DFA, IFA) wymagają do 4 godzin. Wszystkie testy mają ograniczoną czułość oraz swoistość w zakresie 70–90%, fałszywie negatywne wyniki mogą występować w czasie epidemii, rzadziej wyniki fałszywie dodatnie. Testy te mają ważne znaczenie w klinicznej diagnostyce różnicowej poza okresem epidemicznym. W cytowanym przeglądzie oceniono również stosowane w USA leczenie grypy u dzieci amantadyną (powyżej 1 r.ż.), oseltamiwirem (powyżej 1 r.ż.), zanamiwirem (inhalacje u dzieci powyżej 7 lat). Leki te skracają okres choroby o 1,25–1,5 dnia, jednak powodują powstawanie szczepów opornych na te leki, co może mieć niekorzystne znaczenie epidemiologiczne.

Przewaga etiologii wirusowej w zakażeniu górnych dróg oddechowych wymaga powstrzymania się od niepotrzebnego leczenia antybiotykami, a tymczasem są one mylnie zalecane u 40–60% dzieci i czynią więcej szkody niż pożytku. Jest to opinia oparta na randomizowanym badaniu 1699 pacjentów poddanych metaanalizie [17]. Do podobnych wniosków upoważnia również metaanaliza 9 prac porównujących wyniki leczenia pacjentów z zapaleniem górnych dróg oddechowych antybiotykami lub bez antybiotyków [18].

Ostre objawy tzw. choroby przeziębieniowej są wywołane przez chemokiny i cytokiny (np. IL-1-beta, IL-6, IL-8) wydzielane w nabłonku dróg

oddechowych osoby zakażonej, a więc to odpowiedź odpornościowa jest przyczyną ostrych objawów, a nie sam wirus. Stąd działania lecznicze powinny być ukierunkowane albo przeciw reakcji zapalno-cytokinowej w postaci leczenia blokującego odczyn zapalno-cytokinowy albo przeciw samemu wirusowi.

Nieswoiste leczenie przeciwzapalne fenspirydem dzieci z ostrym zapaleniem dróg oddechowych dało bardzo dobre wyniki i to również bez zastosowania antybiotyków [19]. Stosowanie antybiotyków w przebiegu zakażeń wirusowych nie zapobiega ewentualnemu występowaniu powikłań bakteryjnych, a co więcej może przyczynić się do namnożenia bakterii opornych na antybiotyki i zagrożenia ciężką infekcją wtórną [17, 18].

Wśród zagadnień medycyny praktycznej również zwraca się uwagę na problem **zapalenia płuc u dzieci**. G.H. McCracken Jr [20] podkreśla, że etiologię zapalenia płuc u dzieci niełatwo rozpoznać, głównym czynnikiem jest *S. pneumoniae*. Niezależnie od wieku i źródła zakażenia jest to 25–30% przypadków zakażeń pozaszpitalnych, na drugim miejscu u niemowląt jest RSV (20%) oraz *Chlamydia pneumoniae* (14%) oraz *Mycoplasma pneumoniae* u dzieci w wieku 4–5 lat (22%). Rzadziej zdarza się zakażenie *H. influenzae*, *Moraxella* i *Legionella*. W USA około 15% szczepów pneumokoków hodowanych od dzieci było penicylioopornych, w tym 5% było opornych na ceftriakson, 80% dzieci było leczonych trzecią generacją cefalosporyn. Według J.D. Nelsona [21], nie należy stosować antybiotyków tzw. szerokospektralnych, szczególnie w zakażeniach wirusowych, gdyż w ten sposób pacjenci są zagrożeni nadkażeniem bakteriami antybiotykopornymi i polekowymi objawami niepożądanymi. Doradza się, aby dzieci w wieku szkolnym leczyć makrolidami ze względu na możliwość zakażenia *M. pneumoniae* lub *Chlamydia pneumoniae*, a w wieku 6 miesięcy do 2 lat amoksycyliną, augmentyną lub aksetylem cefuroksymu, alternatywnie ceftriaksonem. W zakażeniach gronkowcowych stosuje się wankomycynę, a w wielu pozaszpitalnych zapaleniach płuc klindamycynę.

Rzadko stosowana droga inhalacyjna podawania antybiotyków stwarza większą miejscową ich koncentrację oraz zmniejszenie objawów ubocznych – wykonuje się inhalacje tobramycyną (2 × 80–300 mg/dobę), gentamycyną lub kolistyną (2 × 1–2 mln j./dobę) w przewlekłych zakażeniach *P. aeruginosa* u dzieci, głównie z mukowiscydozą.

W przypadku zakażeń gronkowcami opornymi na antybiotyki, w tym na wankomycynę, zaleca się linezolid, także w innych ciężkich zakażeniach wieloopornymi bakteriami G(+), np. enterokokowym ropniu w jamie brzusznej, zapaleniu otrzewnej, w zakażeniu endoprotez.

W Polsce na podstawie badań Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń OUN 80% wszystkich szczepień *H. influenzae* pochodzi z posiewów od dzieci do 5 r.ż., ponad 90% z nich należy do otoczkowego serotypu b, który cechuje się największą chorobotwórczością. Według ostatnich danych (2003 r.) 12,3% tych szczepów było opornych na ampicylinę, amoksycylinę z powodu wytwarzania betalaktamazy (4% w Rosji, do 31% we Francji), natomiast wszystkie szczepy były wrażliwe na cefalosporyny III generacji. Szczepy wielooporne *S. pneumoniae* w Polsce były niewrażliwe na penicylinę i inne antybiotyki w 14,1% (średnia światowa 18,2%, komentarz W. Hryniewicz) [22].

W Polsce leczenie i wybór antybiotyków w pozaszpitalnym zapaleniu płuc są rekomendowane (2003 r.) według określonych schematów: podstawowym antybiotykiem w zapaleniu płuc o lekkim lub średnio ciężkim przebiegu jest amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym, antybiotykiem alternatywnym jest cefuroksym, a w ciężkich przypadkach: cefotaksym lub ceftriakson + makrolid.

Istotnym działaniem profilaktycznym znacznie zmniejszającym liczbę zakażeń hemofilowych i pneumokokowych są szczepienia swoistą szczepionką skoniugowaną przeciw Hib, ostatnio również skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową nowej generacji (Prevnar).

Częstość inwazyjnego zakażenia meningokokowego, tj. ropnego zapalenia opon i posocznicy meningokokowej nasiliła się w Europie w ostatnich 5 latach. Zapadalność wynosi od 1,3 do 5 na 100 000, dominuje **serogrupa B** (2/3 przypadków) i **serogrupa C** (1/3 liczby przypadków), przy czym w niektórych krajach europejskich alarmująco wzrósł udział serogrupy C, np. w Holandii z 19% (1999 r.) do 34% (2001 r.), w Niemczech z 21% (2000/2001) do 28% (2002 r.) [38], w Polsce w 2003 r. do 50% izolatów [22]. We Francji nastąpił 76% wzrost zachorowań wywołanych przez meningokoki, ze śmiertelnością 11%, w postaci piorunującej w 24% i z następstwami neurologicznymi w 5% przypadków. W zakażeniach inwazyjnych wywołanych przez serogrupę C (MenC) była wyższa śmiertelność (15%) i częstsza postać piorunująca (38%).

Inwazyjna postać zakażenia meningokokowego występuje w postaci ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (50%) lub w postaci wyłącznie posocznicy (10%), albo jest to postać mieszana (40%).

W Polsce w latach 1996–2000 u dzieci w wieku od 4 m.ż. do 4 r.ż. etiologię ropnego zapalenia opon stanowiły *H. influenzae* – 44%, *N. meningitidis* – 36%, *S. pneumoniae* – 5%; pełne wyleczenie uzyskano w 87% przypadków, u 12% wystąpiły

powikłania, śmiertelność wyniosła 1%. Objawami choroby były: przeczulica (80% chorych), wymioty (64%), objawy oponowe (39%). U dzieci powyżej 13 m.ż. stwierdzono objawy oponowe u 90%, wymioty u 84%, po 3 r.ż. ból głowy u 57% [23]. Tylko u 46% dzieci chorych rozpoznanie r.z.o. ustalono w czasie pierwszego badania lekarskiego, a czas od pierwszych objawów do badania wynosił 25 godzin (22 komentarz R. Konior).

Z punktu widzenia wczesnego rozpoznania choroby przez lekarza rodzinnego słuszne wydaje się podkreślenie, że im młodsze dziecko, tym rzadziej można wykryć objawy oponowe, nie można uzyskać danych co do bólu głowy, a ważnymi objawami są gorączka, wymioty i niepokój dziecka oraz drgawki. Bardzo istotne jest oglądanie skóry i błon śluzowych co do obecności wybroczyn, gdyż te wskazują na bakteriemie lub posocznicę i obok innych objawów są bezwzględny wskazaniem do natychmiastowej diagnostyki szpitalnej.

W momencie podejrzenia inwazji meningokokowej postępuje się alternatywnie:

a) w sytuacji rozwijającego się wstrząsu i ciężkich objawów choroby meningokokowej z posocznicą – natychmiastowe dożylnie rozpoczęcie antybiotykoterapii, a dopiero w następnym etapie podejmuje się działania diagnostyczne. Tuż przed podaniem antybiotyku należy pobrać krew na posiew. Jest to opcja nowa, uzasadniona piorunującym rozwojem choroby w ciągu od kilkadziesiąt minut do kilku godzin, jak to obserwowano dawniej w zakażeniu Waterhouse'a–Friedrichsena, a obecnie szczególnie często w inwazji meningokoków serogrupy C. Przy tak szybkim przebiegu zakażenia najczęściej nie zdążą się ujawnić ani meningokoki w płynie mózgowo-rdzeniowym, ani komórki zapalne w postaci pleocytozy i zmiany biochemiczne;

b) przy każdym podejrzeniu zapalenia opon bez przebiegu piorunującego należy dziecko skierować do szpitala, tam wykonać badania: krew z roztworu EDTA na badanie PCR antygeny meningokoków, surowicę na test lateksowy z antygenami bakteryjnymi, próbkę surowicy do badań serologicznych porównawczych po wyzdrowieniu, posiew z gardła, badanie mikroskopowe z wybroczyny i posiew. Nakłucie lędźwiowe i badanie płynu m.-rdz. wykonuje się przy upewnieniu się co do przeciwwskazań (najważniejsze to wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe). W dalszym postępowaniu obowiązują zasady, jak w leczeniu wstrząsu, co przeprowadza się na oddziale intensywnej terapii według ustalonego protokołu, który obejmuje kontrolę tętna i oddechu, składu gazowego, jonogramu czynników krzepnięcia oraz podanie albuminy albo świeżego mrożonego osocza, leków inotropowych, tj. najczęściej dopaminy lub dobutaminy, glukozy, wyrównanie kwasicy, poziomu potasu wapnia, ma-

gnezu. W postępowaniu resuscytacyjnym anesteziolog zakłada intubację. Objawami wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego są: zaburzenia świadomości stałe lub zmienne, nadciśnienie ze względną bradykardią, nierówność, rozszerzenie źrenic i brak reakcji na światło, ogniskowe objawy neurologiczne, drgawki i nieprawidłowe ułożenie ciała, obrzęk tarczycy, nerwu wzrokowego (objaw późny).

W przypadku wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego podaje się najpierw mannitol (0,25 g/kg w dawce jednorazowej), potem furosemid (1 mg/kg) oraz deksametazon (0,4 mg/kg 2 × dobowo przez 2 dni). Przeciwwgorączkowo stosuje się dożylnie lorazepam (0,1 mg/kg) albo midazolam (0,1 mg/kg).

W powyższym skrótoowo podanym algorytmie opracowanym przez angielską Meningitis Research Foundation [24] podkreśla się, aby nie wykonywać nakłucia lędźwiowego bez upewnienia się co do wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, ale pacjenta skonsultować z anesteziologiem, a zanim nastąpi działanie resuscytacyjne należy podać dożylnie cefotaksym (80 mg/kg) lub ceftriaksone (80 mg/kg), które to antybiotyki spełniają kryteria leczenia empirycznego. Decyzja co do wykonania nakłucia lędźwiowego nie może opóźniać podania antybiotyku.

Są to uwagi istotne dla lekarza rodzinnego i w naszych warunkach należałoby je przystosować do okoliczności, w których następuje rozpoznanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych – najważniejsze jest jak najszybsze oddanie pacjenta do odpowiednio wyposażonego i wyspecjalizowanego oddziału szpitalnego. Każdy stracony czas pogarsza prognozę co do wyleczenia i ewentualnych następstw.

Z praktyki wiadomo, że ze względu na niespecyficzność wczesnych objawów meningokokowego zapalenia opon duża część dzieci jest leczona empirycznie antybiotykiem doustnie zanim nastąpi rozpoznanie. To „częściowe leczenie” opóźnia hospitalizację oraz utrudnia rozpoznanie, szczególnie posiewy bakteriologiczne wypadają ujemne, jednak podwyższony poziom białka i obniżenie glukozy w płynie m.-rdz. są zachowane. W nowoczesnych szpitalach wykonuje się z płynu m.-rdz. badanie PCR oraz serologiczne na antygen meningokokowy, a temu badaniu nie szkodzi uprzednie podanie antybiotyku [22]. W naszych realiach badanie PCR jest wykonywane tylko wyjątkowo i dlatego posiewy bakteriologiczne płynu m.-rdz. i krwi powinny być jednak wykonywane przed podaniem antybiotyku, co w warunkach szpitalnych nie nasuwa żadnych trudności. Gwałtowny przebieg choroby, np. postępująca plamica krwotoczna rozpoznana w domu pacjenta albo przeciwwskazana do nakłucia lędźwiowego, mogą jednak usprawiedliwić uży-

cie antybiotyku przed posiewem i badaniem bakteriologicznym.

Nowością w diagnostyce laboratoryjnej posocznicy są badania cytokin. Autorzy kanadyjscy [25] ocenili wiarygodność wyników 11 testów laboratoryjnych na podstawie wybranych miarodajnych 17 prac z lat 1995–2001: w pracach uzyskano wskaźnik wiarygodności LR (likelihood ratio) > 10 dla oznaczeń prokalcytoniny PCT (wartość graniczna 0,5 µg/L), oznaczeń interleukiny 6 (stężenie graniczne 133 µg/ml), CD11b w neutrofilach (> 60) oraz interleukiny 8 (wartość graniczna 50 pg/ml).

W innej pracy na podstawie metaanalizy 31 publikacji przedstawiono znaczenie cytokin jako markerów posocznicy u noworodków [26]. Oceniono, że miarodajny jest wzrost stężenia TNF-alfa oznaczanego równocześnie ze stężeniem IL-6 we krwi pępowinowej do 48 godzin po urodzeniu, a także oznaczenie IL-8 jednocześnie z CRP, co jest wskaźnikiem wskazującym na posocznicy. Korzystny jest krótki czas 2–4 godzin na przeprowadzenie tych badań oraz mała ilość krwi 0,1–0,4 ml, co pozwala na podjęcie decyzji leczenia antybiotykami w krótkim czasie [26].

Równoległe prawidłowe stężenie w surowicy wcześniaków białka C-reaktywnego (CRP), granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF) oraz interleukiny 6 (IL-6) wyklucza rozpoznanie posocznicy [27].

Nowością w leczeniu posocznicy jest rekombinowane aktywowane białko C (drotrecogin alfa, Xigris[®], Eli-Lilly). Jest ono endogennym białkiem regulującym krzepnięcie krwi, zależnym od witaminy K i wytwarzanym w wątrobie. Działa ono jako czynnik przeciwzakrzepowy i sprzyjający fibrynolizie. 80% pacjentów z posocznicy ma niedobór tego białka. Leczenie tym białkiem zostało rozpoczęte w 2001 r. w USA u dorosłych, także u dzieci, preparat został już wprowadzony do prób leczniczych w naszym kraju, jak się zdaje z dobrym wynikiem, co wymaga dalszych doświadczeń [28].

Ponadto próbuje się jako leków różne przeciwciała przeciwendotoksyczne (np. przeciw HA1A, rBPI21, LBP), przeciwciała przeciw-TNF-alfa, przeciw receptorom IL-1-beta – na razie nie ma jednoznacznych ocen.

W infekcjologii pediatrycznej ważne znaczenie ma wczesne zapobieganie i wczesne leczenie zakażeń, szczególnie u najmłodszych najbardziej narażonych dzieci.

Zespołowi izraelskiemu udało się dokonać **badania przesiewowego moczu** noworodków metodą PCR w kierunku zakażenia i przedklinicznej postaci **cytomegalii**, które wykryto u 0,7% noworodków. Pozwala to na wczesne rozpoczęcie leczenia gancyklowirem [29].

Zespół Szpitala Rotunda w Dublinie wykonał u 950 kobiet przed porodem **badanie przesiewo-**

we na zakażenie HIV (0,53% test dodatni), co umożliwiło przedporodowe, w czasie porodu i po porodzie profilaktyczne leczenie przeciw reowirusowe noworodków: na 66 noworodków leczonych tylko 2 zostało zakażonych HIV.

Zespół poznański opracował skuteczną **metodę przesiewowego badania na toksoplazmozę** z płamy krwi na bibule od 45 169 noworodków. Zakażenie wykryto u 1 na 883 noworodków, tj. częściej niż hipotyreozę (1:5317) lub fenyloketonurię (1:8000) i przeprowadzono odpowiednie wczesne leczenie 35 dzieci zakażonych wertykalnie [31].

Należy wymienić trzy szczepionki skierowane przeciw groźnym patogenom: już dobrze znane szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* b, stosowane coraz szerzej również w Polsce, szczepionkę skoniugowaną nowej generacji przeciw *Streptococcus pneumoniae* (Prevnar) oraz szczepionkę przeciw meningokokową (serotyp B i C). Szczepionki te są w stanie wpłynąć znacząco na obniżenie zachorowań i tym samym zmienić epidemiologiczną panoramę zakażeń u dzieci.

Piśmiennictwo

1. CDC – Outbreaks of Avian influenza A (H5N1) in Asia and Interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases – United States 2004. *MMWR* 2004; 53(5): 97–100.
2. Whitley R, Gnann J. Viral encephalitis familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002; 359: 507–514.
3. Anderson MG, Frenkel LD, Homann S. A case of severe monkeypox virus disease in an American child: emerging infections and changing professional values. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1093–1096.
4. Ng PC, So KW, Leyng TF i wsp. Infection control for SARS in a tertiary neonatal centre. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed* 2003; 88: F405–409.
5. von den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J i wsp. A newly discovered human pneumovirus: isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719–724.
6. Kaján JS. Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 15: 255–258.
7. Art CA, Beeching NJ. New pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 497–500.
8. Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus coded pediatric hospitalization 1997–1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(7): 629–632.
9. Somoos EAF, Carbonell-Estrany: Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(3): 513–520.
10. Aymard M, Valette M, Luciani J i zespół GIRAP: Burden of influenza in children, preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164–177.
11. Tranda I, Wilczyński J, Wróblewska-Kałużewska M, Torbicka E i wsp. Retrospektywna ocena sytuacji epidemiologicznej ostrej wirusowej zakażenia układu oddechowego u dzieci w pierwszych dwóch latach życia. *Pediatr Pol* 2000; 75(5): 619–623.
12. Tranda I, Wilczyński J, Wróblewska-Kałużewska M i wsp. Obraz kliniczny ostrej zakażenia układu oddechowego wywołanych przez wirusy oddechowe u dzieci w pierwszych dwóch latach życia. *Pediatr Pol* 2000; 75(5): 373–381.
13. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 540–545.
14. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. *Stand Med Pediatr* 2003; 5(9): 1226–1233.
15. Brydak L. Grypa – postępowanie diagnostyczne i profilaktyka u dzieci. *Stand Med Pediatr* 2001; 3(9): 20–32.
16. Vyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164–177.
17. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systemic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 1998; 79: 225–230.
18. Rosenstein N, Philips WR, Gerber MA i wsp. Zasady racjonalnego stosowania leków przeciwbakteryjnych u dzieci z objawami wirusowej zakażenia górnych dróg oddechowych. (Tłum. z ang.) *Pediatrics* 1998; 101 (Suppl.): 181–184. *Med Prakt Pediatr* 1999; 3(3): 25–29.
19. Siwińska-Gołębiowska H, Nowacka D, Obcowska B. Lecznicze działanie senspirydu (prep. Eurespal) u dzieci chorych na ostre zapalenie dróg oddechowych. *Pediatr Pol* 1999; 74(9): 905–913.
20. McCracken Jr GH. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 373–377.
21. Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 251–253.
22. El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Childhood* 2003; 88: 615–620. Tłum. pol.: *Med Prakt Pediatr* 2003; 29 (5): 55–62. Komentarz: R. Konior s. 64–66. Komentarz: W. Hryniewicz, A. Skoczyńska s. 66–67.
23. Smukalska E, Konior R. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci w Polsce – badania wielośrodkowe. *Przegl Epid* 2001; 55 (supl. 3): 180–186.
24. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. *Arch Dis Child* 2003; 88: 608–614. www.archdischild.com.

25. Malik A, Hui ChOS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and Creactive protein. A systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Ped Adolesc Med* 2003; 157: 511–516.
26. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as marker of bacterial sepsis in newborn infants – review. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(9): 879–887.
27. Drosson-Agakidon V, Kanakondi-Tsakalidon F, Sarafidis K i wsp. *Usefulness and limitations of immunological parameters as markers of bacteriologically confirmed sepsis in preterm neonates receiving intensive care*. Abst. 9th ICID, Buenos Aires. Abstr. 79011, s. 179.
28. Dalton HJ. Recombinant activated protein C in pediatric sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8): 743–744.
29. Schlesinger V, Halle D, Eidelman A i wsp. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2003; 88: F371–374.
30. Cafferkey MT, Farah N, Lee-Chong A i wsp. Routine antenatal HIV screening – the Rotunda experience. 21th Ann. Meeting ESPID, Taormina 2003. Abstr. 134, 67.
31. Paul M, Szczapa J, Jaworska A, Twardosz-Pawlik H. Ocena skuteczności leczenia dzieci z toksoplazmozą wrodzoną rozpoznaną na podstawie pourodzeniowych badań przesiewowych. *Przegl Pediatr* 2003; 33(1): 46–53.

Adres Autora:
ul. Męcińskiego 20
53-209 Wrocław

Alarmujące objawy kliniczne u dzieci wskazujące na zakażenie

Emerging clinical symptoms in the course of infectious diseases by children

LESZEK SZENBORN

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Dzieci Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Irma Kacprzak-Bergman

Streszczenie Współcześnie opieka pediatryczna sprawowana przez lekarzy pierwszego kontaktu coraz bardziej różni się od metod stosowanych w lecznictwie zamkniętym. Wiele chorób stanowiących pierwotnie wskazanie do leczenia szpitalnego będzie coraz częściej z powodzeniem leczonych w domu lub ambulatoryjnie, co wymaga nowego podejścia i zmiany dotychczasowych strategii postępowania. Choroby wywoływane przez różne drobnoustroje wydają się bardzo łatwe do leczenia ze względu na samoistne ustępowanie oraz łatwą dostępność skutecznych i bezpiecznych chemioterapeutyków. Niektóre objawy kliniczne występujące w przebiegu chorób zakaźnych mają jednak alarmujące znaczenie, wskazując na potrzebę wdrożenia szybkiego specyficznego leczenia bądź przekazania pacjenta do ośrodka specjalistycznego. W niniejszym artykule omówiono znaczenie wybranych, ważnych objawów klinicznych, wskazujących na zakażenie u dzieci i przedstawiono propozycje dotyczące sposobów postępowania w praktyce lekarza rodzinnego.

Słowa kluczowe: choroby zakaźne, objawy alarmujące, dzieci.

Summary Today primary care differs from hospital-based pediatrics. The office care will change too. Most of the diseases that formerly called for admission to the hospital will more frequently be managed in the office requiring new organization and problem-solving strategies. In the opinion of most physicians infectious diseases seem to be easy to treat because of self limiting course of them and because of good and save antimicrobials. Some disturbing clinical symptoms should particularly alarm the physician as sign of emergency. The importance of clinical symptoms present in the course of infectious diseases in children are discussed in this paper. Strategies to manage the children in out-patients clinic or admit them to the hospital are proposed.

Key words: infectious diseases, emerging symptoms, children.

Diagnostyka zakażeń w praktyce lekarza rodzinnego w Polsce opiera się przede wszystkim na występowaniu objawów klinicznych i tylko w małym stopniu na wykonywaniu badań dodatkowych, przez co często jest niepełna i niewystarczająca. Zamiast potwierdzenia rozpoznania w oparciu o sprawdzone schematy postępowania dąży się do ustalenia rozpoznania umożliwiającego rozpoczęcie leczenia przyczynowego (prymat leczenia nad diagnostyką). Taki sposób postępowania nie jest ani tani, ani bezpieczny, gdyż rozpoczęcie leczenia bez pewnego rozpoznania choroby zamazuje obraz kliniczny, opóźnia postawienie prawidłowego rozpoznania i niejednokrotnie pogarsza rokowanie. Powszechne przekonanie o bakteryjnej etiologii chorób, jako przyczyny

wyjściowej lub wtórnej, stwarza pokusę nadmiernej częstotliwości ich rozpoznawania i przepisywania antybiotyków. Natomiast najczęstsze w rzeczywistości zakażenia wirusowe, przeciw którym nie dysponujemy podobnym arsenałem leków, są pomijane i wymieniane w rozmowach z pacjentami rzadko, a jeżeli już to jako przyczyny chorób banalnych, niewymagających leczenia.

Bardzo ważnym aspektem pracy lekarza jest zachowanie czujności i zwracanie uwagi na objawy alarmujące, tj. takie, w przypadku których od decyzji lekarza pierwszego kontaktu o szybkim skierowaniu do diagnostyki lub rozpoczęciu leczenia zależy dalsze rokowanie pacjenta.

Podobnie jak we wszystkich aspektach lekarskiej działalności, wymowa poszczególnych obja-

wów alarmujących jest względna i zależy szczególnie w przypadku czynników zakaźnych od sytuacji epidemiologicznej, pory roku, przebytych szczepień, wieku dziecka oraz czynników predysponujących. Lekarz rodzinny szczególnie musi być świadomy, że w przypadku niektórych chorób infekcyjnych roznosicielami choroby są dorośli, a chorują ciężko dzieci (np. wirusy RS, meningokoki) oraz sytuacji odwrotnych, gdzie choroby przenoszą dzieci, a chorują wrażliwi na zakażenie dorośli (np. grypa, zakażenia pneumokokowe).

W niniejszej pracy chciałbym przedstawić różne objawy kliniczne, u podłoża których leży zakażenie różnymi drobnoustrojami, wskazujące na możliwość ciężkiego przebiegu i poważnych powikłań oraz sformułować zalecenia co do sposobu postępowania w przypadku ich stwierdzenia.

Gorączka o nieustalonym pochodzeniu

Gorączka występuje prawie zawsze w przebiegu lekkich i ciężkich chorób spowodowanych zakażeniem. Jej wysokość może wskazywać na bardzo ciężki przebieg choroby (posocznica), ale nie musi i może być związana z konkretnym zakażeniem, np. wirusem gorączki trzydniowej (HHV6) lub grypy. Zwykle jednak występują inne objawy ułatwiające rozpoznanie. Jeśli u gorączkującego dziecka nie stwierdza się innych objawów klinicznych, to **interpretacja stanu gorączkowego zależy od wieku dziecka**. Przyjmuje się, że u noworodków (do 30 dnia życia) 24 godziny utrzymywania się temperatury ciała powyżej 38°C bez ustalenia przyczyny jest wskazaniem do skierowania do szpitala. U niemowląt starszych 30–60(90) dni czas ten wynosi odpowiednio 48 godzin, a u dzieci w wieku 3–36 miesięcy (> 39°C) 5–7 dni (Rudkowski Z, Szenborn L, 1998).

Alarmujące objawy ze strony układu nerwowego

Każdy lekarz pierwszego kontaktu powinien pozostawać w gotowości do rozpoznawania neuroinfekcji u dzieci, u których występują one najczęściej. Będzie to coraz trudniejsze, gdyż ze względu na szczepienia oraz poprawę warunków higienicznych bakteryjne (*H. influenzae b*) i wirusowe (odra, świnka, różyczka) zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych będą występować coraz rzadziej. Za kilka lat dominującą przyczyną aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych będą enterowirusy i borelioza. Poza zakażeniami, najważniejszymi przyczynami ostro ujawniających się patologicznych objawów uszkodzenia OUN są zatrucia i zespół Reya.

Objawy oponowe mają ogólnie małą czułość i swoistość (tylko 15–20%!). Jednak występowanie objawów oponowych, zwłaszcza sztywności karku i objawu Brudzińskiego, w powiązaniu z innymi objawami klinicznymi występującymi w przebiegu neurozakażeń, ma bardzo duże znaczenie. Występowanie objawów oponowych zależy od wieku dziecka. Nie należy się ich spodziewać u najmłodszych niemowląt oraz noworodków.

Na rozpoznanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci wskazują dodatkowo: senność, apatia, osłabienie, światłowstręt, przeczulica, silne bóle głowy, wymioty, wysoka gorączka, sztywność karku, bóle stawów, występowanie drgawek i mioklonii. U noworodków objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są szczególnie nieswoiste. Najczęściej obserwuje się niechęć do ssania, wzdęcie brzuszka, przyspieszenie akcji serca i oddechu, cichy płacz, blado-szare zabarwienie skóry, rzadko występuje uwypuklenie ciemienia. Drgawki u noworodka mają zawsze patologiczne znaczenie.

Innymi przyczynami sztywności karku uwarunkowanymi czynnikami zakaźnymi, poza zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych, są: zapalenie węzłów chłonnych szyi, ropień pozagardłowy, ropnie okołozębowe, osteomyelitis kręgow szyjnych, zapalenie płuc, mononukleozą zakaźną i grypa.

Wskazania do wykonania punkcji lędźwiowej istnieją w każdym przypadku podejrzenia neuroinfekcji. Dodatkowo u najmłodszych niemowląt, w każdym przypadku ciężkiego stanu ogólnego bez ustalonej przyczyny, należy pobrać płyn mózgowo-rdzeniowy do badania. Warto postępować według zasady: „Jeśli pomyślałeś o wykonaniu punkcji lędźwiowej, zrób to!”.

Dziecko z podejrzeniem zapalenia opon i mózgu należy jak najszybciej skierować do szpitala, zabezpieczając w miarę możliwości dostęp do żyły.

Drgawki są zawsze alarmującym objawem, który zmusza przede wszystkim do wykluczenia zakażenia centralnego układu nerwowego. Drgawki są rzadko wczesnym objawem ZOMR (5%). Drgawki ogniskowe i wtórnie uogólnione zawsze wskazują na patologię w obrębie OUN, co wymaga rozszerzonej diagnostyki.

Drgawki gorączkowe mają związek z gorączką, występują od 6 m.ż. do 5 r.ż. (u 3–5% dzieci), ze szczytem od 18 do 22 m.ż., zawsze jako napad drgawek pierwotnie uogólnionych. Drgawki gorączkowe najczęściej występują w przebiegu łagodnych zakażeń wirusowych, np. gorączki trzydniowej (HHV6 i HHV7) oraz zakażeń układu oddechowego. Dziecko, które po napadzie drgawek powraca do dobrego stanu ogólnego, zwykle nie wymaga punkcji, jednak u niemowląt

powinno się zawsze wykonać badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, pomimo że tylko u 15% jest ona pomocna w rozpoznaniu patologii OUN (EBM 11). Zwykle dziecko z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych ma również inne istotne objawy kliniczne, co ułatwia postępowanie. Uwaga: u noworodków nie występują drgawki gorączkowe!

Zaburzenia świadomości (ilościowe – od patologicznej senności do śpiączki włącznie) występują w przebiegu bakteryjnego (ropnego) zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniu mózgu, w durach i czerwonce bakteryjnej. Stwierdza się je w przebiegu 75% zapaleń wywołanych przez pneumokoki, 65% przez *H. influenzae* b oraz w 45% zakażeń meningokokowych.

Zaburzenia świadomości (ilościowe i jakościowe) występują prawie zawsze w przebiegu zapaleń mózgu, najczęściej wywołanych przez wirusa opryszczki HSV1, a u noworodków i młodych niemowląt przez HSV2 oraz w innych, np. w klebszcowym zapaleniu mózgu, zapaleniu mózgu wywołanym wirusem różyczki, VZV, EBV, przez enterowirusy oraz zapaleniu mózgu towarzyszącemu zakażeniu *Mycoplasma pneumoniae*. Pacjenci wymagają specjalistycznej diagnostyki i natychmiastowego leczenia. Wcześniej wdrożone leczenie przyczynowe (HSV, VZV), objawowe i niekiedy przeciwwzapalne poprawiają rokowanie.

Zespół mózdkowy/ataksja objawia się chodem na szerokiej podstawie, obniżeniem napięcia mięśniowego, mową skandowaną, dysmetrią, dodatnią próbą Romberga. Zwykle jest on wyrazem zapalenia mózdku w przebiegu ospy wietrznej lub innych chorób wirusowych (np. świnki), może wystąpić wraz z innymi powikłaniami. Chociaż rokowanie jest zwykle dobre, to niekiedy obserwuje się ciężki przebieg. Pacjentów należy kierować do diagnostyki szpitalnej celem wykluczenia innych przyczyn.

Ostre porażenie wiotkie. Asymetryczny niedowład wiotki (obniżenie napięcia mięśniowego i utrata funkcji mięśni) może wystąpić jako objaw zakażenia enterowirusami (ECHO, *Coxsackie* i *Polio* – także po szczepieniu OPV jako VAPP), wymaga szybkiej diagnostyki specjalistycznej (zamrozić kał i płyn mózgowo-rdzeniowy od osoby chorej oraz kał od osób z otoczenia do diagnostyki wirusologicznej). Należy wykluczyć najważniejszy czynnik predysponujący do ciężkiego przebiegu choroby, tj. hipogammaglobulinemię.

Symetryczne porażenia i niedowłady mięśni występują przede wszystkim jako zespół Guillaina–Barrégo (w zakażeniach *Yersinia*, *Campylobacter*, *M. pneumoniae*, wirusem grypy i innych), rzadziej z powodu błonicy, zatrucia jadem kiełbasianym. Uwaga: po dużym napadzie padaczkowym występuje niekiedy przemijający niedowład wiotki.

Uwaga: każdy przypadek ostrego porażenia

wiotkiego obowiązkowo zgłosić do Sanepidu w ramach nadzoru nad porażeniami wiotkimi.

Porażenie i niedowład nerwu twarzowego jest często wynikiem zakażenia, należy wziąć pod uwagę: neuroboreliozę (także obustronny niedowład obwodowy – koniecznie wykonać punkcję łądźwiową celem wyboru sposobu leczenia doustnie albo dożylnie, jeśli występują zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym), zapalenie mózgu, wyrostka sutkowatego, ucha środkowego, zespół Ramsaya–Hunta (reaktywacja VZV).

Alarmujące objawy ze strony układu oddechowego

Ostra duszność krtaniowa jest najczęściej wywołana zakażeniem wirusami paragrypy, grypy i adenowirusami (zespół krupu). Objawy są zwykle bardzo spektakularne i budzące niepokój otoczenia. Cały dramatyzm sytuacji pacjenta wynika z różnie nasilonej duszności wdechowej, natomiast po stronie konsultującego lekarza wynika ze strachu przed nierozpoznanym zapaleniem nagłośni (zawsze zakażenie bakteryjne), które cechuje się wysoką śmiertelnością i wymaga natychmiastowego specjalistycznego i intensywnego leczenia (potrzeba intubacji). Najważniejszą powinnością lekarza jest szybkie odróżnienie zespołu krupu od zapalenia nagłośni i zastosowanie właściwego postępowania. Różnicowanie obu tych przyczyn przedstawiono w tabeli. Zespół krupu o umiarkowanej duszności można leczyć także w warunkach domowych (stosować doustnie deksametazon i inhalacje z Budesonidu) (Feldman ME, 2000). Żadny antybiotyk podany doustnie nie zapobieże postępowi choroby ani nie jest w stanie poprawić rokowania!

Duszność wdechowo-wydechowa, tachypnoe. Występuje w przebiegu bakteryjnych zapaleń płuc najczęściej wywołanych przez pneumokoki i bezotoczkowe szczepy *H. influenzae*, rzadko w przebiegu atypowych zapaleń płuc (zakażenia *M. pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*). Wskazane jest wykonanie diagnostyki radiologicznej na początku choroby, a nie do kontroli skuteczność leczenia. Bardzo silna duszność z objawami bloku pęcherzykowo-łośniczkowego występuje w pneumocystozie. (Uwaga: czynniki predysponujące wrodzone i nabyte zakażenia odporności!). Możliwe jest ciężkie zapalenie płuc w przebiegu ospy wietrznej, zwłaszcza u nastolatków i osób dorosłych. Leczenie przyczynowe zapaleń płuc jest konieczne i zwykle możliwe w warunkach ambulatoryjnych.

Bardzo znaczna duszność występuje u młodych niemowląt w przebiegu zakażenia wirusami RSV (*bronchiolitis*), zwłaszcza u wcześniaków

i dzieci z grup ryzyka. Ze względu na poważne rokowanie należy kierować do hospitalizacji. Leczenie przyczynowe (ribawiryne) dostępne jest tylko w specjalistycznych oddziałach. Istnieje możliwość biernej profilaktyki (przeciwciała) dla dzieci z grup ryzyka, co jest jednak bardzo kosztowne. Często dochodzi do zakażeń powtórných, zwykle o coraz łagodniejszym przebiegu.

Charakterystyczny kaszel. Krztusiec w okresie występowania typowego krztuścowego kaszlu jest już najczęściej niezakaźny. U młodych niemowląt istnieje ryzyko bezdechu i tacy pacjenci powinni być hospitalizowani. Zakażenie należy zawsze potwierdzić serologicznie. Jeżeli do chwili rozpoznania pacjent nie był leczony makrolidami, zaleca się zastosowanie jednego z tych antybiotyków przez 7 dni celem przerwania ewentualnej transmisji zakażenia. Możliwe są zachorowania u uprzednio zaszczepionych. Zapalenie płuc w przebiegu krztuśca jest powikłaniem wywołanym nadkażeniem innymi bakteriami.

Chrypka jest najczęściej banalnym objawem zakażenia wirusowego, ale może być objawem porażenia w przebiegu błonicy, zatrucia jadem kiełbasianym czy opuszkowej postaci poliomyelitis.

Ból ucha. Aż w 85% przyczyną bólu ucha są zakażenia bakteryjne, a tylko w 5% zakażenia surowicze i dysfunkcja trąbki słuchowej (Potsic W, 1987). Wystarczające jest leczenie doustne w trybie ambulatoryjnym. W przypadku braku poprawy, utrzymywania się bólu powyżej 8 godzin, po zastosowaniu adekwatnej antybiotykoterapii skierować do laryngologa. Oprócz antybiotyku zapalenie ucha środkowego leczy się kroplami obkurczającymi błonę śluzową podawanymi do nosa, a nie kroplami zawierającymi parafinę podawanymi do ucha! Ryzyko ciężkich powikłań istnieje przede wszystkim w pierwszych dwóch latach życia, w obustronnym zapaleniu ucha środkowego, w przypadku perforacji, występowania objawów toksycznych i bólu oraz w przypadkach powtarzających się epizodów (Ipp M, 2000).

Alarmujące objawy na skórze i błonach śluzowych

Zmiany pęcherzowe najczęściej są wywołane powierzchownymi zakażeniami o mieszanej etiologii paciorkowcowo-gronkowcowej (często jako powikłanie innych chorób przebiegających ze zmianami na skórze oraz świądem – ospa wietrzna, opryszczka pospolita, półpasiec, świerzb). Ryzyko uogólnienia zakażenia jest małe, poza grupą najmłodszych niemowląt. Wystarczające jest leczenie miejscowe (maści i aerozole z antybiotykami oraz wzmoczony reżim higieniczny). Jeśli jest to pierwsze w życiu zakażenie paciorkowcowe, mogą wystąpić ciężkie objawy ogólne spo-

wodowane toksemią (szkarlatyna przyrzanna). Pęcherze zlokalizowane wokół ust, oczu i odbytu mogą być objawem zespołu Sterensa Johnsona albo zespołu SSSS – konieczna jest hospitalizacja.

Rumień i obrzęk tkanki podskórnej jest często wyrazem ciężkich zakażeń bakteryjnych wymagających natychmiastowego leczenia antybiotykami. Jedynie rozpoznanie **róży** wywołanej przez paciorkowce ropne upoważnia do leczenia domowego, gdyż z reguły nie stwarza ryzyka uogólnienia się zakażenia. W róży obszar skóry i tkanki podskórnej objęty zapaleniem jest ostro odgraniczony od zdrowych tkanek, a zakażenie szerzy się drogą naczyń limfatycznych. Jeśli jest to pierwsze zakażenie, mogą wystąpić ciężkie objawy ogólne spowodowane toksemią.

Bardzo szybki postęp i rozprzestrzenianie się zapalenia występuje w przebiegu **martwiczego zapalenia powięzi** – zakażenia paciorkowcem ropnym (możliwe powikłanie ospy wietrznej), które wymaga szybko wdrożonego i intensywne- go leczenia antybiotykami. Istnieje ryzyko posocznicy i wstrząsu septycznego.

Zapalenie tkanki podskórnej cellulitis jest wywoływane najczęściej przez *H. influenzae* b, gronkowce albo *S. pneumoniae*. Zwykle ma ciężki przebieg, szerzy się przez ciągłość i tworzy się centrum nekrotyczne (ropowica). Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest lokalizacja, np. okołoczołowa (możliwość penetracji zakażenia do OUN). W przebiegu *cellulitis* zwykle występuje bakteriemia i ryzyko posocznicy. Adekwatna antybiotykoterapia doustna może być skuteczna, ale niewystarczająca i zbyt ryzykowna, przekazać do leczenia szpitalnego.

Mieszane zakażenia tkanki podskórnej bakteriami tlenowymi (gronkowce, paciorkowce) i bez-tlenowymi (*Clostridium*) są również bardzo groźne, ale przebiegają zwykle mniej gwałtownie. Mogą być powikłaniem zabiegów chirurgicznych.

Wysypki krwotoczne na skórze i błonach śluzowych mogą wystąpić w przebiegu zakażeń wirusowych i bakteryjnych. Zawsze wymagają szybkiej diagnostyki, **a dobry stan nie jest żadnym argumentem za zwłoką w przekazaniu do szpitala**. Spośród zakażeń najczęstszą przyczyną są zakażenia meningokokowe (w prawie 50% przypadków), w których zmiany występują pod postacią drobnych wybroczynek (petoci), zmian wybroczynowo-zatorowych (będących wynikiem zatkania światła drobnych naczyń przez mnożące się w śródbłonkach meningokoki) oraz obszarów martwicy skóry, a nawet odsiebnych części kończyn, np. paliczków (w wyniku zakrzepicy naczyń żylnych bądź tętnicznych). Wysypki krwotoczne występują również w zakażeniach wywołanych przez *H. influenzae* i *S. pneumoniae* oraz w zakażeniach enterowirusowych (Jacobs RF, Hsi

Tabela 1. Różnicowanie zespołu krupu i zapalenia nagłośni w oparciu o objawy kliniczne, dane z wywiadu, czynniki predysponujące oraz podstawowe zalecenia co do postępowania

| | Zespół krupu | Zapalenie nagłośni (<i>Epiglottitis</i>) |
|---|---|---|
| Objawy gorączka ślinotok zaburzenia połykania chrypka obrzęk szyi pozycja ciała wywiad | zwykle umiarkowana nie ma lub bardzo nieznaczny nie ma bardzo wyraźna lekki może leżeć często poprzedza infekcja kataralna | > 39–40°C bardzo widoczny najczęściej występują nie ma lub bardzo nieznaczna zwykle nasilony pozycja „węszącego psa” poprawiająca drożność wejścia do krtani ostro, zwykle pierwszy objaw |
| Czynniki ryzyka wiek pora dnia pora roku rokowanie nawroty szczepienie przeciw <i>H. influenzae</i> b | od 1 do 7 r.ż., szczyt 3 r.ż. wieczór i noc jesień i zima bardzo dobre często nie ma wpływu | zwykle od 2 do 5 r.ż. o każdej porze przez cały rok bardzo poważne, duża śmiertelność bardzo rzadko u zaszczepionych mniejsze ryzyko |
| Postępowanie hospitalizacja leczenie intubacja | w zależności od nasilenia duszności, w lżejszych przypadkach możliwe leczenie domowe krótkotrwała steroidoterapia (najlepiej doustnie deksametazon, w inhalacji lub i.v.) oraz adrenalina w inhalacji bardzo rzadko potrzebna | w trybie natychmiastowym, uwaga na badanie gardła szpatułką cefalosporyny III generacji i.v. w maksymalnych dawkach często konieczna > 50% |

S, Wilson CB i wsp., 1983). Rozległe zmiany wybroczynowo-zatorowe na skórze są prawie zawsze wyrazem meningokokemii i mogą towarzyszyć zespołowi Waterhouse'a–Friederichsena.

Obecność krwotocznych wykwitów u pacjentów z ospą wietrzną, odrą i różyczką jest zwykle spowodowana skazą naczyniową, rzadziej małopłytkową, może być zwiastunem poważnych powikłań i powinna być powodem przekazania do szpitala. Wysypka krwotoczna z powodu trombocytopenii może wystąpić również po szczepieniu MMR, za co odpowiedzialny jest atenuowany wirus różyczki, rokowanie jest dość dobre.

Powiększenie wątroby i śledziony rzadko jest objawem zwiastującym nagłe pogorszenie stanu pacjenta, ale zawsze wymaga skrupulatnego wyjaśnienia przyczyn. Izolowane powiększenie śledziony może wystąpić w przebiegu zapalenia wsierdza. Natomiast szybkie zmniejszanie się uprzednio powiększonej wątroby u pacjenta z ostrym lub przewlekłym zapaleniem wątroby może zwiastować wystąpienie objawów niewydolności wątroby.

Odwodnienie. Częstą przyczyną odwodnienia w przebiegu ciężkich zakażeń jest ograniczone przyjmowanie płynów z powodu ogólnego osłabienia, zmniejszonego łaknienia, a nawet bólu, np. w przebiegu opryszczkowego zapalenia jamy ustnej (HSV1).

Bardzo często odwodnienie jest skutkiem biegunki oraz wymiotów w przebiegu zakażeń przewodu pokarmowego, wirusowych (rotawirusy, calicivirusy, adenowirusy) i bakteryjnych (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*) oraz w biegunkach podróżnych. Bardzo rzadko przyczyną może być tężec w wyniku szczękociścisła albo wścieklizna z powodu wodowstrętu. Najważniejszą składową leczenia jest nawadnianie, także doustne, które jest ważniejsze od leczenia zakażenia.

Żółtaczką. Często jest wynikiem zakażenia wywołującego zapalenie wątroby lub ogólnego, np. posocznicy. Zakażenia wirusami hepatotropowymi u dzieci rzadko przebiegają z żółtaczką. Najczęściej żółtaczkę obserwuje się w zapaleniu wątroby typu A, najrzadziej typu C. Rzadko żółtaczką występuje w zapaleniu wątroby spowodowanym toksoplazmozą, zakażeniem wirusem CMV i EBV. Szczepienia (WZW B) oraz poprawa warunków higienicznych (WZW A) prowadzą do zmiany czynników etiologicznych na korzyść czynników niezakaźnych. Pojawienie się żółtaczki u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby, np. w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusem B lub C zapalenia wątroby, jest alarmującym objawem wskazującym na pogłębianie się niewydolności wątroby. U młodych niemowląt należy wziąć pod uwagę zakażenia odmatczyne

(TORCH). Żółtaczka może wystąpić w przebiegu posocznicy i zakażeń układu moczowego, zwłaszcza u niemowląt. Żółtaczka hemolityczna może być spowodowana zakażeniem parwowirusem B19 (czynnik etiologiczny rumienia zakaźnego). Należy szybko wykonać badania diagnostyczne w celu ustalenia przyczyny.

Krew w stolcu. Od 4 miesiąca życia najczęstszą przyczyną krwawych stolców są zakażenia bakteryjne (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. coli* – szczepy enteropatogenne, *Clostridium difficile* (następstwo antybiotykoterapii) oraz bardzo rzadko pierwotniakami *Entamoeba histolytica* (podróże). W następnej kolejności przyczyną krwawych stolców są zapalne choroby jelit.

Alarmujące objawy ze strony układu narządu ruchu

Uogólnione bóle stawów są częstym wyrazem wirusologii, np. w przebiegu grypy, zakażenia HBV lub wirusem kleszczowego zapalenia mózgu, ale również w posocznicy, zwłaszcza meningokokowej. Ból i ograniczenie ruchomości pojedynczych stawów zawsze wymagają szybkiej diagnostyki i leczenia najlepiej w szpitalu.

Ostry ból stawów, a zwłaszcza towarzyszący mu obrzęk i zaczerwienienie (zapalenie stawów), występuje najczęściej u dzieci na podłożu infekcyjnym. Różnicować trzeba między **reaktywnymi zapaleniami stawów** w przebiegu zakażeń bakteryjnych i wirusowych (także po szczepieniu MMR) a **bakteryjnymi zapaleniami stawów** (Hib, bruceloza).

Zapalenie stawów w przebiegu boreliozy u dzieci dotyczy najczęściej jednego dużego stawu i rzadko przechodzi w postać przewlekłą, z destrukcją tkanek stawów; wystarczające jest leczenie doustne. Konieczne jest serologiczne potwierdzenie rozpoznania, w tym także z użyciem metody Western Blot. Zgrubienie kości i bolesność uciskowa kości mogą być wyrazem zapalenia kości i szpiku (*osteomyelitis*), zawsze wymagającego długotrwałej dożyłnej antybiotykoterapii i niekiedy leczenia operacyjnego.

Ze względu na nieswoistość objawów i wagę problemu na koniec przedstawiam uwagi dotyczące podejrzeń posocznicy i zakresu postępowania lekarza pierwszego kontaktu.

Posocznica (definicja patrz www.sepsa.pl) często rozwija się bardzo gwałtownie. Nieswoiste objawy kliniczne, z którymi dziecko zgłasza się do lekarza, mogą występować dopiero od kilku godzin. Należy zwrócić uwagę na występowanie następujących objawów: sennaści, apatii, wymiotów, gorączki, różnopostaciowych wysypek, zimnych dłoni i stóp, szybkiego oddechu oraz bólów stawów, mięśni i brzucha. Patrz wysypki krwotoczne.

Podejrzanie rozpoznania posocznicy budzi u lekarza szczególnie dużo obaw ze względu na szczególną odpowiedzialność związaną z szybkim postępem choroby, bardzo poważne rokowanie i łatwe przeoczenie objawów. Zławsza współcześnie, gdy sprawa nieudzielenia pomocy na czas jest zawsze publicznie żywo dyskutowana, a personel medyczny jest zwykle obwiniany przez publikatory. Jedyną możliwością zabezpieczenia się lekarza przed odpowiedzialnością za niewłaściwe udzielenie pomocy jest nawyk badania całego dziecka, koniecznie rozebranego oraz skrupulatne prowadzenie dokumentacji medycznej. Tylko wtedy stwierdzenie, że jeszcze przed kilkoma godzinami pacjent był jeszcze w dobrym stanie będzie przekonujące.

Czy lekarz pierwszego kontaktu podejrzewający posocznice powinien podać jak najszybciej antybiotyk?

Każdego pacjenta z podejrzeniem posocznicy należy skierować do szpitala. U pacjentów z podejrzeniem posocznicy meningokokowej dyskutuje się znaczenie udzielenia szybkiej pomocy medycznej już przez lekarza pierwszego kontaktu. Wyniki retrospektywnych obserwacji wskazują, że zabezpieczenie dostępu do żyły oraz szybkie **dożylnie podanie preparatu benzylpenicyliny** odgrywają pozytywną rolę poprawiającą znacząco rokowanie u pacjentów z posocznicy meningokokową (Strang JR, Pugh EJ, 1992; Roznovsky L i wsp., 2003; Wood AL, O'Brien SJ, 1996).

Piśmiennictwo

1. Rudkowski Z, Szenborn L. Gorączka o nieustalonym pochodzeniu (FUO) – aspekty diagnostyczne i postępowanie w praktyce domowej. *Przegl Pediatr* 1998; 28: 271–277.
2. Carnfield P, Carnfield C. *Seizure disorders*. [w:] *Evidence-based pediatrics*. Feldman W, Becker BC (red.). London: Inc. Hamilton; 2000: 233–246.
3. Feldman ME. *Croup*. [w:] *Evidence-based pediatrics*. Feldman W, Becker BC (red.). London: Inc. Hamilton; 2000: 176–190.
4. Potsic W. *Earache*. [w:] *Principles and practice of clinical pediatrics*. Schwarz MW, Charney EB, Curry TA, Ludwig S (red.). Year Book Medical Pub Inc Chicago, London; 1987: 191–193.
5. Ipp M. *Otitis media*. [w:] *Evidence-based pediatrics*. Feldman W, Becker BC (red.). London: Inc. Hamilton; 2000: 111–129.

6. Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *BMJ* 1992; 305: 141.
7. Cartwright K i wsp. Treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 1992; 305: 143.
8. Roznovsky L i wsp. Administration of antibiotics before admission in patients with meningococcal disease. *Cent Eur J Public Health* 2003; 11: 14.
9. Wood AL, O'Brien SJ. How long is too long? Determining the early management of meningococcal disease in Birmingham. *Public Health* 1996; 110: 237.
10. Jacobs RF, Hsi S, Wilson CB i wsp. Clinical features of disease due to *H. influenzae* and *N. meningitides*. *Pediatrics* 1983; 72: 469–472.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci AM

ul. O. Bujwida 44

50-345 Wrocław

Diagnostyka zakaźnych i niezakaźnych chorób wątroby u dzieci

Diagnosis of infectious and non-infectious liver diseases in children

IZABELA ZALESKA, JAROSŁAW GRUSZKA

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Dzieci Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Irma Kacprzak-Bergman

Streszczenie Przedstawiono złożony problem diagnostyki chorób wątroby u dzieci. Uboga symptomatologia chorób wątroby i potrzeba wdrożenia szerokiej diagnostyki różnicowej wydłuża niejednokrotnie proces diagnostyczny. Wczesne rozpoznanie choroby wątroby u dziecka warunkuje szybkie podjęcie skutecznego leczenia. Diagnostyka powinna dążyć do ustalenia etiologii choroby oraz do określenia stanu wydolności wątroby. Ocena choroby wątroby opiera się na następujących istotnych elementach: wywiad, badanie fizykalne i badania dodatkowe (badania biochemiczne, etiologiczne, obrazowe, histopatologiczne). W postępowaniu diagnostycznym istotną rolę odgrywa wiek dziecka.

Słowa kluczowe: choroby wątroby, zapalenie wątroby, dzieci, diagnostyka.

Summary Diagnosis of liver diseases in children is a complex process, which is easier to manage if separated into phases. The most important problems are: poor symptomatology typical for liver disorders and time pressure due to emergency of complications. Early proper diagnosis is a necessary condition of an effective treatment. Diagnostic procedures are aimed in 2 targets: identification of disease etiology and assessment of liver status. The most important phases of diagnostic process are: history taking, physical examination and additional analyses (biochemical analyses, imaging procedures, pathology examinations). Age of the child is a diagnostic critical factor.

Key words: hepatitis, liver disease, children, diagnostics.

Wczesne rozpoznanie choroby wątroby u dziecka stanowi poważny problem kliniczny. Warunkuje ono szybkie podjęcie skutecznego leczenia, czyli jest nieodzownym elementem ratowania zdrowia, a niejednokrotnie i życia dziecka. Jednakże stosunkowo uboga symptomatologia i potrzeba wdrożenia szerokiej diagnostyki różnicowej wydłuża niejednokrotnie proces diagnostyczny. Pisząc „uboga symptomatologia”, mamy na myśli to, że wiele różnych chorób wątroby daje te same objawy kliniczne. Wśród nich na pierwszy plan wysuwają się żółtaczka i podwyższony poziom aminotransferaz. Pozostałe objawy kliniczne występujące w chorobach wątroby są mało charakterystyczne, a na pewno nie patognomiczne.

Diagnostyka chorób wątroby u dzieci zawsze powinna być prowadzona dwutorowo. Należy dążyć do ustalenia przyczyny choroby (etiologia) oraz do określenia stanu wydolności wątroby.

Ocena choroby wątroby opiera się na następujących istotnych elementach: wywiad, badanie fizykalne i badania dodatkowe (badania biochemiczne, etiologiczne, obrazowe, histopatologiczne). W postępowaniu diagnostycznym istotną rolę odgrywa wiek dziecka.

Wywiad

Wiek noworodkowy i niemowlęcy. Mnogość jednostek chorobowych występujących w patologii wątroby w tym wieku jest dużym utrudnieniem dla lekarza. Pamiętać jednak należy, że większość z nich stanowi kazuistykę. Jako przykład niech posłuży fakt, że 95% przypadków cholestazy to około 10 chorób, z których 60% to atrezja dróg żółciowych i noworodkowe zapalenie wątroby (D'Agata ID, Balisteri WF, 2000).

W wieku noworodkowym i niemowlęcym wy-

wiad powinien być ukierunkowany głównie na: przebieg ciąży, okres porodowy i poporodowy, występowanie w rodzinie chorób wątroby, chorób uwarunkowanych genetycznie, cewnikowanie żyły pępkowej.

Bardzo ważne jest, aby w okresie noworodkowym ściśle przestrzegać kryteriów żółtaczkowej fizjologicznej. Żółtaczka u noworodka, która pojawia się przed drugą dobą życia lub trwa dłużej niż 14 dni, powinna nasuwać podejrzenie choroby wątroby. Inne objawy budzące niepokój to: hepatomegalia, słaby lub brak przyrostu masy ciała, niepokój połączony ze świądem, odbarwienie stolców (w kolorze gliny), wcześniejsza infekcja u matki przebiegająca z gorączką.

U niemowląt niektóre choroby metaboliczne ujawniają się przy wprowadzeniu do diety nowych pokarmów (galaktozemia, fruktozemia).

Nie wolno zapomnieć o wrodzonych chorobach zakaźnych. Wywiad w tych przypadkach utrudnia fakt, że często mogą one przebiegać bezobjawowo lub skąpoobjawowo, a chorobę wykrywa się przy okazji innych badań u dziecka. Dlatego należy uwzględnić przede wszystkim choroby zakaźne mogące występować u matki (infekcje HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, różyczka, kiła, gruźlica, toksoplazmoza, narażenie na infestacje pasożytnicze) oraz kontakt z innymi chorymi.

W wywiadzie należy uwzględnić pytania o podróże zagraniczne, wykonywane zabiegi chirurgiczne, diagnostyczne, stomatologiczne, kosmetyczne. Matka może być narażona na choroby zakaźne z racji wykonywanego zawodu (pielęgniarki, lekarki, krwiodawstwo, służby ratownicze, policja).

Wywiad powinien zawierać również pytania o ryzykowne zachowania matki przed i w czasie ciąży (narkomania, prostytutka, tatuaże).

Do kazuistyki należy zaliczyć inne infekcje, jak: zakażenia wirusami HEV, enterowirusami, adenowirusami, parwowirus B19, HHV6, reowirus typ 3 (D'Agata ID, Balisteri WF, 2000).

Również leki przyjmowane w czasie ciąży przez matki mają swoje bezpośrednie oddziaływanie na dzieci i mogą manifestować się jako zapalenie wątroby.

U dzieci starszych wywiad musi być ukierunkowany głównie na wirusowe zapalenie wątroby, w następnej kolejności choroby autoimmunologiczne, niektóre choroby metaboliczne, współwystępowanie innych schorzeń, zatrucia, przyjmowane leki, nawyki dietetyczne.

Należy wypytać szczegółowo o szczepienia ochronne w kierunku WZW B, WZW A, o pobytu w szpitalach (Czerwionka-Szaflarska M, 1996), transfuzje krwi (zwłaszcza przed 1991 r.) (Vogt M, 1999), wykonywane operacje, inwazyjne badania diagnostyczne (endoskopia), zabiegi stomatologiczne, tatuaże, kontakt z innymi chorymi na

wirusowe zapalenie wątroby, zwłaszcza w rodzinie (wspólne nożyczki, ściągnięcia, szczoteczki do zębów, kolczyki) (Magdzik W, 1997). Nawet wizyta u fryzjera lub kosmetyczki może zakończyć się zakażeniem krwiopochodnym.

Postępujące zmęczenie, osłabienie, utrata apetytu, nudności, nawracające zapalenie stawów może sugerować autoimmunologiczne zapalenie wątroby, które częściej występuje u dziewczynek.

Zawsze należy wykluczyć toksyczny wpływ przyjmowanych leków. Do leków najczęściej powodujących uszkodzenie wątroby należą niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wśród nich nadużywane przez rodziców i dzieci są Paracetamol i Ibuprofen (możliwość kupienia bez recepty). Wśród innych leków używanych często u dzieci powinniśmy zwrócić uwagę jeszcze na izoniazyd, nitrofurantoinę oraz sulfonamidy. Coraz młodsze pacjentki sięgają również po antykoncepcję hormonalną. Choć postęp w tej dziedzinie jest ogromny, jednak nadal tolerancja tych specyfików jest bardzo indywidualna i mimo niskich dawek hormonów mogą wystąpić objawy cholestazy i uszkodzenia naczyń wewnątrzwątrobowych. Stałej kontroli hepatologicznej wymagają chorzy przyjmujący leki przeciwpadaczkowe, szczególnie kwas walproinowy.

Toksyczny wpływ na wątrobę wywierają nie tylko leki. Niestety wśród dzieci rośnie stale zjawisko narkomanii. Coraz częściej spotyka się w Izbach Przyjęć dzieci zatrute alkoholem lub po zażywaniu kokainy czy dożylnych narkotyków. Narkomania dożylna oraz zażywanie kokainy sprzyja również zakażeniom wirusami HCV, HBV i oczywiście HIV. Wątroba może być uszkodzona również przez inne substancje toksyczne używane przez młodzież w celach odurzających, jak np. kleje i grzyby halucynogenne.

Należy też zapytać pacjenta o jego nawyki żywieniowe, przyjmowanie tłustych, smażonych potraw, częste spożywanie tzw. gotowej żywności. Wreszcie należy wspomnieć o dramatycznych sytuacjach spożycia trujących grzybów. Wśród nich najgroźniejsze jest zatrucie muchomorem sromotnikowym (Jankowska I, 1992). Spośród trzech tysięcy gatunków grzybów występujących w Europie przepisy międzynarodowe dopuszczają do spożycia jedynie sześć. W Polsce rozporządzenie MZiOŚ z 18.08.1993 r. podaje wykaz trzydziestu czterech gatunków grzybów jadalnych (Prokopowicz D, 2002).

Badanie kliniczne

W badaniu fizykalnym należy uwzględnić wszystkie narządy, gdyż symptomatologia kliniczna wątroby to wiele nieswoistych objawów, które pojedynczo lub w konstelacjach pomagają postawić diagnozę.

W okresie noworodkowym i niemowlęcym wiodącymi objawami klinicznymi są żółtaczką i powiększenie wątroby i śledziony. U noworodka z przedłużającą się lub z bardzo nasiloną żółtaczką zawsze należy podejrzewać istnienie konfliktu serologicznego i zlecić badania w tym kierunku. Jednakże nie jest to jedyna przyczyna hiperbilirubinemii okresu noworodkowego. Należy pamiętać, że występuje ona także w przypadkach innych anemii hemolitycznych (np. wrodzonej sferocytozie lub enzymopatiach krwinkowych), a także zakażeń wrodzonych, zakażenia *E. coli (urosepsis)*, nadmiaru pregnandiolu w mleku matki (Gourley GR, 2000). Szczególnie nasilona hepatosplenomegalia bywa w przebiegu chorób metabolicznych.

Dzieci z zakażeniami wrodzonymi (TORCH) obok żółtaczki i hepatosplenomegalii często prezentują niektóre z następujących objawów klinicznych: opóźniony rozwój psychomotoryczny, małogłowie lub wodogłowie, zwapnienia śródczaszkowe, zaburzenia napięcia mięśni, głuchotę, skazę krwotoczną, niedobór masy ciała, zapalenie błony naczyniowej i siatkówki, zaćmę, złogi w rogówce, zmętnienie rogówki, zwyrodnienie płamki żółtej, zanik tarczy nerwu II, *embryotokson posterior*, śródmiąższowe zapalenie płuc, anomalie kostne (kręgi motyla), limfadenopatię, makroglossię, różne wady serca i kardiomiopatie.

U dzieci starszych w badaniu fizykalnym mogą wystąpić bardzo różne objawy kliniczne wskazujące na patologię wątroby. Żółtaczką nie jest częsta w tym okresie. Jeżeli występuje, należy brać pod uwagę ostre wirusowe zapalenia wątroby (głównie WZW A i B), następnie schorzenia przebiegające z cholestazą, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, chorobę Wilsona oraz zatrucie grzybami i łagodne hiperbilirubinemie młodzieńcze.

Manifestacja kliniczna ostrej choroby wątroby przebiegać może z objawami zespołu Gianotti-Crostiego, *erythema nodosum*, powiększenia węzłów chłonnych, bólu brzucha, zmęczenia, senności i śpiączki.

Nasilona cholestaza, oprócz zażółcenia powłok, daje silny świąd skóry, na której występują przeczasy i mogą pojawiać się żółtaki, czyli ksantomatozy.

Na przewlekłą chorobę wątroby, jej niewydolność mogą wskazywać: utrata masy ciała, tkanki podskórnej i zaniki mięśni, na skórze „pajęczki wątrobowe”, rumień dłoni, poszerzenie naczyń żylnych na brzuchu (*caput medusae*), duszność i objawy zespołu wątrobowo-płucnego, wodobrzusze, objawy krwawień z przewodu pokarmowego (żylaki przełyku, żylaki odbytu).

Niektóre zespoły chorobowe dają bardzo charakterystyczny fenotyp, np. zespół Alagille'a (Alagille D, 1975).

Chorobom wątroby mogą towarzyszyć również inne objawy ze strony różnych narządów, jak: nadwrażliwość na światło, łuszczyca, przebarwienia (plamy o typie „kawa z mlekiem”), sinica, utrata owłosienia, trądzik, pierścień Kaysera-Fleischera, duszność, ograniczona sprawność wysiłkowa, nawracające infekcje, zapalenie płuc, rozedma, odczyn opłucnowy, torbielowatość nerek, zespół wątrobowo-nerkowy, nerczyca, zwyrodnienia i zapalenia stawów, osteoporoza, ból brzucha, zapalenie języka, dodatni objaw Chełmońskiego, zmiany zachowania, zmiany charakteru pisma, drobne drżenia kończyn (*flapping tremor*), zaburzenia pozapiramidowe i mózdkowe, opóźnione dojrzewanie płciowe, ginekomastia u mężczyzn, zanik miesiączki u kobiet, objawy grypopodobne.

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne opierają się głównie na badaniach krwi. Wśród bardzo wielu testów wskazujących na uszkodzenie komórki wątrobowej, cholestazę, niewydolność wątroby tylko niektóre okazały się przydatne w codziennej praktyce lekarskiej. Wiele z nich może wykonać lekarz pierwszego kontaktu.

Do tych badań laboratoryjnych należy **bilirubina całkowita oraz frakcje: wolna i związana**. W okresie noworodkowym przedłużająca się powyżej 2 tygodni hiperbilirubinemia wymaga wyjaśnienia. Jeśli obserwujemy znaczną przewagę bilirubiny pośredniej (wolnej), jest to prawdopodobnie skutek nadmiaru pregnandiolu w mleku matczym. Zbyt duży u noworodka poziom bilirubiny wolnej grozi żółtaczką jąder podkorowych, dla starszych pacjentów nie jest już ona tak groźna. Wzrost bilirubiny wolnej wskazuje na nadmierne jej wytwarzanie (hemoliza) lub opóźnienie zdolności jej wiązania. Trzeba szukać przyczyny hemolizy (wykluczyć konflikt serologiczny – wykonać testy antyglobulinowe (odczyn Coombsa), oznaczyć enzymy wewnątrzkrwinkowe, oporność erytrocytów, wolną hemoglobinę, ocenić morfologię krwinki czerwonej).

Wyjątkiem może być wzrost bilirubiny wolnej w przebiegu hemolizy, spotykany w chorobie Wilsona, wskutek toksycznego działania miedzi na krwinki czerwone (D'Agata ID, Balisteri WF, 2000).

Hiperbilirubinemia związana (bezpośrednia) zawsze jest wskazaniem do intensywnej diagnostyki. Przyczyną jej mogą być zakażenia wirusami hepatotropowymi, inne choroby zakaźne, posocznica, infekcja układu moczowego, zaburzenia przemiany materii (np. galaktozemia, niedobór alfa-1 antytrypsyny, zespół zagęszczonej żółci, zewnątrz- i wewnątrzwątrobowe atrezje dróg żółciowych. Zażółcenie powłok skóry u młodszych dzieci w przebiegu WZW B wystę-

puje rzadko (Kowalik-Mikołajewska B, 2000), podobnie jest w zakażeniach o innej wirusowej etiologii.

Enzymy

Enzymy wydzielnicze. Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) jest enzymem występującym nie tylko w komórkach wątrobowych, ale także mięśniowych (mięśnie szkieletowe, serca, mięśnie gładkie), komórkach nerek i mózgu. Niekoniecznie jej wzrost świadczy o uszkodzeniu komórek wątroby. Wykonanie w takich przypadkach badania kinazy fosfokreatyninowej (CPK), najlepiej w jej frakcjach (mięśniowej, mózgowej, sercowej) rozwiewa wątpliwości i pozwala niejednokrotnie na postawienie diagnozy choroby niezwiązanej z wątrobą (np. dystrofii mięśniowej, włósnicy). Aminotransferaza alaninowa (AlAT) jest enzymem zlokalizowanym głównie w cytozolu komórek wątrobowych, bardziej swoistym dla chorób wątroby niż AspAT. Jej wysoki poziom świadczy o destabilizacji zewnętrznych błon komórek wątrobowych. Wartości obu enzymów mają pewne, ograniczone wartości prognostyczne i etiologiczne. Niewielkie podwyższenie ich wartości może sugerować np. stłuszczenie wątroby (poniżej $3 \times N/\text{norma}$), a bardzo wysokie wartości (kilkaset tysięcy jednostek) są wskaźnikiem masywnego rozpadu dużej liczby komórek wątrobowych. Jeżeli wzrost aminotransferaz jest umiarkowany (od 3 do $20 \times N$) świadczy często o toksycznym uszkodzeniu wątroby (np. po stosowanej antybiotykoterapii) lub jej przewlekłym zapaleniu (Zaborowski P, 1998). Obecnie nie przywiązuje się już dużego znaczenia do tzw. wskaźnika de Ritisa, choć lekarzom pamiętającym o nim niejednokrotnie ułatwia ocenę poziomu aminotransferaz.

Występujące u noworodków czy niemowląt zapalenie wątroby może wystąpić w niedotlenieniu, wstrząsie, może być wywołane wszystkimi składowymi zespołu TORCH, infekcjami bakteryjnymi.

U dzieci starszych znacznie podwyższone wartości aktywności aminotransferaz obserwowane są m.in. w ostrych wirusowych zapaleniach wątroby typu A, B, C i E, toksycznych, autoimmunologicznych zapaleniach wątroby, chorobie Wilsona. W ostrym okresie tychże chorób pojawiać się może żółtaczką. Przewlekające się do 8 miesięcy zapalenie wątroby typu A (z miernie podwyższoną aktywnością aminotransferaz) występuje rzadko (Remion J, 1999); postać piorunująca ze śpiączką wątrobową obserwowana jest w pojedynczych przypadkach (kobiety ciężarne z zapaleniem wątroby typu E) (Friedland TR i wsp., 1991).

Zróżnicowanie ostrego WZW A od WZW B

jest trudne. Odchylenia w badaniach biochemicznych prezentują się podobnie, w WZW B dłuższy bywa jednak czas ich normalizacji, rzadziej w okresie zdrowienia występuje cholestaza charakterystyczna dla WZW A. W zakażeniach HBV przewlekłe zapalenie wątroby może się rozwinąć u starszych w 5–10%. Jednakże wśród dzieci sytuacja wygląda inaczej – im młodszy pacjent, tym większy ich odsetek rozwija przewlekły, najczęściej bezobjawowy proces zapalny (zakażeni w 1. roku życia w 70–90% rozwijają przewlekłe, tj. trwające ponad 6 miesięcy, zapalenie wątroby) (Kane M, 1995). Bywa że niskim lub prawidłowym wartościom aminotransferaz towarzyszy wysoka wiremia HBV, a może też to być schyłkowy okres niewydolności wątroby.

Okolo 80% pacjentów zakażonych wirusem HCV rozwija przewlekłe zapalenie wątroby, często przebiegające z prawidłową lub miernie podwyższoną aktywnością AlAT; obserwowana jest fazowość aktywności AlAT – z okresowym jej wzrostem i normalizacją. Rzadko podwyższona jest GGTP.

Źle rokują pacjenci z szybko narastającą żółtaczką, malejącymi wartościami AspAT i AlAT, obniżonym wskaźnikiem protrombiny i zmniejszającą się, a początkowo powiększoną, wątrobą. Zjawisko takie sugeruje ostrą, masywną martwicę komórek wątroby z postępującą jej niewydolnością.

Pozostałe wirusy (EBV, HSV, CMV) lub też inne czynniki infekcyjne wywołują mierny wzrost aktywności aminotransferaz.

Dehydrogenaza glutaminianowa (GLDH) jest rzadziej stosowana w praktyce, choć uważa się ją za wskaźnik bardziej swoisty w toksycznych uszkodzeniach wątroby niż AspAT (Zaborowski P, 1998; Pawelski S, Maj S, 1993). Szczególnie trudne do interpretacji są przypadki izolowanego podwyższenia AspAT. Należy pamiętać wtedy o zjawisku tzw. makroenzymów. Dotyczy to również izolowanych wyników podwyższonej amylazy, CPK, LDH i GGTP (Tharakan J, Hossenbocus A, 1999).

W diagnostyce cholestazy przydatne są tzw. **enzymy „cholestatyczne”**. Zakwalifikowano tu między innymi: fosfatazę alkaliczną (FA), zwłaszcza jej izoenzym I i gamma-glutamylotranspeptydazę (GGTP). FA jest wskaźnikiem wewnątrz- i zewnątrzwątrobowego zastojów żółci. Wraz z umiarkowanym wzrostem bilirubiny przemawia za dłużej trwającym procesem cholestatycznym. Przy równoczesnym wysokim poziomie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) nasuwa podejrzenie choroby nowotworowej. GGTP ma niską swoistość, ponieważ może podwyższać się m.in. w chorobach trzustki, alkoholizmie, cukrzycy, nowotworach, zawale serca, chorobie zaporowej płuc. Jednak w połączeniu z wysoką fosfatazą za-

sadową wyklucza jej „kostne” pochodzenie w badanym przypadku. Ma to szczególne znaczenie w pediatrii, gdzie normy FA są znacząco wyższe niż dla pacjentów dorosłych. Podobną rolę w tych przypadkach odegrać może 5-nukleotyda, która zgromadzona jest głównie w komórkach kanalików żółciowych i błonach komórek sinusoidalnych. Szczególnie niski poziom FA występować może w chorobie Wilsona.

W ocenie wydolności wątroby nie można pominąć gospodarki białkowej. Już sama ocena białka całkowitego i elektroforezy jest niezwykle przydatna, a może mieć nawet implikacje etiologiczne. Na przykład hipergammaglobulinemia może wskazywać na autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a bardzo niski poziom frakcji alfa-1-globulin – na wrodzony niedobór alfa-1-antytropsyny. Szczególnie przydatne w ocenie wydolności wątroby są proteiny biorące udział w procesie krzepnięcia (wskaźnik protrombiny, aPTT, czynnik V). Ze względu na ich krótki okres połowicznego rozpadu są przydatnym czynnikiem prognostycznym w piorunującym zapaleniu wątroby, przewlekłej niewydolności wątroby, a także w transplantologii wątroby. Razem z badaniem poziomu albumin stanowią tzw. testy zdolności syntezy i są niezwykle obiektywne w ocenie niewydolności wątroby (D'Agata ID, Balisteri WF, 2000).

Badanie innego białka – ceruloplazminy – może ułatwić rozpoznanie choroby Wilsona, choć diagnostyka musi być uzupełniona innymi jeszcze testami (wydalanie miedzi i cynku w moczu, poziomy miedzi i cynku w surowicy, test z penicylaminą, zawartość miedzi w tkance wątrobowej, badanie genetyczne).

Alfa-fetoproteina – wzrost tego białka jest patognomiczny dla raka wątrobowo-komórkowego. Nie należy zapomnieć, że normy dla noworodków i niemowląt są znacznie wyższe niż dla dzieci starszych i dorosłych.

Cała diagnostyka chorób metabolicznych oparta jest o badania protein, jakimi są enzymy specyficznie katalizujące reakcje na szlakach przemian metabolicznych. Galaktozemia, fruktozemia i wiele innych chorób nie sposób rozpoznać bez badań enzymatycznych.

Ocena gospodarki żelaza (ferrytyna, transferyna, żelazo, TIBC) może pomóc w rozpoznaniu hemochromatozy pierwotnej lub ocenić zaburzenia tej gospodarki w przebiegu, np. przewlekłych zapaleń wątroby.

W badaniach biochemicznych uwzględnia się także gospodarkę lipidową, zaburzenia aminokwasów, poziom glukozy. Badaniem umożliwiającym rozpoznanie mukowiscydozy jest jontoforeza pilokarpinowa (ocena wydalania chlorków w pocie).

Choć w złożonym patomechanizmie encefalopatii wątrobowej krytykuje się obecnie rolę

amoniaku, to jego badanie nadal pozostaje jednym z głównych, po które sięga klinicysta, badając pacjenta z tym schorzeniem.

Morfologia krwi. Morfologia krwi jest bardzo przydatna w ocenie wydolności wątroby w przebiegu marskości. Wydaje się, że jest badaniem mało docenianym. Z praktyki wiadomo jednak, że wykonanie tego badania nierzadko z błahych motywów może naprowadzić nas na ślad poważnej choroby wątroby z jej niewydolnością. U noworodków i niemowląt z zespołem TORCH obserwować można anemizację, trombocytopenię, także w przebiegu ostrych WZW A, WZW B czy WZW C. W marskości wątroby spotykamy leukopenię, często anemię, małopłytkowość, te objawy hipersplenizmu wskazują na nadciśnienie wrotne.

Badanie moczu. To proste, nieinwazyjne badanie nadal pozostaje bardzo ważne we wstępnej diagnostyce choroby wątroby. Ciemne zabarwienie moczu, obecność bilirubiny oraz urobilinogenu jest niejednokrotnie wskazówką dla lekarza rodzinnego do pogłębienia diagnostyki w kierunku choroby wątroby. Ciemny mocz może występować w przebiegu hemoglobinurii, np. przy kryzisie hemolitycznej (Kacprzak-Bergman I, 1971). Mocz może też być bardzo cennym materiałem do badań znacznie bardziej skomplikowanych, wykonywanych w diagnostyce chorób metabolicznych, np. wzrost stężenia sukcyloacetonu może wskazywać na tyrozinemię.

Testy wydolności wątroby

Od dawna przedmiotem dużego zainteresowania cieszą się testy wydolności wątroby, określające tzw. rezerwę czynnościową. Testy te określa się też często jako testy zdolności transportu błonowego anionów organicznych i innych substancji endo- i egzogennych (Zaborowski P, 1998). Najstarszą próbą była stosowana od 1913 r. eliminacja bromosulfoftaleiny, zarzucona z powodu odczynów alergicznych i zastąpiona w latach siedemdziesiątych znacznie bezpieczniejszym testem eliminacji zieleni indocjaninowej (Paumgartner G, 1975).

Należą do nich między innymi: test z antypiryną, test oddechowy z C¹⁴-aminopiryną, test kofeinowy, lignokainowy, test eliminacji galaktozy, test z fenobarbitem, kwasem nikotynowym, test głodowy (Zaborowski P, 1998).

Należy zauważyć, że wymieniony wyżej pomiar poziomu bilirubiny oraz badanie kwasów żółciowych jest również niczym innym, jak testem eliminacji (kliresem) substancji endogennych.

Do dziś nie znaleziono związku chemicznego, który użyty jako substancja do pomiaru sprawności metabolicznej wątroby spełniałby kryteria idealnego środka. Stąd też w użyciu jest

wiele testów, które stosuje się w zależności od doświadczenia ośrodka prowadzącego pacjenta z chorobą wątroby.

Badania serologiczne

U noworodków i niemowląt najczęściej z zespołu TORCH rozpoznawane jest zakażenie CMV i toksoplazmoza. Cytomegalię wrodzoną rozpoznajemy do 21. dnia życia dziecka, stwierdzając w surowicy dodatnie przeciwciała anty-CMV-IgG > 300 j.m./ml, IgM (+ lub -) metodą ELISA. Pomocne będzie badanie anty-CMV-IgG i IgM u matki dziecka. Aktywną replikację wirusa można potwierdzić, identyfikując antygeny wirusa: pp65, pp72, pp28 w leukocytach krwi obwodowej lub nabłonkach moczu – metodą Elisa. Ostateczne potwierdzenie zakażenia uzyskujemy badaniem CMV-DNA metodą hybrydyzacji lub PCR w surowicy, ewentualnie w komórkach osadu moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym. Dodatni test to dowód pozakomórkowej wirerii.

Toksoplazmozę wrodzoną rozpoznaje się, uzyskując w surowicy dodatnie przeciwciała w klasach IgG i IgM (równoległe u dziecka i u matki) (ujemne IgM nie wyklucza świeżego zakażenia). Ponadto IgA przeciw *Toxoplasma* (mogą być wykrywane wcześniej niż IgM), są bardzo czułym wskaźnikiem toksoplazmozy wrodzonej, ich obecność świadczy o zarażeniu pierwotnym w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Przeciwciała klasy IgE pojawiają się w tym samym czasie, co IgM i IgA i utrzymują się do 4 miesięcy. Są charakterystyczne dla aktywnej toksoplazmozy. W rozpoznaniu toksoplazmozy wrodzonej oznacza się antibody-load (AL), tj. stosunek przeciwciał swoistych dla *Toxoplasma* do całkowitej puli IgG w surowicy dziecka. Wzrost AL w odstępie 2–4 tygodni świadczy o wrodzonej toksoplazmozie. Równe wartości AL u matki i dziecka przemawiają za odmatczynym pochodzeniem swoistych IgG. Diagnostyka toksoplazmozy powinna być w wątpliwych przypadkach uzupełniona o odczyn barwny Sabina-Feldmana, oznaczanie awidności, wykrywanie krążącego antygeny w płynach ustrojowych, DNA-PCR.

Inne czynniki etiologiczne (różyczka, HSV) potwierdzamy również badaniami serologicznymi, śledząc ich dynamikę oraz badaniami metodą PCR.

Nie można zapomnieć w tej grupie pacjentów o prawdopodobnym zakażeniem HCV i HBV (pomimo wykonanego szczepienia przeciwko WZW B zaraz po urodzeniu). Wskazane jest wtedy sprawdzenie statusu serologicznego matki pod kątem tych zakażeń.

U pacjentów starszych częściej niż u dzieci młodszych rozpoznajemy zakażenie HAV. Dodatnie przeciwciała anty-HAV-IgM są dowodem

na świeże zakażenie. Mogą się one utrzymywać około 4 miesiące, sporadycznie do 2 lat) (Remion J, 1999). Od 1991 r. zapadalność na WZW A w Polsce maleje. Badania przesiewowe anty-HAV-IgG wykonane w latach 1996–1997 wykazały, że w populacji do 15 r.ż. anty-HAV ma obecne 7% osób, a do 25 r.ż. 30% (Cianciara J, 1997 r.). Większość młodej populacji nie jest uodporniona na zakażenie HAV. Świadczy to o coraz lepszej, w porównaniu z latami wcześniejszymi, sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Liczba zachorowań w roku 1999 w porównaniu z rokiem 1998 zmalała o 50%. Dodatkowo IgG świadczą o nabyciu odporności praktycznie na całe życie, one też pojawiają się po szczepieniu.

Zakażenie HBV wykrywane jest zazwyczaj przypadkowo, nawet po kilku latach trwania choroby. W Polsce ostre zapalenia wątroby typu B występują obecnie rzadko, ze względu na stosowaną od 1996 r. obowiązkową profilaktykę noworodków i dzieci szkolnych. Rozpoznanie zakażenia HBV stawiamy na podstawie dodatnich „markerów” zakażenia HBV, tj. antygenów HBs, HBe, przeciwciał Hbc – klasy IgM, badanych metodą Elisa. W diagnostyce zakażenia HBV najczulszym wskaźnikiem replikacji wirusa i zakaźności jest wiremia HBV, oznaczana metodami biologii molekularnej, tj. HBV-DNA, metodą PCR lub hybrydyzacji. Badania te są wykorzystywane szczególnie w przypadkach monitorowania leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub potwierdzenia zakażenia w przypadkach wątpliwych. Antygenami o znaczeniu klinicznym są: antygen powierzchniowy HBs – krążący we krwi osób zakażonych nawet wtedy, gdy wirus nie namnaża się, czasami przez całe życie, i antygen HBe – wykrywany w surowicy krwi w czasie replikacji wirusa, antygen Hbc – wykrywany tylko w tkance wątrobowej.

Przeciwno tym antygenom wytwarzane są przeciwciała: anty-HBs, anty-HBe, anty-HBc.

Po szczepieniu przeciwko WZW B pojawiają się przeciwciała anty-HBs, ich miano zabezpieczające przed zakażeniem wynosi 10 j.m./l.

Przy ujemnych markerach HBV o przechorowaniu świadczą dodatnie przeciwciała anty-HBc.

Zakażeniu HBV może towarzyszyć infekcja HDV. Wirus ten potrzebuje do swej replikacji wirusa HBV. Wirus HDV nie powoduje izolowanego zapalenia, zakażenie jest możliwe przez nadkażenie lub współzakażenie z HBV. Prezentowane jest wtedy zaostrzenie objawów w przebiegu ostrego zapalenia wątroby typu B lub piorunujące zapalenie wątroby typu B (Kupershtein AP, Anan VA, 1998). Rozpoznanie ustala się na podstawie obecności dodatnich przeciwciał anty-HDV i HDV-RNA metodą PCR.

Zakażenie HCV opiera się na wykazaniu dodatnich przeciwciał anty-HCV (metodą Elisa),

które pojawiają się około 15–26 tygodni od momentu zakażenia. Dodatni wynik tego testu nie zawsze świadczy o zakażeniu ze względu na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych, np. w zakażeniu EBV. W zakażeniu HCV przeciwciała mogą być też nieobecne lub występować w bardzo niskim mianie. Do potwierdzenia rozpoznania zakażenia HCV konieczne jest wykonanie testu metodą biologii molekularnej HCV-RNA PCR. W przypadkach konieczności leczenia (Rebetron) niezbędne jest oznaczenie genotypu wirusa HCV i badanie ilościowe wirerii HCV. Ze względu na możliwość występowania wirerii na poziomie wahającym się poniżej czułości metody, a u małych dzieci zakażenie HCV bywa związane z niecałkowitą ekspresją HCV-RNA, oraz występowaniem zjawiska przerywanej obecności wirusowego RNA, istnieje konieczność powtarzania badania HCV-RNA.

W różnicowaniu zapaleń wątroby trzeba wziąć również pod uwagę zakażenie HEV, którego przebieg podobny jest do WZWA, a podstawę do rozpoznania stanowią dodatnie antygeny HEV w surowicy lub w kale, potwierdzeniem – HEV-RNA PCR. Zapalenie wątroby może być też wywołane wirusem HGV (często u dawców krwi, pacjentów hemodializowanych, narkomanów); czy również wirusem TTV (droga zakażenia: parenteralna, fekalno-oralna, wykrywany u dawców krwi, u hemofilików, narkomanów, nosicieli HBV, u osób zakażonych HIV).

W Niemczech zakażenie TTV występuje u 14% zdrowych dzieci.

W dalszej diagnostyce zapaleń wątroby należy wziąć pod uwagę zakażenia:

1. CMV w okresie postnatalnym: najczęściej występująca objawowa postać – zespół mononukleozopodobny i w stanach upośledzonej odporności (AIDS, immunosupresja).
2. Zakażenie EBV (mononukleozą zakaźną), które rozpoznamy na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. Pomocne w rozpoznaniu mononukleozy mogą okazać się: odczyn Paula–Bunnella–Davidsona, przeciwciała przeciw antygenowi wczesnemu (EA), VCA-IgM – świadczące o świeżym zakażeniu, VCA-IgG – świadczące o przechorowaniu. Obecność przeciwciał przeciw antygenowi jądroowemu (EBNA) wyklucza świeże zakażenie.
3. Zakażenie toksoplazmą jako postać nabyta lub reaktywacja zakażenia wrodzonego, także u starszych dzieci i dorosłych z zespołem AIDS.

Badania obrazowe

Od momentu wprowadzenia techniki ultrasonograficznej badania jamy brzusznej są jednym

z najlepszych badań przesiewowych w wielu jednostkach chorobowych. USG pozwala wykryć kamice pęcherzyka żółciowego, torbiele dróg żółciowych i mięszu wątroby, w tym torbiele pasożytnicze, większe zmiany naciekowe, ułatwia rozpoznanie atrezji dróg żółciowych przy braku obecności w USG pęcherzyka żółciowego. Poza tym USG sugeruje nam wielkość narządu, jego echostrukturę, umożliwia również badania dynamiczne, jak objętość pęcherzyka żółciowego, ocenę jego kurczliwości czy badania przepływów naczyniowych nieocenionych w diagnostyce nadciśnienia wrotnego.

W badaniach obrazowych wykorzystuje się wiele technik radiologicznych. Przydatne są one przede wszystkim w chirurgii wątroby, transplantologii, chorobach przebiegających z cholestazą (cholangiografia, wsteczna cholangio-pankreatografia, arteriografia, splenoportografia).

Scyntygrafia wątroby (dynamiczna i statyczna), tomografia komputerowa i magnetyczny rezonans jądrowy przydatne są przede wszystkim w diagnostyce guzów pierwotnych i przerzutowych wątroby oraz torbieli. Określenie wolumetrii wątroby ma niezwykle ważne znaczenie przy transplantacji wątroby u dzieci od dawców żywych.

Badania histopatologiczne

Nieocenionym badaniem niezbędnym w diagnostyce prawie wszystkich chorób wątroby pozostaje biopsja tego narządu. Wyróżniamy kilka rodzajów biopsji wątroby:

1. ślepa biopsja wątroby,
2. celowana biopsja wątroby,
3. biopsja w laparoskopii,
4. chirurgiczna biopsja wątroby,
5. transjugularna biopsja wątroby,
6. badania histopatologiczne eks- i implantów wątroby.

W przypadku zapalenia wątroby badanie histopatologiczne umożliwia ocenę aktywności zmian zapalnych (grading) oraz włóknienia (staging) i jest badaniem rozstrzygającym w podejrzeniu marskości wątroby. Histologicznie można wykazać złogi glikogenu, żelaza, miedzi i innych substancji i niejednokrotnie potwierdza lub umożliwia postawienie prawidłowej diagnozy.

Wnioski

1. Dysponujemy bardzo szerokim wachlarzem badań wątroby. Rola lekarza polega na ich właściwym doborze i interpretacji. Podstawowe badania dodatkowe wykonywane przez lekarza pierwszego kontaktu ułatwiają postawienie właściwej diagnozy i ewentualne skierowanie

- rowanie pacjenta do właściwego ośrodka specjalistycznego.
- Zaniedbanie pełnej diagnostyki schorzenia może być groźne dla dziecka. Szybkie postawienie prawidłowej diagnozy stwarza pacjentom szansę na wyzdrowienie lub przedłużenie życia.
 - Diagnostyka i opieka nad chorymi z przewlekłą chorobą wątroby to postępowanie wielodyscyplinarne, wymaga wzorowej współpracy lekarzy wielu dziedzin (choroby zakaźne, gastroenterologia, okulistyka, chirurgia, radiologia, intensywna terapia, endokrynologia, neurologia).

Piśmiennictwo

- D'Agata ID, Balisteri WF. Ocena choroby wątroby u dziecka. *Pediatrics po Dyplomie* 2000; 4/5: 27–45.
- Czerwionka-Szaflarska M, Tyczyńska-Hoffman B. Częstość zakażeń HCV u dzieci w świetle własnych obserwacji. *Hepatol Pol* 1996; 3(2): 83–87.
- Vogt M. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 16: 866–870.
- Magdzik W. Epidemiologia wirusowych zapaleń wątroby typu B i C w Polsce z uwzględnieniem dzieci. *Hepatol Pol* 1997; 4 (Supl. 1): 5.
- Jankowska I, Malenta G, Ryżko J i wsp. Analiza kliniczno-morfologiczna dzieci zmarłych z powodu zatrucia mu-chomorem sromotnikowym. *Wiad Lek* 1992; XLV: 21–22.
- Prokopowicz D. *Rosliny trujące, zwierzęta jadowite*. Białystok: Wydawnictwo „Ekonomia i Środowisko” 2002: 96–97.
- Gourley GR. Karmienie piersią, dieta i hiperbilirubinemia noworodkowa. *Pediatrics po Dyplomie* 2000; 4 (4).
- Alagille D, Odievere M, Gautier M i wsp. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63–71.
- Kowalik-Mikołajewska B, Talarek E. Odrębności przebiegu zakażenia wirusem B zapalenia wątroby u dzieci. *Terapia* 2000; 90: 11–13.
- Zaborowski P. Badania biochemiczne i testy czynnościowe wątroby. *Hepatol Pol* 1998; 5 (Supl. 3): 3–9.
- Remion J. Wirusowe zapalenie wątroby typu A u dzieci – aspekty kliniczne i immunologiczne. Rozprawa doktorska. AM Wrocław; 1999.
- Friedland TR, Zuckerman M, Kala UK i wsp. Fulminant hepatitis in children: report of 12 cases. *Ann Trop Paediatr* 1991; 11: 207–211.
- Kane M. Epidemiology of hepatitis B infection in North America. *Vaccine* 1995(a); Suppl.: 16.
- Pawelski S, Maj S. *Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych*. Warszawa: PZWL; 1993.
- Tharakan J, Hossenbocus A, Michael AJP. Wielkocząsteczkowa aminotransferaza asparaginianowa. *Eur Jour Gastroenterol Hepatol* (wyd. pol.) 1999; 2 (10): 13–14.
- Kacprzak-Bergman I, Kwiatkowska J. Przypadek anemii hemolitycznej wrodzonej niesferocytowej z niedoborem dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej. *Wiad Lek* 1971; 24: 1943–1945.
- Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr* 1975; 105 (Suppl. 17): 1.
- Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J. *Próba oceny sytuacji epidemiologicznej zakażeń HAV w Polsce – wyniki badań przesiewowych anty-HAV klasy IgG*. [w:] *Hepatitis A*. Juszczyk J (red.). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 1997: 29.
- Kupershtein AP, Anan VA. Hepatotropic delta-virus infection in children. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1998; Jul-Aug, (4): 29–33.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci AM
ul. O. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Posocznica – patomechanizm, etiologia i leczenie

Sepsis – pathogenesis, etiology and treatment

IRMA KACPRZAK-BERGMAN

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Dzieci Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Irma Kacprzak-Bergman

Streszczenie W artykule omówiono definicje pojęć związanych z posocznicą, uaktualnienie ich i rozszerzenie. Przedstawiono mechanizmy prowadzące do posocznicy, cechy bakterii pozwalające na szerzenie się zakażenia oraz predyspozycje osobnicze człowieka. Podano możliwości nowoczesnego leczenia.

Słowa kluczowe: posocznica, patogenez, leczenie.

Summary In this article sepsis and other definitions connected with this disease, were described. Pathomechanisms leading to sepsis were presented, as well as bacterial characteristics conditioned infection's developing. Human's predispositions to serious course of infections were taken into account also. Recent treatment of sepsis was showed.

Key words: sepsis, pathogenesis, treatment.

Posocznica jest jednostką chorobową o różnorodnej etiologii, a jej objawy znane były odkąd człowiek zetknął się z czynnikami patogennymi. Odpowiedzialne za nią są zarówno bakterie, wirusy, grzyby, jak i inne patogeny. Pomimo postępów antybiotykoterapii i dostarczania przez przemysł farmaceutyczny nowych preparatów okazuje się, że decydującą rolę odgrywają nadal właściwości patogenów, cechy osobnicze i czas, działający na niekorzyść pacjenta. Pojęcie posocznicy należy uściślić i odróżnić od innych pojęć. Pojęcie to, jak i inne, zostały zdefiniowane w 1992 r. przez grupę badaczy amerykańskich i pozostają do dzisiaj aktualne (American College of Chest Physicians Society of Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992), co podaję dalej. Uszczegółowienie natomiast zostało dokonane przez grupę anestezjologów polskich (dostępne w Internecie www.sepsa.pl).

Zakażenie jest to obecność lub wniknięcie drobnoustrojów do sterylnych tkanek z następującą reakcją zapalną.

Bakteriemia jest to obecność we krwi drobnoustrojów zdolnych do rozmnażania się.

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna (ORZ) – w terminologii anglosaskiej SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) spowodowana może

być przez wiele czynników niekoniecznie infekcyjnych (uraz, oparzenie, utrata krwi).

Posocznica (sepsis) jest to zakażenie wraz z ORZ.

Rozpoznanie posocznicy i ORZ charakteryzuje dwa lub więcej objawów:

1. ciepłota ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$,
2. leukocytoza $> 12\ 000\ \text{mm}^3$ albo $< 4000\ \text{mm}^3$ lub liczba granulocytów pałeczkowatych $> 10\%$,
3. objawy ze strony układu krążenia i układu oddechowego: u pacjentów > 15 lat akcja serca $> 90/\text{min}$, akcja oddechowa $> 20/\text{min}$.

U noworodków i małych dzieci przyjmuje się nieco inne powyższe parametry (Gershon AA, Hotez PJ, 2004):

1. leukocytoza $> 20\ 000/\text{mm}^3$ lub $< 5000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $< 100\ 000\ \text{tys.}/\text{mm}^3$,
2. akcja serca od wieku: < 1 mies. życia $> 190/\text{min}$, w wieku 1–12 mies. – $160/\text{min}$, 1–2 lat – $140/\text{min}$, 3–5 lat – $1–30/\text{min}$, 6–12 lat – $1–20/\text{min}$, 13–15 lat – $100/\text{min}$ kolejno. Akcja oddechowa kolejno: $60/\text{min}$, $45/\text{min}$, $40/\text{min}$, $35/\text{min}$, $30/\text{min}$, $25/\text{min}$.

Zespół szoku septycznego – posocznica z utrzymującą się hipotonią, zaburzeniami ukrwienia, oligurią lub kwasicią metaboliczną pomimo podaży wystarczającej ilości płynów.

Niewydolność wielonarządowa – występowanie ciężkich zaburzeń funkcjonowania wielu narządów uniemożliwiających utrzymanie homeostazy organizmu bez intensywnego leczenia:

1. niewydolność oddechowa $PO_2 < 75$ mm Hg,
2. krążeniowa – koagulopatie – trombocytopenia lub obniżenie liczby płytek $< 25\%$ wartości wyjściowych, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu tromboplastyny,
3. nerkowa – oliguria < 30 ml/godz.,
4. OUN – ostre zaburzenia świadomości.

Kryteria rozpoznawania posocznicy zostały **uaktualnione i uszczegółowione** przez Polskie Towarzystwo Sepsy (anestezjologów) (dostępne w Internecie www.sepsa.pl).

Obecność zakażenia – identyfikacja patogennych organizmów w normalnie sterylnym płynie ustrojowym.

Podejrzanie zakażenia (1 lub więcej z poniższych kryteriów):

1. obecność leukocytów w normalnie sterylnym płynie ustrojowym,
2. perforacja narządu wewnętrznego,
3. zapalenie płuc w obrazie RTG w połączeniu z ropną płwociną (wydzieliną),
4. zespół objawów związany z dużym ryzykiem zakażenia (np. wstępujące zapalenie dróg żółciowych).

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna (3 z 4 kryteriów):

1. temperatura ciała $\geq 38^\circ\text{C}$ lub $\leq 36^\circ\text{C}$ (przy pomiarze pod pachą lub w ustach dodać $0,5^\circ\text{C}$),
2. częstość tętna $\geq 90/\text{min}$ (oprócz schorzeń serca powodujących tachykardię lub bradykardię oraz przy leczeniu zapobiegającym tachykardii),
3. częstość oddechu $\geq 20/\text{min}$ lub $paCO_2 \leq 32$ mm Hg albo zastosowanie respiratora z powodu ostrej niewydolności oddechowej (ale nie w następstwie choroby nerwowo-mięśniowej lub działania leków),
4. leukocyty $\geq 12\ 000$ mm^3 lub ≤ 4000 mm^3 lub $\geq 10\%$ niedojrzałych neutrofilów w obrazie.

Obecność dysfunkcji narządowej spowodowanej przez sepsę (przynajmniej jeden narząd).

Uwaga: Niewydolność narządowa wymagana dla spełnienia kryteriów definicji musi być wywołana przez sam proces septyczny, a nie przez chorobę podstawową czy działanie innych czynników.

1. krążenie:
 - ciśnienie tętnicze skurczowe ≤ 90 mm Hg lub średnie ≤ 70 mm Hg przez co najmniej 1 godz. pomimo:
 - właściwego podawania płynów (oznacza to podawanie bolusa płynów krystaloidowych ≥ 500 ml lub koloidowych ≥ 200 ml w ciągu 30 min),
 - odpowiedniego stanu nawodnienia

(OCŻ ≥ 8 mm Hg lub PCWP ≥ 12 mm Hg lub

- potrzeba podawania leków kurczących naczynia krwionośne przez co najmniej 1 godz. dla podtrzymania ciśnienia tętniczego skurczowego ≥ 90 mm Hg lub średniego ≥ 70 mm Hg;
2. oddychanie:
 - objawy ostrej niewydolności oddechowej określone przez $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ i (gdy mierzone) PCWP ≤ 18 mm Hg lub
 - przy zapaleniu płuc lub innych schorzeniach układu oddechowego $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ i (gdy mierzone) PCWP ≤ 18 mm Hg;
 3. układ nerkowy:
 - diureza $\leq 0,5$ ml/kg m.c./godz. przez 2 godz., mimo właściwego przetaczania płynów (według poprzedniej definicji) lub
 - kreatynina w surowicy $\geq 2 \times$ górny limit normy laboratoryjnej. Przy wcześniejszej niewydolności nerek (poziom kreatyniny $\geq 2 \times$ norma) musi być obecne inne kryterium;
 4. układ hematologiczny:
 - liczba płytek krwi $\leq 100\ 000$ mm^3 lub
 - spadek liczby płytek o 50% w porównaniu z najwyższą wartością stwierdzoną w poprzednich 3 dniach;
 5. metabolizm – kwasica tkankowa określona przez:
 - poziom mleczanów $> 1,5 \times$ górny limit normy laboratoryjnej lub
 - $pH \leq 7,30$ lub $BE \leq -5,0$ mEq/l.

Wstrząs septyczny:

1. spełnione kryteria rozpoznania ciężkiej sepsy,
2. niemożność utrzymania prawidłowych ciśnień tętniczych krwi mimo normowolemii, konieczność stosowania wazopresorów,
3. objawy kliniczne i biochemiczne upośledzonej perfuzji tkankowej, jak m.in. oliguria–anuria, kwasica mleczanowa, **nagle zaburzenia świadomości**.

Reakcja organizmu na zakażenie uzależniona jest w dużej mierze od cech patogenów. Są to: zdolność do wytwarzania toksyn, szczególnie endotoksyn (Gram(-) glycoalyxu, posiadanie otoczki, wytwarzanie kwasu teicholowego (pneumokoki).

Wszystkie grupy patogenów mogą spowodować posocznicę z uruchomieniem kaskady cytokin i dalszymi następstwami – bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty, drożdżaki (Bone RC, 1991; Waage A, Brandtzaeg P, 1991; Saez-Leorens X, McCracken GH Jr, 1993; Glauser MP, Heumann D, 1994).

Patogeneza posocznicy (Tracey KJ, Lowry SF, 1988; Sullivan JS, Kirpatrick L, 1992; Jacobs RF, Tabor DR, 1990; Saez-Leorens X, McCracken GH Jr, 1993; Abraham E, Wunderink R, 1995; Fisher

CJ Jr, Agosti JM, 1996; White B, Livingstone W, 2000; Edwards MS, Baker CJ, 2004).

W patogenezie posocznicy znaczącą rolę odgrywają endotoksyny, które pojawiają się we krwi po rozpadzie bakterii już po 30 min. **Endotoksyna** (głównie bakterie Gram(-) i niektóre Gram(+)) warunkuje cytotoxycyzość, aktywację układu komplementu, układu kallikreinina-kinina, działa na śródbłonek naczyń, generując aktywność prokoagulantów, wytwarza się fibryna. Toksemię indukuje lipid A. LPS (lipopolisacharyd) indukuje reakcje immunologiczne i cechuje się zmiennością łańcuchów (krótkie, długie, gładkie, szorstkie). Przez reakcję z makrofagami i innymi komórkami endotoksyna indukuje wytwarzanie **cytokin**, takich jak tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), który pojawia się już po 60 min, interleukiny 1 i 6 (po 120–180 min) i innych interleukin.

Produkcja cytokin może być jednocześnie indukowana przez kwas teicholowy i kompleksy immunologiczne. Cytokiny wytwarzane są przez makrofagi, monocyty, naturalne killery (NK), astrocyty, komórki glejowe mózgu, komórki naskórka, fibroblasty maziówki i komórki śródbłonka naczyń.

TNF-alfa odpowiedzialny jest w posocznicy za gorączkę, dreszcze, ból głowy, spadek ciśnienia, uszkodzenia narządów, kwasicę mleczanową, szok septyczny. Receptory dla niego znajdują się na komórkach wątroby, nerek, płuc, skóry, tkanki tłuszczowej.

Interleukina 1 i interleukina 6 odpowiedzialne są za gorączkę, ostrą fazę odpowiedzi białkowej.

Kompleks LPS, TNF-alfa i interleukina 1 są czynnikami działającymi synergistycznie, odpowiedzialnymi za zapalenie, reakcje immunologiczne, zaburzenia hemodynamiczne, biochemiczne i zaburzenia krzepnięcia.

Czynnik przyczepności (glycocalyx) jest egzopolisacharydem wytwarzanym przez *S. aureus*, streptokoki z grupy B, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides species* – warunkuje przyczepność bakterii do powierzchni, tworzenie mikrokolonii, przyczepność do kości i plastików, ochronę bakterii przed opsonizacją, fagocytozą i wieloma antybiotykami. Wskutek tego dochodzi do chroniczacji procesu, rozwoju infekcji przez cewniki i połączenia protezowe (Lambe DW, Nelson CL, 1988).

Piśmiennictwo

1. Bone RC. Patogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457–469.
2. Waage A, Brandtzaeg P, Espevik T i wsp. Current understanding of the pathogenesis of Gram-negative shock. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5: 781–791.
3. Saez-Leorens X, McCracken GH Jr. Sepsis syndrome septic shock in pediatrics. Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497–507.
4. Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD i wsp. Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: An Update. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 205–216.

Nieposiadanie kapsułki (*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* z grupy B) wymaga od pacjenta zdolności opsonizacji i neutrofilii zdolnych do trawienia enzymatycznego.

Produkcja kwasu teicholowego (pneumokoki) – indukowanie wydzielania cytokin.

Biorąc pod uwagę cechy bakterii, należy zwrócić szczególną uwagę na **grupy ryzyka**, do których należą:

1. wcześniaki,
2. dzieci karmione sztucznie,
3. dzieci z niedoborami immunologicznymi wrodzonymi,
4. dzieci i dorośli z nabytymi niedoborami immunologicznymi,
5. pacjenci często hospitalizowani i leczeni antybiotykami,
6. pacjenci z predyspozycjami do zachorowania na zakażenia meningokokowe uwarunkowanymi genetycznie.

Leczenie (Fisher GW, Weisman LF, 1990; Kaplan SL, 1990; Medical Express Reports 1990; White B, Livingstone W, 2000; Bernard GR, Vincent JL, 2001; DePalo V, Keesler C, 2001):

1. przyczynowe – antybiotykoterapia,
2. zwiększenie opsonizacji – immunoglobuliny podawane dożylnie (noworodki),
3. podanie masy neutrofilów (noworodki, pacjenci neutropeniczni),
4. neutralizacja endotoksyn – przeciwciała monoklonalne:
 - anty-lipid A – obniża stężenie TNF, zapobiega przyczepności neutrofilii do endotelium,
 - anty-core (anty-J5LOS) – zapobiega przyczepności neutrofilii do endotelium,
 - anty-Re/LPS – hamuje wydzielania TNF,
5. neutralizacja cytotoxyn (przeciwciała),
6. zmniejszenie wydzielania cytokin – deksametazon – dyskusyjne,
7. białko C – u dorosłych leczenie przeciwkrzepowe.

Pomimo intensywnego leczenia śmiertelność z powodu posocznicy jest nadal znaczna w każdym wieku i np. u noworodków w USA wynosi przeciętnie 35%. Zasadnicze znaczenie posiada zatem zapobieganie zakażeniom.

5. American College of Chest Physicians Society of Care Medicine Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–875.
6. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. *Krugman's Infections Diseases of Children, USA*, Mosby, 2004, Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn 545–561.
7. www.sepsa.pl.
8. Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A. Cachectin: A hormone that triggers acute shock and chronic cachexia. *J Inf Dis* 1988; 157: 413–420.
9. Sullivan JS, Kirpatrick L, Constarino AT i wsp. Correlation of plasma cytokine elevations risk mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 510–515.
10. Jacobs RF, Tabor DR. The immunology of sepsis and meningitis – cytokine biology. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990; 73: 7–15.
11. Abraham E, Wunderink R, Silverman H i wsp. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human necrosis factor alfa in pathenits with sepsis syndrome. *JAMA* 1995; 273: 934–941.
12. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM i wsp. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fe fusion protein (The soluble TNF Receptor Sepsis Study Group). *N Engl J Med* 1996; 334: 1697–1702.
13. Lambe DW, Nelson CL. The Bacterial Glycocalyx in Motion: Its significance in clinical infection. *Current Medical Topics* 1988: 1–13.
14. Fisher GW, Weisman LF. Therapeutic intervention of clinical sepsis with intravenous immunoglobulin, white blood cells and antibodies management of bacterial meningitis septicaemia in children. *Scand J Infect Dis* 1990; 73: 17–21.
15. Kaplan SL. Corticosteroids and bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1990; 73: 43–54.
16. Medical Express Reports. Cambridge Medical Publications, June 1990; 2: 1–8.
17. White B, Livingstone W, Murphy C i wsp. An open-label study of the sole of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans associated meningococemia. *Blood* 2000; 96: 3719–3724.
18. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF i wsp. Efficacy and safety of recombinat activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
19. De Palo V, Keesler C, Opal SM. Success or fallilure in phase III sepsis trials: comparison between the drotrecogin alfa (activated) and antitrombin III clinical trials. *Adv in Sepsis* 2001; 1: 114–124.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci AM
ul. O. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Diagnostyka różnicowa wysypek w chorobach zakaźnych

Differential diagnosis of exanthemas in the course of infectious diseases

IRMA KACPRZAK-BERGMAN

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Dzieci Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Irma Kacprzak-Bergman

Streszczenie W artykule omówiono diagnostykę różnicową chorób wysypkowych zakaźnych i różnicowanie z chorobami niezakaźnymi. Choroby wirusowe: odra, różyczka, rumień zakaźny, rumień nagły, zakażenia wirusami Coxsackie, ECHO, adenowirusami, *varicella-zoster*, *herpes simplex*, mononukleozą zakaźną, HBV. Choroby bakteryjne: płonica, róża, mykoplazmoza, liszajec zakaźny, zakażenia meningokokowe i pneumokokowe. Zespoły: Gianotti-Crosti i Kawasaki.

Słowa kluczowe: choroby zakaźne, wysypki, różnicowanie.

Summary In the article differential diagnosis of infectious diseases manifested with exanthemas was performed. Viral diseases: measles, rubella, infectious erythema, herpes virus 6, Coxsackie, ECHO, adenoviruses, *varicella-zoster*, *herpes simplex*, infectious mononucleosis. Bacterial diseases: scarlet fever, erysipelas, mycoplasmas, erythema infectiosum, meningococcal and pneumococcal infections. Syndromes: Gianotti-Crosti and Kawasaki.

Key words: infectious diseases, exanthemas, differential diagnosis.

Choroby zakaźne często manifestują się różnymi wysypkami, które są przede wszystkim pochodzenia naczyniowego, rzadko spowodowane są trombocytopenią lub obniżeniem poziomu osoczowych czynników krzepnięcia.

Niniejszy artykuł nie ma na celu zastąpienia opisów podręcznikowych, lecz zwrócenie uwagi na szczegóły przydatne w codziennej praktyce lekarza pierwszego kontaktu.

Oceniając wysypkę, bierzemy pod uwagę sposób pojawiania się, umiejscowienie i rozmieszczenie, nasilenie lub brak jej w pewnych okolicach skóry, rodzaj i ewolucję wykwitów, ich znikanie (kolejność) i następstwa (przebarwienia, blizny). Ważna jest także wielkość wykwitów, zabarwienie i tendencja do zlewania się.

W chorobach zakaźnych wykwity są najczęściej plamkowe i grudkowe, mogą być mieszane, rzadziej są pęcherzykowe lub polimorficzne.

Ze względu na podobieństwo, a nawet identyczność wykwitów skórnych w różnych chorobach konieczne jest w wielu przypadkach branie pod uwagę sytuacji epidemiologicznej, wywiadu, okresów prodromalnych i podstawowych badań dodatkowych, takich jak OB i morfologia krwi.

Można posłużyć się szybkimi testami, choć nie są one pewne, a tylko sugerują daną chorobę. Pozostałe testy wykrywające antygeny lub przeciwciała są kosztowne, wymagają często czasu (dynamika miana), natomiast lekarz pierwszego kontaktu zmuszony jest do postawienia szybkiej diagnozy. Decyduje tutaj doświadczenie lekarza, jego wiedza i zdolność do przeprowadzenia szybkiej diagnostyki różnicowej.

Podstawowymi chorobami wysypkowymi, do wykwitów których porównuje się wysypki w innych chorobach, są płonica, różyczka i odra.

Najdrobniejsza z wysypek występuje w **płonicy**. Są to wykwity wielkości główki szpilki, pojawiające się nagle na całym ciele z ominięciem trójkąta Fiłatowa, nasilone w miejscach nagrzanych i uciśniętych, czasami krwotoczne. Wysypki nie poprzedzają objawy prodromalne, ponieważ jest ona, podobnie jak ból głowy, wymioty i wysoka temperatura ciała, związane z toksemią. W rozpoznaniu pomaga stwierdzenie białego nalotu na języku, a w następnych dniach jego oczyszczanie się, zapalenie gardła różnie nasilone, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych (głównie w kącie żuchwy). W morfologii krwi – leuko-

cytoza wielojądrzasta z obecnością eozynofiliów (kilka % przy normie do 3%). Potwierdzeniem płonicy jest także złuszczenie naskórka po kilku, kilkunastu dniach, głównie na dłoniach i stopach.

Podobny rodzaj wykwitów może pojawić się w **gorączce trzydniowej**, są one jednak nie tak nasilone, a objawy ogólne (gorączka) poprzedzają wystąpienie wysypki. W różnicowaniu bierzemy pod uwagę także wiek dziecka (dzieci małe), płonica zaś charakterystyczna jest dla dzieci starszych. W morfologii krwi leukopenia z limfocytozą.

Identyczna wysypka jak w płonicy może być wyrazem alergii (łącznie z gorączką, wysoką leukocytozą i obecnością eozynofili), np. po biseptolu. Rozpoznanie może potwierdzić poprawa po środkach przeciwalergicznym.

Drugą co do wielkości wykwitów jest **różyczka**. Wysypka pojawia się po nieznacznym okresie nieżytowym jednocześnie na twarzy i tułowiu, w mniejszym stopniu na kończynach. Wykwity są bladorożowe, nie mają tendencji do zlewania się. Nie pozostawiają przebarwień. Potwierdzeniem różyczki może być obecność powiększonych węzłów chłonnych na wyrostkach sutkowatych oraz obecność plazmocytozy w morfologii krwi przy niewielkiej limfocytozie (plazmocyty mogą pojawić się dopiero w drugim tygodniu choroby, a pojęcie plazmocytozy jest względne – wiek dziecka). Częściej niż np. w odrze stwierdza się powiększenie wątroby i/lub śledziony.

W **odrze** mamy wysypkę czerwoną, gruboplamkową, z tendencją do zlewania się wykwitów, która pojawia się po okresie nieżytowym zstępująco (za uszami, twarz, tyłów, kończyny), pozostawia przebarwienia i ustępuje w tej samej kolejności. Wykwity mogą być krwotoczne. Morfologia krwi nie jest charakterystyczna, poza względną limfocytozą. Słabo wyrażona wysypka odrowa, może być mylona z różyczką.

Rumień zakaźny cechuje się wysypką gruboplamkową, czerwoną, sinoczerwoną, zlewającą się, tworzącą girlandy, zmieniającą swoje kształty, na twarzy przybierającą kształt motyla, nasiloną na częściach wyprostnych kończyn. Towarzyszy tym objawom gorączka, mogą pojawić się obrzęki stawów i powiększenie węzłów chłonnych. Morfologia krwi – leukocytoza różna, z przewagą limfocytów. Identycznie objawy mogą być wyrazem ciężkiej alergii. Podobnie może manifestować się także rumień obrączkowy w chorobie reumatycznej. Wówczas mamy podwyższoną leukocytozę wielojądrzastą, OB i ASO. Ze względu na wysypkę na twarzy należy rozważyć jeszcze inną etiologię autoimmunologiczną (toczeń trzewny).

Z **mononukleozą zakaźną** wiążą się dwa rodzaje wysypek. W przebiegu „czystej” mononukleozy – wysypka średnioplamkowa, zbliżona do różyczki lub poronnej odry oraz gruboplamkowa,

plamkowo-grudkowa, zwykle czerwona i zlewająca się po ampicylinie (amoksycylinie), często na całym ciele. Objawy dodatkowe charakterystyczne dla mononukleozy, podwyższona leukocytoza z limfocytozą i obecnością komórek atypowych nie powinny nastręczać trudności rozpoznawczych.

Podobne wysypki i zespół mononukleozowy możemy obserwować także w cytomegalii, adenowirozach, wirusach Cocksackie, ECHO, leptospirozach, listeriozie, mykoplazmozio, chlamydozie. O rozpoznaniu decydują inne objawy.

W **mykoplazmozio** charakterystyczne jest przebiecie zapalenia płuc lub zapalenie aktualnie stwierdzone, wysoki OB i leukocytoza wielojądrzasta z przesunięciem w lewo, a w ciężkich przypadkach leukopenia z trombocytopenią.

W **adenowirozach** decydują inne objawy, wysoka leukocytoza pomimo etiologii wirusowej, może być podwyższony OB.

W **ospie wietrznej** wykwity są charakterystyczne – od plamki, grudki, pęcherzyka, krosty, strupka, odbarwienia, po polimorfizm, z charakterystycznym występowaniem na skórze owłosionej głowy. Problem pojawia się przy postaci poronnej, kiedy mamy do czynienia z pojedynczymi pęcherzykami. Wysypka może być wtedy mylona z grudzikiem (*strophulus*). Pęcherzyk w grudziku jest twardy, bez zaczerwienionej obwódki. Spotyka się go u dzieci alergicznych. Ospa wietrzna może być także mylona z uogólnioną postacią półpaśca i opryszczką zwykłą.

Półpasiec typowy zajmuje zwykle segmenty po jednej stronie ciała, ale może być także symetryczny, obustronny. Umiejscowiony poza klatkę piersiową, np. w obrębie pośladka czy też uda z jednocześnie dużymi pęcherzami, może nastręczać trudności rozpoznawcze. Należy wówczas brać pod uwagę unerwienie skóry przez poszczególne nerwy obwodowe. Półpasiec na twarzy może być mylony z różą pęcherzową o takim samym umiejscowieniu. W różnicowaniu pomocne jest wykonanie morfologii krwi i OB (podwyższona leukocytoza wielojądrzasta w róży i OB). Uogólnione wykwity pęcherzykowe opisywane są także przy zakażeniu Cocksackie A9 i ECHO 11.

Enterowirusy, szczególnie Cocksackie i ECHO i enterowirus 71, mogą manifestować się poza tym różnorodnymi objawami, w tym drobno- lub średnioplamkowymi wysypkami, czasami grudkowatymi i krwotocznymi. Wykwity krwotoczne obserwowane są szczególnie przy zakażeniu ECHO 9 i Cocksackie A9 i mogą być mylone z zakażeniem meningokokowym. Wykwity pęcherzykowe przy zakażeniu Cocksackie A16, Cocksackie B i echowirus 71 umiejscowione są na błonie śluzowej jamy ustnej i warg oraz na dłoniach i stopach (choroba dłoni i stóp), co może nasuwać podejrzenie *stomatitis ulcerosa* o etiologii *Herpes*

simplex. Przy enterowirusach pęcherzyki mogą być umiejscowione także na genitaliach (jak przy *Herpes simplex*) i pośladkach. O rozpoznaniu decydują inne objawy kliniczne.

Zespół Gianotti-Crosti – etiologia różnorodna – najczęściej HBV, ale także adenowirusy, EBV i inne. Wysypka gruboplamkowa i grudkowa, czasami sącząca, umiejscowiona na pośladkach, częściach wyprostnych kończyn, mniej na tułwii i na twarzy, czasami swędząca. Chorują dzieci do 10 roku życia. Wysypka utrzymuje się długo, nawet do kilkudziesięciu tygodni, obserwuje się brak poprawy po środkach przeciwalergicznym. W morfologii krwi mogą być eozynofile.

Zespół Kawasaki jest to schorzenie o nieustalonej dotychczas etiologii, w którym oprócz drobnoplamkowej wysypki podobnej do płonicznej lub plamkowo-grudkowej wysypki na tułwii i kończynach podobnej do różyczki i odry, występują inne objawy, jak zapalenie spojówek gałkowych, wysoka gorączka (przynajmniej 4 dni), zapalenie jamy ustnej nawet z owrzodzeniami, malinowy język, powiększenie węzłów chłonnych, poza tym objawy ze strony serca, neurologiczne, ze strony układu pokarmowego, zapalenie wątroby, bóle stawowe lub zapalenie stawów, zapalenie płuc w RTG. W morfologii krwi wysoka leukocytoza z granulocytozą i przesunięciem w lewo, trombocytopenia lub podwyższona liczba płytek nawet do $1\ 200\ 000/\text{mm}^3$, wysoki OB.

Trudności diagnostyczne może powodować **liszajec zakaźny**, zlokalizowany zwykle w okoli-

cy twarzy. Wykwity pęcherzykowe mogą być mylone z opryszczką (*Herpes simplex*) i zupełnie niewłaściwie leczone. Pomocne jest wykonanie morfologii krwi. Przy liszajcu leukocytoza będzie podwyższona.

W **zakażeniu meningokokowym** mogą występować trzy rodzaje wykwitów. W okresie wczesnym zwiewne wysypki plamkowe jako wyraz toksemii, zmiany zatorowo-zakrzepowe drobnych naczyń koloru sinoczerwonego, dające obraz drobnych zmian wielkości od kropki, kleksa do dużych ognisk martwiczych, plamica krwotoczna przy DIC. Podobne drobne zmiany występują także w zakażeniu pneumokokowym, lecz rzadko. Dość charakterystyczne jest uaktywnienie się opryszczki w okolicach warg.

Róża wędrująca może być mylona z wędrującą zmianą pierwotną w boreliozie, w której jednak następuje zblednięcie części centralnej. Podobnie także może manifestować się rumień guzowaty na kończynach. Może to doprowadzać do znacznych trudności diagnostycznych, przy zwykle podwyższonym OB i leukocytozie w obu przypadkach. Decydujący może być brak efektu terapeutycznego po penicylinie przy rumieniu guzowatym, którego etiologia bywa różnorodna.

Wysypki po antybiotykach i sulfonamidach sugerują niekiedy etiologię zakaźną, o czym wspomniano powyżej.

Ustalenie choroby zakaźnej wymaga czasami codziennych oględzin i ponawianych badań dodatkowych, co jest możliwe także w poradniach zatrudniających lekarzy pierwszego kontaktu.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci AM
ul. O. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Epidemiologia i nowe możliwości diagnostyki serologicznej pęcherzyc

Epidemiology and new possibilities of serological tests of *pemphigus* patients

EUGENIUSZ BARAN, RAFAŁ BIAŁYNIICKI-BIRULA, TOMASZ KOŁODZIEJ,
JACEK SZEPIETOWSKI, ZOFIA KOBIERZYŃSKA-GOŁĄB

Z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Eugeniusz Baran

Streszczenie **Cel pracy:** Pęcherzyce są grupą autoimmunologicznych chorób pęcherzowych, których markerem immunologicznym jest obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko dezmogleinie (Dsg) 1 i/lub Dsg 3. ELISA z rekombinowanymi aktywnymi fragmentami Dsg 1 i Dsg 3 znalazły zastosowanie w wykrywaniu autoprzeciwciał u pacjentów z pęcherzycami. Celem pracy było zbadanie częstości występowania pęcherzycy na Dolnym Śląsku oraz zbadanie, czy surowice pacjentów z pęcherzycą mogą być przesyłane w warunkach niechłodniczych. **Materiał i metody:** Mieszane badanie retrospektywno-prospektywne obejmujące lata 1998–2002. Diagnostykę pęcherzycy oparto na obrazie klinicznym i badaniach immunologicznych. Dla zbadania aktywności przeciwciał *pemphigus* wybrano 5 surowic pacjentów z *Pemphigus vulgaris* i 1 z *Pemphigus foliaceus* w aktywnym stadium choroby. Surowice były badane w 0 dniu i po 8 dniach przechowywania w temperaturze pokojowej. **Wyniki:** 31 chorych na pęcherzyce, w tym 23 na zwykłą i 8 na liściastą, było leczonych w latach 1998–2002. Stwierdzono 15 przypadków nowych zachorowań na pęcherzyce, w tym 10 na pęcherzyce zwykłą i 5 na liściastą. Średnia zachorowalność w badanym okresie wynosiła 0,1/10⁵/1 rok, a chorobowość 1,04/10⁵ mieszkańców. Pęcherzyca występowała równie często u obu płci. Początek choroby przypadła średnio na 50,9 rok życia. Analizując aktywność immunologiczną badanych surowic, stwierdzono, że wartości indeksów ELISA w 1/3 przypadków były stabilne, u następnych 2 pacjentów uległy nieznacznemu obniżeniu, ale u kolejnych 2 pacjentów (1/3 przypadków badanych) uległy obniżeniu do poziomu 66% wartości wyjściowych. Istotne obniżenie wartości indeksu w jednym przypadku poniżej wartości punktu odcięcia ELISA spowodowało uzyskanie wyniku fałszywie ujemnego dla surowicy badanej po 8 dniach dla autoprzeciwciał przeciwko Dsg 1 (wartość z 14 uległa obniżeniu do 9, poniżej wartości *cut off*). **Wnioski:** Dane epidemiologiczne z terenu Dolnego Śląska dotyczące pęcherzycy są zbliżone z danymi z innych ośrodków europejskich. W części eksperymentalnej stwierdzono, że aktywność autoprzeciwciał *pemphigus* jest względnie stabilna. Niemniej surowice przechowywane w temperaturze pokojowej nie mogą służyć do monitorowania miana przeciwciał. **Słowa kluczowe:** pęcherzyca, epidemiologia, ELISA, dezmogleina 1, dezmogleina 3.

Summary **Background:** *Pemphigus* is a group of autoimmune blistering diseases with immunological marker: autoantibodies anti-desmoglein (Dsg) 1 and/or anti-Dsg 3. ELISA were developed using recombinant fragment of Dsg 1 and Dsg 3 to detect *pemphigus* autoantibodies. **Aim of study:** An epidemiological study of pemphigus in Lower Silesia and a study on activity of *pemphigus* autoantibodies after 8 days at ambient temperatures. **Material and methods:** Dates were collected in retrospective-prospective way from period 1998–2002. The diagnosis was based on the clinical features and immunological tests. In laboratory part of work 5 sera from patients with *Pemphigus vulgaris* (PV) and 1 with *Pemphigus foliaceus* (PF) with active disease were studied. Sera were tested in day 0 and after 8 days of preservation in room temp. **Results:** 31 patients with pemphigus diseases, in this number: 23 PV and 8 PF were treated in years 1998–2002. Number of new cases were as follow: 10 of PV and 5 of PF. The mean incidence was 0,1/10⁵/yearly, morbidity rate 1,04/10⁵. The female to male rate was 16:15. The average age of onset was 50,9 years. Results of immunological study showed that ELISA index values in one-third of the cases were stable, in another two sera were lower, but not significantly, and in another two (one-third of the cases) were lower (66% of basic value). It was important that in one case the value of ELISA index for antibodies anti-Dsg 1 was below cut-off value i.e. in day 0 was 14, and after 8 days was only 9 (false negative value of the index). **Conclusions:** Epidemiological dates from Lower Silesia are similar to others from European centers. ELISA tests revealed interesting phenomenon that *Pemphigus autoantibodies* activity seems rather stabile, but long preservation in room temperature does not allow to use these sera to monitor titer of antibodies. **Key words:** pemphigus, epidemiology, ELISA, desmoglein 1, desmoglein 3.

Pęcherzyce są rzadko występującymi chorobami skóry i/lub błon śluzowych o przewlekłym przebiegu i autoimmunologicznym podłożu. Śródskórkowe pęcherze i trudno gojące się nadżerki są charakterystyczne dla pęcherzycy zwykłej, natomiast obraz kliniczny pęcherzycy łojotokowej to obecność strupów i pęcherzy o słabej pokrywie, umiejscowionych głównie w okolicach łojotokowych [1]. W wyniku reakcji pomiędzy odpowiednimi antygenami wchodzącymi w skład struktur dezmosomalnych z autoprzeciwciałami typu *pemphigus* dochodzi do rozdzielania się keratynocytów w warstwie kolczystej (akantoliza), czyli powstania pęcherza. Pęcherzyca zwykła (*Pemphigus vulgaris*) (pospolita) i liściasta (*P. foliaceus*) są najczęściej występującymi odmianami. Przeciwciała *pemphigus* są skierowane przeciwko białkom dezmosomalnym: dezmoogleinie 1 (Dsg 1) i/lub dezmoogleinie 3 (Dsg 3) [2]. Dla pęcherzycy zwykłej charakterystyczne jest występowanie autoprzeciwciał IgG przeciwko dezmoogleinie 3 (Dsg 3), którym mogą dodatkowo towarzyszyć przeciwciała przeciwko dezmoogleinie 1 (Dsg 1). U pacjentów z pęcherzycą liściastą występują wyłącznie przeciwciała przeciwko Dsg 1. Dlatego duże znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie, jakiego typu przeciwciała występują u danego pacjenta [3–5]. Amagai i wsp. [6] stwierdzili występowanie autoprzeciwciał przeciwko Dsg 3 u chorych na pęcherzycę paraneoplastyczną. Najpowszechniej stosowaną obecnie techniką diagnostyczną jest immunofluorescencja pośrednia, jednak od kilku lat zyskuje uznanie metoda ELISA [2]. Obecnie rozpoznanie jest stawiane na podstawie obrazu klinicznego oraz badań immunologicznych, które pozwalają na określenie rodzaju przeciwciał zdefiniowanych przez antygen. Wartość miana autoprzeciwciał jest ogólnie uznanym parametrem laboratoryjnym nasilenia tej grupy chorób, ale wiążące jest określanie ich miana jedynie metodą ELISA lub immunoblotingu [2, 7–8]. Dzięki komercyjnie dostępnym testom z antygenami aktywnych rekombinowanych części dezmoogleiny 1 i 3 można łatwo i szybko oznaczyć miano autoprzeciwciał, ale również określić, przeciwko którym antygenom występują autoprzeciwciała, a więc określić, czy mamy do czynienia z pęcherzycą zwykłą czy liściastą [1]. Posługując się metodą immunofluorescencyjną nie można ustalić rodzaju autoprzeciwciał. Można co najwyżej na podstawie pewnej swoistości zastosowanych substratów antygenowych zakładać obecność przeciwciał przeciwko-Dsg 1 (naskórek skóry człowieka) lub przeciwko-Dsg 3 (nabłonek przetyku małpy) [9]. Przed wprowadzeniem testu ELISA w celu ostatecznego potwierdzenia obecności przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym antygenom konieczne było w tych przypadkach wyko-

nywanie skomplikowanych i mało dostępnych oznaczeń metodą immunoblotingu lub immunoprecypitacji [1].

Pęcherzyce występują we wszystkich szerokościach geograficznych, ale zachorowalność bardzo się różni i wynosi od 0,1 do 1,6/10⁵/rok. W etiologii istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe: dieta i naświetlenie oraz genetyczne, przede wszystkim związane z obecnością niektórych typów antygenów zgodności tkankowej: DR4, Drw6, Dqwl, Dqw3, Dqw8 (10–12). Zwiększona częstotliwość ich występowania w populacji Japończyków i Żydów aszkenazyjskich jest skorelowana z wysoką zachorowalnością na pęcherzycę [10].

Piśmiennictwo dotyczące epidemiologii pęcherzycy, mimo że jest stosunkowo liczne, ma charakter cząstkowy, obejmujący niewielkie populacje.

Niniejsza praca jest pierwszym opracowaniem epidemiologicznym dotyczącym problemu pęcherzyc na Dolnym Śląsku w populacji liczącej około 2982 tys. osób [13].

Klinika Dermatologii jest ośrodkiem wyspecjalizowanym w diagnostyce pęcherzyc, niejednokrotnie surowice są transportowane przez kilka dni. Ani Poczta Polska, ani większość firm kurierskich nie oferuje transportu w warunkach chłodniczych, dlatego drugim celem pracy było zbadanie, jaki wpływ na wyniki oznaczania miana przeciwciał będzie miało przechowywanie przez kilka dni surowic w warunkach transportu za pośrednictwem poczty.

Materiał i metody

Badanie epidemiologiczne

Badanie miało mieszany, prospektywno-retrospektywny charakter. Dane kliniczne i laboratoryjne dotyczyły pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii AM we Wrocławiu i/lub Przychodni Przyklinicznej w latach 1998–2002. Klinika Dermatologiczna jest jedynym na Dolnym Śląsku ośrodkiem w pełni przygotowanym do diagnostyki i leczenia chorób pęcherzowych skóry. W badaniu przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci z pęcherzycą przynajmniej okresowo leczyli się w Klinice i/lub Poradni Przyklinicznej i zostali uwzględnieni w tym opracowaniu.

W pracy uwzględniono wyłącznie chorych z klinicznymi objawami pęcherzycy zwykłej i/lub liściastej, u których w surowicy stwierdzono przeciwciała przeciwko Dsg1 i/lub Dsg3. Testy immunologiczne wykonywano metodą ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) z rekombinowanymi aktywnymi fragmentami Dsg1 i Dsg3. Szczegóły opisano dalej w części laboratoryjnej.

Badano następujące dane: rodzaj pęcherzycy, płeć, czas pojawienia się choroby (rok życia pacjenta, pora roku), obecność zmian w jamie ustnej, czas między pojawieniem się pierwszych objawów a postawieniem właściwego rozpoznania.

Przyjęto następujące definicje pojęć:

Zachorowalność – liczba nowych przypadków pęcherzycy w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców w ciągu 1 roku. Podawane wskaźniki zachorowalności są średnimi z badanego okresu 5 lat [14].

Chorobowość – liczba pacjentów z pęcherzycą na 100 000 mieszkańców [14].

Część laboratoryjna

Do badań wytypowano 5 surowic chorych na pęcherzycę zwykłą (*Pemphigus vulgaris*) oraz 1 surowicę chorego na pęcherzycę liściastą (*Pemphigus foliaceus*), u których występowały rozległe zmiany skórne i/lub śluzówkowe. Surowice oznaczono odpowiednio: PV1-5 oraz PF6. Przyjęto, że surowice mogą być najdłużej przesyłane przez 8 dni. Okres ten wydawał się bardzo długi, w pełni pokrywający najdłuższy czas transportu. W badaniach wykorzystano komercyjnie dostępne zestawy testów ELISA firmy MBL, Nagoya, Japonia pozwalające na określenie obecności i miana autoprzeciwciał skierowanych przeciwko dezmogleinie 1 (Dsg 1) i dezmogleinie 3 (Dsg 3). Oznaczenia wykonano zgodnie z instrukcją producenta i danymi z wielu publikacji [2, 4–5, 8]. Gęstość optyczna kalibratora ujemnego ($Abs_{kal\ neg}$), dodatniego ($Abs_{kal\ poz}$) i badanej surowicy ($Abs_{badanej\ surowicy}$) pozwoliły na obliczenie indeksu ELISA dla Dsg 1 i Dsg 3 według wzoru:

$$\text{Indeks} = \frac{Abs_{badanej\ surowicy} - Abs_{kal\ neg}}{Abs_{kal\ poz} - Abs_{kal\ neg}} \times 100.$$

Indeks dla autoprzeciwciał przeciwko Dsg 1 powyżej 14 został uznany przez producenta za świadczący o obecności tych przeciwciał, a dla autoprzeciwciał przeciwko Dsg 3 dolną granicę wartości testu dodatniego wyznaczała liczba 7 (*cut off* dla indeksów odpowiednich testów ELISA). Odpowiednie testy wykonano, wykorzystując świeże surowice (dzień 0) i po 8 dniach przechowywania w zamkniętych probówkach w temperaturze pokojowej (+25°C).

Wyniki

Badanie epidemiologiczne

W latach 1998–2002 w Klinice Dermatologicznej AM we Wrocławiu leczono 31 chorych

na pęcherzycę, w tym 23 na zwykłą (70,8%) i 8 (29,1%) na liściastą. Stwierdzono 15 przypadków nowych zachorowań na pęcherzycę, w tym 10 na pęcherzycę zwykłą i 5 na liściastą.

W latach 1998–2002 zachorowalność na pęcherzycę wynosiła przeciętnie 0,1/10⁵/1 rok (populacja Dolnego Śląska liczy około 2982 tys. [13], a chorobowość 1,04/10⁵ mieszkańców. Zachorowalność i chorobowość w przypadku pęcherzycy zwykłej: 0,06/10⁵/1 rok i 0,77/10⁵ były wyraźnie wyższe w porównaniu z odmianą liściastą: 0,03/10⁵/1 rok i 0,23/10⁵.

Mężczyźni i kobiety chorowali praktycznie równie często (15:16). Podobne proporcje występowały w rozważanych osobno grupach chorych na pęcherzycę zwykłą: 11:12 i liściastą: 4:4.

Średni wiek chorych w czasie wystąpienia pierwszych zmian wynosił 50,9+/-12,04 lat, odpowiednio u kobiet 49,6+/-16,02 lat, u mężczyzn 51,6+/-9,44 lat. Różnice tych parametrów były nieistotne statystycznie. Pęcherzycę zwykłą i liściastą rozpoczynały się u chorych w podobnym wieku, odpowiednio w 49,9+/-12,83 i 53,3+/-10,09 roku życia. Różnica również nie była istotna statystycznie.

Pierwsze objawy choroby występowały częściej w okresie wiosenno-letnim: 60,9%, niż jesienno-zimowym: 39,1%.

Zmiany nadżerkowe i pieczenie błony śluzowej jamy ustnej były najczęściej pierwszymi objawami pęcherzycy zwykłej (63,2%).

Właściwe rozpoznanie stawiane było średnio po 2,6 (od 0 do 7) miesiącach od pojawienia się pierwszych objawów.

Część laboratoryjna

Wartości indeksów ELISA w 1/3 przypadków były stabilne, u następnych 2 pacjentów uległy nieznacznemu obniżeniu, ale u kolejnych 2 pacjentów (1/3 przypadków badanych) uległy obniżeniu do poziomu 66% wartości wyjściowych. W jednym z tych przypadków (PV3) obniżenie wartości indeksu poniżej wartości punktu odcięcia ELISA spowodowało uzyskanie wyniku fałszywie ujemnego dla autoprzeciwciał przeciwko Dsg 1 (wartość z 14 uległa obniżeniu do 9, poniżej wartości *cut off*). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 1.

Podsumowanie

Badanie epidemiologiczne

Epidemiologia pęcherzyc jest przedmiotem wielu opracowań. Mimo że większość z nich stanowi zaledwie kilkuletnie obserwacje stosunkowo niewielkich populacji, prezentowane wyniki są

w większości podobne. Również dane z Dolnego Śląska są średnią dla tej części Europy (tab. 2).

Znacznie większa częstość występowania choroby w krajach południowych może wiązać się z większym narażeniem na promieniowanie słoneczne [11–12]. Za taką interpretacją wydają się przemawiać dane z południowej Arizony (USA), w której wśród ludności, w większości pochodzenia północnoeuropejskiego, na pęcherzycę zapada w ciągu roku aż 5 osób na 1 milion mieszkańców [15]. W tym kontekście nasze dane epidemiologiczne – $0,10/10^5/\text{rok}$ są zgodne z innymi danymi europejskimi pochodzącymi z krajów o średnim lub słabym nasłonecznieniu. Potwierdzeniem indukującego wpływu ultrafioletu na powstawanie pęcherzy może mieć fakt częstszego u naszych pacjentów pojawienia się choroby w okresie wiosenno-letnim (60,9%) niż jesienno-zimowym. Dane te są zgodne z wynikami autorów bułgarskich, gdzie pierwszy wysiew pęcherzy przypada na wiosnę lub lato u 74,7% pacjentów [14].

Tabela 1. Indeksy dla surowic świeżych i po 8 dniach przechowywania w temperaturze pokojowej

| Suro-wica | Rodzaj badanych auto-przeciwciał | ELISA indeks w dniu 0 (interpretacja indeksu) | ELISA indeks w dniu 8 (interpretacja indeksu) |
|-----------|----------------------------------|---|---|
| PV1 | anty-Dsg1 | 25 (poz) | 25 (poz) |
| | anty-Dsg3 | 7,0 (poz) | 7,4 (poz) |
| PV2 | anty-Dsg1 | 3,7 (neg) | 4,0 (neg) |
| | anty-Dsg3 | 187 (poz) | 188 (poz) |
| PV3 | anty-Dsg1 | 14 (poz) | 9 (neg) |
| | anty-Dsg3 | 11 (poz) | 7,4 (poz) |
| PV4 | anty-Dsg1 | 2,6 (neg) | 0,4 (neg) |
| | anty-Dsg3 | 213 (poz) | 173 (poz) |
| PV5 | anty-Dsg1 | 69 (poz) | 20 (poz) |
| | anty-Dsg3 | 277 (poz) | 179 (poz) |
| PF6 | anty-Dsg1 | 44 (poz) | 33 (poz) |
| | anty-Dsg3 | 0 (neg) | 0 (neg) |

poz – dodatni, neg – ujemny.

Tabela 2. Pęcherzyca – zachorowalność na świecie

| Kraj (lub region) i rok publikacji | Zachorowalność, No/105/rok |
|------------------------------------|----------------------------|
| Sofia, 2000 [14] | 0,47 |
| Southern Arizona, 1976 [15] | 0,50 |
| Tunis, 1995 [17] | 0,25 |
| France, 1995 [17] | 0,13 |
| Saudi Arabia, 2001 [18] | 0,16 |
| Jerusalem, 1974 [19] | 1,61 |
| Greece, 1995 [20] | 0,93 |
| Finland, 1982 [21] | 0,075 |
| Dolny Śląsk, 2003 | |
| Lower Silesia | 0,10 |

Znacznie większa częstotliwość pęcherzycy zwykłej (70,8%) niż liściastej (29,1%) znajduje potwierdzenie w innych pracach. W pracy epidemiologicznej z Włoch odsetek pęcherzycy zwykłej wynosi 75% (16), z Francji 73% (17), a z Arabii Saudyjskiej nawet 94% [18].

W populacji dolnośląskiej częstość występowania pęcherzycy jest prawie równa u mężczyzn i kobiet w obydwu odmianach pęcherzycy.

W opracowaniach izraelskim [19] i greckim [20] odnotowano większą zachorowalność na pęcherzycę u kobiet. Jednak w badaniu fińskim [21], podobnie jak w naszej pracy, nie potwierdzono tej dysproporcji. Można spekulować, że podobnie jak w przypadku toczenia odgrywa tu rolę ultrafiolet oraz hormony (estrogeny).

W naszym badaniu pęcherzyca ujawniała się najczęściej około 50 roku życia pacjenta. W innych opracowaniach pochodzących z Europy [12, 20] podawane są podobne dane. W krajach arabskich basenu Morza Śródziemnego [17] oraz Iranie [22] pierwsze objawy występują najczęściej znacznie wcześniej, już w 4 dekadzie życia.

W Polsce rozpoznanie pęcherzycy stawiane jest przeciętnie po 2 miesiącach (2,6 miesiąca) od pojawienia się zmian. Badacze włoscy ujawnili, że okres diagnostyki na Sycylii był znacznie dłuższy i wynosił średnio 7 miesięcy [16].

W przypadku odmiany pospolitej (*Pemphigus vulgaris*) zmiany śluzówkowe poprzedzały lub wystąpiły równolegle ze skórnymi u 63,2% pacjentów, podobnie jak w pracach Pisanti i wsp. [19] oraz Eversole i wsp. [23].

Przeprowadzone badanie epidemiologiczne miało bardzo ograniczony zasięg, zarówno pod względem liczebności obserwowanej populacji, jak i czasu obserwacji. Istnieje potrzeba zaplanowania i przeprowadzenia ogólnopolskiego, prospektywnego badania epidemiologii pęcherzycy i innych autoimmunologicznych chorób pęcherzowych. Tylko takie badanie może pozwolić na zebranie i analizę danych o wszystkich chorych.

Część laboratoryjna

Uzyskane wyniki nie są zaskakujące i mogą zasadniczo uspokoić lekarzy, którzy wysyłają surowice pacjentów chorych na pęcherzycę. Jedynie w jednym przypadku dodatni indeks dla przeciwciał przeciwko Dsg 1 uległ negatywizacji dla surowicy po 8 dniach przechowywania w temperaturze pokojowej (tab. 1, pacjent PV3). Jednak większość indeksów była stabilna lub względnie stabilna, ich wartości były znacznie powyżej przyjętych punktów odcięcia dla danych testów. Nawet duży spadek wartości indeksów dla pacjenta PV5 oraz PF6 i tak pozwoliłby na postawienie rozpoznania *pemphigus*, niemniej znacznie obniżyły się indeksy, a więc w procesie moni-

torowania poziomu przeciwciał uzyskano by mylną informację o ich niższym mianie. Obecnie przyjmuje się, że miano poszczególnych przeciwciał *pemphigus*, a więc przeciwko Dsg 1 i/lub Dsg 3, jest powiązane z nasileniem choroby [8]. Tym bardziej należałoby uwzględnić w tych przypadkach warunki dostarczenia surowicy. Cheng i wsp. [24] podali dość kłopotliwe dla rutynowego wykonywania warunki rozcieńczeń surowic badanych metodą ELISA, stąd metoda ta nie nadaje się w pełni do rutynowego oznaczania miana przeciwciał, szczególnie w warunkach znacznego limitowania kosztów wydatkowanych na ochronę zdrowia, a ewentualne jej stosowanie znacznie zwiększa koszty badania. Największe znaczenie miałby jednak wspomniany przypadek PV3, ponieważ tu indeks dla przeciwciał przeciw-Dsg 1 uległ negatywizacji (wynik fałszywie ujemny), a przeciwko Dsg 3 znacznemu, do dolnej granicy wartości dodatnich, obniżeniu. Niemniej i w tym przypadku dane laboratoryjne przemawiałyby za rozpoznaniem pęcherzycy zwykłej nawet na podstawie surowicy transportowanej w tak niedogodnych warunkach przez 8 dni. Indeks wyliczony dla przeciwciał przeciwko Dsg3 dla surowicy pacjenta PV1, który zwiększył się z 7,0 na 7,4, zinterpretowano jako mieszczący się w granicach błędu metody.

Należy uznać jednak, że surowice powinny być transportowane w warunkach chłodniczych i powinny być jak najszybciej dostarczane do la-

boratorium, w którym są wykonywane oznaczenia. Ponadto należy ze względów praktycznych odnotowywać w laboratorium przyjmującym materiał do badań godzinę i datę nadania oraz odbioru przesyłki. Trudno przyjąć, jaki przelicznik powinien być stosowany dla wyliczenia prawdziwego indeksu w stosunku do surowic dostarczanych w takich warunkach, ponieważ wykazano, że czasem indeks nie zmienia się (PV1, PV2), równie często ulega zmniejszeniu (PV4, PF6), a nierzadko bardzo znacznemu, bo o 35% (PV5), czemu może towarzyszyć fałszywa negatywizacja wyników (PV3). Badania nad wpływem warunków, w jakich odbywa się transport materiału biologicznego, nie są zbyt szeroko znane, np. określenie wpływu medium transportowego określono w badaniach w 1978 r., gdzie wykazano, że wycinki skórne przesyłane w celu wykonania bezpośredniego badania immunofluorescencyjnego nie muszą być przewożone w warunkach chłodniczych, a wystarczające jest zastosowanie podłoża transportowego [25].

Ostatecznie bardzo interesujące wydaje się wykazanie stosunkowo dużej stabilności białek, jakimi są autoprzeciwciała typu *pemphigus*, które nie uległy zasadniczo degradacji po 8 dniach przechowywania w temperaturze pokojowej. Również cytowany Nisengard i wsp. [25] wykazali znaczną stabilność związanych *in vivo* w naskórku chorych przeciwciał typu *pemphigus* [25].

Piśmiennictwo

1. Komai A, Amagai M, Ishii K i wsp. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1177–1182.
2. Ishii K, Amagai M, Hall RP i wsp. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997; 159: 2010–2017.
3. Deng JS, Beutner EH, Shu S i wsp. Pemphigus antibody action on skin explants: kinetics of acantholytic changes and stability of antigens in tissue cultures of normal monkey skin explants. *Arch Dermatol* 1977; 113: 923–926.
4. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT i wsp. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 236–240.
5. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B i wsp. Desmoglein 3-ELISA: a pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol* 1999; 135: 143–148.
6. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC i wsp. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis *in vivo* in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998; 102: 775–782.
7. Bhol K, Tyagi S, Natarajan K i wsp. Use of recombinant pemphigus vulgaris antigen in development of ELISA and IB assays to detect pemphigus vulgaris autoantibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998, 10: 28–35.
8. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ i wsp. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001; 144: 775–780.
9. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS i wsp. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1135–1139.
10. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K. Major histocompatibility complex haplotype studies in Aslikhenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7658–7662.
11. Muramatsu T, Tida T, Ko T i wsp. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol (Tokyo)* 1996; 23: 559–563.

12. Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biological behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol* 1995; 34: 181–185.
13. <http://www.DolnySlask.com>.
14. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J i wsp. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol* 2000; 39: 104–108.
15. Lynch PJ, Gallego RE, Saied NK. Pemphigus – a review. *Ariz Med* 1976; 33: 1030–1037.
16. Miscali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; 37: 197–200.
17. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian woman. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 302.
18. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K i wsp. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2001; 40: 570–572.
19. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E i wsp. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesions. *Oral Surg* 1974; 38: 382–387.
20. Kyriakis K, Tosca A, Lehou J. A five-year retrospective study on pemphigus and pemphigoid. *Australas J Dermatol* 1989; 30: 33–36.
21. Hietanen J, Salo OP. An epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; 62: 491–496.
22. Mandegarfar M. Epidemiology of pemphigus in Iran. *Thesis for graduation in Dermatology. Teheran University of Medical Sciences*, 1993.
23. Eversole LR, Kenney EB, Sabes WR i wsp. Oral lesions as initial sign in pemphigus vulgaris. *Oral Surg* 1972; 33: 354–361.
24. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K i wsp. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002, 147: 261–265.
25. Nisengard RJ, Błaszczyk M, Chorzelski T i wsp. Immunofluorescence of biopsy specimens: comparison of methods of transportation. *Arch Dermatol* 1978, 114: 1329–1332.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław

Diagnostyka i klinika grzybic skóry

Diagnostics and clinical manifestation dermatomycoses

JACEK SZEPIETOWSKI, DANUTA CHROSTOWSKA-PLAK

Z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Eugeniusz Baran

Streszczenie Grzybice skóry i jej przydatków pozostają nadal jednymi z najczęstszych chorób infekcyjnych skóry, pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w dziedzinie ich diagnostyki i leczenia. Obserwowany wzrost liczby zakażeń grzybiczych skóry skłania do krótkiego omówienia etiologii i mechanizmów patogenetycznych grzybic skóry, a także czynników sprzyjających rozwojowi tych dermatoz. W artykule przedstawiono zasady poprawnej diagnostyki i obraz kliniczny najczęstszych grzybic skóry.

Słowa kluczowe: grzybice skóry, diagnostyka, obraz kliniczny.

Summary Despite of a remarkable progress in diagnostic and treatment methods, dermatomycoses still remain one of the most frequent types of skin infections. The apparent increase in the number of mycotic infections requires a brief introduction to the etiology and pathogenesis of dermatomycoses as well as a brief discussion on factors facilitating development of the infection. This article describes basic diagnostic methods and clinical manifestation of most frequent dermatomycoses.

Key words: dermatomycoses, diagnostics, clinical manifestation.

Wprowadzenie

Pierwsze opisy zmian chorobowych odpowiadające obrazom klinicznym grzybic skóry znajdujemy w zapisach pochodzących z V w. p.n.e. Wiele historycznych już terminów funkcjonuje w mikologii dermatologicznej do dziś, choćby *kerion Celsi*, oznaczający grzybicę głęboką skóry owłosionej głowy. Podobnie wyraz *tinea*, używany obecnie dla określenia grzybicy skóry, oznacza mola i został użyty przy opisie obrazu patologicznego na skórze owłosionej głowy, przypominającego futro pogryzione przez mole [1].

Zakażenia grzybicze skóry i jej przydatków są bardzo rozpowszechnione i dotyczą osób w każdym wieku, ponieważ z grzybami stykamy się w ciągu całego rozwoju osobniczego. Skóra zdrowego człowieka stanowi barierę anatomiczną i fizjologiczną, dającą naturalną ochronę przed wtargnięciem grzybów w potencjalnych wrotach zakażenia. Złuszczenie naskórka, jego systematyczna odnowa oraz obecność na powierzchni skóry kwasów tłuszczowych i innych substancji stanowi istotne zabezpieczenie przed inwazją grzybiczą. Zmiana warunków lokalnych w postaci zaburzeń złuszczenia (nieprawidłowe lub wy-

dłużone), braku kwasów tłuszczowych lub nieprawidłowości ich składu mogą ułatwić kolonizowanie skóry przez grzyby [1]. Grzybicom skóry sprzyjać będzie również miejscowa maceracja naskórka spowodowana nadpotliwością i mikrourazami skóry [1, 4]. Obrona przed zakażeniami wynika także z obecności w skórze systemu immunologicznego (SIS – *skin immune system*), w skład którego wchodzi między innymi komórki dendrytyczne, w tym komórki Langerhansa, aktywowane limfocyty T, keratynocyty i mastocyty. Jak powszechnie wiadomo, w infekcjach grzybiczych skóry pierwszorzędną rolę odgrywa odporność typu komórkowego, a efektem tej odpowiedzi jest rozwój nadwrażliwości typu opóźnionego, będąca reakcją na antygeny grzybicze [1, 5].

Mechanizmy doprowadzające do rozwoju grzybic skóry są zjawiskiem złożonym, uwarunkowanym nie tylko stanem odporności gospodarza, ale także patogennością wnikającego szczepu grzyba i ekspozycją na komórki grzyba. Inwazyjność grzybów i zdolność penetracji skóry wynika przede wszystkim z powinowactwa grzybów do struktur skeratynizowanych, jakimi są naskórek, paznokcie i włosy. Posiadana przez grzyby chorobotwórcze zdolność rozkładu keratyny,

lipidów, elastyny, kolagenu i innych związków organicznych, będących budulcem wyżej wymienionych elementów skóry, jest możliwa dzięki szerokiemu spektrum enzymatycznemu produkowanemu przez te patogeny [1, 4].

Pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w dziedzinie diagnostyki i farmakoterapii chorób grzybiczych skóry, obserwuje się wzrost liczby zakażeń grzybiczych skóry i jej przydatków, co niewątpliwie wiąże się z wydłużeniem wieku życia, zwiększeniem liczby czynników predysponujących do zakażeń, migracją ludności i zmianą stylu życia [4, 5, 10].

Grzybice skóry należą do zakażeń powierzchniowych, dotyczących naskórka i skóry właściwej. Są zarazem jednymi z najczęstszych chorób infekcyjnych skóry, wywoływanymi przez trzy główne grupy grzybów: dermatofity, grzyby drożdżopodobne i pleśniowe.

Dermatofity powodują zdecydowaną większość grzybic skóry, co wynika ze szczególnie dużego powinowactwa do elementów skeratynizowanych skóry oraz z ich dużego rozpowszechnienia. Wśród dermatofitów, które wywołują schorzenia zwane dermatofitozami (przez niektórych nazywanymi grzybicami właściwymi), wyróżnia się około 40 gatunków grzybów chorobotwórczych, należących do trzech głównych rodzajów: *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton* [3–5, 8]. Ze względu na przynależność ekologiczną dermatofity można podzielić na grzyby zoofilne, antropofilne i geofilne. Podział ten jednocześnie określa źródła zakażenia dla człowieka [3]. Infekcje grzybicze skóry wywoływane przez gatunki zoofilne przebiegają z bardziej nasilonym odczynem zapalnym, o ostrym przebiegu i głębszej lokalizacji, co wynika z przenikania produktów ich metabolizmu do skóry i indukowania reakcji zapalnej [1, 5]. Grzyby antropofilne powodują częściej grzybice powierzchniowe, ze znacznie mniejszą komponentą zapalną. W Polsce obecnie dominują dermatofity antropofilne nad gatunkami zoofilnymi, a grzyby geofilne odgrywają minimalną rolę patogenetyczną [5].

Drugą grupę grzybów odgrywającą istotną rolę chorobotwórczą stanowią grzyby drożdżopodobne, należące najczęściej do rodzaju *Candida*, wywołujące schorzenia zwane drożdżycami. Około 90% infekcji jest wywoływanych przez *Candida albicans*. W sytuacji obniżenia odporności miejscowej lub ogólnoustrojowej dochodzi często do rozwoju zakażeń grzybiczych. Zwiększona wilgotność skóry i maceracja oraz miejscowe uszkodzenia naskórka stanowią czynniki sprzyjające rozwojowi infekcji drożdżakowych [3]. Do rozwoju grzybic przyczyniają się również czynniki ogólnoustrojowe, mogące mieć charakter immunologiczny i nieimmunologiczny. Czyn-

niki immunologiczne stanowią: rozrosty limforetikularne, AIDS, przewlekła steroidoterapia oraz leczenie cytostatykami i lekami immunosupresyjnymi. Ryzyko rozwoju infekcji drożdżakowych zwiększają również czynniki ogólnoustrojowe o charakterze nieimmunologicznym, wśród których znajdują się: cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, otyłość, nadpotliwość, antybiotykoterapia oraz obniżenie poziomu estrogenów u kobiet w okresie postmenopauzalnym [5, 6]. Szczególnie rozpowszechnioną dermatozą jest również łupież pstry wywołwany przez inny grzyb drożdżopodobny – *Malassezia furfur*.

Do niedawna grzyby pleśniowe były uważane za rzadką przyczynę pierwotnych zakażeń skóry. Obecnie uznawane są za coraz częstszy czynnik etiologiczny infekcji grzybiczych skóry. Wywołwane schorzenia, zwane pleśnicami, pojawiają się częściej u osób z obniżoną odpornością, a także u osób starszych obciążonych zaburzeniami krążenia, cukrzycą i mających problemy ortopedyczne. W miejscach wcześniejszych uszkodzeń naskórka, jakimi są owrzodzenia, rany oparzeniowe, w obszarach wzmożonej maceracji skóry i w obrębie innych zmian chorobowych leczonych miejscowo środkami steroidowymi częściej dochodzi do zakażenia grzybami pleśniowymi [1, 4].

Diagnostyka mikologiczna

Rozpoznanie grzybicy skóry powinno opierać się na wiarygodnych kryteriach, które stanowi nie tylko obraz kliniczny choroby, ale także dodatni wynik badania mikologicznego. Chociaż większość grzybic skóry charakteryzuje się typowym obrazem klinicznym, to coraz częściej spotykamy się z zakażeniami grzybiczymi skóry o nietypowym przebiegu, imitującym inne schorzenia dermatologiczne [1, 2, 4]. Nierozpoznana grzybica skóry, często błędnie leczona zewnętrznymi lekami steroidowymi, wiedzie w konsekwencji do zaciemnienia obrazu klinicznego, określanego mianem „grzybicy zamaskowanej”. Błędem jest pomijanie badań mikologicznych również ze względu na to, że wiele schorzeń dermatologicznych może klinicznie imitować grzybice skóry, a to z kolei prowadzi do wdrożenia niewłaściwego leczenia, wydłużającego czas choroby i narażającego pacjenta na dodatkowe koszty [4]. Diagnostyka mikologiczna pozwala na wyizolowanie, a także identyfikację gatunku grzyba, co w sposób jednoznaczny pozwala potwierdzić rozpoznanie grzybicy i znacząco wpływa na wybór skutecznego leczenia. W procedurze diagnostycznej istotną rolę odgrywa sposób pobrania materiału do badania. Ważne jest, aby poinformować pacjenta o konieczności odstawienia na przynajmniej tydzień przed badaniem mikolo-

gicznym wszelkich leków o działaniu miejscowym oraz maści obojętnych, stosowanych na zmiany skórne, z których pobrany zostanie materiał do badania. Ma to na celu uniknięcie fałszywie ujemnego wyniku, co może wpłynąć na nierozpoznanie grzybicy, pomimo toczącego się procesu grzybiczego [1, 2, 4]. Należy również podkreślić, że istotna jest także prawidłowa interpretacja uzyskanego wyniku badania mikologicznego. Diagnostyka mikologiczna jest także cenna w kontroli po zastosowanym leczeniu, umożliwiając ocenę eradykacji grzyba, a tym samym także efektywność leczenia [4].

Pełne badanie mikologiczne składa się z bezpośredniego badania mikologicznego i hodowli. Materiał do badań mogą stanowić elementy zeskrabanego naskórka, zwłaszcza z obwodowych części zmian na skórze gładkiej. W przypadku grzybic skóry owłosionej głowy badaniu poddaje się także włosy objęte procesem chorobowym i ocenia się układ zarodników w łodydze włosów [1, 2]. W stanach zapalnych wałów paznokciowych materiałem diagnostycznym jest wydzielina ropna, uzyskana przez delikatne uciśnięcie wału paznokciowego [1].

Badanie bezpośrednie polega na wykonaniu i ocenie preparatu mikroskopowego z pobranego materiału, co pozwala potwierdzić obecność zakażenia grzybiczego. Do uzyskanej próbki dodaje się tzw. roztwór rozjaśniający (10–20% roztwór KOH i dimetylosulfotlenek), a następnie preparat inkubuje się przez 20–60 min. Powoduje to rozkład keratyny pochodzącej z naskórka, z zachowaniem elementów chitynowych ściany komórkowej grzyba i uwidocznieniem charakterystycznych struktur morfologicznych grzyba: strzępek grzybni, form drożdżakowych i zarodników [1, 4].

Hodowla grzybów pozwala na szczegółową identyfikację grzyba. Podstawowe podłoże stanowi agar Sabourada, do którego dodaje się chloramfenikol, hamujący rozwój bakterii, a także aktidion, pozwalający na uzyskanie czystej hodowli dermatofitowej. Czas wzrostu kolonii dermatofitowej wynosi około 3–4 tygodnie, a grzybów drożdżopodobnych 2–3 dni [1, 2, 4]. Ostateczna identyfikacja grzyba jest dokonywana przez ocenę preparatu mikroskopowego wykonanego z hodowli, ale często sam obraz makroskopowy kolonii grzybów pozwala już na określenie gatunku. W przypadkach wątpliwych, kiedy potrzebna jest dalsza szczegółowa identyfikacja gatunku grzyba, wykonuje się tzw. mikrohodowle [5].

Kluczowym momentem w procedurze diagnostycznej zakażenia grzybiczego skóry jest, jak już wcześniej wspomniano, poprawna interpretacja wyniku badania mikologicznego. Jeśli badanie bezpośrednie jest dodatnie, a wynik hodowli ujemny, należy przychylić się do rozpoznania

grzybicy. W sytuacji wyhodowania dermatofitów z innymi grzybami przyjmuje się, że przyczyną zakażenia jest dermatofit [4].

Cenną metodą diagnostyczną, wykorzystującą fakt fluorescencji niektórych gatunków grzybów, jest także badanie zmian skórnych w świetle lampy Wooda. Może być ono pomocne w rozpoznawaniu grzybic skóry owłosionej głowy i łupieżu pstrego [8]. Należy dodać, że badanie to jest również wykorzystywane w diagnostyce łupieżu rumieniowego, schorzenia bakteryjnego wywołanego przez *Corynebacterium minutissimum* i lokalizującego się w fałdach skóry, a także w przestrzeniach międzypalcowych stóp [4].

Typy kliniczne

Podział kliniczny zakażeń dermatofitowych oparty jest na lokalizacji zmian chorobowych. Wyróżnia się:

1. grzybicę skóry owłosionej głowy,
2. grzybicę brody,
3. grzybicę skóry gładkiej,
4. grzybicę dłoni,
5. grzybicę pachwin,
6. grzybicę stóp,
7. grzybicę paznokci.

Grzybica skóry owłosionej głowy (*Tinea capitis*)

Jest to schorzenie występujące głównie u dzieci i osób dorastających, charakteryzujące się wysokim stopniem zakaźności. Wyróżnia się trzy typy grzybic: grzybicę drobnozarodnikową, strzygącą i woszczynową. **Grzybica drobnozarodnikowa** (*Tinea capitis microsporica*) jest wywoływana przez *Microsporum audouini* lub *Microsporum canis*. Źródłem zakażenia są chore zwierzęta i dzieci. Zmiany kliniczne manifestują się zwykle pojedynczymi, nierzadko dużymi ogniskami o powierzchni złuszczonej się drobnopłatkowo, z cechami zapalnymi w postaci rumienia i włosami równo ułamanymi nad powierzchnią skóry. W badaniu mikologicznym bezpośrednim stwierdza się zewnętrzny układ zarodników. Badanie w lampie Wooda wykazuje zieloną fluorescencję, a utrata włosów ma charakter przejściowy. **Grzybica strzygąca** (*Tinea capitis trichophytica*) jest wywoływana najczęściej przez *Trichophyton tonsurans* lub *Trichophyton violaceum* [1, 3, 5]. Źródłem zakażenia są najczęściej chore dzieci. Zakażenie to cechuje występowanie wielu mniejszych ognisk wyłysienia, z dyskretnym złuszczeniem i włosami ułamanymi na różnych wysokościach. Są to grzybice przebiegające zwykle z minimalnym stanem zapalnym. W bezpośrednim badaniu mikologicznym stwierdza się we-

wnątrz włosowy układ zarodników. Fluorescencja w świetle lampy Wooda jest ujemna. Utrata włosów w obrębie zmian chorobowych również ma charakter przejściowy [1, 4]. **Grzybica woszczykowa** (*Tinea capitis favosa*) obecnie stanowi kazuistkę. Wywoływana głównie przez *Trichophyton schoenleini* cechuje się obecnością tarczek woszczynowych barwy żółtoszarej, ściśle przylegających do skóry. W obrazie mikroskopowym zakażonego włosa stwierdza się zarodniki wewnątrz włosa, z obecnością przestrzeni powietrznych. Fluorescencja wykazuje barwę matowozieloną. W trakcie choroby dochodzi do trwałego wyłysienia z bliznowaceniem. Obraz grzybicy głębokiej skóry owłosionej głowy to ostrozapalny guz, z licznymi krostami i sączeniem, nazywany kerionem [1, 4].

Grzybica brody (*Tinea barbae*)

Jest to infekcja grzybicza wywoływana najczęściej przez dermatofity zoofilne – *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum* oraz *Trichophyton verrucosum* i dotycząca wyłącznie mężczyzn. Grzybica brody zajmuje brodę, boczne powierzchnie policzków oraz wargę górną. Ze względu na lokalizację zmian chorobowych oraz obraz kliniczny może być mylona z ropnym zapaleniem mieszków włosowych lub czyrącznością. Cechami rozpoznawczymi są guzowate nacieki z ostrym odczynem zapalnym, obecnością krost przymieszkowych i sączeniem. Włosy daje się łatwo usunąć z ognisk chorobowych [1, 3, 4].

Grzybica skóry gładkiej (*Tinea cutis glabrae*)

Ten rodzaj grzybicy rozwija się częściej na odsłoniętych częściach skóry. Wywołwany jest przez wszystkie rodzaje dermatofitów. Najczęściej są to *Trichophyton rubrum* i *Microsporum canis*. Obraz kliniczny przedstawia się jako pojedyncze lub liczne ogniska rumieniowo-złuszczające, czasem o układzie obrączkowatym, ze stanem zapalnym nasilonym na obwodzie i tendencją do zanikania zmian w części centralnej. Na obrzeżach zmian mogą występować grudki i pęcherzyki. Zmianom skórnym towarzyszy znaczny świąd. Choroba może mieć wyjątkowo przewlekły przebieg, a czasem nawet wyglądać nietypowo [1, 4].

Grzybica rąk (*Tinea manuum*)

Zwykle zakażenie jest jednostronne i częściej dotyczy prawej ręki. Często jest to infekcja przeniesiona ze stóp, dlatego tak ważne jest, aby badanie fizykalne było szczególnie dokładne. Najczęściej jest wywoływana przez *Trichophyton rubrum*. Wyróżnia się odmianę hiperkeratoczną

i potnicową. Zmiany skórne w odmianie hiperkeratoczącej manifestują się jako różnie nasilone złuszczenie, pęknięcia, umiejscowione głównie na powierzchni dłoniowej, czasem zajmujące również część grzbietową ręki. W postaci potnicowej dominującym elementem obrazu klinicznego są drobne pęcherzyki, zgrupowane na powierzchniach palców oraz brzegu ręki [1, 4].

Grzybica pachwin (*Tinea inguinalis*)

Grzybica ta zdecydowanie częściej występuje u mężczyzn. Duża wilgotność fałdów skóry sprzyja rozwojowi zakażenia. Najczęstszym patogenem jest *Epidermophyton floccosum* i *Trichophyton rubrum*. Infekcja szerzy się drogą kontaktu bezpośredniego oraz przez zakażone przedmioty, np. ręczniki. Klinicznie przedstawia się jako ognisko rumieniowo-zapalne, zlokalizowane przede wszystkim w pachwinach, mogące zajmować również skórę worka mosznowego, pośladków, przestrzeni międzypośladkowej oraz okolic odbytu. Cechą charakterystyczną jest wygasanie stanu zapalnego w głębi fałdu z obwodowym szerzeniem ognisk chorobowych i obecnością grudek, pęcherzyków oraz krost na obrzeżach zmian. Uporczywy świąd często towarzyszy grzybicy pachwin [1, 4].

Grzybica stóp (*Tinea pedum*)

Grzybica stóp jest jedną z częstszych form zakażeń grzybiczych. Czynnikiem etiologicznym jest zwykle *Trichophyton rubrum*. Wyróżnia się trzy typy kliniczne grzybicy stóp: międzypalcową, potnicową i złuszczającą.

Odmiana międzypalcowa

Ta najczęściej spotykana postać grzybicy stóp manifestuje się złuszczeniem, pęknięciami naskórka i maceracją, lokalizującą się zwłaszcza w III i IV przestrzeni międzypalcowej. Grzybica międzypalcowa stóp nierzadko współistnieje z infekcją płytek paznokciowych. Choroba może mieć przebieg ostry i przewlekły z towarzyszącym świądem [1].

Odmiana potnicowa (dyshydrotyczna)

W tej odmianie zmiany chorobowe w postaci zgrupowanych pęcherzyków na podłożu rumieniowym lokalizują się głównie na podszewkach stóp, czasem na palcach. W późniejszym okresie choroby może dominować złuszczenie naskórka stóp. Infekcja ma zwykle charakter ostry i przebiega z nasilonym świądem [4, 9].

Odmiana złuszczająca

Rogowacenie naskórka podeszew oraz złuszczenie, powodujące białawe zabarwienie, to typowy obraz tej grzybicy. Zmiany chorobowe

mogą szerzyć się na boczne powierzchni stóp oraz ich grzbiety, zwłaszcza w zakażeniach o szczególnie przewlekłym przebiegu. Obraz ten jest określany mianem „grzybicy mokasynowej”. Świąd ma zwykle mniejsze nasilenie [1, 4].

Grzybica paznokci (*Onychomycosis*)

Grzybica paznokci jest najczęstszą postacią zakażenia grzybiczego skóry i przydatków i częściej dotyczy paznokci stóp niż rąk. Infekcja może wiązać się z zajęciem procesem chorobowym jednej lub wielu płytek paznokciowych i często dotyczy paznokci paluchów. Głównym czynnikiem chorobotwórczym jest zwykle *Trichophyton rubrum*, rzadziej *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum*. Wyróżnia się 5 typów grzybicy paznokci: dalsza i boczna podpaznokciowa onychomikoza, bliższa podpaznokciowa onychomikoza, powierzchowna onychomikoza, wewnątrzpłytkowa onychomikoza i dystroficzna onychomikoza. Podział ten opiera się na mechanizmie zakażenia i obrazie klinicznym. Poszczególne typy kliniczne grzybicy paznokci mogą z sobą współistnieć, a obraz kliniczny może być zróżnicowany. Zwykle grzybicy paznokci towarzyszy mniej lub bardziej nasilona destrukcja paznokci. W dalszej i bocznej onychomikozie obserwuje się żółtobiaławe zabarwienie płytek paznokciowych, postępujące od strony bocznej i od wolnego brzegu paznokcia. Płytki stają się łamliwe i nierzadko dochodzi do onycholizy dystalnej części paznokcia. Ten typ grzybicy płytek paznokciowych spotykamy najczęściej. Bliższą podpaznokciową onychomikozę cechuje inwazja grzybów od strony bliższego wału podpaznokciowego, ze zbiegnięciem bliższej części paznokcia, z późniejszym rogowaceniem podpaznokciowym i onycholizą części proksymalnej. W przypadku, gdy dermatofit atakuje powierzchnię paznokcia, dochodzi do rozwoju białej powierzchownej onychomikozy, gdzie obserwuje się białawe plamy na powierzchni paznokcia, a z czasem zmiany mogą obejmować także łożysko i obrąbek naskórkowy podpaznokciowy. Wewnątrzpłytkowa onychomikoza przedstawia dosyć odrębną postać, ze względu na to, że proces grzybiczy nie obejmuje łożyska paznokciowego. Powoduje to, iż w obrazie klinicznym dominuje pofałdowanie paznokcia z blaskowatym złuszczeniem, a paznokieć wykazuje zmleczenie i traci połysk. W całkowitej dystroficznej onychomikozie paznokcie stają się matowe, przebarwione na kolor żółtawobrazowy i może dojść do wykruszenia paznokcia z całkowitą destrukcją włącznie [5, 8, 10].

Najczęstsze postacie kliniczne zakażeń skóry wywołanych przez grzyby drożdżopodobne to:

- wyprzenia drożdżakowe fałdów skórnych,
- wyprzenia drożdżakowe międzypalcowe,
- łupież pstry.

Drożdżycza wyprzeniowa fałdów skórnych (*Intertrigo candidamycetica*)

Jest to najczęstsza postać infekcji drożdżowych, lokalizująca się w fałdach pachwinowych i pachach, okolicach podsutkowych i fałdach na brzuchu. Klinicznie przedstawia się jako zmiany rumieniowe, często z sączeniem. Stan zapalny dominuje w głębi fałdów, gdzie obserwuje się również znaczną macerację i pęknięcia. Na obwodzie zmian mogą występować tzw. wykwitki satelitarne – grudki, pęcherzyki i krosty.

Wyprzenia drożdżakowe międzypalcowe (*Intertrigo candidamycetica interdigitalis*)

W III przestrzeni międzypalcowej rąk, rzadziej stóp, rozwija się stan zapalny z bolesnymi pęknięciami, maceracją i brzeżnym złuszczeniem naskórka. Dotyczy to osób, których praca lub zajęcia wymagają częstego moczenia rąk [1, 4].

Łupież pstry (*Pityriasis versicolor*)

Bardzo powszechną dermatozą jest również łupież pstry, wywołany przez *Malassezia furfur*, grzyb również należący do drożdżaków. Ten powierzchowny rodzaj grzybicy dotyczy przede wszystkim ludzi młodych. Lipofilny charakter grzyba warunkuje zasiedlanie okolic bogatych w gruczoły łojowe, a więc przede wszystkim karku, ramion, pleców. W przypadkach o szczególnym nasileniu może dochodzić do zajmowania także innych obszarów skóry, ale bardzo rzadko dotyczy to skóry twarzy. W początkowej fazie choroby obserwuje się różowobrunatne, drobne plamy o łuszczącej się powierzchni, z tendencją do zlewania w większe ogniska. W późniejszym etapie choroby w obrazie klinicznym dominują odbarwienia. Rozpoznanie może ułatwić badanie w lampie Wooda, wykazujące ceglastą fluorescencję [1, 2, 4].

Omówione zasady diagnozowania zakażeń grzybiczych skóry oraz krótkie przypomnienie obrazu klinicznego najczęściej występujących grzybic skóry mogą być przydatne lekarzom wielu specjalności, w tym lekarzom pierwszego kontaktu, którzy w swojej codziennej praktyce niejednokrotnie mają do czynienia z tym problemem.

Piśmiennictwo

1. Baran E. *Zarys mikologii lekarskiej*. Wrocław: Volumed; 1998.
2. Szepietowski J. Grzybice skóry i paznokci. *Vademecum lekarza praktyka. Medycyna Praktyczna*. Kraków 2001.
3. Szepietowski J. Grzybice skóry i paznokci – ABC lekarza praktyka. *Medycyna Rodzinna* 1999; 2: 29–35.
4. Miklaszewska M, Wąsik F. *Dermatologia pediatryczna*. Wrocław: Volumed; 1999.
5. Szepietowski J. Zakażenia grzybicze skóry i paznokci. Część I: Etiologia, epidemiologia, czynniki ryzyka i diagnostyka. *Magazyn Medycyny Rodzinnej* 2000; 7–8: 26–27.
6. Szepietowski J. *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatologia*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2002.
8. Szepietowski J, Franczuk A. Grzybica stóp. *Medycyna Rodzinna* 2001; 4: 173–176.
9. Szepietowski J, Franczuk A. Grzybica paznokci. *Nowa Medycyna* 2001; 8: 29–32.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław

Zasady postępowania w grzybicach skóry, paznokci i błon śluzowych

Therapeutics recommendations in fungal skin, nail and mycous membranes infections

JACEK SZEPIETOWSKI, DANUTA CHROSTOWSKA-PLAK

Z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Eugeniusz Baran

Streszczenie Większość lekarzy w swojej praktyce styka się z problemem zakażeń grzybiczych skóry i paznokci oraz infekcjami grzybiczymi błon śluzowych. Mimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w leczeniu zakażeń grzybiczych, przede wszystkim w związku z wprowadzeniem nowoczesnych i skutecznych leków doustnych, nadal obserwuje się wzrost częstości zachorowań, zwłaszcza na grzybice skóry i paznokci. Celem tego artykułu jest zwrócenie uwagi na zasady poprawnej terapii ogólnej i miejscowej grzybic skóry oraz roli działań profilaktycznych.

Słowa kluczowe: grzybice skóry, leczenie ogólne i miejscowe, profilaktyka.

Summary During their everyday routines, majority of doctors come across mycotic infections of the skin (dermatomycosis), nails (onychomycosis) and of mycous membranes. Despite of an impressive progress in the therapy of mycoses, especially in connection with the introduction of new, effective oral drugs, there is still a considerable increase in the number of mycotic infections, especially in the occurrence of dermatomycosis and onychomycosis. The purpose of this article is to pay attention to proper topical and systemic treatment of dermatomycoses as well as to prophylactics.

Key words: dermatomycosis, general and topical treatment, prophylactics.

Wstęp

Rozpoznanie grzybicy skóry, paznokci i błon śluzowych powinno opierać się na wiarygodnych kryteriach, jakimi są obraz kliniczny oraz badanie mikologiczne. Identyfikacja gatunku grzyba wywołującego zmiany chorobowe jest podstawą do wdrożenia terapii przeciwgrzybiczej. Wybór leczenia powinien być uzależniony od rodzaju zakażenia i postaci klinicznej, a także od zaawansowania procesu chorobowego [1, 3]. Wiele grzybic skóry może być leczona wyłącznie miejscowo, jednak część z nich jest wskazaniem do włączenia terapii ogólnej. Należy również podkreślić, że w procesie terapeutycznym bardzo istotne znaczenie mają też działania profilaktyczne, ograniczające proces szerzenia się infekcji grzybiczych i pozwalające zapobiegać reinfekcjom, zwiększając tym samym szansę na trwałe wyleczenie [3, 4].

Leki przeciwgrzybicze – wskazania do terapii miejscowej i ogólnej

Możliwości terapeutyczne zakażeń grzybiczych skóry, jej przydatków i błon śluzowych znacznie zwiększyły się wraz z wprowadzeniem do lecznictwa wielu nowych leków, a szczególnie tych do stosowania ogólnego. Leki przeciwgrzybicze dzieli się na 5 grup:

1. leki polienowe (np. nystatyna, natamycyna),
2. leki imidazolowe (np. klotrimazol, chlormidazol, mikonazol, ekonazol) i leki triazolowe (flukonazol, irtakonazol),
3. alliloaminy (np. terbinafina, naftifina),
4. morolfiny (np. amorolfina),
5. inne (np. gryzeofulwina, cyklopiroks).

Mechanizm działania większości leków przeciwgrzybiczych, zwłaszcza nowej generacji (leki triazolowe, alliloaminy i morolfiny) polega na hamowaniu biosyntezy ergosterolu, będącego elementem budulcowym błony komórkowej grzyba.

Proces blokowania odbywa się na różnych etapach szlaku biosyntezy ergosterolu w zależności od rodzaju leku, prowadząc do nagromadzenia produktów pośrednich syntezy ergosterolu w komórce grzyba [3].

Wiele zakażeń grzybiczych skóry poddaje się terapii miejscowej zewnętrznymi preparatami przeciwgrzybiczymi. Istnieje jednak grupa chorób, która wymaga terapii ogólnej. Wskazaniem do leczenia ogólnego jest:

- grzybica skóry owłosionej głowy,
- grzybica brody,
- rozległa grzybica skóry gładkiej,
- przewlekła grzybica stóp,
- większość przypadków grzybicy paznokci,
- rozległy i nawracający łupież pstry.

Leczenie miejscowe

Wiele leków do stosowania miejscowego wykazuje podobną skuteczność, dlatego też o ich wyborze powinno decydować przede wszystkim nasilenie stanu zapalnego i morfologia zmian skórnych. W przypadku grzybic przebiegających z nasilonym stanem zapalnym uzasadnione jest stosowanie preparatów posiadających jednocześnie działanie przeciwzapalne (np. cyklopiroks i terbinafina). W tych przypadkach można również uwzględnić, zwłaszcza na początku leczenia, zastosowanie leków złożonych, zawierających lek przeciwgrzybiczy oraz kortykosteroid o małej sile działania (mikonazol + hydrokortyzon, ekonazol + triamcinolol, izokonazol + diflukortolon). Leki te powinny być stosowane krótko, a w chwili ustąpienia stanu zapalnego wskazane jest stosowanie czystych preparatów przeciwgrzybiczych.

Wybór odpowiedniej postaci leku stosowanego miejscowo jest podyktowany przede wszystkim morfologią zmian chorobowych. Leki w postaci aerozoli, dające efekt wysuszający, mogą być stosowane na zmiany z obecnością krost, pęcherzyków. W przypadku sączenia zmian chorobowych najkorzystniej stosować jest oprócz aerozoli także leki w postaci płynu i żelu. Preparaty w postaci maści, z racji podłoża o dużej wchłaniałości substancji czynnej, są najbardziej korzystne w grzybicach przebiegających ze wzmożonym rogowaceniem. Istnieją również leki na podłożach liposomowych (np. ekonazol), zapewniające stopniowe uwalnianie leku i jego dobrą penetrację. W łupieżu pstrym uzasadnione jest stosowanie leków w postaci szamponów zawierających ketokonazol lub ekonazol [3]. Grzybica paznokci o małym stopniu zaawansowania, obejmująca niewielki fragment płytki paznokciowej, lub biała powierzchowna onychomikoza mogą być leczone preparatami w postaci lakierów, np.

amorolfiny lub cyklopiroksu. W przypadku grzybicy paznokci przebiegającej z destrukcją płytki paznokciowej zastosowanie znajduje preparat łączony (bifonazol + 40% mocznik), co pozwala na chemiczną eliminację zniszczonej części paznokcia i sprzyja procesowi leczenia [5].

Leczenie ogólne

Wskazaniem do leczenia ogólnego jest **grzybica skóry owłosionej głowy**. Leczenie miejscowe ma w tym przypadku charakter uzupełniający. Do tej pory w wielu ośrodkach jako tzw. złoty standard w leczeniu stosowana jest gryzeofulwina. Stosuje się ją w dawce 20–25 mg/kg m.c. przez około 8 tygodni. Obecnie coraz częściej odchodzi się od stosowania tego leku ze względu na liczne działania niepożądane, w tym nefro- i hepatotoksyczność [2, 5, 7]. Lekiem używanym w zakażeniach grzybiczych skóry owłosionej głowy jest również terbinafina, szczególnie gdy czynnikiem sprawczym są grzyby z rodzaju *Trichophyton*. Stosuje się ją w następujących dawkach:

- 62,5 mg/dobę u dzieci do 20 kg m.c.,
- 125 mg/dobę u dzieci 20–40 kg m.c.,
- 250 mg/dobę u dzieci > 40 kg m.c. i u osób dorosłych.

Czas leczenia terbinafiną wynosi około 4 tygodni. W przypadku zakażenia wywołanego przez *Microsporum audouinii* lub *Microsporum canis* leczenie należy wydłużyć nawet do 8–10 tygodni.

W leczeniu ogólnym **grzybicy skóry gładkiej i stóp** wykorzystanie znajdują następujące leki:

- terbinafina w dawce 250 mg/dobę przez 14 dni,
- itrakonazol 400 mg/dobę (2 × 200 mg/dobę) przez 7 dni,
- flukonazol 150 mg/tydzień przez 4–6 tygodni.

Grzybica brody również wymaga terapii doustnej, a lekami z wyboru są gryzeofulwina i terbinafina. Można również zastosować itrakonazol lub flukonazol. Stosuje się je następująco:

- gryzeofulwina w dawce co najmniej 20 mg/kg m.c. przez 8 tygodni,
- terbinafina 250 mg/dobę przez 4 tygodnie,
- itrakonazol 100 mg/dobę przez 4–6 tygodni,
- flukonazol 50–100 mg/dobę przez około 8 tygodni.

Większość przypadków zakażeń **grzybiczych paznokci** wymaga leczenia ogólnego. Leczenie zewnętrzne może być uzupełnieniem tej terapii. Obecnie uważa się, że najlepsze w leczeniu grzybicy są dwa preparaty: terbinafina i itrakonazol. Wdrażając leczenie ogólne, należy zwrócić uwagę na bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Ponieważ grzybica paznokci często dotyczy ludzi starszych, istotna jest możliwość interakcji z innymi zażywanyymi lekami. Czas leczenia obydwoma preparatami jest porównywalny. Ważne jest

także, aby poinformować pacjenta o mechanizmie działania leków stosowanych doustnie i o tym, że spodziewanego odrostu płytek paznokciowych należy oczekiwać w perspektywie kilku miesięcy po zakończonym leczeniu [3, 8].

Terbinafina jest uznawana za lek pierwszego rzutu w zakażeniach wywoływanych przez dermatofity. Lek ten stosuje się w dawce 250 mg/dobę przez 6 tygodni w przypadku grzybicy paznokci rąk i 12 tygodni w grzybicy paznokci stóp. Działanie tego leku na grzyby pleśniowe i drożdżopodobne jest jednak słabsze w porównaniu z itrakonazolem. Terbinafina daje interakcje z następującymi lekami: cymetydyną, cyklosporyną A i rifampicyną. W trakcie leczenia terbinafiną z działań niepożądanych najczęściej obserwuje się przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia smaku.

Itrakonazol jest najczęściej stosowany w terapii pulsowej, która polega na podawaniu 400 mg leku na dobę (2 × 2 kaps.) przez 7 dni, co stanowi jeden puls leczenia. Pulsy są oddzielone 3-tygodniową przerwą. W grzybicy paznokci rąk mają zastosowanie 2 pulsy, a w przypadku grzybicy stóp 3 pulsy. Itrakonazol jest przeciwwskazany przy jednoczesnym stosowaniu: astemizolu, cizapridu, terfenadyny i triazolamu. Daje również interakcje z chinidyną, cyklosporyną A, digoksyną, fenytoiną, izoniazydym, karbamazepiną, imidazolamem, takrolimusem, rifampicyną, ranitydyną czy warfaryną. Działaniami niepożądanymi obserwowanymi czasem w trakcie podawania itrakonazolu są zaburzenia żołądkowo-jelitowe [3–5].

Leczenie pleśniicy paznokci jest szczególnie trudne i powinno być poprzedzone usunięciem zmienionych części paznokci wraz z masami rogowacenia podpaznokciowego drogą chemicznego rozpuszczenia (mocznik w dużym stężeniu, np. 40%) lub mechanicznie. Zaleca się następnie stosowanie doustnej terapii pulsowej itrakonazolem, ale zwykle przez dłuższy okres (co najmniej 4 pulsy), połączonej z miejscowym stosowaniem leków imidazolowych [5].

Łupież pstry jest schorzeniem grzybiczym, które w większości przypadków może być leczone wyłącznie miejscowo, czasem jednak należy rozważyć potrzebę terapii ogólnej, zwłaszcza w przypadkach rozległych zmian chorobowych i/lub częstych nawrotów [3–5]. Zastosowanie mają tutaj:

- ketokonazol 200 mg/dobę przez 10 dni,
- itrakonazol 200 mg/dobę przez 1 tydzień,
- flukonazol 400 mg jednorazowo.

Leczenie zakażeń drożdżakowych błon śluzowych

Leczenie zakażeń grzybami drożdżopodobnymi błon śluzowych zwykle może ograniczyć się

do terapii miejscowej. W zapaleniu drożdżakowym jamy ustnej wykorzystywane są zwykle preparaty nystatyny, natamycyny w postaci płynu lub zawiesiny lub mikonazol w formie żelu. W przypadkach opornych i nawrotowych kandydoz jamy ustnej można zastosować leczenie ogólne następującymi lekami:

- ketokonazol 200 mg/dobę przez 2–4 tygodnie,
- itrakonazol 100–200 mg/dobę przez 2 tygodnie,
- flukonazol 50–100 mg/dobę przez 2–4 tygodnie.

Infekcje drożdżakowe błony śluzowej narządów płciowych zwykle dobrze poddają się leczeniu miejscowemu preparatami dopochwowymi w postaci globulek, tabletek i kremów zawierających najczęściej leki imidazolowe (np. klotrimazol, ekonazol, mikonazol), a także nystatynę lub natamycynę. Można również rozważyć zastosowanie terapii doustnej, krótkotrwałej i szczególnie wygodnej dla pacjentki. Obecnie zaleca się stosowanie dwóch leków:

- itrakonazol 2 × 200 mg/dobę przez 1 dzień lub 200 mg/dobę przez 3 dni,
- flukonazol 150 mg jednorazowo, z zaleceniem ewentualnego powtórzenia leczenia po 5–7 dniach.

Należy pamiętać, że w przypadku kandydozy narządów płciowych leczenie powinno dotyczyć partnerów seksualnych [3, 4].

Profilaktyka zakażeń grzybiczych skóry i paznokci

Znaczny postęp, jaki dokonał się w leczeniu zakażeń grzybiczych, w dalszym ciągu nie umniejsza ogromnej roli, jaką przypisuje się działaniom profilaktycznym. Ich celem jest przede wszystkim niedopuszczenie do zakażenia pierwotnego, ale także unikanie reinfekcji, mogącej całkowicie zniweczyć efekty leczenia. Podstawowe znaczenie w profilaktyce zakażeń grzybiczych skóry i paznokci odgrywa ograniczenie źródeł zakażenia, jakie stanowią osoby chorujące na grzybicę. Popularyzacja wiedzy na temat grzybic może przyczynić się do wzrostu świadomości społecznej, dzięki czemu osoby chorujące na schorzenia grzybicze zechcą skonsultować swój problem z lekarzem i ewentualnie podjąć leczenie. W przypadkach grzybic odzwierzęcych istotne jest izolowanie i leczenie chorych zwierząt. Jeśli mamy do czynienia z grzybicą skóry owłosionej głowy, wywołaną przez grzyb antropofilny, wskazana jest czasowa izolacja chorego przez około tydzień od rozpoczęcia leczenia. W większości grzybic ważne jest przestrzeganie pewnych zasad:

- noszenia przewiewnych ubrań i butów,
- używania własnych kłapek na basenach, ką-

- pieliskach, łaźniach publicznych, saunach i innych tego typu miejscach,
- starannego osuszania skóry po kąpielach, zwłaszcza w obrębie fałdów skórnych i przestrzeniach międzypalcowych,
 - szybkiego umycia skóry w przypadku nadmiernego spocenia się.

Szczególnego omówienia wymaga także dezynfekcja obuwia w przypadku grzybicy stóp i/lub paznokci. Powinna być przeprowadzona bezpośrednio po leczeniu oraz ponownie powtórzona po około 3 tygodniach. W tym celu 10% roztwór

formaliny umieszcza się w szerokim naczyniu umożliwiającym parowanie i wraz z odkażanym obuwiem oraz skarpetami wkłada się do szczelnie zamkniętego worka na około 12–18 godzin. Po tym czasie buty należy wyjąć i starannie przewietrzyć, a skarpety wyprać. Alternatywna metoda odkażania obuwia i skarpet może być zastosowana z użyciem roztworu chinoksyzolu (1 tabletkę na szklankę wody). Do butów wkłada się watę nasączoną tym roztworem i umieszcza się w worku na 24 godziny. Skarpety można również moczyć w tym roztworze [3–6, 8].

Piśmiennictwo

1. Baran E. *Zarys mikologii lekarskiej*. Wrocław: Volumed; 1998.
2. Szepietowski J. Grzybice skóry i paznokci. *Vademecum lekarza praktyka. Medycyna Praktyczna*. Kraków 2001.
3. Szepietowski J. Grzybice skóry i paznokci – ABC lekarza praktyka. *Medycyna Rodzinna* 1999; 2: 29–35.
4. Szepietowski J. *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
5. Miklaszewska M, Wąsik F. *Dermatologia pediatryczna*. Wrocław: Volumed; 1999.
6. Szepietowski J. Zakażenia grzybicze skóry i paznokci. Część I: Etiologia, epidemiologia, czynniki ryzyka i diagnostyka. *Magazyn Medycyny Rodzinnej* 2000; 7–8: 26–27.
7. Szepietowski J, Franczuk A. Grzybica paznokci. *Nowa Medycyna* 2001; 8: 29–32.
8. Szepietowski J. Współczesne leczenie grzybic skóry i paznokci. *Terapia i Leki* 2000: 23–28.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław

Endometrioza – narastający problem praktyki lekarza rodzinnego

Endometriosis – growing problem for general practitioners – a new approach is needed

MARIAN ST. GABRYŚ¹, ANDRZEJ POPIELA¹, MAGDA POPIELA², ARTUR MAZUR³

¹ Z Kliniki Ginekologii II Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Marian St. Gabryś, prof. nadzw. AM

² Studentka medycyny, University of Edinburgh, Scotland

³ Z Poradni Ginekologicznej Zespołu Lekarzy Specjalistów NZOZ „Rogatka Kaliska” w Kaliszu
Kierownik: lek. A. Wiśniewski

Streszczenie Patogeneza endometriozy – pomimo licznych badań trwających od początku XIX wieku, a szczególnie od 1927 r., kiedy to Sampson przedstawił swą teorię transplantacyjną – pozostaje w wielu aspektach nadal tajemnicza. Dwie inne teorie to teoria metaplazji nabłonka pierwotnej jamy ciała, stanowiącej zrąb strukturalny otrzewnej, komórki endometrialne i teoria indukcyjna. Endometrioza jako schorzenie, które powoduje powstawanie zmian wewnątrzbrzusznych, najczęściej o charakterze zmian guzowatych i zrostów, przede wszystkim dotyczących okolicy narządu płciowego wewnętrznego, może być przyczyną szeregu niecharakterystycznych – z punktu widzenia lekarza I kontaktu – dolegliwości i skarg kobiet w okresie prokreacyjnym. Skargi na dolegliwości lokalizowane w jamie brzusznej należą do najczęstszych skarg, z jakimi spotyka się lekarz w swej codziennej pracy ambulatoryjnej. Endometrioza stanowi wciąż niedoceniany – głównie w sensie wczesnego rozpoznania i leczenia – powód niepłodności. Skargi dziewcząt i młodych kobiet na dolegliwości bólowe okołomiesiączkowe w żadnym wypadku nie powinny być zbywane ani bagatelizowane, bowiem najczęściej stanowią sygnał rozpoczynającą się endometriozy. Biorąc pod uwagę mocno umocowane w naukach podstawowych uwarunkowania immunologiczne endometriozy, szczególnie poważnie należy traktować – naszym zdaniem – skargi dziewcząt z cechami alergii, manifestującej się w innych układach organizmu – szczególnie w układzie oddechowym, u których obraz chorobowy endometriozy może być maskowany terapią kortykosteroidową. Endometrioza w swej zaawansowanej postaci dokonuje trwałych zniszczeń delikatnych struktur jajowodu, często również samej gonaady, wprowadzając dotkniętą tą chorobą kobietę w stan trwałej bezpłodności, której poza wysublimowanymi, ale niestety bardzo kosztownymi technikami zapłodnienia pozaustrojowego, nic nie jest w stanie przewyciężyć. Stąd niezbędne staje się uwrażliwienie lekarzy I kontaktu na problematykę endometriozy, co zwiększy liczbę wczesnych rozpoznań, dzięki zwiększonej liczbie kobiet podejrzewanych o tę dolegliwość. Będzie to zatem istotnie działanie profilaktyczne w odniesieniu do zagrożeń płodności. W sytuacji spadającej liczebności polskiej populacji i starzenia się społeczeństwa powinno to mieć nader wyraźne korzyści natury demograficzno-ekonomicznej.

Słowa kluczowe: endometrioza, gruczolistość, guzy jajników, niepłodność, wczesne rozpoznanie, profilaktyka niepłodności, różnicowanie, dolegliwości bólowe podbrzusza.

Summary The pathogenesis of the endometriosis has still not been fully explained despite the extensive research carried out from the beginning of XIX century. There are three possibilities, which have been suggested to explain the origin of endometriosis. The regurgitation theory proposes menstrual backflow through the fallopian tubes and subsequent implantation as an explanation for this pathological process (Sampson, 1927). The metaplastic theory proposes endometrial differentiation of coelomic epithelium, which is the original ancestor of the endometrium itself. Thirdly, the vascular or lymphatic dissemination theory exists to support the existence of extrapelvic and intranodal implants. Endometriosis is a clinical condition in which there are foci of endometrial tissue present in the pelvis and less frequently in other sites of the peritoneal cavity. They usually appear as individual lesions or coalesce into larger masses and give rise to scarring and fibrosis associated with distorted architecture of pelvic organs. The clinical presentation may seem nonspecific to general practitioners due to the diversity of the lesions sites. The most frequent complaints encountered by doctors are related to the discomfort and pain localized to the peritoneal cavity. Endometriosis is also a cause of infertility, which unfortunately is often not taken into account when making the differential diagnosis and is left untreated. The complaints of girls and young women about peritoneal pain occurring before menstruation should not be ignored but examined as they can be first signs of

developing endometriosis. Special attention should be attributed to complaints of women, who are affected by allergies because endometriosis has an immunological background and immune diseases tend to occur together. Women with allergies of the respiratory tract should be examined carefully as symptoms of endometriosis can be improved with the use of corticosteroids for primary respiratory problem. Endometriosis can lead to extensive scarring of the oviducts and ovaries resulting in their damage, which can give rise to chronic sterility. In that case only very expensive techniques of IVF or artificial insemination have to be performed in order to achieve a pregnancy for affected women. Therefore it is very important to inform the general practitioners about the problems and clinical signs of endometriosis, which will hopefully lead to its early detection. This in turn will be a prophylactic means to preserve fertility of women affected by this condition. It will have long term beneficial effects on demographic and economic situation in Poland, where there is an ageing population at the moment.

Key words: endometriosis, ovarian cysts, infertility, early diagnosis, prophylactic treatment of infertility, pain in the peritoneal cavity.

Wstęp

Definicja endometriozy jest syntetyczna i na pozór łatwo zrozumiała. To obecność tkanki endometrialnej (gruczołów wraz z podścieliskiem) poza jamą macicy. Prawidłową i sensowną z punktu widzenia fizjologii kobiecego narządu płciowego jest jej obecność – tylko i wyłącznie – właśnie w jamie macicy, gdzie ulega cyklicznym przemianom związanym z charakterystycznym dla kobiety cyklem miesięczkowym. Pozamaciczna lokalizacja tkanki endometrialnej, czyli tkanki błony śluzowej macicy, dotyczy przede wszystkim otrzewnej, jak i trzewi jamy brzusznej. Lokalizacja pozabrzuszną również jest możliwa, wszakże z incydentalną częstotliwością, dotycząc takich narządów, jak płuca czy błizny skórne.

Można by zapytać, dlaczego schorzenie związane tak spektakularnie z centrum narządu płciowego kobiety *id est* z błoną śluzową macicy miałyby stanowić narastający problem w praktyce lekarza rodzinnego? Odpowiedź jest stosunkowo prosta. Stanowią o niej dwa aspekty endometriozy: 1) jej powszechność i 2) rozległość zmian, jakie powoduje w obrębie jamy brzusznej, poczynając od niewielkich ognisk uszkodzeń w otrzewnej miednicy mniejszej, czy pokrytej nią powierzchni narządów w tej miednicy pomieszczonych, aż do masywnych, głębokich nacieków endometrialnych, przypominających w swej destrukcyjnej mocy nacieki nowotworowe. Zmiany mogą obejmować oba jajniki, zmieniając je w potężne torbiele endometrialne, wypełnione gęstą treścią, będącą zhemolizowaną krwią, przypominającą brunatno-czarną gęstą maź. Z powodu tej zawartości torbiel taka nazywana jest „torbielą smołową” (*cystis picea*).

Jajowody mogą być (i często tak właśnie jest) wciągnięte w obustronne zmiany jajników i przyrośnięte do otrzewnej oraz otaczających narząd płciowy jelit, pęcherza moczowego czy moczowodów. Taka rozpiętość zmian – od drobnych do masywnych – nakazuje poważnie traktować opinię holenderskiego uczonego Johanna Eversa, cytowanego przez redaktora podstawowego pol-

skiego podręcznika, dotyczącego zagadnień gruczołistości pt. *Endometrioza* – prof. Jerzego A. Jakowickiego (Jakowicki JA, 1997), głoszącą, że „endometrioza nie istnieje; wszystkie kobiety mają endometriozę”. Ten cytat i powyższe zdanie podkreślają ogromną powszechność tej choroby, a jednocześnie przypominają dawniej szeroko rozpowszechnioną i ładną polską nazwę endometriozy – gruczołistość.

Szacuje się, że endometrioza w swej objawowej postaci dotyczy co najmniej 10% populacji miesięczkujących kobiet, aby wśród kobiet mających problemy z płodnością sięgnąć 70%. Istotne jest podkreślenie dotykania tym schorzeniem pewnej części – najliczniejszej zapewne – piękniejszej połowy gatunku ludzkiego, mianowicie kobiet z funkcjonującym narządem płciowym, zatem schorzenie dotyczy kobiet miesięczkujących. Miesięczkujących w tym sensie, że w ich organizmie działa odpowiednia pula estrogenów pobudzających receptory estrogenowe, które na te pobudzenia reagują. A zatem endometrioza w pełni może dotyczyć także kobiety pozbawionej macicy w następstwie histerektomii, która ma jednak zachowaną gonadę lub stosuje HT – terapię hormonalną, zwaną także hormonalną terapią zastępczą, w efekcie której receptory estrogenowe będą nadal aktywowane. U takiej kobiety nie spotkamy się z zewnętrznym wyrazem przemian błony śluzowej macicy, czyli krwawieniem menstruacyjnym (bo nie ma już ona macicy), jednak ogniska ektopowe endometrium, stanowiące kwintesencję schorzenia zwanego endometriozą, mogą nadal istnieć i być pobudzane do swej destrukcyjnej działalności przez krążące estrogeny.

Etiopatogeneza

Patogeneza schorzenia w wielu aspektach pozostaje niejasna i stale są aktualne trzy teorie, z których pierwsza, a zarazem stale najważniejsza, to teoria Sampsona (Palatyński A, 1990; Jakowicki JA, 1997; Berek JS, 2002; Overton C i wsp., 2002) z początków XX wieku. Teoria ta opiera się na te-

zie, że przedostające się podczas wstecznego miesiączkowania elementy komórkowe treści miesiączkowej – istotą rzeczy są komórki endometrium – wszczepiają się w otrzewną miednicę mniejszej i po takiej transplantacji, w tym nowym dla siebie miejscu, zachowują się tak samo, jak komórki eutopowego endometrium, w aspekcie ich reaktywności na bodźce hormonalne. Spostrzeżono (Berek JS, 2002), że kobiety mające krótsze cykle miesiączkowe i dłuższy czas krwawienia miesiączkowego są bardziej narażone na wystąpienie endometriozy. Rozsiew komórek endometrium jest również możliwy – poza „wstecznym miesiączkowaniem – drogami limfatycznymi i drogą krwionośną. Drogę limfatyczną zakłada się w przypadku endometriozy jajnika. Pozamiedniczna lokalizacja endometriozy – chociaż dużo rzadsza (1–2%) – jest jednak niezwykle trudna do rozpoznania i również tutaj zakłada się możliwość realizacji teorii transplantacyjnej przez drogi chłonne i krwionośne. Dotyczy to możliwej obecności komórek implantowanego endometrium w innych częściach narządu płciowego (szyjka macicy, pochwa, srom), jak i innych niż narząd płciowy miejsc, tj. wspomnianych już jelit, wyrostka robaczkowego, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego czy zawartości worka przepuklinowego, płuc i opłucnej, węzłów chłonnych, skóry, nerwów, a nawet mózgu.

Dwie inne teorie to teoria metaplazji nabłonka pierwotnej jamy ciała – stanowiącej zrąb strukturalny otrzewnej – w komórki endometrialne i teoria indukcyjna. Ta ostatnia jest rozszerzeniem poprzedniej teorii i w jej myśl niesprecyzowane bliżej mediatory biochemiczne wiodą do przemiany niezróżnicowanych komórek otrzewnowych w kierunku rozwoju w tkankę endometrialną. Teoria ta potwierdziła się w eksperymencie na królikach, ale nie potwierdzono jej do tej pory u człowieka i naczelnych.

Teoria metaplazji to według Clementa (Clement PhB, 2002) stan, w którym zmiany w obrębie jamy otrzewnowej i narządów w niej zawartych mają charakter zmian dotyczących uszkodzeń wtórnego układu müllerowskiego. Zdaniem tego autora, wspólną cechą zjawisk patologicznych w endometriozie – w obrazie mikroskopowym – jest ich różnicowanie się w kierunku struktur charakterystycznych dla elementów budujących tkanki wywodzące się z przewodów Müllera, czyli pochodne mezotelium miednicy i dolnej części jamy brzusznej, jak i leżących pod nim tkanek mezenchymalnych kobiety. Możliwości rozwoju zmian patologicznych w otrzewnej wynikają między innymi z potencjału tkanek rozwijających się z przewodów Müllera, które w rozwoju embrionalnym dokonują inwaginacji nabłonka wtórnej jamy ciała.

W zaawansowanych postaciach endometriozy dotyczącej mezotelium infiltracja podścieliskiem

i nabłonkiem błony śluzowej macicy bywa na tyle rozległa i głęboka, że obejmuje swym zasięgiem narządy sąsiadujące z narządem płciowym wewnętrznym, tj. narząd moczowy i pokarmowy, głównie w jego pozadwunastniczej części. Szczególną rolę spełniają postacie endometriozy głęboko naciekającej, dotyczącej przede wszystkim przestrzeni odbytniczno-pochwowej.

Występowanie

Endometriozę spotyka się u kobiet wszystkich ras i zawodów. Jednak wśród kobiet skarżących się na dolegliwości bólowe miednicy i cierpiących z powodu problemów z płodnością odsetek występowania endometriozy waha się między 20 a 90%. Jednocześnie wśród kobiet, które stoją na przeciwległym biegunie, tj. kobiet, które nie zgłaszają żadnych dolegliwości bólowych i nie martwią się o płodność, a wręcz przeciwnie, bo zdecydowały się na ubezpłodnienie przez zamknięcie drożności jajowodów, stwierdza się ogniska endometriozy – podczas zabiegu ubezpłodnienia, a więc asymptomatyczne – u 3 do 43% (Berek JS, 2002). W badaniach populacyjnych wykazano, że ryzyko endometriozy wzrasta 7-krotnie, jeśli endometrioza pojawiła się u krewnej pierwszego stopnia. 75% występowanie endometriozy zaobserwowano u homozygotycznych bliźniąt, z których u jednego stwierdzono endometriozę.

Wykazano również pewne związki pomiędzy endometriozą a toczniem układowym rumieniowatym, znamionami dysplastycznymi, jak i przypadkami czerniaka wśród kobiet w wieku prokreacyjnym. Konieczne jest podkreślenie niestwierdzenia mutacji w genach *TP 53* i *RASK* pośród chorujących na endometriozę, jak również nie obserwowano mutacji *N314D* (transferazy galaktozo-1-fosforanowo-urydylowej) wśród kobiet z endometriożą w porównaniu z kobietami zdrowymi, stanowiącymi grupę kontrolną (Berek JS, 2002).

Rozpoznanie i rozpoznanie różnicowe

Endometriozę przede wszystkim należy podejrzewać u kobiet w wieku prokreacyjnym skarżących się na dolegliwości okołomiesiączkowe, zarówno o charakterze bolesnych miesiączek (*algomenorrhoea*), jak i dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej, połączonych z szeregiem dolegliwości o charakterze wegetatywnym, co określone bywa nazwą *dysmenorrhoea*. Charakterystyczne dolegliwości, o których mówi pacjentka, to ból w plecach i w dole brzucha, zaczynający się zwykle na parę dni przed menstruacją i utrzymujący się przez cały czas jej trwania.

Ból może być odnoszony do odbytnicy lub kroczka, jeśli zajęta jest przegroda odbytniczo-pochwowa. Często krwawienie jest nadmierne, może występować też ból przy stosunku (dyspareunia – algopareunia). Wciągnięcie w proces chorobowy jelit może powodować wystąpienie biegunki, bólu odbytnicy, pojawienie się krwi w stolcu, a nawet niedrożności jelit. Przy badaniu *per rectum* lub przez pochwę wyczuwalne bywają tkliwe, powiększone jajniki, zaś w więzadłach maciczo-krzyżowych i w zagłębieniu odbytniczo-macicznym (zatoce Douglasa) badalne są często twarde nieruchome guzki (Mattingly D, Seward Ch, 1992).

Podstawowe znaczenie w rozpoznaniu – podobnie jak w wielu innych schorzeniach – ma umiejętnie zebrany wywiad, szczególnie analizujący związek dolegliwości z fazami cyklu miesięczkowego. Podwyższone wartości stężeń antygenu CA 125, charakterystyczne dla endometriozy, w połączeniu z pewnymi rodzajami zmian w badaniu ultrasonograficznym miednicy mniejszej, szczególnie przy zastosowaniu ultrasonografii przezpochwowej, pozwala na postawienie podejrzenia istnienia ognisk endometriozy w obrębie narządu płciowego wewnętrznego. Jednoznaczne rozpoznanie jest możliwe dopiero z chwilą przeprowadzenia laparoskopii lub laparotomii zwiadowczej i pozyskania wycinków tkankowych z podejrzanych miejsc. Wynik badania histopatologicznego będzie stanowił o rozpoznaniu endometriozy lub stwierdzeniu innej przyczyny dolegliwości badanej pacjentki. Jako przykład niech posłużą tzw. torbiele smołowe, których rozpoznanie ma charakter rozpoznania makroskopowego wówczas, kiedy to podczas inspekcji jamy otrzewnowej stwierdzamy obecność torbieli jajnikowej proweniencji, wypełnionej gęstą, czarno-brunatną treścią – stąd nazwa – torbiel smołowa, która odruchowo jest uważana za synonim torbieli endometrialnej, czyli powstałej na podłożu endometriozy jajnika. Takiego znaku równości nie można postawić, bowiem często krwotoczna torbiel ciała żółtego może dać – po pewnym okresie trwania – ten sam obraz makroskopowy. A zatem konieczność precyzyjnego różnicowania. Z jakimi schorzeniami powinniśmy różnicować? Jako pierwsza myśl nasuwa się proces zapalny w obrębie miednicy mniejszej czy też jego następstwo, tj. występowanie zrostów pomiędzy narządami miednicy mniejszej. Jako efekt pozostaje nam najczęściej do rozstrzygnięcia, jaka jest geneza spostrzeganego w takich wypadkach zespołu niewyjaśnionych dolegliwości bólowych w obrębie miednicy mniejszej PPS (*pelvic pain syndrome*). Analizując kolejno, należy wspomnieć, że ostry stan zapalny przydatków jest rzadko mylony z endometriozą ze względu na występowanie podwyższonej temperatury cia-

ła, leukocytozę, podniesione istotnie wartości OB i rozlaną bolesność w obrębie miednicy mniejszej lub umiejscawiającą się na dużym obszarze – obejmującym jedno- lub obustronnie przydatki macicy czy też przymacicza. W postaci przewlekłej objawy schorzenia upodobniają się już bardziej do spotykanych w przebiegu endometriozy. Zasadnicze znaczenie diagnostyczne ma obraz laparoskopowy i wyniki badania histopatologicznego biopatów. Ultrasonografia przezpochwowa z zastosowaniem kolorowego Dopplera może wspomóc w ukierunkowaniu kolejności diagnostyki.

Rozpoznanie obecności zrostów w jamie brzusznej jest często nadużywane w praktyce lekarskiej, zwłaszcza u pacjentek po przebytych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej. Jednak z innego punktu widzenia, bywa że rozpoznanie to działa uspokajająco na kobiety, obawiające się znacznie poważniejszych – w ich ocenie – przyczyn dolegliwości. Obecność zrostów notuje się znacznie częściej po operacji dokonanej z cięcia podłużnego (57%) niż poprzecznego (27%), jako że główna lokalizacja zrostów dotyczy okolicy pępka (za: Jakowicki JA, 1997).

U większości operowanych niezależnie od rodzaju nacięcia powłoki brzusznej w 42% zrosty wystąpiły po operacjach ginekologicznych, a jedynie u 22% po operacjach położniczych. Zrosty mają wygląd różnej grubości pasm, a dolegliwości z nimi związane mają charakter pociągania, często przy defekacji albo zwiększonej perystaltyce jelit. Można zaobserwować incydenty całkowitej bądź częściowej niedrożności przewodu pokarmowego. Zrosty niedające objawów bólowych rozpoznawane są często dopiero laparoskopowo lub w czasie laparotomii. Ogniska endometriozy usadowionej głęboko, zazwyczaj pozaotrzewnowo oraz przewlekłej, wytwarzają zrosty lite, niejednokrotnie sugerujące zmianę trójwymiarową w postaci zgrubień lub guzków (Jakowicki JA, 1997).

Istotnym zadaniem różnicującym jest wykluczenie jako tła bólowego dolegliwości współistniejących z fizjologicznym cyklem płciowym, a w odniesieniu do schorzeń czynnościowych gonady żeńskiej ma to miejsce szczególnie w przypadku zespołu policystycznych jajników. Dolegliwości mają dość charakterystyczny przebieg w formie narastających doznań bólowych, nasilających się od około 10 dnia cyklu, następnie wzmagających się około 14–16 dnia i ustępujących na tydzień przed wystąpieniem krwawienia miesięcznego.

To, co wymaga szczególnego i bardzo ostrożnego różnicowania to przede wszystkim rak jajnika. We wczesnej postaci rozpoznawany jest zwykle przypadkowo. Na ogół nie daje objawów zbliżonych do notowanych w endometriozie. Poza dyskomfortem w zakresie dolnego odcinka

przewodu pokarmowego, nie występują przez znaczny okres rozwoju. Objawem wspólnym, jakkolwiek bardzo mało swoistym, dla każdego z tych schorzeń z osobna, są niecharakterystyczne, o charakterze dyskomfortu lub skłonności do wzdęć i zaparć, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Ze względu na wysoką częstotliwość schorzeń nowotworowych jelita grubego i odbytniczego, szczególnie w okresie okołomenopauzalnym, należy – naszym zdaniem – szeroko propagować badania obrazowe tych odcinków przewodu pokarmowego: wlew kontrastowy, kolonoskopię, czy też w razie możliwości nowoczesne badania ultrasonograficzną sondą endokawitarną. Konieczność zdecydowanego badania, najczęściej laparoskopowego, z poprzedzającym wspomaganiami kolorowym Dopplerem ednovaginalnym, wskazuje obecność zmian guzowatych w przydatkach, którymi w przypadku endometriozy są najczęściej wspomniane już torbiele „smółkowe”.

Rola układu immunologicznego

Zdecydowana większość kobiet doznaje wstecznego miesiączkowania, ale jednak nie wszystkie z nich mają endometriozę. Ta obserwacja skłoniła badaczy do uważnych badań zachowania się czynników immunologicznych i zapalnych w przypadkach endometriozy. Endometrioza może być powodowana obniżoną reaktywnością płynu otrzewnowego w stosunku do komórek endometrium wskutek obniżenia zdolności „bójczych” komórek NK tego płynu, jak i reaktywności makrofagów. Zatem obniżone są możliwości oczyszczania płynu otrzewnowego z żywotnych komórek endometrium, które się tam znalazły. Niewątpliwie potwierdzono w badaniach doświadczalnych wiążącą się z endometriozą obniżoną cytotoksyczność pochodzenia komórkowego skierowaną przeciwko autologicznym komórkom endometrialnym (Berek JS, 2002). Jednocześnie należy się podzielić wątpliwościami, podnoszonymi w literaturze przedmiotu, bowiem spotyka się opracowania kwestionujące obniżenie aktywności komórek NK i podnoszące kwestie znacznej osobniczej zmienności tej aktywności pośród zdrowych osobników, która może się wiązać z takimi zmiennymi, jak palenie papierosów, narkotyki i ćwiczenia fizyczne. Dodatkową kwestią pogłębiającą te wątpliwości jest obserwacja z doświadczeń *in vitro*, w których nie potwierdzono, aby makrofagi płynu otrzewnowego atakowały i fagocytowały żywe komórki endometrium. Jednak w doświadczeniu zwierzęcym (na małpach) zastosowanie immunosupresji w wysokich dawkach nieco nasilało progresję samoistnej endometriozy u tych zwierząt. W obserwacjach klinicz-

nych takich zjawisk u ludzi nie zaobserwowano. Przykładem mogą być kobiety po transplantacji nerek stosujące mocną immunosupresję, a które jednak nie przejawiają niepłodności, przez co można pośrednio wnioskować, że nie rozwijają u siebie endometriozy.

Można stwierdzić, że endometrioza wiąże się ze stanem subklinicznego ograniczonego zapalenia otrzewnej, objawiającego się nasiloną ilością płynu otrzewnowego, zwiększonym stężeniem białych krwinek, szczególnie zaaktywowanych makrofagów, oraz wzrostem stężenia cytokin, czynników wzrostowych i mediatorów promujących angiogenezę. Zwiększona aktywność makrofagów może *per se* prowadzić do problemów z płodnością przez zmniejszanie ruchliwości plemników, nasilanie ich fagocytozy i interferencję z aktywnością fertylizacyjną prawdopodobnie przez nasiloną sekrecję cytokin, szczególnie takich, jak TNF- α (Goluda M, Gabryś M i wsp., 2003; Berek JS, 2002). Ten ostatni mediator może także ułatwiać implantację komórek endometrialnych w otrzewnej miednicy mniejszej – głównie (Jakowicki JA, 1997). Jeżeli pobudzimy komórki ludzkiego mezotelium odpowiednimi dawkami TNF- α , to wówczas nasilimy przyleganie do nich komórek zrębu błony śluzowej macicy. Makrofagi, jak i inne zaaktywowane komórki immunologicznie kompetentne, mogą promować wzrost komórek endometrialnych w następstwie sekrecji i wpływu takich czynników wzrostowych i angiogenetycznych, jak: nabłonkowy czynnik wzrostowy (EGF – *epidermal growth factor*), czynnik wzrostu pochodzący z makrofagów (MDGF – *macrophage-derived growth factor*), fibronektyna czy też molekuly adhezji komórkowej, jak integryny. Po kontakcie komórek endometrialnych z komórkami otrzewnowymi następuje inwazja i wzrost wydają się następstwem działania głównych czynników macierzy międzykomórkowej, tj. macierzowych metaloproteinaz (MMPs) i ich tkankowych inhibitorów.

Warto wspomnieć o narastającej świadomości, że miejscowy odczyn zapalny i wydzielniczy, pojawiający się wskutek syntezy prostaglandyn, może być odniesiony do różnic aktywności enzymatycznej aromatazy endometrialnej pomiędzy kobietami cierpiącymi z powodu endometriozy i niechorującymi na to schorzenie. Wykazano ekspresję białka aromatazy cytochromu P450 i jego mRNA w implantach ludzkiego endometrium, czego jednak nie obserwowano w prawidłowej, eutopowej błonie śluzowej trzonu macicy. Sugeruje to zatem, że ektopowe endometrium wytwarza estrogeny, które mogą być zaangażowane we wzrastanie tkanek, zależnych od aktywacji receptora estrogenowego. Inaktywacja 17 β -estradiolu była osłabiona w ogniskach tkanki endometrialnej z powodu niedostatku ekspresji dehydrogenazy

17 β -hydroksysteroidowej typu 2, której ekspresja w eutopowym endometrium jest absolutnie prawidłowa, w odpowiedzi na określone stężenia progesteronu. Ta niewłaściwa ekspresja aromatazy w ogniskach ektopowego endometrium może być nasilana, stymulowana przez prostaglandynę E₂ (PGE₂). To równocześnie prowadzi do narastania miejscowej produkcji estradiolu, co w mechanizmie pozytywnego sprzężenia zwrotnego nasila produkcję PGE₂. To pozytywne sprzężenie zwrotne występuje zatem pomiędzy nasilaniem się miejscowego odczynu zapalnego stymulowanego wzrostowym działaniem estrogenowozależnym ektopowego endometrium (Berek JS, 2002).

Podsumowując, należy stwierdzić, że endometrioza stanowi wciąż niedoceniany – głównie w sensie wczesnego rozpoznania i leczenia – powód niepłodności. Skargi dziewcząt i młodych kobiet na okołomiesiączkowe dolegliwości bólowe w żadnym wypadku nie powinny być zbywane ani bagatelizowane, bowiem najczęściej stanowią sygnał rozpoczynającej się endometriozy. Biorąc pod uwagę mocno umocowane w naukach podstawowych uwarunkowania im-

munologiczne endometriozy, szczególnie poważnie należy traktować – naszym zdaniem – skargi dziewcząt z cechami alergii, manifestującej się w innych układach organizmu – szczególnie w układzie oddechowym, u których obraz chorobowy endometriozy może być maskowany terapią kortykosteroidową. Endometrioza w swej zaawansowanej postaci dokonuje trwałych zniszczeń delikatnych struktur jajowodu, często również samej gonady, wprowadzając dotkniętą tą chorobą kobietę w stan trwałej bezpłodności, której poza wysublimowanymi, ale niestety bardzo kosztownymi technikami zapłodnienia pozaustrojowego, nic nie jest w stanie przezwyciężyć. Stąd niezbędne się staje uwrażliwienie lekarzy i kontaktu na problematykę endometriozy, co zwiększy liczbę wczesnych rozpoznań, dzięki zwiększonej liczbie kobiet podejrzewanych o tę dolegliwość. Będzie to zatem istotnie działanie profilaktyczne w odniesieniu do zagrożeń płodności. W sytuacji spadającej liczebności polskiej populacji i starzenia się społeczeństwa powinno to mieć nader wyraźne korzyści natury demograficzno-ekonomicznej.

Piśmiennictwo

1. Jakowicki JA. *Endometrioza*. Lublin: Wydawnictwo Folium; 1997.
2. Berek JS. *Novak's Gynecology*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2002: 931–959.
3. Palatyński A. *Endometrioza*. Warszawa: PZWL; 1990.
4. Goluda M, Ujec M, Gabryś M, Kmiecik K. *Adenomioza*. Wrocław: Cornetis; 2003.
5. Overton C, Davis C, McMillan L, Shaw RW. *An atlas of endometriosis*. London; Parthenon Publishing; 2002.
6. Clement PhB. *Diseases of the peritoneum*. [w:] *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Fifth Edition. Kurman RJ, TeLinde RW (red.). New York–Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag; 2002, 745–770.
7. Mattingly D, Seward Ch. Rozpoznanie przy łóżku chorego. Warszawa: PZWL; 1992: 56–185.

Adres I Autora:
Klinika Ginekologii II Katedry Ginekologii i Położnictwa AM
ul. Dyrekcyjna 5/7
50-527 Wrocław

Problem kwaśnego papieru i ratowanie Narodowego Zasobu Bibliotecznego

Acid paper and salvation of National Library's Resources

ALEKSANDER TULCZYŃSKI, JACEK DROGOSZ

Z Głównej Biblioteki Lekarskiej w Warszawie
Dyrektor: dr n. med. mgr fil. Aleksander Tulczyński

Streszczenie Część księgozbioru Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) to egzemplarze wchodzące w skład Narodowego Zasobu Bibliotecznego, liczące po 100, 200, a nawet 500 lat. Kilkusetletni księgozbiór narażony jest na wiele niszczących czynników – biologicznych, chemicznych i fizycznych. Jednym z najbardziej uciążliwych czynników jest tzw. problem kwaśnego papieru – jego samodegradacja pod wpływem zachodzących w jego strukturze reakcji chemicznych. Nie jest to jednak jedyny problem. Zabezpieczenie historycznych publikacji należy traktować w dwóch aspektach: zachowanie oryginału (walka z kwaśnym papierem, czynnikami biologicznymi) oraz zachowanie treści dokumentu (metody reprograficzne). Poszczególne metody wiążą się z różnymi kosztami i przynoszą różnorodne korzyści. Spośród reprograficznych metod zabezpieczenia treści najistotniejsze są mikrofilmowanie i digitalizacja. Ochrona najcenniejszych zbiorów nie jest indywidualną sprawą poszczególnych bibliotek. Biblioteki tworzące Narodowy Zasób Biblioteczny podejmują wspólne przedsięwzięcia. Jednym z nich jest uczestnictwo w tworzeniu Polskiej Biblioteki Internetowej. Działania mające na celu ochronę najcenniejszych druków nie mogą stać w sprzeczności z interesem użytkowników.

Słowa kluczowe: kwaśny papier, zbiory biblioteczne – ochrona i konserwacja, Główna Biblioteka Lekarska.

Summary Part of the CML book collection include copies, part of the National Library's Resources, dated on 100, 200 and even 500 years. So old book-set is exposed to various destructive factors-biological, chemical and physical. One of the most serious, is the problem of acid paper and its autodegradation due to the chemical processes in its structure. And it is not the only problem. Preservation of historical publications has two aspects: security of the original papers as well as content (reprographical methods). There are various costs and advantages due to various methods of library's resources preservation. As to reprographical methods of the paper content security, most important are microfilming and digitalization. There is no matter of individual libraries to preserve most valuable collections. There are consortias of libraries, part of National Library's Resources. One of them is Polish Internet Library foundation. All the procedures mentioned above, could not be contradictory with user needs.

Key words: acid paper, library's set-preservation and conservation, CML (Central Medical Library).

Wstęp

Główna Biblioteka Lekarska posiada w swych zbiorach dokumenty zaliczone do Narodowego Zasobu Bibliotecznego, głównie z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych. Składają się na niego:

- inkunabuły – najstarsze druki (na ogół w jednym egzemplarzu),
- starodruki – niskonakładowe książki z okresu do końca XVIII wieku,
- druki zwarte i periodyki XIX- i XX-wieczne,
- rękopisy i archiwalia – pojedyncze dokumenty z XVIII–XX wieku.

Według szacunkowych danych w ocenie dyrektora Biblioteki Narodowej mgr. Michała Jagieł-

ły w czasie II wojny światowej utraciliśmy 75% zgromadzonego dorobku (jeśli wziąć pod uwagę biblioteki wszystkich typów, jest to około 85%), który w części udało się uzupełnić z rozproszonych wieloegzemplarzowych nakładów.

Zagrożenia

Analizując zagrożenia, na jakie narażone są zbiory biblioteczne, należy uwzględnić ich szerokie spektrum, począwszy od czynników biologicznych i chemicznych, przez uszkodzenia mechaniczne spowodowane użytkowaniem i przechowywaniem, skończywszy na katastrofach.

Do czynników niszczących dobra kultury należy zaliczyć:

1. Działania zbrojne – wojny i zamieszki.
2. Czynniki atmosferyczne (nadmierna wilgotność, emisje przemysłowe i wulkaniczne – tlenki azotu i siarki).
3. Katakлизmy (pożary, powodzie, trzęsienia ziemi).
4. Gryzonie – myszy, szczury.
5. Owady – spuszczel, kołatek.
6. Drobnoustroje – bakterie, grzyby, pleśnie.
7. Tzw. cicha katastrofa chemiczna – kwaśny papier.

Do zagrożeń dóbr kultury zaliczyć należy nie tylko czynniki powodujące ich bezpośrednie zniszczenie. Istotnym problemem jest zjawisko przestępczości przeciwko dobrom kultury, przejawiające się ich kradzieżami i przemytem.

Mówiąc o zagrożeniach katastrofami, warto wspomnieć o powodzi z 1997 r., która w szczególności dała nam do zrozumienia, jak bardzo może zostać zniszczony w krótkim czasie gromadzony przez lata dorobek kilku wieków. Katakлизmy, takie jak powódź, powodują kompleksowe zniszczenia, których usunięcie wymaga całego szeregu czynności. Jakie zniszczenia w księgozbiorze powoduje wilgoć?

1. Dochodzi do rozpułchnienia klejów i ich migracji. Tracą one swe właściwości, dochodzi więc do odklejenia okładki. Wysuszone rozpuszczonym klejem kartki żółkną.
2. Pigmenty i barwniki rozpuszczają się w materiale. Ilustracje i litery stają się nieczytelne, a barwnik z nich brudzi inne kartki.
3. Uwodnienie celulozy, skóry czy pergaminu powoduje zmianę ich struktury, a więc znacznie deformuje książkę.
4. Jonizacja związków chemicznych pod wpływem wilgoci powoduje deformacje barwnikowe i nierzadko dodatkowe silne zakwaszenie środowiska. W przypadku skóry dochodzi do tzw. czerwonej korozji.
5. Wilgoć tworzy optymalne środowisko do rozwoju wielu drobnoustrojów (bakterie, pleśnie) szkodliwych nie tylko dla książki, ale i dla organizmu człowieka.

To tylko jeden z przykładów zagrożeń dla księgozbioru (Sałaciński K, 2001).

Kwaśny papier

Przed omówieniem problematyki kwaśnego papieru warto nawiązać do historii produkcji tego materiału.

Gwałtowny wzrost zapotrzebowania na papier w XIX wieku, konieczność drukowania wydawnictw zwartych i periodyków w niespotykanej dotychczas liczbie były powodem opracowa-

nia nowej technologii produkcji papieru ze ścieiru drzewnego. Metoda ta została opracowana w roku 1843 przez Saksończyka Gottloba Friedricha Kellera. Od tego momentu używany dotychczas papier czerpany – szlachetny i wytrzymały, wytwarzany z bawełny, lnu i konopi – stał się marginesem produkcji przemysłowej. Papier drzewny posiada odczyn kwaśny wprowadzony na etapie produkcji. Siarczany lub kwas solny powodują powolny rozpad podstawowego składnika, jakim jest celuloza, na grupy kwasowe (tzw. kwasowa hydroliza). Skrócenie długości łańcuchów celulozowych zmniejsza odporność papieru na rozrywanie, wzajemne reakcje grup kwasowych powodują tworzenie sztywnej struktury sieciowej obniżającej elastyczność, co z kolei powoduje łamliwość papieru. Proces rozpadu łańcuchów celulozy jest nieodwracalny. Można go najwyżej zatrzymać na pewnym etapie (Łojewski T, Pietrzyk Z, 2001).

Z powyższego wynika, że problem kwaśnego papieru w mniejszym stopniu dotyczy starodruków i dokumentów z I połowy XIX wieku, w większym – potężnej produkcji wydawniczej z okresu od połowy XIX wieku do czasów współczesnych. Czynniki przyspieszającymi autodegradację papieru są wysoka temperatura i wilgotność, a także światło. Czynniki chemiczne zakwaszające papier mogą pochodzić również z zewnątrz, np. kwaśne gazy, jak dwutlenek siarki czy tlenki azotu, a także ozon. Występują one często w zanieczyszczonym powietrzu, zwłaszcza w aglomeracjach miejskich.

Problem ratowania dorobku piśmienniczego dwóch ostatnich stuleci w ocenie prof. Bronisława Zyski dotyczy około 50 mln egzemplarzy. Procesem ich ratowania jest tzw. odkwaszanie papieru. Jest to proces prewencyjny, który należy stosować wraz z tzw. procesem wzmacniania, gdyż samo odkwaszanie również może wpłynąć niszcząco na papier. Niekiedy wzmacnianie nie przynosi żądanych efektów i jedynym ratunkiem dla dokumentu, a właściwie już tylko dla jego treści, jest przeniesienie informacji z niego na inny nośnik. W procesie odkwaszania istotne jest pojęcie tzw. rezerwy alkalicznej. Jest to czynnik określający opóźnienie samodegradacji papieru przez zastosowanie odkwaszania.

Idealna metoda odkwaszania powinna spełniać następujące warunki:

- trwale neutralizować wszystkie kwaśne substancje,
- doprowadzić do wzrostu pH papieru do wartości 6,8–10,4,
- pozostawiać w materiale wystarczającą ilość rezerwy alkalicznej z zachowaniem równomiernej dystrybucji na całej powierzchni,
- przedłużyć żywotność książki co najmniej 3–5-krotnie,

- nadawać się do każdego rodzaju papieru – bez konieczności jego selekcji,
- powinna istnieć możliwość stosowania jej wraz z procesem wzmacniania i oczyszczania,
- powinna być stosowana bez naruszenia struktury fizycznej dokumentu (odklejania okładki),
- nie powinna deformować barwników ani struktur, ani zmieniać zasadniczych właściwości materiału,
- nie może być szkodliwa dla pracowników i środowiska (Łojewski T, Pietrzyk Z, 2001).

Odkwaszanie papieru

Biblioteką przodującą w masowym zastosowaniu procesu odkwaszania jest Biblioteka Kongresu USA. Odkwaszanie wykonywano tam zasadniczo dwiema metodami:

Metoda DEZ stosowana na początku lat 90.: z komory, w której umieszczone są książki, wypompowuje się powietrze (redukcja wilgotności), a następnie dozuje dwuetylen cynku, który zobojętnia grupy kwasowe w papierze. W strukturach papieru pozostaje tlenek cynku, który pełni funkcję rezerwy alkalicznej. Cały proces trwa około 80 godzin. Metody tej zaniechano po kilku latach, gdyż dla wykonującej ją firmy odkwaszanie książek okazało się nieopłacalne.

Metoda Bookkeeper stosowana od połowy lat 90. do dziś: komora ma kształt cylindryczny. Okładki rozłożone są pod kątem prostym. Środkiem stosowanym w tej metodzie jest zawiesina tlenku magnezowego w perfluoroheptanie. Wahadłowy ruch komory powoduje wachlarzowy ruch poszczególnych kartek, co zapewnia kontakt ich całych powierzchni z wprowadzonym środkiem. Po odpompowaniu zawiesiny książki poddaje się suszeniu, zaś sama zawiesina używana jest do kolejnego procesu. Całość trwa około 2 godzin. Metoda ta jest stosowana również w Bibliotece Królewskiej w Holandii. Przed jej wprowadzeniem w życie Holendrzy nie zdecydowali się na masowe odkwaszanie dostępnymi ówczesnie metodami.

Takie dokumenty, jak archiwa, gazety, mapy czy nuty, nie są jeszcze odkwaszane masowo. W ich przypadku wykorzystuje się tzw. metodę natryskową z wykorzystaniem urządzenia Bookkeeper Spray System. Inne metody odkwaszania stosowane w Bibliotece Kongresu od połowy lat 70. miały charakter eksperymentów.

Całość procesu w powiązaniu z selekcją książek przed i po odkwaszaniu, z oceną stopnia ich zakwaszenia, procedury ich przechowywania, oznakowania i transportu, to bardzo obszerny temat (Sałaciński K, 2001).

W bibliotekach niemieckich stosowane są dwie inne metody: **Battelle** i **Libertec**. W pierwszej z nich stosuje się roztwór etanolanu magne-

zu z dodatkiem etanolanu tytanu w rozpuszczalniku krzemoorganicznym. Etanolan magnezu neutralizuje substancje kwaśne, zaś jego nadmiar przekształca się w węglan magnezu, który stanowi rezerwę alkaliczną.

Metoda Libertec jest zmodyfikowaną metodą Bookkeeper, gdzie tlenek magnezu używany jest nie w zawieszynie, ale nanoszony wraz ze strumieniem powietrza.

Inne, rzadziej stosowane metody odkwaszania, to:

- metoda Wei T'ó opracowywana od 1972 r. i stosowana w Kanadzie,
- metoda Biblioforum z zastosowaniem ruchu wirowego gazów,
- metoda bückeburska stosowana do pojedynczych kart,
- metoda Book Saver – jedna z najmłodszych (Drewniewska-Idziak B, Stachowska-Musiał E, 1998).

W Polsce w roku 1999 Rada Ministrów przyjęła uchwałą z dnia 17 XI 1999 r. **Wieloletni Program Rządowy na lata 2000–2008 Kwaśny papier. Ratowanie w skali masowej zagrożonych polskich zasobów bibliotecznych i archiwalnych.**

Jednostką wiodącą w realizacji programu jest Ministerstwo Kultury. Biblioteki Narodowej powierzono funkcję głównego koordynatora programu. Sposób finansowania i harmonogram realizacji programu reguluje porozumienie zawarte w dniu 19 czerwca 1999 r. przez ministrów: Kultury i Sztuki, Edukacji Narodowej i Sportu, Gospodarki oraz przez Przewodniczącego Komitetu Badań Naukowych.

Główne cele programu:

1. Dokonanie oceny stanu zachowania i pełne zdefiniowanie zagrożeń dla polskich zbiorów bibliotecznych i archiwalnych z XIX i XX wieku. Realizacja w 2003 r.
2. Opracowanie mikrobiologicznych i konserwatorskich metod masowej ochrony zbiorów bibliotecznych i archiwalnych z XIX i XX wieku. Realizacja w 2003 r.
3. Ograniczenie dopływu kwaśnego papieru jako nośnika informacji, a zwłaszcza informacji gromadzonej obecnie w bibliotekach i archiwach, zastąpienie go papierem trwałym, a w koniecznych przypadkach papierem archiwalnym. Realizacja w 2003 r.
4. Przygotowanie merytoryczne i formalne do inicjatywy ustawodawczej w sprawie uregulowania zasad stosowania papieru bezkwasowego. Monitorowanie stosowania ustawy.
5. Stworzenie sieci ośrodków wyposażonych w sprzęt do mikrofilmowania i podjęcie akcji mikrofilmowania zabezpieczającego zagrożonych XIX- i XX-wiecznych zbiorów bibliotecznych i archiwalnych wyselekcjonowanych do tego celu w toku realizacji poprzednich punktów.

6. Zakup sieci instalacji umożliwiających w skali masowej odkwaszanie oraz wzmocnienie książek i archiwaliów. Realizacja w 2003 r.: badania KBN, badania MENiS, inwestycje.

Z wytyczonych zadań do tej pory zrealizowano następujące:

- Przeprowadzono ocenę stanu zachowania księgozbioru z XIX i XX wieku w Książnicy Pomorskiej w Szczecinie.
- Przeprowadzono ocenę stanu zachowania archiwaliów o podłożu z papieru w Archiwum Państwowym m.st. Warszawy.
- Przeprowadzono pomiary pH tych samych wydań druków w bibliotekach: w Książnicy Pomorskiej w Szczecinie, Bibliotece Płockiego Towarzystwa Naukowego im. Zielińskich w Płocku, Bibliotece Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bibliotece Gdańskiej PAN, Wojewódzkiej Bibliotece Publicznej w Bydgoszczy oraz w Bibliotece Narodowej.
- Przeprowadzono badanie ankietowe w 235 bibliotekach i archiwach w kraju. Wypełnionych ankiet uzyskano 130. Wyniki ankiety są w trakcie opracowania.
- W październiku 2003 r. zakupiono i uruchomiono w Bibliotece Jagiellońskiej w Krakowie pierwszą w Polsce instalację do odkwaszania arkuszy na skalę masową. Jest to urządzenie produkcji firmy Neschen (Niemcy), o symbolu C-900. Odkwaszanie przeprowadza się w środowisku wodnym metodą bückeburską. Do końca 2003 r. w Bibliotece Jagiellońskiej odkwaszono około 52 tys. kart formatu A-4.
- W Bibliotece Narodowej zaawansowane są przygotowania do zakupu instalacji C-900 w bieżącym roku. W przyszłym ośrodku konserwacji masowej przewiduje się dwa ciągi technologiczne – odkwaszanie obiektów arkuszowych (C-900) oraz odkwaszanie książek.
- Na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie została utworzona i wyposażona Pracownia Badań nad Starzeniem Papieru. Stanowi ona obecnie bazę materialną, zarówno do szkolenia studentów, jak i prowadzenia prac badawczych.

Koszty i sposoby ochrony dokumentów

Mówiąc o ratowaniu zniszczonych dokumentów, należy rozważyć ten problem w dwóch aspektach:

1. Możemy starać się o ochronę konkretnego egzemplarza dokumentu. Będziemy tu brać pod uwagę odkwaszanie, ochronę biologiczną (dezynfekcja, dezynsekcja, deratyzacja) lub boxing (opakowanie książki w bezkwasową tekturę).

2. Możemy zadbać o zachowanie treści dokumentu przez jego zmikrofilmowanie, digitalizację lub reprografię inną techniką.

Koszty przedstawione przez T. Łojewskiego dla zabezpieczenia 300-stronicowej książki wyglądają następująco:

- boxing 6\$,
- odkwaszanie 15–17\$,
- mikrofilmowanie 120–160\$,
- digitalizacja prosta 500–900\$,
- digitalizacja pełna 1900–1970\$

(Łojewski T, Pietrzyk Z, 2001).

Dane te należy ostrożnie interpretować z następujących powodów:

1. Pierwsze dwie metody pozwalają jedynie na ochronę **konkretnego egzemplarza dokumentu**. Nie jest tu brany pod uwagę fakt możliwości jego zniszczenia przez użytkownika. Mikrofilmowanie i digitalizacja pozwalają nam na wyłączenie danego egzemplarza z udostępniania, a tym samym jego nieporównywalnie skuteczniejszą ochronę.
2. W warunkach naszego kraju, gdzie odkwaszanie jest realizowane dopiero w fazie wstępnej, jest ono o wiele droższe.
3. W przypadku Głównej Biblioteki Lekarskiej posiadającej Pracownię Mikrofotograficzną mikrofilmowanie jest procesem nawet 10-krotnie tańszym.
4. Koszty digitalizacji wiązałyby się głównie z inwestycją w odpowiedni sprzęt. Zużycie materiałów jest tu bardzo niewielkie, a wykorzystanie zdigitalizowanego dokumentu – bardzo wszechstronne.

Odkwaszanie papieru nie jest jedynym procesem jego ratowania. Należy zwrócić uwagę również na zagrożenia biologiczne, które stanowią bardzo ważki problem.

W Bibliotece Narodowej od 2000 roku funkcjonuje nowoczesny system **dezynfekcji**. Składa się on z komory dezynfekcyjnej, butli z tlenkiem etylenu (gaz „S”), komory do przewietrzania zbiorów oraz aparatu do utleniania tlenu etylenu. Dezynfekcję przeprowadza się w następujących etapach:

- faza wstępna,
- dezynfekcja właściwa,
- usunięcie tlenu etylenu z komory,
- przewietrzanie komory,
- ponowne przewietrzanie dezynfekowanych materiałów,
- utylizacja tlenu etylenu.

Cały proces sterowany jest komputerowo. Można go zaprogramować na wiele sposobów – w zależności od stopnia skażenia oraz rodzaju dezynfekowanego materiału. Komora podzielona jest na części: „brudną” i „czystą”, co usprawnia cały proces. Jest on od samego początku funkcjonowania zgodny ze standardami Unii Europejskiej (Łojewski T, Pietrzyk Z, 2001).

Bardzo rzadko stosowaną metodą ochrony dokumentów jest ich **laminacja**. Polega ona na ustabilizowaniu bardzo słabego papieru na nowym podłożu – mocnym, odpornym na procesy starzenia, przezroczystym i łatwo usuwalnym. Okazuje się jednak, że użyta do laminacji acetylceluloza, starzejąc się działa destrukcyjnie na zespolony z nią papier i uszkadza obiekt, który powinna chronić. Dlatego zaprzestano stosowania tej metody. Warto dodać, że laminacja często nadaje dokumentowi nienaturalny wygląd i niekiedy jest procesem nieodwracalnym. Obydwie te cechy są sprzeczne z zasadami sztuki konserwatorskiej (Rams D, 1997).

Chroniąc nasze zbiory, musimy pamiętać o tym, że naszą rolą jest jednocześnie udostępnianie ich społeczeństwu. Dlatego bardzo istotne są metody zabezpieczania zbiorów techniką mikrografii i digitalizacji, za pomocą których nie tylko ograniczamy dostęp do cennego oryginału, ale możemy też dokument w prosty sposób zwielokrotnić.

Mikrofilmowanie liczy sobie już ponad 100 lat i zostało po raz pierwszy zastosowane – jak większość wynalazków – w warunkach wojennych. (W czasie oblężenia Paryża w 1871 roku gołąb pocztowy przeniósł pierwszy mikrofilm z planami rozmieszczenia wojsk oblegających miasto.) Mikrofilm ma wiele zalet:

- redukuje potrzebne dla zasobu miejsce,
- pozwala na wygodne wyszukiwanie informacji w miejscu pracy,
- zwiększa bezpieczeństwo informacji (małe rozmiary to mniejsza podatność na uszkodzenia mechaniczne),
- pozwala na dowolne powielanie informacji.

Zmikrofilmowane zbiory mogą występować w dwóch zasadniczych postaciach: filmów zwojowych oraz tzw. mikrofisz. Większość czytników jest przystosowanych do obydwu tych form. Za pomocą czytnikokopiarki można z mikrofilmu uzyskać odbitki metodą kserograficzną. Coraz popularniejsze stają się skanery do mikrofisz. Z ich pomocą można nie tylko uzyskać wydruki w dowolnej skali, ale również dokonać komputerowej obróbki obrazu (usunąć zanieczyszczenia, rozjaśnić zażółcenia) i w efekcie – uzyskać wydruk lepszy od oryginału (Gmiterek W, 1997).

Odkąd pojawiła się możliwość zapisu na masową skalę danych na dyskach magnetycznych i optycznych zaczęto mówić o końcu epoki mikrofilmowania zbiorów bibliecznych. Pozornie wydaje się, że **digitalizacja** jest o wiele lepszym procesem od mikrofilmowania z wielu względów:

1. Dalsza redukcja miejsca – na jednym krążku można pomieścić treść nawet kilkaset tysięcy stron.
2. Łatwość wyszukiwania dokumentów w archiwach komputerowych, a nawet istnieje możli-

wość szybkiego odnalezienia szukanego tekstu w zasobach cyfrowych.

3. Zdigitalizowane obrazy łatwo poddać obróbce za pomocą programu graficznego.
4. Digitalizacja pozwala zachować barwy dokumentu, a w przypadku ich zniekształceń w oryginale – „poprawić” je w programie graficznym.
5. Treść zdigitalizowanego dokumentu (zarówno tekst, jak i ilustracje) łatwo można przenieść do nowego dokumentu.
6. Zdigitalizowany dokument łatwo przesłać za pomocą poczty elektronicznej.

Pomimo tych wszystkich zalet standardową, przyjętą na całym świecie metodą, są właśnie mikrofilmy. Jakże względy o tym decydują?

1. Digitalizacja jest procesem wymagającym skanowania. Proces ten wykonywany prostym, tanim sprzętem wpływa niszcząco na jakość oryginału. (Choć nowoczesne skanery do starodruków są bezpieczne w stosowaniu.)
2. Trwałość mikrofilmu wynosi około 500 lat. Trwałość zapisu cyfrowego – 10–30 lat.
3. Do odczytania zapisu cyfrowego konieczny jest odpowiedni sprzęt elektroniczny – komputer o parametrach zbliżonych do tego, na jakim digitalizowany był dokument, zdolny do odczytania danych z konkretnego nośnika i wyposażony w odpowiedni program. (Zdarzało się już, że nie było możliwości odczytu danych z 14-calowych dyskietek, które szybko wypadły z użycia.) W przypadku mikrofilmu posiadającego zapis w postaci obrazków wystarczy jakikolwiek sprzęt optyczny zdolny do silnego powiększania obrazu.
4. Nawet najmniejsze zarysowanie dysku optycznego czy punktowe namagnesowanie dysku magnetycznego może spowodować utratę informacji z całości nośnika (czyli np. kilkaset tys. stron). Aby informacja z mikrofisz stała się nieczytelna, należałoby nośnik zniszczyć w całości.
5. Archiwizację przez mikrofilmowanie wystarczy wykonać raz dla danego dokumentu. W przypadku digitalizacji co kilka lat należy przenosić treści na nowe nośniki (Wielowiejska J, 2002).

Z powyższego można wnioskować, że mikrofilmowanie i digitalizacja nie są metodami zamiennymi. Każda z nich ma swoje wady i zalety. Obecnie w poszczególnych krajach tworzy się projekty uwzględniające zarówno mikrofilmowanie zbiorów, jak i ich digitalizację (niezależnie od mikrofilmowania).

Narodowy Zasób Biblieczny

Ochrona najcenniejszych zbiorów w poszczególnych bibliotekach nie jest indywidualną

sprawę tych bibliotek, dlatego wymaga wspólnych działań zakrojonych na szeroką skalę.

Po raz pierwszy koncepcja formalnego ustanowienia Narodowego Zasobu Bibliotecznego zrodziła się 17 czerwca 1977 r., kiedy Biblioteka Narodowa, Biblioteka Jagiellońska i Biblioteka Zakładu im. Ossolińskich wystąpiły z inicjatywą jego utworzenia. Pomimo braku odpowiednich regulacji prawnych (Ustawa o bibliotekach z 1968 r. nie przewidywała takiej koncepcji) projekt spotkał się z akceptacją Państwowej Rady Bibliotecznej. W maju 1978 r. miała miejsce pierwsza ogólnopolska konferencja dyrektorów 50 bibliotek zainteresowanych uczestnictwem w projekcie. Zawierania polityczne lat 80. opóźniły rozwój projektu, co miało dobry skutek, gdyż pierwotne jego założenia podporządkowały go ówczesnemu ustrojowi.

Dopiero ustawa z dnia 27 czerwca 1997 r. o bibliotekach stworzyła podstawy prawne do powołania Narodowego Zasobu Bibliotecznego, podkreślając w swej treści rolę bibliotek w ochronie dziedzictwa narodowego. Zasadnicze znaczenie miał zapis definiujący NZB: **Zbiory bibliotek mające wyjątkową wartość i znaczenie dla dziedzictwa narodowego stanowią, w całości lub części, narodowy zasób biblioteczny.**

Ostatecznie inauguracyjne posiedzenie Rady Narodowego Zasobu Bibliotecznego odbyło się 26 kwietnia 1999 r. w Bibliotece Narodowej. Podstawą do jego zwołania było wydane 24 listopada 1998 r. rozporządzenie Ministra Kultury i Sztuki *W sprawie ustalenia wykazu bibliotek, których zbiory tworzą narodowy zasób biblioteczny, określenia organizacji tego zasobu oraz zasad i zakresu jego szczególnej ochrony.* W wykazie umieszczono ogółem 55 bibliotek, w tym Główną Bibliotekę Lekarską. Typując biblioteki uczestniczące w projekcie, brano pod uwagę następujące kryteria:

- biblioteki posiadające obowiązek archiwizowania całej produkcji wydawniczej (na podstawie egzemplarza obowiązkowego),
- biblioteki centralne (tzw. wiodące), dziedzinowe,
- biblioteki naukowe,
- inne biblioteki posiadające zbiory zaliczone do NZB.

Narodowy Zasób Biblioteczny obejmuje podstawowy zbiór dokumentów wytworzonych przez Polaków, a także autorów obcych, których prace dotyczą Polski, przechowywanych w bibliotekach polskich oraz materiałów o takich dokumentach przechowywanych w bibliotekach za granicą.

Podstawowe zadania NZB to:

- kompleksowa dokumentacja zbiorów,
- organizacja systemu informacji o zbiorach,
- profilaktyka, ochrona i konserwacja zbiorów.

Ochrona NZB w szczególności polega na:

- sporządzeniu planu ochrony zasobów,
- zabezpieczeniu przed zniszczeniem w obrębie jednostki organizacyjnej,
- odpowiednim ograniczeniu dostępu,
- utrwalaniu zasobu na innych nośnikach (Biliński L, 1999).

W ostatnich latach szczególnego znaczenia nabral problem ochrony zbiorów przed kradzieżami. Analizując opracowaną przez Najwyższą Izbę Kontroli ankietę z 2001 r., można wnioskować, że bezpieczeństwo zbiorów w dużym stopniu zależy nie tylko od stosowania odpowiednich systemów, ale i od odpowiedniej organizacji pracy. Te kwestie należy rozpatrywać kompleksowo w skali kraju.

Do zadań wspomnianej Rady NZB należy w szczególności:

- opiniowanie wniosków organizatorów bibliotek o włączeniu ich zbiorów do zasobu oraz przedstawianie Ministrowi Kultury propozycji dotyczących zatwierdzenia tych wniosków,
- opiniowanie systemu informacji o zasobie,
- opracowywanie i przyjmowanie planów pracy dotyczących zasobu (Sałaciński K, 2001).

Warto zaznaczyć, że polskie biblioteki posiadające NZB są od marca 2002 r. uczestnikami ministerialnego programu „**Błękitna Tarcza**”, który ma za zadanie ochronę narodowego dziedzictwa kulturowego przed zagrożeniami, takimi jak kataklizmy, konflikty zbrojne czy działania terrorystyczne. Program zakłada m.in. szczegółowe monitorowanie obiektów bibliotecznych, opracowanie procedur postępowania na wypadek wystąpienia zagrożeń, prowadzenie specjalistycznych szkoleń pracowników w zakresie ochrony przed zagrożeniami. Uczestnictwo w programie zmobilizowało nas do szybkiego podjęcia działań zabezpieczających m.in. w sytuacji zagrożenia terroryzmem czy w czasie odbywającego się w Warszawie szczytu Europejskiego Forum Ekonomicznego.

Udostępnianie Narodowego Zasobu Bibliotecznego – najnowsze rozwiązania

Problematyka Narodowego Zasobu Bibliotecznego znalazła ostatnio swe miejsce w planach rozwoju Polskiej Biblioteki Internetowej.

Sam projekt Polskiej Biblioteki Internetowej związany jest z Programem Powszechnej Informatyzacji „Nowoczesna Polska”, z kwietnia 2001 r., i jest jednym z punktów jego realizacji.

8 sierpnia 2002 r. Rada Ministrów uchwaliła przeznaczenie z rezerwy budżetowej 750 tys. zł na I etap prac nad projektem Polskiej Biblioteki Internetowej. Realizacją projektu zajął się powo-

łany 18 października 2003 r. w Komitecie Badań Naukowych, Departament Promocji Społeczeństwa Informacyjnego.

Pierwsze prace nad PBI były bardzo źle postrzegane przez środowisko bibliotekarskie, m.in. z powodu niefachowych rozwiązań merytorycznych (przy realizacji zabrakło fachowców – bibliotekarzy), z powodu niejasności związanych z finansowaniem projektu. Mówiło się wręcz o skandalu. Niemniej sam projekt PBI jest godny uwagi.

Zasoby Polskiej Biblioteki Internetowej mają obejmować:

- klasykę literatury polskiej,
- podręczniki akademickie oraz publikacje naukowe,
- dokumenty archiwalne,
- publikacje przeznaczone dla osób niewidomych,
- archiwalia nieliterackie – rękopisy muzyczne oraz pozycje kartograficzne,
- dzieła malarstwa, grafiki oraz fotografii,
- czasopisma i periodyki naukowe.

Pojawiła się również koncepcja umieszczenia w PBI pozycji ze zbiorów tworzących Narodowy Zasób Bibliotecznego, zgodnie z załącznikiem do rozporządzenia Ministra Kultury i Sztuki z dnia 24 listopada 1998 r.

O ile treści dzieł z klasyki prezentowane są w PBI w formie tekstowej, o tyle starodruki i dokumenty archiwalne z Narodowego Zasobu Bibliotecznego publikowane będą w formie skanów. Podjęto już prace nad digitalizacją niektórych dzieł i przygotowaniem ich do publikacji za pomocą specjalnych programów „Księgozbiór” i „Marcopis”. Jest to dosyć kosztowny proces, jednak podczas konferencji w Bibliotece Na-

rodowej w grudniu 2003 r. podjęto decyzję o przygotowaniu wspólnych działań w zakresie digitalizacji zbiorów NZB. Niemniej ambitne plany przeniesienia do formy elektronicznej wszystkich archiwalnych zasobów literatury polskiej do roku 2008 wydają się mocno przesadzone.

Zakończenie

Dobrym znakiem naszych czasów są coraz częściej podejmowane działania mające na celu ochronę naszego dziedzictwa, między innymi tego zawartego w dokumentach piśmiennych. Złym znakiem są problemy finansowe i bałagan polityczny, które hamują te działania. Niejednokrotnie tylko dobra wola, ofiarność i pomysłowość pasjonatów bibliotekarstwa pozwala na ochronę cennego dorobku wielu pokoleń.

Coraz częściej słyszy się o zmierzchu „Epoki Gutenberga”, o rychłej śmierci książki drukowanej. Faktem jest, że coraz więcej informacji produkujemy na nośnikach elektronicznych, ale większość czytelników korzysta z nich tylko z konieczności. Dla większości łatwiej przyswajalne są informacje „z papieru”.

Jaka by nie była przyszłość książki, zawsze musimy pamiętać o jej przeszłości. O tym, że podstawą historii naszego państwa, podstawą naszej tożsamości narodowej są tysiące tomów rękopisów zapisanych i zadrukowanych kart papieru.

Niech podsumowaniem tej pracy będzie XVII-wieczna fraszka Wacława Potockiego:

*Próżna pamięć w marmurze,
próżna i w żelazie,
to trwa do skonu świata,
co na papier wlezie.*

Piśmiennictwo

1. Sałaciński K. *Ochrona Narodowego Zasobu Bibliotecznego. Materiały i dokumenty ze szkolenia dyrektorów bibliotek, których zbiory w całości lub w części tworzą Narodowy Zasób Bibliotecznego*, Kraków, kwiecień 2001 r. Warszawa: Wydawnictwo SBP; 2001.
2. Łojewski T, Pietrzyk Z. *Kwaśny papier. Zagrożenie zbiorów bibliotecznych i archiwalnych*. Kraków: Biblioteka Jagiellońska; 2001.
3. Drewniewska-Idziak B, Stachowska-Musiał E. *Ochrona i konserwacja zbiorów bibliotecznych. Materiały z ogólnopolskiej konferencji, Warszawa, 15–17 października 1998 r.* Warszawa: Wydawnictwo SBP; 1998.
4. Rams D. Laminacja papieru – tak czy nie? Ochrona zagrożonych XIX–XX-wiecznych czasopism. *Biul Inf Bibl Nar* 1997; 1: 11–14.
5. Gmiterek W. Mikrofilm a komputeryzacja bibliotek. *Bibliotekarz* 1997; 7/8: 13–15.
6. Wielowiejska J. Rola digitalizacji w ochronie zbiorów na podłożu papierowym. *Biul Inf Bibl Nar* 2002; 3: 42–43.
7. Biliński L. Narodowy Zasób Bibliotecznego – od koncepcji do realizacji. *Bibliotekarz* 1999; 4: 12–15.

Adres Autorów:
Główna Biblioteka Lekarska
ul. Chocimska 22
00-791 Warszawa

Lekarze pierwszego kontaktu w wybranych krajach Unii Europejskiej

General practitioners in chosen countries of European Union

ROBERT SKOWROŃSKI, DONATA KURPAS, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie W pracy zostały przedstawione zasady funkcjonowania podstawowej opieki zdrowotnej oraz ubezpieczeń zdrowotnych w wybranych krajach Unii Europejskiej. Podkreślono rolę lekarza rodzinnego jako głównego etapu prawidłowo funkcjonującej opieki zdrowotnej.

Słowa kluczowe: opieka podstawowa, lekarz rodzinny, ubezpieczenia społeczne.

Summary We present the principles of primary care and national insurance in chosen countries of European Union in the paper. We emphasize the family doctor's role as the main stage of proper functioning health care.

Key words: primary care, family doctor, national insurance.

Docelowo wszyscy mieszkańcy UE powinni zostać objęci opieką lekarza rodzinnego – mówi o tym dyrektywa nr 93/16/EEC. Model taki rozpo- wszechniony jest m.in. w Danii, Wielkiej Brytanii czy Holandii. W Polsce również dokłada się wszelkich starań, aby rozwinąć podstawową opiekę zdrowotną w oparciu o instytucję lekarza rodzinnego. Ma się on stać lekarzem ubezpieczenia zdrowotnego i stanowić drogę wejścia na dalsze szczeble organizacyjne ochrony zdrowia.

Doświadczenia niektórych krajów Unii Europejskiej w zakresie medycyny rodzinnej uczą, iż wyszkolony lekarz rodzinny, dysponujący odpowiednio wyposażonym gabinetem, może sam efektywnie leczyć około 80% zgłaszających się pacjentów – bez konieczności odsyłania ich na kosztowne konsultacje specjalistyczne i na leczenie szpitalne. Instytucja lekarza rodzinnego zapobiega więc generowaniu nieuzasadnionych kosztów i umożliwia holistyczną opiekę nie tylko nad pacjentem, ale i jego rodziną oraz społecznością, w której funkcjonuje.

Austria

Znaczny odsetek austriackich lekarzy prowadzi samodzielne praktyki, chociaż istnieją też formy współpracy: wspólne korzystanie ze sprzętu

czy prowadzenie praktyk grupowych. Lekarze mają pełną swobodę wyboru miejsca założenia praktyki. Większość z nich pracuje na podstawie kontraktów zawieranych z funduszami ubezpieczeń zdrowotnych.

Opieka podstawowa świadczona jest także przez inne podmioty – głównie przychodnie:

1. prywatne:
 - oferują – oprócz świadczeń podstawowych – świadczenia specjalistyczne, głównie w zakresie stomatologii, radiologii, rehabilitacji, ginekologii oraz pediatrii, przeważnie przychodnie prywatne mają kontrakty na leczenie osób ubezpieczonych, zawierane z funduszami ubezpieczeń zdrowotnych;
2. przyszpitalne:
 - w ostatnich latach wzrósł zakres wykonywanych przez nie świadczeń; coraz częściej dostępne są nie tylko w przypadkach nagłych zachorowań, ale prowadzą też badania profilaktyczne;
3. należące do funduszy ubezpieczeń zdrowotnych.

Opiekę ambulatoryjną świadczą też liczne organizacje charytatywne. Ich działalność nie jest nastawiona na zysk. Dotyczy to instytucji społecznych, ochotniczych organizacji opieki społecznej oraz stowarzyszenia wolontariuszy. Organizacje takie są utrzymywane z dobrowolnych

opłat wnoszonych przez korzystających ze świadczeń i dotacji.

W Austrii istnieje system ubezpieczeń obowiązkowych dla wszystkich grup zawodowych – niezależnie od wysokości zarobków.

Brak przy tym prawa wyboru dla ubezpieczającego, stąd około 99% ludności objęta jest ochroną tych ubezpieczeń. Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 2,57 mln ubezpieczonych na 8,1 mln mieszkańców) funkcjonuje tylko jako ubezpieczenia uzupełniające do ubezpieczenia ustawowego, obejmujące świadczenia do wyboru: wyższy standard szpitala, ambulatoryjne leczenie przez lekarza, który nie współpracuje z żadną kasą chorych, ubezpieczenie zasiłku szpitalnego i chorobowego, ubezpieczenie turystyczne (*Das Gesundheitswesen in Oesterreich*, 1996; *System opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Austrii*, 1998).

Belgia

Większość lekarzy ogólnych prowadzi praktyki prywatne. Ponad 80% z nich ma podpisany kontrakt z Krajowym Zakładem Ubezpieczeń na Wypadek Choroby i Inwalidztwa (INAMI). Dostęp do lekarza ogólnego i do specjalisty jest swobodny, a pacjent ma prawo wyboru lekarza. Specjaliści są zatrudniani przez szpitale na zasadzie kontraktów lub pracują w poliklinikach. Lekarze ogólni mają zwykle własną praktykę i nie pracują w spółdzielniach lekarskich. Pielęgniarki są zatrudniane za pośrednictwem własnych organizacji.

Lekarz otrzymuje zapłatę za przyjętego pacjenta – wysokość honorarium jest negocjowana przez reprezentację lekarzy z funduszami chorobowymi. Honorarium częściowo podlega zwrotowi przez fundusz chorobowy. Udział pacjenta w kosztach opieki ambulatoryjnej wynosi najczęściej 25%, ale jest niższy w przypadku pacjentów o niskim dochodzie – wynosi tylko 10%. Lekarze ogólni i specjaliści mają swobodę ordynowania leków. Większość szpitali jest prywatnych, ale o charakterze non-profit. Odpowiedzialność publicznej służby zdrowia zawęża się do kontroli chorób zakaźnych.

Ubezpieczenia są obowiązkowe dla wszystkich grup zawodowych. Zatrudnienie jest podstawą obowiązku ubezpieczeniowego. Istnieją przy tym dwa zakresy: ubezpieczenie zdrowotne i od inwalidztwa, które zapewniają podstawowe świadczenia.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne dotyczyły w 2000 r. około 1,6 mln ubezpieczonych na 5,4 mln mieszkańców. Z powodu wysokich kosztów i fatalnego stanu państwowej służby zdrowia powstały małe, regionalne prywatne ubezpieczenia zdrowotne, które są tylko ubezpieczeniami uzupełniającymi (Szczur M, 1993).

Dania

System służby zdrowia został powierzony władzom powiatowym i gminnym. Podstawowa opieka zdrowotna i szpitalna są finansowane z podatków oraz dodatkowych funduszy. Systemem zdrowotnym objęci są wszyscy mieszkańcy Danii. Szpitale są własnością władz powiatowych oraz Ministerstwa Zdrowia i zatrudniają lekarzy na etatach. Pacjenci są zwykle kierowani do specjalistów przez lekarzy pierwszego kontaktu.

Lekarze oraz pielęgniarki pierwszego kontaktu pracują razem. Większość lekarzy przyjmuje w spółdzielniach lekarskich. W powiatach znajdują się departamenty Publicznej Ochrony Zdrowia oraz departamenty gminne. Podzielone są na 3 działy – zawodowa opieka zdrowotna, medycyna socjalna oraz administracja.

W Danii w 1990 r. spośród ogólnej liczby 14 277 lekarzy ogólną praktykę lekarską wykonywało 3208 osób. Średnio na jednego lekarza GP (*general practitioner* – lekarz pierwszego kontaktu) przypadało 1 609 podopiecznych. Równocześnie w tym samym czasie w opiece ambulatoryjnej zatrudnionych było 840 lekarzy specjalistów. Cała populacja Danii, objęta od 1973 r. narodowym systemem opieki zdrowotnej, podzielona jest na 2 grupy. Zdecydowana większość obywateli (95,8% populacji) należy do grupy, w której obowiązuje zasada rejestracji u wybranego lekarza ogólnego. Ponownego wyboru można dokonać po upływie roku. Skierowanie do lekarza specjalisty odbywa się wyłącznie za pośrednictwem lekarza pierwszego kontaktu. Ta sama reguła obowiązuje w zakresie stomatologii. Przeciętnie u jednego lekarza rejestruje się 1500 osób. W grupie drugiej (4,2% populacji) pacjenci posiadają prawo swobodnego wyboru lekarza każdej specjalności, ale ponoszą częściowe koszty opłaty za wizyty, jeżeli honorarium przekracza stawki stosowane w grupie pierwszej. W tej grupie osób nie jest więc wymagane skierowanie do specjalisty od lekarza ogólnego.

W świetle danych statystycznych, przeciętny Duńczyk korzysta każdego roku z 5 wizyt u lekarza ogólnego i 0,7 wizyty u specjalisty. Każdy Duńczyk jest obowiązkowo zarejestrowany u swojego lekarza GP w miejscu zamieszkania, ale ma prawo wyboru lekarza w promieniu 10 km od miejsca pobytu. Wybranego lekarza można zmienić 2 razy w roku, jednak tylko niespełna 5% obywateli zmienia lekarza każdego roku. Fakt ten potwierdza, że Duńczycy są z reguły zadowoleni z wybranego lekarza.

Lekarz GP, podobnie jak w Wielkiej Brytanii, jest „odźwiernym systemu” i dalsze leczenie wymaga jego skierowania. Z podanych wyżej danych wynika, że zdecydowaną większość świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki zdrowot-

nej realizują lekarze ogólnie praktykujący. Lekarze ci są wynagradzani w zależności od liczby zarejestrowanych pacjentów, a częściowo według liczby zrealizowanych świadczeń.

Lekarze ogólnie praktykujący negocjują i zawierają kontrakty z władzami lokalnymi (gminnymi) Narodowej Służby Zdrowia. Cennik na świadczenia zdrowotne jest co 2 lata negocjowany między Duńskim Stowarzyszeniem Lekarzy Ogólnie Praktykujących a Komitetem Negocjacyjnym Ubezpieczeń Zdrowotnych. Podjęcie pracy w charakterze lekarza ogólnie praktykującego wymaga odbycia co najmniej 36-miesięcznego przeszkolenia, w tym przynajmniej półrocznego stażu w tym zakresie (Dziubińska-Michalewicz M, 1993; Eysenbach G, 1998).

Finlandia

Za zorganizowanie podstawowej opieki ambulatoryjnej i szpitalnej odpowiada samodzielnie każda gmina, mając jednocześnie prawo do pobierania podatków.

Podstawową opiekę zapewniają w Finlandii głównie publiczne ośrodki zdrowia, oferujące profilaktykę, leczenie ambulatoryjne i specjalistyczne, opiekę stomatologiczną oraz opiekę nad określonymi grupami pacjentów, np. ciężarnymi, chorymi na cukrzycę, uczniami i osobami w podeszłym wieku.

W większości osoby pracujące w służbie zdrowia są pracownikami publicznymi, otrzymującymi miesięczne wynagrodzenie od państwa. Około 1/3 lekarzy zaangażowanych jest w praktyki prywatne, z czego około 7% pracuje wyłącznie w sektorze prywatnym. Lekarze prywatni udzielają około 20% wszystkich porad ambulatoryjnych, szczególnie z zakresu położnictwa i ginekologii oraz okulistyki i psychiatrii.

Specyfiką fińskiego systemu jest to, że za organizację podstawowej opieki odpowiedzialne są władze lokalne i to one w pełni decydują o jej funkcjonowaniu, w tym i o pozycji lekarza pierwszego kontaktu. Wzorem doświadczeń brytyjskich, na coraz większą skalę w kraju tym wprowadzana jest praktyka lekarza rodzinnego, wynagradzanego według odmiennych od ogólnie obowiązujących zasad.

W Finlandii podstawowa opieka zdrowotna uzyskała priorytet od momentu przyjęcia specjalnej ustawy o POZ w 1972 r. Nakłady na ten sektor wynoszą około 40% całego budżetu narodowej służby zdrowia. Każda fińska gmina ma własny ośrodek zdrowia, na terenach mniej zaludnionych funkcjonują ośrodki międzygminne. Na przełomie lat 80/90. w Finlandii działały 223 gminne ośrodki (health centers), z czego 117 obsługiwało jedną gminę i 106 dwie lub więcej

gmin. W 1994 r. było ich już 243, w tym 230 posiadało do dyspozycji określoną liczbę łóżek (20–50). Z reguły jedno centrum zdrowia obejmuje opieką 10 tys. mieszkańców.

W ramach POZ realizowany jest bardzo szeroki zakres świadczeń z zakresu medycyny ogólnej, stomatologii, fizjoterapii, radiologii, badań diagnostycznych, pierwszej pomocy, opieki nad matką i dzieckiem, planowania rodziny, medycyny pracy, opieki nad chronicznie chorymi, rehabilitacji, medycyny sądowej, wreszcie w zakresie promocji zdrowia i edukacji zdrowotnej. Specyficzne jest, że lekarze ogólnie praktykujący mają do dyspozycji określoną liczbę łóżek. Pozycja zawodowa pielęgniarzek jest ugruntowana, realizują one znaczną liczbę wizyt domowych, zadania w zakresie promocji zdrowia. W zasadzie każdy obywatel jest objęty opieką zdrowotną przez ośrodek zdrowia w miejscu zamieszkania. Opieka szpitalna możliwa jest po przeprowadzeniu badań i ewentualnego leczenia w centrum zdrowia, z wyjątkiem przypadków nagłych.

W Finlandii na ogólną liczbę 15 299 lekarzy w 1993 r. 3160 osób wykonywało ogólną praktykę lekarską. Lekarze ogólnie praktykujący zatrudnieni są w państwowych ośrodkach zdrowia – jednostkach narodowej służby zdrowia, a sektor prywatny, poza wielkimi miastami, nie odgrywa większego znaczenia. Lekarze ci pobierają stałe wynagrodzenie, a ich czas pracy wynosi 37 godzin tygodniowo. Wynagrodzenie dodatkowe przysługuje za wizyty nocne na wezwanie pacjenta. Wynagrodzenia lekarzy GP negocjowane są co 2 lata przez Fińskie Stowarzyszenie Lekarzy i Instytut reprezentujący społeczności gminne. Wynagrodzenie lekarzy rodzinnych ustalane jest według odmiennych od powszechnie obowiązujących zasad, gdyż składa się ono z kilku części:

- podstawowej pensji, stanowiącej około 60% całej pensji,
- części uzależnionej od liczby przyjętych pacjentów – 20%,
- opłat za świadczenia wnoszone przez pacjentów – 15%,
- dodatków lokalnych – 5%.

Warto także nadmienić, że na mocy porozumienia zawartego przez Finlandię z WHO już w 1982 r. w kraju tym realizowane były pionierskie programy, m.in. w zakresie światowej strategii zdrowie dla wszystkich. Finlandia należy do tych nielicznych krajów, gdzie bardzo szczegółowo uregulowane zostały prawa pacjenta. Spośród kilku ważnych aktów prawnych poświęconych temu problemowi, w szczególności wymienić należy 2 następujące: z 1986 r. – Fińską Kartę Praw Poszkodowanego Pacjenta (Finland's Patient's Injury Act – akt nie mający odpowiednika w innych krajach, a traktujący o prawach pacjenta, który poniósł szkodę w czasie leczenia) oraz ustawę

o Statusie i Prawach Pacjentów z 1992 r. (The Act on Status and Rights of Patients) (Dziubińska-Michalewicz M, 1993; *System opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Finlandii*, 1998).

Francja

Około 4/5 ludności jest ubezpieczona w pracowniczym funduszu zdrowia. Fundusze ubezpieczeniowe są wspomagane przez ubezpieczenia indywidualne oferowane przez Towarzystwa Grup Zawodowych. System ochrony zdrowia jest finansowany ze środków prywatnych i publicznych i jest zorganizowany na trzech poziomach: narodowym, regionalnym oraz lokalnym. Między Socjalnymi Funduszami Ubezpieczeniowymi a władzami gminnymi istnieje ścisła współpraca. Wysokość wpłat od pracodawców i pracowników jest regulowana przez parlament.

Dwie trzecie łóżek szpitalnych znajduje się w sektorze publicznym. Szpitale prywatne mogą należeć do lekarzy i do firm. Szpitale publiczne dysponują ograniczonym budżetem oraz zatrudniają lekarzy na etaty, podczas gdy szpitale prywatne negocjują kontrakty. Pacjenci mogą pójść do lekarza pierwszego kontaktu, ale też mają możliwość bezpośrednio skorzystać z porady specjalisty. Lekarzom pierwszego kontaktu oraz pielęgniarkom środowiskowym płaci się za konkretne usługi. Opiekę ambulatoryjną sprawują przede wszystkim lekarze prowadzący prywatną praktykę. Większość z nich podpisuje kontrakty z funduszami ubezpieczeniowymi. Są też lekarze świadczący usługi ambulatoryjne w publicznych zakładach opieki zdrowotnej. To pracownicy etatowi.

Każdy ubezpieczony posiada prawo do wyboru lekarza. Pacjent płaci honorarium bezpośrednio lekarzowi, po czym z funduszu ubezpieczeniowego otrzymuje zwrot 75% kosztów. Część lub nawet całość tej opłaty może odzyskać dzięki dobrowolnemu ubezpieczeniu dodatkowemu w firmie prywatnej. Zwolnieni z opłat częściowych są inwalidzi wojenni, kobiety ciężarne w okresie 4 miesięcy przed porodem, ciężko poszkodowani w wypadku przy pracy i osoby chore na choroby przewlekłe, np. hemofilię, gruźlicę, psychozy. Ci pacjenci otrzymują stuprocentowy zwrot kosztów leczenia (lista obejmuje ok. 30 takich chorób).

W funduszu ubezpieczeń zdrowotnych dla wszystkich grup ubezpieczonych istnieją ustalone tabele opłat. Porozumienia krajowe pomiędzy funduszami ubezpieczeniowymi a izbami lub związkami klasyfikują lekarzy według kryterium zgodności ich pracy z katalogiem świadczeń uzgodnionych z narodowym funduszem ubezpieczeniowym. Od 1980 r. lekarze są upoważnieni do pobierania dodatkowych opłat, jeśli na życze-

nie pacjenta lub za jego zgodą wykonują świadczenia nieobjęte tabelą. Uprawnieni do pobierania dodatkowych opłat są lekarze posiadający specjalny status, wynikający z odpowiedniego stopnia naukowego, doświadczenia i wzorowej opinii zawodowej. Tę grupę stanowi około 54% specjalistów i 23% lekarzy ogólnych.

We Francji funkcjonuje system ubezpieczeń obowiązkowych dla całej ludności w czterech kasach chorych (zróżnicowane zawodowo). Świadczenia tych kas są jednakowe, a finansowane są one przez składki z subwencji państwowych. Specyfika tego systemu polega na podziale chorób ze względu na ich przewlekłość, od którego zależy wysokość udziału własnego.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 12 mln ubezpieczonych na 59,2 mln mieszkańców) może być zawarte indywidualnie lub grupowo. Ubezpieczenie to obejmuje we Francji dwa zakresy. Istnieją towarzystwa ubezpieczeniowe, których działalność uregulowana jest ustawą o ubezpieczeniach, oraz towarzystwa, które reglamentowane są specjalnymi ustawami. Oferta obejmuje ubezpieczenia dodatkowe jako uzupełnienie do ustawowych ubezpieczeń zdrowotnych (Strzelecka M, 1993).

Grecja

Szpitale oraz wiejskie centra zdrowia są finansowane przez państwo, a opieka ambulatoryjna jest opłacana z ubezpieczenia zdrowotnego. Istnieją tu dwa fundusze, które pokrywają zapotrzebowanie około 70% populacji.

Dwie trzecie szpitali jest publiczna, a lekarze zatrudniani są na etatach. Pacjenci mają dwie drogi dostępu do szpitali: przez lekarzy pierwszego kontaktu oraz bezpośrednio. Lekarze pracujący w klinikach opieki ambulatoryjnej pracują jedynie na części etatu.

Publiczna służba zdrowia, w skład której wchodzi administracja, epidemiologia i usługi pierwszej potrzeby, jest słabo rozwinięta – częściowo ze względu na niskie płace i bardzo ograniczony dostęp do szkoleń.

Grecki system opieki zdrowotnej jest jednym z najsłabiej rozwiniętych w całej Unii Europejskiej, a podstawowa opieka zdrowotna jest jego słabym ogniwem. Wiodącą rolę odgrywa specjalistyczna opieka zdrowotna, zwłaszcza szpitalna. Połowa wszystkich łóżek szpitalnych jest skoncentrowana w 2 największych miastach – w Atenach i w Salonikach. W stolicy jest także zatrudnionych 56% wszystkich greckich lekarzy i pielęgniarek. Od chwili wprowadzenia modelu narodowej służby zdrowia państwo podejmowało intensywne działania w kierunku poprawy sytuacji w zakresie opieki zdrowotnej na terenach

wiejskich. Z początkiem lat 90. działało około 180 wiejskich ośrodków finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia za pośrednictwem prefektur (odpowiedników polskich województw) i ponad 1311 przychodni działających w ramach systemu ubezpieczeń dla rolników (OGA), jednego z kilku systemów ubezpieczeń zdrowotnych w Grecji. Ośrodki te zatrudniają zaledwie 10% greckich lekarzy.

Na terenach miejskich opiekę ambulatoryjną realizują przychodnie przyszpitalne oraz ponad 240 poliklinik. Kasy ubezpieczeń zdrowotnych, działające w ramach kilku systemów ubezpieczeniowych, zawierają kontrakty z zakładami opieki zdrowotnej i lekarzami zatrudnionymi zarówno w sektorze publicznym, jak i prywatnym.

Ponad połowa greckich lekarzy wykonuje prywatną praktykę. Instytucja lekarza ogólnie praktykującego jest niemal nieznaną. Według danych zamieszczonych w opracowaniu Ministerstwa Zdrowia w 1990 r. w Grecji praktykowało 37 728 lekarzy medycyny i 10 758 stomatologów. W połowie lat 80. zaledwie 2,5% wszystkich lekarzy wykonywało ogólną praktykę lekarską, sytuacja w tym zakresie niewiele poprawiła się po 15 latach.

Wskaźnik lekarzy w przeliczeniu na liczbę mieszkańców jest jednym z najwyższych w całej Europie i powoduje w konsekwencji wysoką stopę bezrobocia lekarzy. W wiejskich ośrodkach zdrowia zatrudnieni na etatach lekarze GP posiadają 1800–2500 zarejestrowanych pacjentów. Lekarze posiadający kontrakt z jedną z kas ubezpieczeń zdrowotnych wynagradzani są według liczby i rodzaju świadczeń zdrowotnych, lekarze szpitalni sektora publicznego i lekarze zatrudnieni w ośrodkach pobierają stałą pensję. Wynagrodzenia lekarzy GP i specjalistów są zbliżone. Od 1985 r. Grecja wdrożyła także 3-letni program przygotowania zawodowego lekarzy GP (Eysenbach G, 1998).

Hiszpania

Instytucję lekarza pierwszego kontaktu wprowadzono tu w roku 1980, od razu kładąc duży nacisk na społeczny aspekt jego pracy. Do roku 1988 wykształcono 2,5 tysiąca lekarzy rodzinnych, a co roku 40 placówek oświatowych wypuszcza około 700 nowych absolwentów.

Narodowa opieka zdrowotna obejmuje niemal całą populację. Centralne ubezpieczenie zdrowotne jest uzupełniane przez inne źródła prywatne i publiczne. Budżety są rozdzielane do regionów według liczby pacjentów.

Dwie trzecie szpitali jest publicznych, a jedna trzecia prywatnych typu non-profit lub komercyjnych. Fundusze publiczne wspomagają niektóre szpitale prywatne. Lekarze ze szpitali publicz-

nych otrzymują pensje, ale specjaliści pracujący w klinikach otrzymują opłatę za usługę. Lekarze ogólni są opłacani dwojako: pensjami i w zależności od wykonanych usług.

Około 87% ludności jest objętych ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym, wyjątek stanowią urzędnicy i pracownicy placówek wojskowych, którzy mają prawo wyboru między ubezpieczeniem ustawowym a prywatnym. Istnieje tylko jeden ubezpieczyciel (wyjątek: Andaluzja, Katalonia, Walencja – tu występują regionalni ubezpieczyciele). Najczęstsze problemy to: słaba wydajność państwowej służby zdrowia – długi czas oczekiwania, złe personalne i materialne wyposażenie, rosnący udział własny, problemy finansowe. Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 6,3 mln ubezpieczonych na 39,8 mln mieszkańców) dotyczy urzędników i pracowników placówek wojskowych, jeżeli skorzystali z prawa wyboru: 90% hiszpańskich urzędników i 10% pozostałej ludności jest prywatnie ubezpieczonych (ubezpieczenie podwójne).

Istnieją dwa rodzaje prywatnego ubezpieczenia zdrowotnego:

- zasada świadczenia „w naturze” za ambulatoryjne, stacjonarne leczenie przez określonego lekarza i w określonym szpitalu, uzależnione od ustalonej wysokości pokrycia kosztów (albo zgodnie ze świadczeniem lekarskim, albo jako miesięczny ryczałt), około 90% ludności korzysta z tej możliwości;
- zasada zwrotu kosztów, ubezpieczyciel zobowiązuje się do pokrycia kosztów leczenia (Klatko W, 1994).

Holandia

W Holandii udało się zachować równowagę pomiędzy organizacją centralną i lokalną. Regiony kontrolują szpitale, gminy zaspokajają usługi społeczne. Ubezpieczenie jest dzielone między fundusz publiczny dla jednej połowy populacji oraz obowiązkowe fundusze prywatne dla pozostałych.

Większość szpitali jest prywatnych, prowadzonych przez organizacje kościelne, mniejszość stanowią szpitale publiczne. Większość specjalistów szpitalnych otrzymuje opłatę za usługę. Pacjenci muszą zwracać się do lekarzy ogólnych, którzy w większości pracują na własną rękę i są opłacani w zależności od liczby pacjentów.

Biura zdrowia publicznego zapewniają kontrolę środowiskową i zapewniają usługi prewencyjne oraz administrację.

Ustawowe ubezpieczenia zdrowotne są obowiązkowe dla wszystkich obywateli. Około 62% holenderskiej ludności jest obowiązkowo ubezpieczona. Ubezpieczenie to obejmuje ochroną choro-

by przewlekłe i leczenie po upływie roku. W wypadku chorób innych niż chroniczne oraz w pierwszym roku leczenia istnieje obowiązek ubezpieczenia w jednej z 25 kas chorych dla pracownika, którego zarobek roczny nie przekracza 30 700 Euro. To samo dotyczy rencistów, bezrobotnych i osób korzystających z pomocy społecznej.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 14,2 mln ubezpieczonych na 16 mln mieszkańców) przeznaczone są dla pracowników, których dochód przekracza ww. sumę, osób prowadzących działalność gospodarczą i urzędników. Łącznie stanowią oni około 40%. Do tego dochodzą ubezpieczenia uzupełniające ustawowe – ubezpieczenia zdrowotne, ubezpieczenie zasiłku szpitalnego i chorobowego (Eysenbach G, 1998).

Portugalia

Lekarz ogólnie praktykujący jest lekarzem pierwszego kontaktu i decyduje o wejściu pacjenta do systemu opieki zdrowotnej. Pacjenci mają prawo swobodnego wyboru GP i zarazem obowiązek zarejestrowania się u jednego z nich.

Funkcjonuje bezpłatna powszechna służba zdrowia dla całej ludności Portugalii.

Również tutaj istnieją regionalne urzędy zdrowia. Równolegle istnieją systemy szczególne, np. dla urzędników, pracowników placówek wojskowych, osób pracujących w banku itd.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 1,3 mln ubezpieczonych na 10 mln mieszkańców) nie jest uzupełniające, lecz alternatywne w stosunku do ubezpieczeń powszechnych. Zapewnia wybór lekarza i szpitala, jeżeli działają prywatnie, oraz zwrot procentowy części kosztów leczenia (Eysenbach G, 1998).

Szwecja

W Szwecji pozycja i rola POZ – głównego dostarczyciela świadczeń zdrowotnych w tym kraju – jest bardzo silna. W jej ramach funkcjonuje 950 ośrodków zdrowia, z których każdy obejmuje opieką 25–50 tys. mieszkańców. Ośrodkami zdrowia zarządzają rady gminne. W tym sektorze opieki zdrowotnej zatrudnieni są lekarze, pielęgniarki, asystentki pielęgniarzek, położne i fizjoterapeuci.

Praca zespołowa jest bardzo dobrze zorganizowana. Lekarze ogólnie praktykujący w Szwecji są zatrudnieni w ramach sektora publicznego. Mają umowę o pracę z radami gminnymi i otrzymują stałe, miesięczne wynagrodzenie. Nie pobierają żadnych opłat od pacjentów. Około 90% lekarzy GP jest zatrudnionych w ramach ośro-

ków zdrowia. Niezależnie od ogólnych ośrodków zdrowia, zorganizowane są kliniki pielęgniarские i ośrodki opieki nad matką i dzieckiem. Należy dodać, że pozycja lokalnych władz gminnych jest w Szwecji niezwykle silna i one w zasadzie odpowiadają za zabezpieczenie mieszkańcom opieki zdrowotnej. W ramach POZ realizowany jest szeroki zakres świadczeń, zorientowanych przede wszystkim na prewencję, promocję zdrowia oraz edukację zdrowotną. Dzięki systematycznym badaniom profilaktycznym, przeprowadzonym kilkakrotnie od 3. miesiąca ciąży, a także bardzo dobrze rozwiniętej opiece zdrowotnej nad małym dzieckiem, Szwecja osiągnęła najniższy wskaźnik umieralności niemowląt i zarazem najlepszy wskaźnik średniego trwania życia.

Od lat 80. XX w. pacjenci mają prawo swobodnego wyboru pomiędzy dostawcami świadczeń zdrowotnych. Mogą swobodnie wybierać lekarza GP, a także lekarza szpitalnego tego samego poziomu referencyjnego. Skierowanie może być wymagane, jeżeli pacjent jest hospitalizowany w szpitalu innej gminy niż zamieszkuje.

W ostatnich latach swoboda wyboru ośrodka zdrowia, lekarza GP i szpitala została bardzo poszerzona. W ośrodku zdrowia pracuje 2–10 lekarzy GP. W niektórych ośrodkach pracują także lekarze specjaliści. Na około 30 tys. lekarzy w 1992 r. (co daje wskaźnik 350 osób/1 lekarza – zarazem jeden z najwyższych w Europie i na świecie), w POZ pracowało 3 tys. lekarzy ogólnie praktykujących.

Przeciętnie jeden lekarz GP ma pod opieką 2870 osób. Od kilku lat podejmowane są starania władz, aby tę liczbę zmniejszyć do 2 tys. Średnia liczba wizyt u lekarza GP wynosi 1,2 rocznie. Pacjenci mogą także udawać się bezpośrednio do przychodni przyszpitalnych. Wynagrodzenia lekarzy GP negocjowane są każdego roku przez Szwedzkie Stowarzyszenie Gmin i Szwedzkie Stowarzyszenie Lekarskie. Wynoszą one około 2,7 przeciętnego wynagrodzenia w Szwecji. Dobrze przygotowanie lekarzy GP wynika m.in. z faktu, że po 5,5-letnich studiach lekarskich, każdy absolwent odbywa 21-miesięczny staż w ogólnej opiece zdrowotnej. W ramach 5-letniego przygotowania do uzyskania specjalizacji koniecznej do pracy w charakterze GP, 2 lata stażu należy odbyć w ogólnej praktyce lekarskiej i złożyć państwowy egzamin (Dziubińska-Michalewicz M, 1993; Miśkiewicz M, 1996; *Ochrona zdrowia i lecznictwo w Szwecji*, 1997).

Niemcy

Opieka ambulatoryjna podlega Kasom Chorych i opiera się przede wszystkim o prywatną praktykę lekarską. Prowadzący ją lekarze pono-

szą wszystkie koszty funkcjonowania gabinetu, opłacają zatrudniony personel, koszty najmu lokalu itp. Niemieckie gabinety lekarskie są tak dobrze wyposażone, że na szczeblu opieki ambulatoryjnej wykonywane są specjalistyczne badania, zabiegi i operacje, które w pozostałych krajach Unii Europejskiej wykonuje się w szpitalu.

Wszyscy lekarze współpracujący z Kasami Chorych należą do istniejącego od 1931 r. Związku Lekarzy Kas Chorych. Związek ten jest najpotężniejszym lobby zawodowym w Niemczech. Jego zadaniem jest negocjowanie z Kasami płac lekarzy i zakresu odpowiedzialności za zaopatrzenie ubezpieczonych w świadczenia medyczne.

Płace lekarzy kształtują się na zasadzie opłat za usługę. Wartość usług podawana jest w punktach i zawsze jest negocjowana ze Związkiem Lekarzy. Obowiązuje punktowy cennik prawie 2500 usług: rozmowa telefoniczna z pacjentem to 80 punktów, wizyta domowa – 360 punktów. Jeżeli liczba świadczeń w określonym czasie wzrośnie ponad granicę punktów oznaczających dla Kasy niewypłacalność, lekarze zgadzają się na kształtowanie swych dochodów do tej granicy, nawet w przypadku, gdy ich praca w tym okresie była znacznie intensywniejsza (np. z powodu epidemii).

Równolegle występują ustawowe i prywatne ubezpieczenia zdrowotne. Ustawowe ubezpieczenia zdrowotne są obowiązkowe dla grupy uzyskującej określony dochód (granica 3375 Euro), rolników, artystów, rencistów i bezrobotnych.

Obowiązkowemu ubezpieczeniu nie podlegają urzędnicy, osoby wolnych zawodów i prowadzące własną działalność gospodarczą oraz pracownicy, których zarobki przekraczają określoną granicę – osoby te mają możliwość dobrowolnego ubezpieczenia ustawowego.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 15,8 mln ubezpieczonych na 82,2 mln mieszkańców) jest alternatywą do państwowego, zagwarantowanego systemu ochrony zdrowia. Zastępuje ono w całości lub częściowo ubezpieczenie zdrowotne objęte systemem ubezpieczeń społecznych. Należy tu ubezpieczenie kosztów choroby oraz ubezpieczenie zasiłku chorobowego (Eysenbach G, 1998).

Wielka Brytania

Decydującą rolę w lecznictwie ambulatoryjnym odgrywa w Wielkiej Brytanii lekarz ogólny, będący lekarzem pierwszego kontaktu. Cieszy się on dużą autonomią w zakresie procedur leczniczych i przebiegu leczenia, zapisywania leków, wystawiania skierowań, kierowania na hospitalizację.

Każdy pacjent zapisuje się na listę wybranego przez siebie lekarza, który przeważnie leczy całą

rodzinę. Przeciętnie jeden GP ma pod swoją opieką około 2 tys. pacjentów.

Lekarze pierwszego kontaktu działają głównie w zespołach, składających się z około 5 lekarzy, pielęgniarki, rejestratorki i ewentualnie menedżera opieki zdrowotnej. Lekarz ogólny kieruje całym procesem leczenia – wystawia skierowania na badania specjalistyczne, laboratoryjne, prześwietlenia, testy itp., kieruje także na leczenie szpitalne. Po zasięgnięciu rady u specjalisty lub leczeniu specjalistycznym pacjent wraca pod opiekę swojego lekarza.

Chorzy na ogół poprzestają na poradzie lekarza pierwszego kontaktu – około 75% wszystkich wizyt ma miejsce właśnie u niego. Gabinety lekarzy są z reguły bardzo dobrze wyposażone – w związku z tym lekarz pierwszego kontaktu może skutecznie interweniować w przypadku dolegliwości, np. laryngologicznych, ginekologicznych czy wykonywać zabiegi w zakresie tzw. małej chirurgii. Chorzy rzadko korzystają z możliwości zmiany swojego lekarza pierwszego kontaktu, nawet w miastach, gdzie swoboda wyboru lekarza i dostępność do świadczeń są większe niż na terenach wiejskich. Lekarz pierwszego kontaktu w Wielkiej Brytanii cieszy się wysokim prestiżem społecznym, a w środowisku medycznym jest ceniony niejednokrotnie bardziej niż specjalista.

Lekarze pierwszego kontaktu, będący pracownikami sektora publicznej służby zdrowia, wynagradzani są przeważnie według zasady kapitacyjnej, a więc ich wynagrodzenie zależy przede wszystkim od liczby zapisanych pacjentów, a także liczby wizyt domowych (w tym nocnych) i długości praktyki. Odrębnie premiowana jest tu profilaktyka.

Od chwili wprowadzenia w 1988 r. w Wielkiej Brytanii gruntownej reformy służby zdrowia coraz większy odsetek lekarzy pierwszego kontaktu ma możliwość dysponowania budżetem na leczenie swoich pacjentów. Budżety takie powierzane są praktykom grupowym lekarzy rodzinnych, którzy obejmują opieką co najmniej 11 tys. podopiecznych. Z budżetów tych opłacane są koszty: opieki specjalistycznej, testów diagnostycznych, konsultacji w przychodniach przyszpitalnych, zabiegów chirurgicznych oraz leków.

Państwowa służba zdrowia (*National Health Service – NHS*), z której mogą korzystać wszyscy obywatele, składa się z 14 niezależnych regionalnych urzędów zdrowia, które podzielone są na lokalne urzędy. Istnieje dodatkowo tzw. *Family Practitioner Committees*, których zadaniem jest zawieranie umów i rozliczanie z lekarzami. NHS oferuje zakres bezpłatnych świadczeń na zasadzie „świadczeń w naturze”. Brak ogólnego prawa wyboru leczenia – pacjentem opiekuje się lekarz związany z NHS.

Tabela 1. Liczba lekarzy w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w wybranych krajach UE

| Kraj* | Lekarze na 100 tys. mieszkańców* | Liczba szpitalnych łóżek na 100 tys. mieszkańców* | % lekarzy pracujących w szpitalach* |
|-----------------|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| Austria | 326,86 | 977,39 | 56,1 |
| Belgia | 384,67 | 982,15 | brak danych |
| Dania | 283,49 | 544,65 | 59,9 |
| Finlandia | 269,11 | 1201,73 | 50,4 |
| Francja | 279,79 | 941,37 | 83,1 |
| Grecja | 386,91 | 499,12 | 48,00 |
| Hiszpania | 400,00 | 478,27 | 37,04 |
| Holandia | 250,55 | 566,47 | brak danych |
| Niemcy | 319,11 | 988,29 | 47,92 |
| Szwecja | 299,21 | 1198,74 | 71,14 |
| Wielka Brytania | 163,9 | 418,42 | 60,9 |
| Włochy | 471,36 | 751,7 | brak danych |

* *Medicine and Medical Education in Europe*. The Eurodoctor, 1998.

Problemy Wielkiej Brytanii to: wysoki stopień niezadowolenia, długi czas oczekiwania na leczenie – od 5 tygodni do roku.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne (w 2000 r. ok. 6,9 mln ubezpieczonych na 60 mln mieszkańców) w związku z obowiązkiem ubezpieczenia ustawowego ogranicza się do ubezpieczeń uzupełniających. Obejmuje ono świadczenia, które nie są objęte przez NHS. W zasadzie oferowane są ubezpieczenia na określoną sumę, zawierające konkretne ograniczenia. Specyfiką jest podział szpitali współpracujących z prywatnym ubezpieczeniem zdrowotnym (A – najdroższe, B – średniej klasy, C – najtańsze), co ma wpływ na wysokość kwoty podlegającej zwrotowi.

10% ludności ma prywatne ubezpieczenie zdrowotne, w tym około 75% ubezpieczenia grupowe i 25% – indywidualne (Aylin P, Majeed A, 1996; Dziubińska-Michalewicz M, 1993).

Włochy

Narodowy system opieki zdrowotnej obejmuje całą populację. Jest zarządzany w ramach dwudziestu regionów i obszarów autonomicznych oraz przez 200 lokalnych kolegiów zdrowotnych. System jest finansowany z podatków oraz obowiązkowych państwowych ubezpieczeń zdrowotnych, a fundusze rozdzielane są przez regiony do ośrodków lokalnych.

Większość szpitali jest własnością publiczną, ale szpitale prywatne przyjmują pacjentów opłacanych z narodowych funduszy zdrowotnych oraz ubezpieczeń prywatnych. Lekarze szpitalni otrzymują pensje, ale często prowadzą również własne praktyki ambulatoryjne. Wielu lekarzy ogólnych, opłacanych w zależności od liczby pacjentów, ma bardzo niewielu pacjentów.

Ustawowe ubezpieczenie zdrowotne jest obowiązkowe dla całej ludności Włoch. Funkcjonuje w oparciu o regionalne urzędy zdrowia. Zasadniczo nie ma możliwości wyboru lekarza.

Problemy Włoch to: wielomiesięczne oczekiwanie na badania, złe wyposażenie publicznych placówek, ogromne niezadowolenie i problemy finansowe. Obecnie rząd zastanawia się nad wprowadzeniem podstawowego leczenia, które byłoby wspierane przez ubezpieczenia dodatkowe.

Prywatne, dobrowolne ubezpieczenie zdrowotne (w 2000 r. poniżej 1 mln ubezpieczonych na 57,8 mln mieszkańców) funkcjonuje równolegle do państwowej służby zdrowia, głównie jako ubezpieczenie pełne (podwójne ubezpieczenie) i w mniejszym stopniu jako ubezpieczenie dodatkowe do ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (Eysenbach G, 1998).

* * *

Z powyższego przeglądu funkcjonowania różnych form organizacji podstawowej opieki zdrowotnej w krajach UE wynika, że we wszystkich z nich obserwuje się tendencję do wzmocnienia tego szczebla ochrony zdrowia. Wyraźnie widać, że dokłada się wszelkich starań, aby podstawowa opieka zdrowotna była łatwo dostępna i świadczona na jak najwyższym poziomie, ponieważ od jej jakości zależy w wielkim stopniu kondycja zdrowotna społeczeństwa. Udzielanie podstawowych świadczeń przez lekarza rodzinnego jest modelem docelowym we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Praktyka lekarza rodzinnego jest najlepszą i najmniej kosztowną formą sprawowania podstawowej opieki zdrowotnej.

Piśmiennictwo

1. Aylin P, Majeed A, Cook DG. Home visiting by general practitioners in England and Wales. *BMJ* 1996; 313: 207–210.
2. *Das Gesundheitswesen in Oesterreich*. Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien, Dezember 1996.
3. Dziubińska-Michalewicz M. *Aktualne reformy systemów opieki zdrowotnej krajów nordyckich*. [w:] *Modele ubezpieczeń zdrowotnych w systemie ubezpieczeń społecznych*. Instytut Pracy i Spraw Socjalnych 1993, 3.
4. Eysenbach G. Medicine and Medical Education in Europe. *The Eurodoctor* 1998.
5. Klatko W. Podstawowa opieka medyczna w Hiszpanii. *Magazyn Medycyny* 1994; 5, 3 (43).
6. Miśkiewicz M. Opieka zdrowotna w Szwecji. Taniej i wydajniej, *Służba Zdrowia* 1996; 60.
7. *Ochrona zdrowia i lecznictwo w Szwecji*. Instytut Szwedzki, maj 1997.
8. Strzelecka M. *System ubezpieczeń zdrowotnych we Francji*. [w:] *Modele ubezpieczeń zdrowotnych w systemie ubezpieczeń społecznych*. Instytut Pracy i Spraw Socjalnych 1993, 3.
9. Szczur M. *System opieki zdrowotnej w Belgii*. [w:] *Modele ubezpieczeń zdrowotnych w systemie ubezpieczeń społecznych*. Instytut Pracy i Spraw Socjalnych 1993, 3.
10. *System opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Austrii*. Harvard & Jagiellonian Consortium for Health, marzec 1998.
11. *System opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Finlandii*. Harvard & Jagiellonian Consortium for Health, marzec 1998.

Adres I Autora:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Syrokomli 1

51-141 Wrocław

Czy wypalenie zawodowe zagraża lekarzom POZ?

Does professional burnout threaten general practitioners?

ANDRZEJ STECIWKO, BARTOSZ J. SAPIŁAK

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie W pracy omówiono problem wypalenia zawodowego wśród lekarzy. Zaprezentowano również wyniki badań własnych nasilenia problemu wśród dolnośląskich lekarzy POZ. Okazało się, że 29% z nich spełniło kryterium wypalenia zawodowego.

Słowa kluczowe: wypalenie zawodowe, lekarz POZ.

Summary In the paper authors discuss problem of physicians' professional burnout. We also present results of our own studies of the problem among general practitioners. It appeared 29% of them fulfill criteria of professional burnout.

Key words: professional burnout, general practitioners.

Wstęp

Wypalenie zawodowe (*professional burnout*) to odpowiedź organizmu na stres, którego źródłem jest negatywna sytuacja w pracy. Może być ono reakcją na długotrwałe przemęczenie obowiązkami, nadmiernie odpowiedzialnymi i trudnymi zadaniami. Wypalenie uwarunkowane bezpośrednio funkcjonowaniem w miejscu pracy wpływa zwrotnie nie tylko na jej jakość, ale jednocześnie niekorzystnie oddziałuje na inne obszary życia. Na ryzyko wypalenia zawodowego szczególnie narażone są osoby pracujące w zawodach wymagających stałego kontaktu z innymi ludźmi, od których oczekuje się poświęcenia, dawania siebie, wysokiego poziomu empatii – a więc w pierwszej linii przedstawicieli zawodów medycznych (lekarzy, pielęgniarek, psychoterapeutów).

W Polsce brakuje badań dotyczących procesu wypalenia zawodowego pośród personelu medycznego, a dostępna literatura jest nader skromna. Niemniej osoby zajmujące się tą tematyką zgadzają się, że problem, chociaż niedoceniany i nierozpoznany, istnieje i jest poważnym problemem naszego środowiska. Charakter pracy na niektórych oddziałach sprawia, że ich personel jest szczególnie podatny na wypalenie zawodowe. Dotychczas panowało przekonanie, że na wypalenie zawodowe najbardziej narażeni są lekarze,

w pracę których niejako wpisane jest ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, często zakończone zgonem pacjenta – a więc onkolodzy, anesteziolodzy interwencyjni, lekarze stacji dializ.

W jednym z nielicznych opublikowanych badań przeprowadzonym na próbie 195 pracowników oddziałów intensywnej opieki medycznej (67 anesteziologów i 128 pielęgniarek) u 30% wykazano objawy wypalenia zawodowego (Balbierz I, 1999).

Własne badania przeprowadziliśmy w 2002 r. Objęto nimi personel 5 dolnośląskich stacji dializ. Wzięło w nim udział około 30% pracowników. Kryteria wypalenia zawodowego spełniło tylko 2% ankietowanych. Był to wynik zdecydowanie odstający od przewidywań i opinii wyrażanych w rozmowach prywatnych. Należy jednak podkreślić, że większość respondentów stanowiły pielęgniarki pracujące na stacjach dializ stosunkowo krótko – 2–3 lata. Osoby pracujące dłużej, a więc te, u których prawdopodobieństwo niekorzystnego wyniku badania było duże, zazwyczaj odmawiały wypełnienia kwestionariusza. Fakt ten można interpretować jako swoistą reakcję obronną bazującą na mechanizmie wypierania. Jednocześnie może on wskazywać, że uczestnicy badania samodzielnie wypracowali umiejętność obrony przed wypaleniem i zaadaptowali się do trudnych warunków pracy.

Ostatnio pojawiły się doniesienia sugerujące, że procesem tym w dużym stopniu objęci są lekarze POZ. Postanowiliśmy sprawdzić nasilenie zjawiska u związanych z naszą Katedrą lekarzy POZ.

Wypalenie zawodowe

Proces wypalenia charakteryzują trzy elementy:

- wyczerpanie emocjonalne i psychofizyczne.
- depersonalizacja.
- obniżona samoocena.

O wypaleniu można mówić wówczas, kiedy osoby zaangażowane w określone przedsięwzięcie tracą motywację do działania. Niekiedy wypalenie może przejawiać się obniżeniem efektywności, jakości pracy, brakiem satysfakcji lub nawet wycofaniem się z dotychczasowej aktywności zawodowej.

Zazwyczaj objawy wypalenia pojawiają się i narastają powoli, przez długi okres. Mogą obejmować sferę fizyczną lub psychiczną, wpływać na środowisko rodzinne i zachowania na stacji dializ.

Objawy fizyczne wypalenia – dominujące poczucie zmęczenia, zaniedbywanie aktywności fizycznej (spacery, aktywny wypoczynek), zaburzenia apetytu i snu, obniżenie libido, nadużywanie alkoholu, leków.

Objawy emocjonalne wypalenia – trudności w relaksowaniu się, czytanie głównie literatury zawodowej, utrzymujące się poczucie znużenia, obniżony nastrój, pesymizm, zaleganie afektu, regularnie występujące poczucie osamotnienia lub izolacji, nawracające lęki, niekontrolowane zachowania agresywne.

Rodzinne i społeczne objawy wypalenia – obniżenie zainteresowania członkami rodziny, spędzanie czasu poza domem lub bez rodziny bez wyraźnego powodu, opór przed wspólnym wypoczynkiem lub niemożność cieszenia się nim, obniżenie poczucia wsparcia.

Objawy wypalenia związane z pracą – utrata zapału, poczucie, obawa przed pójściem do pracy, rosnące poczucie niekompetencji, poczucie „marnowania czasu”, trudności w kończeniu rozpoczętych zadań, narastające niezadowolenie z pracy, brak pomysłu na dokonanie zmian, schematyczne traktowanie pacjentów, unikanie trudnych tematów i niecierpliwość w rozmowie z pacjentami.

Wypalenie zawodowe nie jest procesem nagłym. Postępuje powoli i stopniowo. Można w nim wyróżnić 3 fazy.

Etap I – następuje po okresie entuzjazmu (osoby ulegające wypaleniu bardzo silnie angażują się w swoją pracę; identyfikują się z nią, wzbudzając w sobie silne doznania emocjonalne,

w sposób nieefektywny wykorzystując czas i energię). Na tym etapie pojawia się wyczerpanie emocjonalne, na skutek głębokiego, silnego przeżywania pojawiających się problemów innych osób lub problemów w pracy. Towarzyszy mu stopniowa utrata energii, czynniki stresujące wywołują napięcie, irytację, uczucie zmęczenia, znużenia, zniechęcenia czy złości. Zwykle wtedy zmieniamy opiekę na „nadzór”, czyli następuje nacisk na dyscyplinę. Pojawia się etykietowanie innych, często nieświadome, mające na celu obronę, dystansowanie się, odgródzenie od nadmiernych problemów pacjenta.

Etap II – „Wypalony” lekarz nie potrafiąc sobie z tymi objawami poradzić, stopniowo dystansuje się od nich. Następuje depersonalizacja, pojawia się cynizm, obojętny stosunek do innych. Izolowanie się od problemów to również wycofanie się, czyli zmniejszanie zaangażowania (unikanie kontaktu wzrokowego, stanie w oddali, w określonej pozycji, przedłużanie przerw, skracanie czasu wizyty itp.), mowa ciała wskazująca na zamknięcie się lekarza.

Etap III – Brak satysfakcji z pracy objawia się z kolei: frustracją, negatywną oceną siebie, wyrażającą się w pytaniu: „co ja tutaj robię?” W wyniku pogłębiania się trudności pojawia się apatia, a nawet cechy depresji. Na poziomie zachowania obserwować można zmiany, takie jak: niechęć do pogłębiania wiedzy, utrata inicjatywy, szukanie wymówek. Wskutek tego zanika poczucie kompetencji. Brak jakichkolwiek osiągnięć zawodowych pogłębia frustrację, beznadzieję, irytację, prowadzi do formalizmu. Czasem dochodzi do ucieczki w alkoholizm bądź inne uzależnienie.

Schyłkowym następstwem długo utrzymującego się wysokiego poziomu stresu może być załamanie. Fizycznym przejawem tego stanu może być np. zawał serca, udar mózgu, załamanie nerwowe lub choroba psychiczna. W tym ostatnim przypadku symptomy początkowo mogą być dostrzegane tylko przez daną osobę, otoczenie natomiast w początkowej fazie może nie obserwować żadnych zmian. W przypadku załamania niezbędna jest profesjonalna pomoc psychoterapeuty lub psychiatry.

Materiał i metody

Aby określić nasilenie zjawiska wśród lekarzy POZ, wykorzystaliśmy, przetłumaczony i rozszerzony przez nas, Kopenhaski Inwentarz Wypalenia Zawodowego – narzędzie diagnostyczne opracowane i wystandaryzowane dzięki kilku dużym populacyjnym badaniom przesiewowym.

Uczestnictwo w badaniu było anonimowe i dobrowolne. Wzięto w nim udział 65 lekarzy

POZ uczestniczących w jednym z comiesięcznych posiedzeń naukowych organizowanych przy naszej Katedrze. Formularz ankiety zawierał 19 pytań wielokrotnego wyboru, wchodzących w skład klasycznego inwentarza, i dodatkowo 16 pytań opracowanych przez nasz zespół. Wypalenie zawodowe rozpatrywano w trzech aspektach: wypalenia badanej osoby, wypalenia w stosunku do pacjenta oraz wypalenia w stosunku do charakteru wykonywanej pracy. Te trzy składowe stanowiły o sumarycznym wypaleniu ankietowanej osoby. Kryterium wypalenia stanowił każdy wynik powyżej 50/100 pkt. Uzyskane dane zostały opracowane statystycznie z wykorzystaniem programu Statistica 6,0.

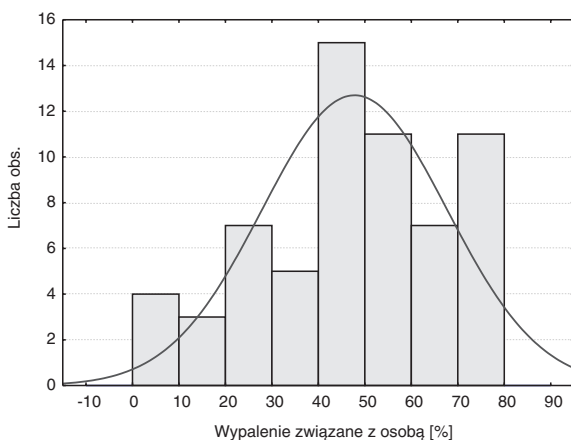
Wyniki

Otrzymaliśmy 62 ankiety wypełnione w pełni i 3 pozbawione niektórych odpowiedzi. Ankiety wypełniło 23 mężczyzn, 38 kobiet, 4 osoby nie podały płci. Staż pracy ankietowanych lekarzy wynosił od 1 do 50 lat (średnio 13,8), liczba miejsc jednoczesnego zatrudnienia od 1 do 6 (średnio 2). Co drugi lekarz stwierdził, że wie, jak radzić sobie z problemem wypalenia zawodowego.

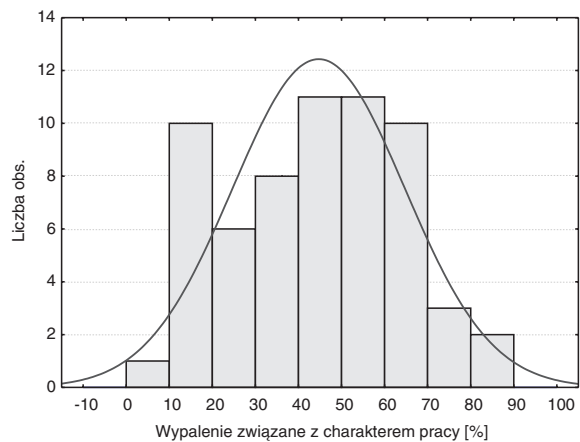
Kryteria wypalenia związanego z własną osobą spełniło 37 z 63 lekarzy (58,7%), wypalenia zależnego od charakteru pracy 21 z 64 lekarzy (32,8%), a wypalenia w stosunku do pacjenta 33 z 62 lekarzy (53,2%). Wszystkie 3 kryteria wypalenia zawodowego spełniło 18 z 62 ankietowanych (29,0%).

Po opracowaniu statystycznym danych nie stwierdzono korelacji między poziomem wypalenia a takimi cechami, jak: wiek lekarza, jego płeć, obecność wypalenia u współpracowników czy toksyczność przełożonych.

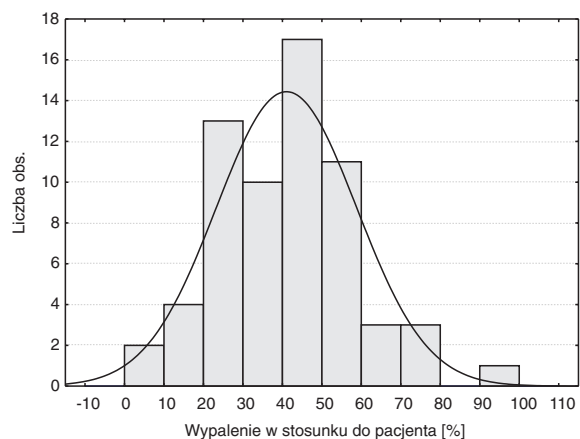
Odnotowano dodatnią korelację między poziomem wypalenia i liczbą miejsc jednoczesnego



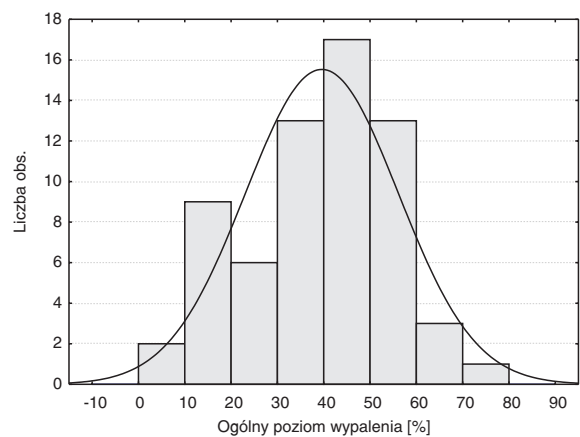
Ryc. 1. Rozkład wyników wypalenia zawodowego związanego z osobą lekarza



Ryc. 2. Rozkład wyników wypalenia zawodowego związanego z charakterem wykonywanej pracy



Ryc. 3. Rozkład wyników wypalenia zawodowego uwarunkowanego pracą z pacjentem



Ryc. 4. Rozkład wyników zbiorczych wypalenia zawodowego

zatrudnienia (0,31, $p > 0,05$), silną dodatnią korelację pomiędzy wypaleniem zawodowym a negatywną oceną wpływu chorych na lekarza (0,58, $p > 0,05$).

Przeprowadzone badanie wykazało również znaczącą dodatnią korelację (0,45, $p > 0,05$) po-

między natężeniem wypalenia określonym zastosowaną przez nas metodą badawczą a odczuciami dotyczącymi poziomu wypalenia poszczególnych lekarzy.

Wnioski

1. Problem wypalenia zawodowego dotyczył 29% przebadanych lekarzy POZ.
2. U kolejnych 35,5% ankietowanych lekarzy wykazano elementy procesu nie spełniające jednak kryteriów umożliwiających postawienie rozpoznania.
3. Większość lekarzy, u których wykryto problem wypalenia, zazwyczaj była świadoma istnienia u nich problemu wypalenia zawodowego.
4. Zjawisko wymaga dalszych ukierunkowanych badań na większej populacji lekarzy.

Piśmiennictwo

1. Balbierz I. *Zespół wypalenia zawodowego w zespole terapeutycznym intensywnej opieki medycznej*. Praca magisterska WNOZ. AM, Poznań 1999.
2. Wróblewski A. *Psychologia w zawodach wymagających kontaktów z ludźmi*. Warszawa: WSP; 1997.
3. Sęk H. *Wypalenie zawodowe u przedstawicieli służby zdrowia. Koncepcje – badania – zapobieganie*. Konferencja naukowa „Zespół Wypalenia Zawodowego”, Wrocław 2002.
4. Sadowska L. *Zespół wypalenia się w świetle aktualnych zagrożeń w wykonywaniu pracy zawodowej zgodnie z sumieniem lekarza*. Konferencja naukowa „Zespół Wypalenia Zawodowego”, Wrocław 2002.
5. Pines A, Aronson E. *Career Burnout: Causes and Cures*. New York: The Free Press, MacMillan, Inc.; 1988.
6. Maslach C, Leiter M. *The Truth About Burnout – How Organizations Cause Personal Stress and What To Do About It*. San Francisco, CA, Jossey Bass Publishing; 1997.
7. Sapilak JB, Steciwko A. Wypalenie zawodowe – predyspozycje, objawy, przeciwdziałanie. *Pol Med Rodz* 2002; 4, 3: 337–341.

Adres Autorów:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Depresja i zaburzenia lękowe występujące w trakcie leczenia nerkozastępczego – jak postępować z pacjentem (na podstawie 3-letnich badań własnych)

Depression and anxiety disorders in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis – how to treat the patient (based on three years' study)

BARTOSZ J. SAPIŁAK, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie W pracy przypomniano zasady rozpoznawania depresji i objawów lękowych oraz metody ich leczenia. W szczególności przedstawiono specyfikę postępowania z pacjentem dializowanym. Zaprezentowano również wyniki własnych trzyletnich obserwacji stanu psychicznego ponad 400-osobowej grupy pacjentów leczonych nerkozastępczo.

Słowa kluczowe: hemodializa, depresja, lęk.

Summary In the paper authors present principles of depression and anxiety disorders diagnosis and treatment. In particular the specific of care over end-stage renal disease patients is revealed. We also discuss results of three years' psychical state observation of over 400 hemodialysed patients.

Key words: hemodialysis, depression, anxiety.

*„Jeśli lęk i złe samopoczucie trwają zbyt długo,
to jest to melancholia”.*

Corpus Hippocraticum (V w. p.n.e.)

Rozpoznawanie depresji

Niezbędnym warunkiem prawidłowego rozpoznania depresji jest traktowanie jej jako zespołu chorobowego. Uznanie jej za objaw innej choroby lub wyraz trudności o charakterze psychospołecznym oddala wdrożenie skutecznej terapii. Rozpoznanie u chorego przewlekłych chorób somatycznych lub czynników wyzwalających, takich jak: utrata pracy, rozwód, strata bliskiej osoby, powinno uczulić lekarza na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji, natomiast nie może w żadnym wypadku zwolnić go z jej leczenia. Depresja powinna być leczona niezależnie od stwierdzenia czynnika wyzwalającego.

Zespoły depresyjne mogą występować w postaciach typowych, w których wszystkie lub większość objawów osiąga taki poziom, że są zauwa-

żane przez chorego i otoczenie, a także dostępne ocenie klinicznej. Zdarza się jednak, że obniżenie nastroju osiąga poziom subkliniczny, a na plan pierwszy wysuwają się inne elementy zespołu depresyjnego (tzw. depresje poronne lub maskowane), co stanowić może poważne utrudnienie właściwego rozpoznania.

By ujedynolnić klasyfikację depresji dokonano podziału objawów na objawy duże:

- nastrój depresyjny,
 - utrata zainteresowań i przeżywania przyjemności,
 - męczliwość,
- oraz objawy dodatkowe:
- osłabienie koncentracji uwagi,
 - niska samoocena,
 - poczucie winy i małej wartości,
 - pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości,
 - myśli i czyny samobójcze,
 - zaburzenia snu,
 - zmniejszony apetyt.

Według kryteriów ICD-10, do ustalenia rozpoznania epizodu depresyjnego niezbędne jest

stwierdzenie utrzymywania się zaburzeń przez co najmniej **dwa tygodnie**. W zależności od liczby i stopnia nasilenia stwierdzonych objawów rozpoznajemy:

- epizod depresyjny łagodny – **2** objawy duże i **2** objawy dodatkowe,
- epizod depresyjny umiarkowany – **2** objawy duże i **4** objawy dodatkowe,
- epizod depresyjny ciężki – **3** objawy duże i **5** objawów dodatkowych z towarzyszącymi objawami psychiatrycznymi lub bez nich.

W przypadku nawrotu depresji rozpoznajemy zaburzenia depresyjne nawracające. Poza opisanymi wyżej objawami podstawowymi w zespołach depresyjnych pojawia się wiele szczególnych cech i objawów, takich jak:

- bóle głowy umiejscowione w okolicy karku, potylicy lub bóle głowy opasujące,
- zaparcia,
- spadek wagi,
- wysychanie śluzówek jamy ustnej,
- spadek libido,
- depresyjna negatywna ocena siebie, swojego postępowania i zdrowia,
- pesymizm,
- urojenia hipochondryczne, nihilistyczne, grzeszności, winy, kary,
- w łagodnych zespołach depresyjnych dochodzi do zmniejszenia aktywności, w cięższych do zupełnego zaniechania jakichkolwiek działań.

Depresje poronne (subdepresja)

U części chorych (niewykluczone, że dotyczy to większości osób z nawracającymi zaburzeniami afektywnymi) obraz depresji dość znacznie odbiega od opisanego powyżej. Poszczególne objawy i cechy mają niewielkie nasilenie, niektóre nie występują. Czasami na plan pierwszy wysuwa się jeden lub dwa objawy będące podstawowym problemem chorego, często o charakterze dolegliwości somatycznych i niejako przystaniają mniej nasilony nastrój depresyjny.

Zespoły takie, nazywane depresją poronną, sprawiają trudności diagnostyczne, są często nierozpoznawalne i niewłaściwie leczone. Część takich zespołów określana jest terminem „depresja maskowana”, „ekwiwalent depresji” lub „depresja wegetatywna”. Niektórzy autorzy sądzą, że depresje maskowane i ich objawowe leczenie jest istotną przyczyną uzależnień od leków nasennych, przeciwbólowych, przeciwłękowych.

Maski depresji

- Częstym problemem zgłaszanym lekarzowi będącym maską depresji jest **bezsennaść**. Za-

burzenia są podobne, jak w depresji typowej, przybierają charakter znacznego skrócenia snu z jego spłyceniem, koszmarami sennymi i wczesnym porannym budzeniem się, lub rzadziej objawiają się nadmierną sennością.

- Pospolita maską depresji są zespoły, w których objawem wiodącym jest lęk. W obrazie choroby mogą dominować psychopatologiczne objawy lęku – obraz przypomina wtedy **nerwicę lękową** i tak bywa rozpoznawany. Jeżeli dominują komponenty **wegetatywne** lęku na pierwszym planie obrazu klinicznego stwierdza się zaburzenia psychofizjologiczne i psychosomatyczne, głównie ze strony układu krążenia (np. zespół *pseudoangina pectoris*) lub przewodu pokarmowego (stany spastyczne dróg żółciowych, jelit, przewlekłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe).
- Inną grupą masek mogących nastręczać trudności diagnostyczne są maski **bólowe**. Są to najczęściej bóle głowy, radikulopatie nerwów obwodowych – nerwu trójdzielnego, kulszowego.

Przy rozpoznawaniu depresji maskowanej należy pamiętać, że objawy depresji występują w niej zawsze, a ich dostrzeżenie zależy od dokładności badania i dobrej znajomości objawów. W ustalaniu rozpoznania depresji, również maskowanych, użyteczne są tzw. arkusze samooceny, np. Inwentarz Depresji Becka czy Skala Samooceny Depresji Zunga. Zastosowanie tych instrumentów jest nieskomplikowane – badany sam wypełnia kwestionariusz, umożliwia natomiast możliwość obiektywizacji stanu psychicznego pacjenta. Ich wielokrotne wykorzystanie może służyć do oceny postępów leczenia i pomaga w doborze odpowiedniej metody leczenia.

Leczenie depresji

Rozpoznanie depresji musi wiązać się z wdrożeniem stosownego leczenia. W terapii depresji jednobiegunowej zastosowanie znalazło kilka metod. Najczęściej i najszerzej stosowaną jest farmakoterapia. Przy wyborze jednego z 21 leków należy pamiętać, iż celem terapii jest usunięcie depresji, a nie jej najbardziej widocznych objawów, takich jak lęk czy bezsenność. W związku z tym konieczne jest, aby w leczeniu depresji używać preparatów przeciwdepresyjnych, a nie nasennych czy przeciwłękowych. Lekki przeciwdepresyjny musi być stosowany w odpowiednio dużych dawkach. Nawet w depresjach o mniejszym nasileniu zastosowane w zbyt małej dawce nie przynoszą poprawy. W przypadku nasilonych i uciążliwych objawów, takich jak lęk, niepokój, zaburzenia snu, można dołączyć okresowo, do zasadniczego leku przeciwdepresyjnego, leczenie objawowe. Zarówno

lekarz, jak i pacjent muszą być świadomi faktu, że pierwszych objawów poprawy oczekiwać należy dopiero po 2–4 tygodniach, a leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 6–9 miesięcy po ustąpieniu objawów choroby.

Do niefarmakologicznych metod leczenia zaliczamy: psychoterapię, fototerapię i leczenie elektrowstrząsami. Psychoterapię poznawczą (zmiana nieprawidłowych wzorców myślenia) lub interpersonalną (poprawa stosunków z innymi osobami) stosujemy zazwyczaj w połączeniu z farmakoterapią.

W przypadku stwierdzenia zagrożenia samobójstwem konieczna jest hospitalizacja pacjenta na oddziale psychiatrycznym.

Pacjent powinien również dowiedzieć się o możliwym nawrocie depresji i konieczności ponownego podjęcia leczenia w takim przypadku.

Zaburzenia lękowe

Lęk jako objaw występuje w różnych schorzeniach psychicznych i somatycznych. Pacjenci opisują go jako przeżywane uczucie strachu i zagrożenia pojawiające się bez wyraźnej obiektywnej przyczyny lub w stopniu nieadekwatnym do napotkanej sytuacji. Często towarzyszą mu objawy wegetatywne o różnym charakterze i nasileniu. Klasyfikacja ICD-10 wyróżnia:

- zaburzenia lękowe,
- zaburzenia fobijne,
- zaburzenia związane ze stresem,
- osobowość lękliwą,
- zaburzenia o typie mieszanym.

Odrębną kategorię stanowią zaburzenia lękowe związane z chorobą somatyczną. Mogą mieć one cechy lęku napadowego lub uogólnionego.

Napad lęku ma charakter nagły i w krótkim okresie osiąga nasilenie paniki. Bardzo często poprzedza i może maskować wystąpienie objawów klinicznych stanowiących zagrożenie życia pacjenta. Niedokładne bądź opóźnione zbadanie pacjenta może zakończyć się dlań niepomyślnie. Kierowanie chorego z pierwszorazowym napadem lęku na oddział psychiatryczny bądź podanie mu leków uspokajających przed wykluczeniem przyczyny somatycznej jest błędem.

Napad lęku cechują nasilone objawy wegetatywne – tachykardia, stenokardia, uczucie duszności, poty, zawroty głowy, drżenie mięśniowe, hiperwentylacja. Sam napad trwa zazwyczaj kilka minut. Pacjenci wytwarzają mechanizm obronny dążący do unikania sytuacji, w których pojawiają się napady. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest wystąpienie 4 napadów paniki w ciągu 4 tygodni.

Zaburzenia lękowe uogólnione cechuje przewlekły i uporczywy lęk występujący autonomicz-

nie od wydarzeń zewnętrznych. Wyraża się on uogólnionym niepokojem, poczuciem zagrożenia, zamartwianiem się, strachem przed trudnościami życia codziennego. Występują objawy zaburzenia snu i uwagi, bóle napięciowe. Objawy wegetatywne mają charakter przewlekły. Aby postawić rozpoznanie, objawy takie powinny utrzymywać się przez sześć miesięcy.

Leczenie zaburzeń lękowych

W leczeniu napadów lęku należy zredukować ich liczbę i nasilenie, nauczyć pacjenta metod przerywania napadu, zmniejszyć ogólny poziom lęku. W lęku uogólnionym terapia powinna być nastawiona na radzenie sobie ze stresem i obniżanie ogólnego poziomu lęku.

Metodą z wyboru, szczególnie w lęku uogólnionym, jest psychoterapia. Może być to terapia indywidualna – psychodynamiczna lub poznawczo-behawioralna – bądź terapia grupowa. W farmakoterapii stosujemy przeciwłękowe preparaty ziołowe, krótko działające benzodiazepiny anksjolityczne, buspiron oraz leki przeciwdepresyjne – głównie z grupy SSRI.

Depresja i zaburzenia lękowe u pacjentów dializowanych

Wyniki prac naukowych poruszających zagadnienie depresji i lęku oraz jakości życia u chorych przewlekłe dializowanych wskazują, że od 25 do 60% pacjentów dializowanych prezentuje objawy umiarkowanej lub ciężkiej depresji, a od 15 do 50% objawy lękowe (DeOreo PB, 1997; Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL i wsp., 1998; Kimmel PL, 2000; Mapes DL, McCullough KP, Meredith D, 1999). Jednocześnie w tej grupie chorych odnotowano 2–3-krotny wzrost kilkuletniej śmiertelności spowodowany nieleczonymi lub niedostatecznie leczonymi objawami depresji i lęku, w porównaniu z grupą pacjentów leczonych prawidłowo (DeOreo PB, 2001; Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL i wsp., 1998).

Własne badania prowadzone od 2002 r. na próbie ponad 400 chorych przewlekłe hemodializowanych nie zostały jeszcze zakończone, niemniej uzyskane wyniki wskazują na duże zagrożenie polskich pacjentów przewlekłe dializowanych zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi. Depresja mierzona Inwentarzem Becka wystąpiła u 60,4% przebadanych chorych vs. 14,6% w grupie kontrolnej, objawy lękowe mierzone Klinikzną Skalą Lęku u 53,5 vs. 33,3%, myśli samobójcze u 9,95 vs. 2,08%. Przeciętna jakość życia pacjentów dializowanych określana na podstawie Formularza Jakości Życia Pacjentów Dializowa-

nych (0–100 pkt.) kształtowała się na poziomie 53,3 vs. 74,6%.

Na podstawie trzyletnich doświadczeń własnych zaobserwowaliśmy typową ewolucję stanu psychicznego i zachowań chorych dializowanych w trakcie leczenia hemodializami. Można w niej wyróżnić trzy fazy:

- faza urazu psychicznego – trwa od kilku tygodni do około roku, pacjent przeżywa silną depresję związaną z nagłym pogorszeniem zdrowia, utratą stabilności życiowej, wkroczeniem w nowy nieznany etap życia, poczuciem uzależnienia od maszyny. Towarzyszy jej tendencja do dokonywania, nie zawsze satysfakcjonującego, rozliczenia z dotychczasowego życia, z mniej lub bardziej uświadomioną myślą o jego możliwym końcu;
- faza adaptacji – długość jej trwania jest bardzo zróżnicowana. Pacjent jest zaadaptowany do funkcjonowania w ramach stacji dializ, cotygodniowy rytuał leczniczy traktuje jako rzecz naturalną. Zaczyna interesować się możliwymi wariantami leczenia, sam kontroluje swoje wyniki badań, próbuje współuczestniczyć w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Początkowy wysoki poziom depresji obniża się i zazwyczaj występuje depresja o niewielkim stopniu nasilenia bądź jej brak, zaburzenia lękowe pod postacią bezsenności lub zaburzeń wegetatywnych;
- faza dekompensacji – wraz z przewlekłością leczenia nerkozastępczego dochodzi do pogorszenia wydolności pacjenta, nasilają się objawy uboczne związane z dializoterapią bądź progresją choroby podstawowej. Chory traci wiarę w możliwość skutecznego leczenia. Zaczyna dominować zniechęcenie i negatywizm. Nasilająca się depresja i stany lękowe negatywnie wzmacniają dolegliwości chorego.

Intensywność dolegliwości, stan psychiczny, nastawienie do otoczenia i własnej osoby oraz czas trwania poszczególnych faz różni się znacznie u indywidualnych pacjentów. Do czynników wpływających na przebieg dializoterapii należy zaliczyć:

- konstrukcję psychiczną pacjenta,
- ogólny stan zdrowia,
- poziom wsparcia ze strony rodziny,
- posiadanie celu w życiu – praca, funkcje społeczne, opieka nad rodziną,
- sytuację materialną,
- wiek,
- poziom wykształcenia,
- odpowiednio wczesne przygotowanie do pierwszej dializy – czas na zaakceptowanie jej nieuchronności, edukacja przeddializacyjna, stan przetoki,
- warunki panujące na stacji dializ – fachowość i nastawienie personelu, dostępność sprzętu

jednorazowego, erytropoetyny, jakość i terminowość transportu,

- liczba zgonów i przeszczepów nerek dostrzeżonych przez chorego.

Postępowanie z pacjentem dializowanym

Najważniejsza jest świadomość, że problem zaburzeń lękowych i depresyjnych u chorych dializowanych występuje często – w polskich warunkach u co drugiego hemodializowanego pacjenta. Zespoły nasilonej depresji pełnoobjawowej występują stosunkowo rzadziej. Dominują depresje maskowane i subdepresje. Zasadnicze znaczenie w profilaktyce wydaje się mieć odpowiednio wczesne i profesjonalne przygotowanie pacjenta z niewydolnością nerek do leczenia dializacyjnego. Im łagodniej pacjent wkracza w tę fazę leczenia, tym lepsze samopoczucie i jakość życia prezentuje w przyszłości.

Do badań przesiewowych i wstępnej diagnostyki psychologicznej można wykorzystać ogólnodostępne testy przesiewowe, takie jak: Inwentarz Depresji Becka czy Kliniczna Skala Lęku – uzyskany wynik dość precyzyjnie określi kondycję i zaburzenia psychiczne chorego. W przypadku ich wykrycia należy potwierdzić wstępne rozpoznanie w badaniu psychologicznym chorego. Może przeprowadzić je przeszkolony lekarz stacji dializ bądź wezwany na konsultację psychiatrę. Celowe wydaje się szkolenie personelu pielęgniarskiego i lekarskiego w rozpoznawaniu i postępowaniu z pacjentami z zaburzeniami nastroju.

Psychoterapia jest dość trudna do przeprowadzenia w warunkach stacji dializ. W trakcie dializoterapii brak jest warunków do jej prowadzenia (szum, brak intymności, zmieniający się stan somatyczny pacjentów w trakcie dializy). Po zakończonej dializoterapii bądź w dni wolne od dializy trudno zaś jest przekonać pacjenta do odwiedzenia stacji dializ. Trzeba jednak przyznać, że znany przypadki oddziałów dializacyjnych, na których podejmowane są próby psychoterapii.

Podejmując decyzje o włączeniu leczenia farmakologicznego depresji, należy pamiętać o wąskim oknie terapeutycznym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – zażycie całego opakowania umożliwia przeprowadzenie skutecznej próby samobójczej. Z tego powodu w leczeniu bezpieczniej jest zastosować inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI). Utrudnieniem w leczeniu chorych dializowanych jest konieczność stosowania takich leków, aby dializoterapia nie miała wpływu na ich stężenie biologiczne. Stosunkowo szeroko przebadanym i bezpiecznym preparatem w leczeniu chorych dializowanych jest fluoksetyna. Nie wymaga ona

modyfikowania dawki w zależności od zastosowanego wariantu leczenia nerkozastępczego.

Najczęstszą formą obserwowanych przez nas zaburzeń o podłożu lękowym, występującą u chorych dializowanych, jest bezsenność. Zazwyczaj pacjenci przyjmują z jej powodu duże dawki leków nasennych. Doświadczenia własne wskazują, że u chorych z nasiloną komponentą lękową zastosowanie leku przeciwłękowego, np. alprazolamu, poprawia szybkość i jakość zasypiania pacjentów i umożliwia redukcję lub wycofanie zazwyczaj dużych dawek leków nasennych.

W Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej

AM we Wrocławiu od 3 lat prowadzimy badania ponad 400 pacjentów dializowanych z naszego regionu. Jednym z ich elementów jest obserwacja nasilenia i ewolucji zaburzeń nastroju. Chorzy co kwartał wypełniają zestaw narzędzi ankietowych składający się z 234 pytań wielokrotnego wyboru. Zebraliśmy duży materiał badawczy, który obecnie jest analizowany. Mamy nadzieję, że po zakończeniu obserwacji uda nam się opracować i udostępnić zainteresowanym skróconą wersję ankiety służącą do przesiewowej kontroli i monitorowania postępów leczenia pacjentów dializowanych.

Piśmiennictwo

1. DeOreo PB. The use of patient-based instruments to measure, manage and improve quality of care in dialysis facilities. *Adv Ren Replacement Ther* 2001; 8(2): 125–130.
2. Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with haemodialysis: Correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4): S132–S140.
3. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Psychological factors, behavioral compliance and survival in urban haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 245–254.
4. Mapes DL, McCullough, KP, Meredith D, Focateli F, Valderrabano F, Held PJ. *Quality of life predicts mortality and hospitalization for haemodialysis patients in the US and Europe*. American Society of Nephrology, Miami Beach, FL, November 5–8, 1999.
5. Bilikiewicz A, Pużyński S, Robakowski J, Wciórka J. *Psychiatria kliniczna*. Wrocław: Urban & Partner; 2002.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Ocena jakości życia pacjentów dializowanych – zastosowanie formularza KDQOL-SF

Hemodialysed patients quality of life estimation – the use of KDQOL-SF form

BARTOSZ J. SAPILAK, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie W pracy przedstawiono możliwości oceny jakości życia pacjentów dializowanych. Szczegółowo omówiono zastosowanie formularza KDQOL-SF oraz omówiono wyniki trzyletniego badania ponad 400 chorych przewlekle leczonych nerkozastępczo, w którym oceniano jakość życia tych pacjentów i ich stan psychiczny.

Słowa kluczowe: hemodializa, jakość życia, depresja, lęk.

Summary In the paper authors present possibilities of hemodialysed patients quality of life estimation. In particular we discuss the use of KDQOL-SF form and results of three years' quality of live and psychical state observation of over 400 hemodialysed patients.

Key words: hemodialysis, quality of live, depression, anxiety.

Postęp, jaki dokonał się w medycynie w XX wieku, sprawił, że liczba przewlekle chorych, wraz z rozwojem nowych możliwości terapeutycznych, wzrastała w postępie geometrycznym. W większości schorzeń długotrwałe przeżycie pacjentów stało się faktem. Wyrazem konieczności jest obecnie troska nie tylko o długość życia, ale także o poprawę jego jakości. Dbałość o jakość życia pacjentów (QOL – quality of life) należy pojmować nie tylko w wymiarze ogólnoludzkim, ale również praktycznym. W wielu badaniach naukowych wykazano, iż poprawa QOL wiąże się nie tylko z wydłużeniem przeżycia chorych, ale również z lepszą odpowiedzią na leczenie i zmniejszeniem jego kosztów.

Wraz ze zrozumieniem wagi problemu powstała szeroka gama narzędzi diagnozujących jego natężenie. Obecnie można znaleźć zindywidualizowane kwestionariusze dostosowane do oceny QOL praktycznie każdej choroby przewlekłej. Wszystkie one mają charakter formularzy umożliwiających zebranie standaryzowanych i odpowiednio punktowanych odpowiedzi, które uprzednio przy użyciu metod statystycznych i wykorzystaniu badań kohortowych zostały poddane walidacji.

Instrumenty służące ocenie QOL są dobrym narzędziem diagnostycznym, nie podają jednak gotowych rozwiązań terapeutycznych. Wycią-

gnięcie wniosków i wdrożenie stosownych działań korygujących należy do lekarzy. Wymaga to regularnej rozmowy i dobrego kontaktu z chorym.

W badaniach pacjentów hemodializowanych jedną z częściej stosowanych skal jest KDQOL-SF (*kidney disease quality of life – short form*). Została ona opracowana w 1994 r. dzięki współpracy lekarzy, średniego personelu medycznego oraz pacjentów dializowanych. Czułość diagnostyczna poszczególnych pytań oscyluje w granicach 0,78–0,95. Wypełnienie formularza zajmuje ankietowanemu przeciętnie 16 minut.

Wersja 1.3 KDQOL zawiera 43 pytania zorientowane na chorobę nerek (tab. 1) oraz 36 pytań oceniających ogólny stan zdrowia i samopoczucie osoby ankietowanej (tab. 2).

W Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu od 3 lat zajmujemy się monitorowaniem QOL pacjentów dializowanych. Jednym z jego elementów jest właśnie formularz KDQOL. Badaniem objęto ponad 400 pacjentów z 5 dolnośląskich stacji dializ. Co kwartał pacjenci wypełniają obszerną ankietę oceniającą m.in. ich jakość życia, poziom depresji, zaburzenia lękowe.

Z dotychczas uzyskanych danych wynika, że ogólna QOL chorych dializowanych była znacząco niższa niż osób leczonych nerkozastępczo.

| Tabela 1. | |
|--|--------------|
| Problem | Liczba pytań |
| objawy/dolegliwości ogólne | 12 |
| skutki choroby nerek | 8 |
| uciążliwość choroby nerek | 4 |
| aktywność zawodowa | 2 |
| sprawność intelektualna | 3 |
| jakość stosunków międzyludzkich | 3 |
| zaburzenia seksualne | 2 |
| sen | 4 |
| wsparcie ze strony rodziny i przyjaciół | 2 |
| wsparcie ze strony personelu stacji dializ | 2 |
| zadowolenie z opieki na stacji dializ | 1 |

Oceniana w skali 0–100 pkt. wyniosła przeciętnie 53,3 – a odpowiednio u członków rodzin wyniosła średnio 74,6.

Do najsilniejszych czynników mających wpływ na QOL zaliczyć należy stan psychiki chorych. Odnotowano silną ujemną korelację między poziomem QOL a nasileniem depresji ($r = -0,77$, $p < 0,001$) oraz nasileniem objawów lękowych ($r = -0,71$, $p < 0,001$).

Naszym zdaniem do najważniejszych czynników mających wpływ na QOL chorych dializowanych należy zaliczyć:

- zaburzenia nastroju,
- objawy uboczne leczenia nerkozastępczego,
- choroby towarzyszące (niedowidzenie, osteoporoza, niepełnosprawność),
- poziom wsparcia i akceptacji ze strony otoczenia,
- warunki materialno-bytowe,
- jakość opieki na stacji dializ.

Do najczęściej sygnalizowanych dolegliwości somatycznych związanych z hemodializą, wpływających na QOL, należały:

- wahania ciśnienia tętniczego krwi,
- osłabienie,
- świąd,
- kurcze mięśni,
- bóle mięśniowe,
- złe funkcjonowanie przetoki.

Wśród problemów związanych z funkcjonowaniem stacji dializ, zgłaszanych przez pacjentów, wymienić należy:

- ograniczenia w dostępie do leczenia erytropoetyną,
- niesatysfakcjonującą częstość wykonywania badań,
- poczucie braku wyczerpujących informacji i komentarza do wyników badań stanu zdrowia,
- obawa przed zarażeniem żółtaczką zakaźną,
- jakość i czas transportu do stacji dializ.

Z poczynionych w trakcie wielu spotkań i rozmów z chorymi dializowanymi obserwacji wynika, iż duża grupa z nich doceniała sam fakt okazanego zainteresowania z naszej strony. U wielu QOL ule-

| Tabela 2. | |
|--|--------------|
| Problem | Liczba pytań |
| wydolność fizyczna | 10 |
| wpływ wydolności fizycznej na funkcjonowanie chorego | 4 |
| ból | 2 |
| ogólny stan zdrowia | 5 |
| stan nastroju | 5 |
| wpływ nastroju na funkcjonowanie chorego | 3 |
| aktywność społeczna | 2 |
| zmęczenie | 4 |

gała w trakcie współpracy z naszym zespołem prawie, mimo że nie dokonaliśmy faktycznych zmian w dotychczasowym leczeniu. Część badanych początkowo zamknięta w sobie i nastawiona negatywnie do współpracy, po dostrzeżeniu determinacji i otwartego nastawienia członków zespołu, po kilku miesiącach zmieniała podejście do programu i zgłaszała chęć przystąpienia do współpracy.

Sądzymy, że istotne znaczenie dla chorych miał fakt, iż po każdym cyklu badań omawialiśmy z nimi uzyskane wyniki. Dzięki temu czuli się nie tyle podmiotem, ile raczej współuczestnikami programu. Ponieważ kopie wyników naszych badań otrzymywali do domu i mogli porównywać je z wynikami z okresów poprzednich, byli świadomi ewolucji swojej QOL i chętnie dzielili się swoimi spostrzeżeniami i teoriami na temat przyczyn zmian w wynikach obserwacji. Zastosowane narzędzia badawcze zapewniły wysoką korelację wyników z faktycznymi odczuciami badanych. Była ona zauważana przez osoby badane i wpływała korzystnie na chęć dalszej współpracy z nami.

Podsumowanie

1. QOL badanych przez nas pacjentów należy uznać za znacznie obniżoną w porównaniu z osobami niedializowanymi.
2. Przez regularny kontakt, rozmowę połączoną z elementami psychoterapii i ewentualną zmianę dotychczasowej terapii u większości chorych przewlekle dializowanych, ze stabilnym przebiegiem choroby, QOL ulega poprawie.
3. Większość lekarzy stacji dializ była świadoma przyczyn obniżonej QOL chorych i starała się aktywnie temu zjawisku przeciwdziałać.

Wydaje się, że najistotniejszą myśl dotyczącą terapii pacjenta dializowanego wyraził jeden z chorych: „Traktujcie nas jak chorych ludzi, a nie jak chore nerki wymagające leczenia”.

Adres Autorów:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Rola masażu medycznego w fizjoterapii

Role of medical massage in physiotherapy

ANDRZEJ STECIWKO¹, HENRYK PAWLAK², KRZYSZTOF KASSOLIK³

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

² Z Kliniki Masażu Medycznego O.O. Bonifratrów we Wrocławiu

Kierownik: mgr Henryk Pawlak

³ Z Katedry Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Tadeusz Skolimowski

Streszczenie Rozwój podstawowych i klinicznych nauk medycznych wymaga od specjalistów fizjoterapii nowego systemu myślowego, tzn. myślenia systemowego. Fizjoterapia jest działem medycyny, który stosowanymi czynnikami zmienia odczynowość ustroju. Jednym z najbardziej popularnych czynników fizjoterapii jest czynnik mechaniczny w formie masażu – sprężystego odkształcania tkanek zgodnie z prawami i zasadami biologii tych tkanek. Wymienione są obiektywne metody badań działania masażu. Przytoczone są także teoretyczne podstawy masażu medycznego. Wyjaśnione jest znaczenie układu funkcjonalnego i zasady warunkujące funkcje tego układu: tensegralność, synmorfia, syntopia.

Słowa kluczowe: masaż medyczny, tensegracja, synmorfia, syntopia.

Summary Evolution of basic and clinical medical science requires new way of thinking, i.g. “system’s thinking”. Physiotherapy is a part of medicine which uses different elements to change reactivity of an organism. One of the most popular elements in physiotherapy is a mechanical factor-massage which is an elastic deformation of tissues according to their biological rules. We mention objective methodology of research in fields of massage and theoretical basis of medical massage. We elucidate sense of functional system and laws which condition its functions: tensegrity, synmorphy, syntophy.

Key words: medical massage, tensegrity, synmorphy, syntophy.

Rozwój podstawowych i klinicznych nauk medycznych wymaga nowej metodologii myślenia, pozwalającej na zebranie i zorganizowanie oraz ustrukturyzowanie wiedzy w celu łatwiejszego jej wdrożenia w praktyce i większej efektywności działania – taką nową metodologią może być „myślenie systemowe”. System jako układ złożony z różnorodnych elementów materialnych, ale także i myślowych – abstrakcyjnych służy zarówno celom poznawczym, jak i zadaniowym. Aby układ elementów można uznać za system (myślenie systemowe), musi spełniać określone warunki systemowe:

- celowości (cechy całości nie są prostą sumą cech części);
- integracji elementów, co znaczy, że dany element jest składową systemu wtedy, gdy pracuje wyłącznie dla osiągnięcia celów całego układu;

- kompleksowość (każdy dodatkowy element powoduje zmianę systemu);
- celowość istnienia lub działania (Bertalanfy L, 1984).

Myślenie systemowe pozwala zrozumieć znaczenie metod ogólnych i specjalnych stosowanych w profilaktyce, terapii i rehabilitacji. W praktyce najczęściej z metod specjalnych zalecane są metody fizjoterapii.

Fizjoterapia – termin ten pochodzi z greckiego określenia natury i oznacza ogólnie różne metody leczenia przeprowadzanego przy zastosowaniu sił i energii naturalnych lub sztucznie wytworzonych (tzn. terapia fizyczna, balneologia, klimatologia, kinezyterapia). Fizjologiczne działanie czynników stosowanych w fizykoterapii nie jest na ogół uważane za specyficzne. Ustrój reaguje na wpływ tych czynników przeważnie w sposób wskazujący na zmianę odczynowości.

Jednym z najbardziej popularnych czynników fizjoterapii jest czynnik mechaniczny w formie masażu medycznego.

Obecnie jeszcze z braku wiedzy o odpowiednich metodach kontrolnych często można spotkać się ze sceptycznym punktem widzenia co do skuteczności masażu medycznego jako jednej z metod fizjoterapii. Sytuacja taka się zmienia. Mamy już coraz większą liczbę metod badawczych dostosowanych do obiektywnego mierzenia działań fizjoterapeutycznych, do rejestrowania subtelnych odczynów fizycznych i biochemicznych zachodzących w następstwie stymulacji fizycznej w formie masażu. Do tych badań zaliczamy mikroskopię elektronową, pomiary energetyczne na tkankach, a punkt centralny tych badań stanowią komórki (cytoszkielet, zasady architektoniczne, tzw. tensegralność) (Banes AJ, Tszuzaki M, Yamamoto J. i wsp., 1995; Kassolik K, 1991). Mierzmy lepkość protoplazmy, przepustowość komórek, zmiany właściwości optycznych i elektrycznych, zjawiska piezo- i piroelektryczne na włóknach kolagenowych, pomiary kąta „spłecenia” włókien (Regling G, Rückmann HJ, 1989; Thoumine O, 1996). Badacz węgierski Belak i jego współpracownicy udowodnili również możliwość oceny wegetatywnych reakcji immunologicznych powstałych pod wpływem czynników fizycznych (Best CH, Taylor NB, 1971). W sympatykotonii nieswoiste ciała immunologiczne: opsonina, aleksynina, zwiększają się, a surowica krwi ma zwiększone działanie wspomagające fagocytozę. Natomiast stężenie swoistych ciał immunologicznych surowicy krwi w symatykotonii jest mniejsza. W parasympatykotonii nieswoista odporność jest mniejsza, ale za to zwiększa się liczba specyficznych przeciwciał we krwi (Kowalski M, 2000). Udało się również ustalić działanie czynników fizykalnych na równowagę kwasowo-zasadową. Okazało się, że sympatykotoniczne czynniki fizykalne powodują kwasicę, parasympatykotoniczną zasadowicę (Best CH, Taylor NB, 1971). Nasze współczesne kliniczne traktowanie sprawy odczynowości nie tylko wymaga określenia stanu zdrowia lub choroby oraz konstytucjonalnych ustroju przez jednorazowo wykonane badanie statyczne, ale zmusza nas do wyciągnięcia wniosków ze specyficznych właściwości, dających się udowodnić na podstawie zmian dynamicznych procesów życiowych. Do rozwiązania powyższych zadań konieczne jest tworzenie teoretycznych modeli funkcjonalnych, co pozwoli na skojarzenie leczenia farmakologicznego i fizjoterapeutycznego na tzw. globalizacji zabiegów o ogromne możliwości zarówno racjonalnego dozowania, jak i obiektywnego pomiaru działania poszczególnych metod i metodyk fizjoterapii. Terapia skojarzona często daje lepsze wyniki niż tylko jedna metoda.

Teoretyczne podstawy masażu medycznego

Gdy mamy do czynienia z analizą teoretyczną jakiejś dziedziny wiedzy – możliwe są dwie postawy (obie jednakowo ważne). Pierwsza polega na tym, że staramy się wyjaśnić, jak najwięcej faktów z tej dziedziny. Druga wyraża się w tym, że występujemy jako „advocatus diaboli”, wyłuskując wszelkie słabości lub niekonsekwencje przyjętych poglądów.

Warsztat pojęciowy

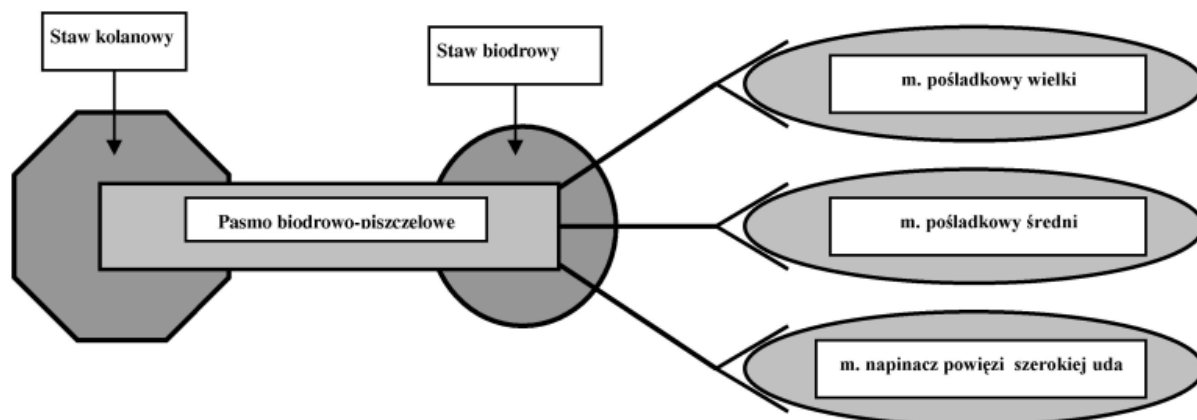
1. Organizm człowieka należy rozpatrywać jako hierarchiczny układ w układach.
2. Układ jest zbiorem narządów i mówimy, że jest układem, jeżeli istnieje jakakolwiek zasada wyodrębniania danych narządów. Np. powierzchnia stawowa – chrząstka szklista, powierzchnia stawowa – chrząstka włóknista, powierzchnia stawowa – wypukła, wklęsła.
3. Układ jest scalony, gdy jego elementy są spójne. Są spójne ze względu na prawo natury, które je łączy. Bardzo spójne są organy istoty żywej, bo zależą wzajemnie od siebie co do funkcji, co do swych wewnętrznych własności. Im większa liczba praw, które łączą elementy, tym większa spójność i scalenie układu.
4. W ustroju człowieka nie uformowałby się tak, jak się formuje, gdyby nie jednoczesne kształtowanie innych narządów – współzależność genetyczna.
5. Budowa jednego organu jest zależna od budowy wszystkich innych – współzależność morfologiczna.
6. W organizmie zachodzi bardzo ścisła współzależność funkcjonalna między procesami, jakie odbywają się w poszczególnych narządach. Współzależność genetyczna i morfologiczna warunkuje, że dany zbiór narządów tworzy układ, w którym zachodzą zdarzenia, które są spójnie z sobą scalone, aż po pewien wynik końcowy (taki ciąg zdarzeń aż po wynik końcowy nazywamy procesem). Gdy proces powtarza się prawidłowo w organizmie, to nazywamy go czynnością, a układ, w którym ta czynność zachodzi – układem funkcjonalnym.

Dla zrozumienia teoretycznych podstaw masażu medycznego będziemy starali się wykryć niesformułowany, choć najprawdopodobniej prawidłowy, skuteczny i poznawczo wartościowy schemat logiczny, kierujący naszą świadomością podczas badań nad procesami biologicznymi – w układ funkcjonalny. W biologii nie zostało dotąd wypracowane ścisłe pojęcie układu funkcjonalnego, mimo że zarówno w biologii teoretycznej, jak i w biologii stosowanej i w medycynie, stale mówi się o funkcjonalności układów, o zabu-

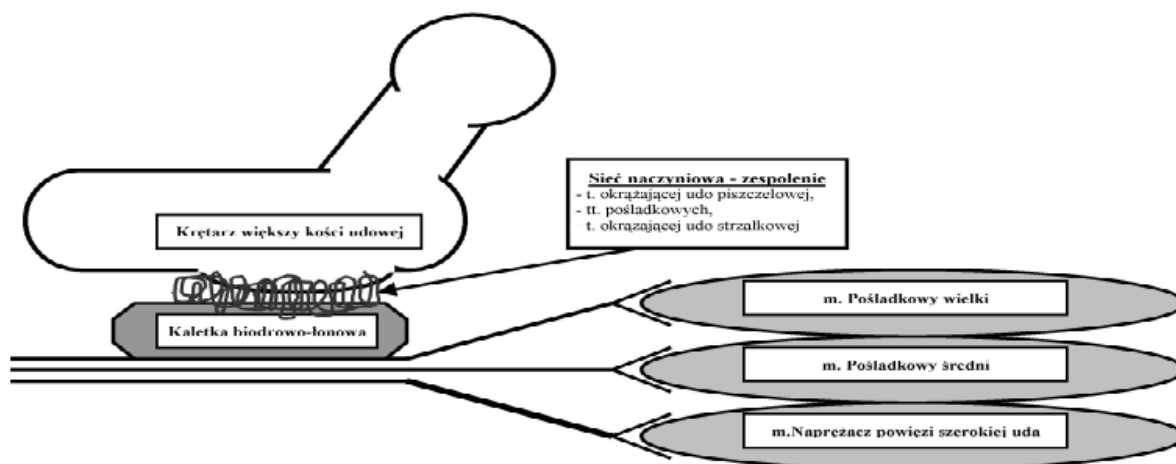
rzeniach funkcjonalności i o przywracaniu funkcjonalności. Fizjolog usiłuje zbadać mechanizm funkcjonowania konkretnego organu ciała, warunki funkcjonalności określonego systemu strukturalnego. Lekarz usiłuje przywrócić funkcjonalność struktur dotkniętych chorobą, usiłuje ustalić przyczyny zakłócenia funkcjonalności. Fizjoterapeuta stosuje różne techniki i metodyki dla przywrócenia funkcjonalności określonego narządu. Jest rzeczą niemożliwą zacieśnienie terminu funkcjonalności (niefunkcjonalność) do jakiejś określonej, konkretnej kategorii zjawisk. Wzrost, spadek, synteza, rozpad, powstawanie, znikanie, a więc bardzo różnorodne przeciwstawne zmiany cech fizyczno-chemicznych, są raz określane jako „funkcjonalne”, innym razem jako „niefunkcjonalne”. Dlatego przykłady do analizy muszą być tak dobrane, by pozostawić szansę uchwycenia specyficznego biologicznego sensu pojęcia funkcjonalności. „Relacje funkcjonalne”, „zaburzenia funkcjonalne”, „procesy funkcjonalne” – tego rodzaju określenia używane są w biologii i podstawowych

naukach medycznych powszechnie i najwyraźniej mają charakter abstrakcyjny. W każdym z tych wypadków ściśle określona forma energii wywołuje ściśle określony skutek nazwany funkcją danego układu. Funkcja w tak zdefiniowanym sensie jest zawsze czymś stosunkowo prostym, bez względu na to, jak bardzo złożone są struktury i dynamizmy warunkujące jej powstanie.

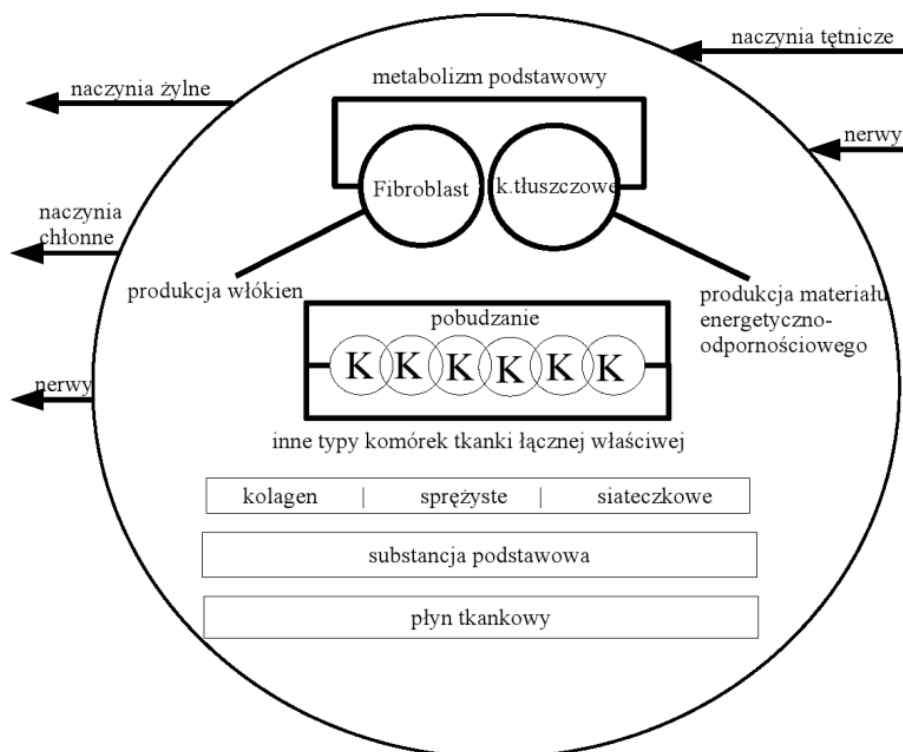
Przejdźmy teraz do omówienia czynników, które zaburzają funkcję, i tych czynników fizykalnych, którymi przywracamy zaburzoną funkcję: **synmorfia** (gr. *morfe* = kształt i przedrostek *syn* = związek) – obiektywnie istniejące relacje między dynamiką układu funkcjonalnego a strukturą przestrzenną (kształtem) jego elementów (ryc. 1), **syntopia** (gr. *topos* = miejsce, rejon, pozycja, *syn* = razem) – relacja przestrzenna wyraża te stałe relacje między częściami układu funkcjonalnego (ryc. 2), które warunkują właściwy przepływ energii. Unikaniową właściwością form żywych jest specyficzna organizacja przestrzenna. Za tę organizację w narządzie odpowiedzialna jest tkanka łączna (ryc. 3).



Ryc. 1. Zasada synmorfii w układzie funkcjonalnym – narządy ruchu – system wyprostny.



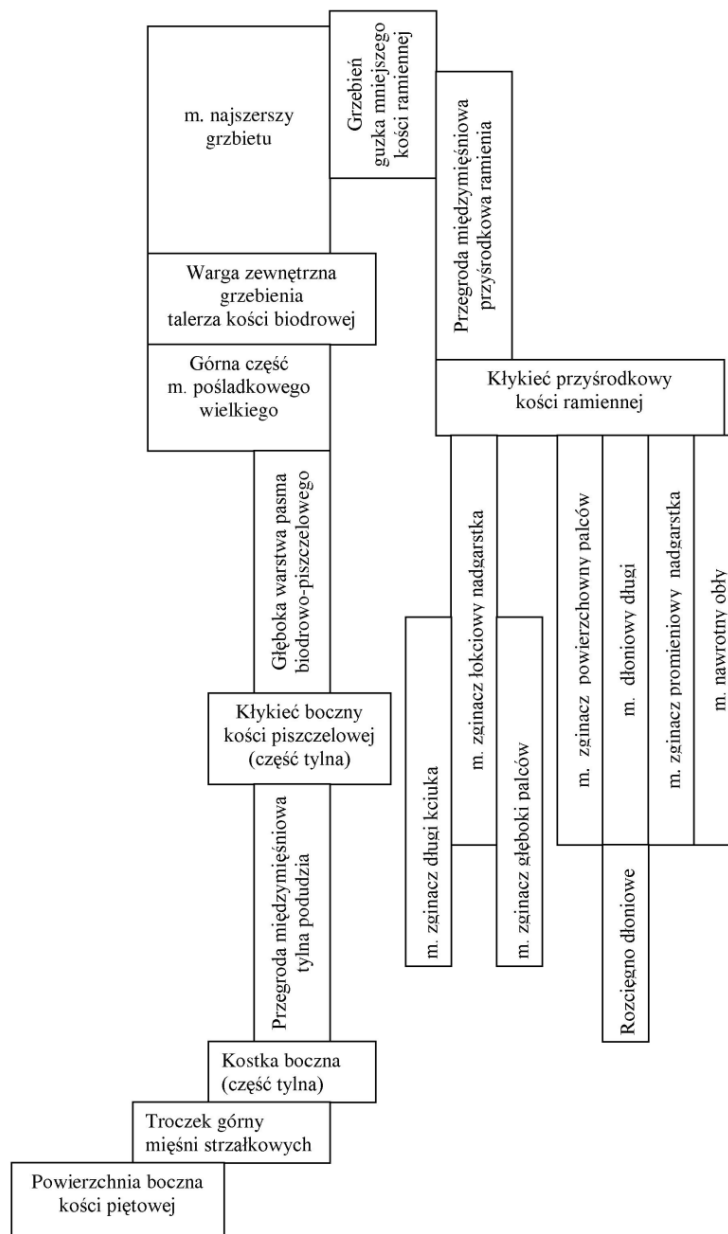
Ryc. 2. Zasada syntopii w układzie funkcjonalnym – narządy ruchu – układ równowagi miednicy i zasada synergii w układzie funkcjonalnym narząd ruchu a układ krążenia



Ryc. 3. Narząd jako środowisko tkanki łącznej

Tkanka łączna jest najbardziej zróżnicowaną tkanką. Jej czynności, bardzo różnorodne, rozszerzają możliwości adaptacyjne. Tkanka łączna, aby wypełnić swoje funkcje, musi charakteryzować się wybiórczością pod względem: miejsca, czasu i stopnia nasilenia. Metabolizm tkanki łącznej jest zmienny: inny w spoczynku, inny w okresie pobudzenia. Zróżnicowanie to jest związane nierozłącznie z procesem integracji – czyli zwiększenia wzajemnej zależności części danej struktury. Zasada integracji polega na funkcjonalnym współdziałaniu poszczególnych elementów danej struktury z zachowaniem ich autonomii. Istotą integracji tkanki łącznej jest przekształcenie struktur, zatem prawidłowa architektura narządu jest wynikiem skoordynowanych przeobrażeń tkanki łącznej. Natura tych przeobrażeń nie wynika bezpośrednio z zachowania się pojedynczych elementów. Stosując masaż medyczny –

sprężyste odkształcanie tkanek – zmieniamy w narządzie czynnik uporządkowania przestrzenno-energetyczny, tzn. potencjalność morfologiczną, która ma wpływ na reaktywność (zmiana metabolizmu w wyniku zmian środowiska zewnętrznego i wewnętrznego), plastyczność (zdolność do zmian reaktywności w wyniku kolejnych pobudzeń), przywracamy również tensegrialność (zasada architektoniczna, która odnosi się do układu, który sam mechanicznie się stabilizuje), ponieważ naprężenia rozciągające i ściskające w obrębie struktury same w odpowiedni sposób są rozprowadzane i równoważone. Przykładem tego może być układ mięśniowo-powięziowo-więzadłowy, gdzie tonus spoczynkowy mięśni szkieletowych jest rozkładany przez powięzie i więzadła na dużym obszarze ciała, zapewniając stabilny układ przestrzenny tkanek, czego przykładem może być mięsień najszerzy grzbietu (ryc. 4).



Ryc. 4. Układ zależności strukturalnej według zasady transegracji między mięśniem najszerzym grzbietu a innymi elementami anatomicznymi układu ruchu

Piśmiennictwo

1. Bertalanfy L. *Ogólna teoria systemów*. Warszawa: PWN; 1984.
2. Banes AJ, Tsuzaki M, Yamamoto J i wsp. Mechanoreception at the cellular level: the detection, interpretation, and diversity of responses to mechanical signals. *Biochem Cell Biol* 1995; 73: 349–365.
3. Kassolik K. *Zmiany morfologiczne tkanki łącznej ścięgnistej, zachodzące pod wpływem masażu klasycznego*. Praca doktorska. Wrocław: AWF; 1991.
4. Regling G, Rückmann HI. The native collagen fibril – biosensor and signal conductor of the matrix of connective tissues. A new concept for a biological understanding of the regulation of connective tissues. *Bioelectrochem Bioenergetics* 1989; 22: 241–254.
5. Thoumine O. Control of cellular morphology by mechanical factors. *J Phys III France* 1996; 6: 1555–1566.
6. Best CH, Taylor NB. *Fizjologiczne podstawy postępowania lekarskiego*. Warszawa: PZWL; 1971, t. 1: 904–930.
7. Kowalski M. *Immunologia kliniczna*. Łódź: Mediton; 2000: 1–32.

Adres I Autora:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Zastosowanie metody elektrostymulacji i masażu medycznego w leczeniu zachowawczym chorych z nietrzymaniem moczu

The use of electrical stimulation and medical massage in conservative treatment of patients with urinary incontinence

MARIA BUJNOWSKA-FEDAK¹, KRZYSZTOF KASSOLIK², ANDRZEJ STECIWKO¹

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

² Z Zakładu Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Wydziału Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Tadeusz Skolimowski

Streszczenie Metody fizykoterapeutyczne odgrywają niewątpliwą rolę w leczeniu chorych z nietrzymaniem moczu. Spośród co najmniej kilku sprawdzonych metod oddziaływania fizykoterapeutycznego do metod mniej znanych i rzadko do tej pory stosowanych należą: elektrostymulacja i masaż medyczny. Elektrostymulacja jest zabiegiem elektrolecniczym polegającym na drażnieniu zakończeń nerwów czuciowych w skórze lub wywołaniu skurczu mięśnia za pomocą prądów impulsowych. Uważa się, że pobudzanie prądem wymusza ćwiczenie mięśni i ułatwia uzyskanie kontroli mikcji przez umożliwienie chorym odczuwania skurczu mięśni dna miednicy. Badania naukowe udowodniły możliwość uzyskania wzrostu siły mięśni u osób niewytrenowanych o 50% w okresie 3 tygodni przy codziennej 20–30-minutowej stymulacji. Natomiast masaż medyczny jest formą nieinwazyjnego oddziaływania fizykoterapeutycznego, którego celem jest przywrócenie prawidłowej funkcji mięśni zwieraczy pęcherza moczowego. Metodyka postępowania w przebiegu masażu medycznego polega na: 1) przywróceniu prawidłowej trofiki w obrębie miednicy mniejszej, 2) wywoływaniu w wypełnionym pęcherzu moczowym powoli narastającego parcia, co pozwala chorym na podjęcie próby zapanowania nad mikcją. Pilotażowe badania na grupie 20 kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu wykazały dużą skuteczność zastosowanej metody. Metody fizykoterapeutyczne jako bezpieczne, pozbawione działań niepożądanych i obdarzone dużą skutecznością powinny stać się podstawową formą leczenia przez lekarzy rodzinnych u chorych z nienasiloną postacią nietrzymania moczu.

Słowa kluczowe: nietrzymanie moczu, elektrostymulacja, masaż medyczny.

Summary Physiotherapy plays the more and more important role in conservative treatment of patients with urinary incontinence. Among physiotherapeutic methods, electrical stimulation and medical massage belong to these which are weak known and rarely used. Electrical stimulation is the method of treatment which consists in causing involuntary contraction of the muscles under the influence of adequate electrical impulse. Although the mechanism of action of electrostimulation remains still unproven, it is believed to be a neuromodulating therapy which affects the neural signaling that controls continence. The studies proved the possibility to get 50% increase in strength of the muscles in non-trained patients when the electrostimulation is provided 20–30 minutes every day for at least 3 weeks. The idea of medical massage is to develop a methodology of a gentle, non-invasive and non-embarrassing therapy to restore the full functioning of the sphincter muscles of urinary bladder. The methodology involves: 1) restoring the correct trophicity in the area of pelvis minor, 2) stimulating a growing tension in the full urinary bladder and help the patient try to control involuntary miction. The pilot study in the group of 20 women with stress urinary incontinence showed the high efficacy of this new method. Physiotherapeutic methods are safe, well-tolerated and effective in improving bladder continence; so they should become the essential method of treatment in primary care patients in non-advanced stage of the disease.

Key words: urinary incontinence, bladder electrostimulation, medical massage.

Leczenie zachowawcze jest postępowaniem pierwszego wyboru u chorych z nietrzymaniem moczu. Może ono zapewnić poprawę lub całkowite ustąpienie dolegliwości w przypadku małego lub średniego stopnia nasilenia dolegliwości. Metody fizykoterapeutyczne, obok farmakoterapii obdarzonej często licznymi działaniami niepożądanymi, odgrywają tu niewątpliwą rolę. Należą do nich: ćwiczenia mięśni przepony moczowo-płciowej, trening pęcherza moczowego, biofeedback, elektrostymulacja oraz masaż medyczny [1, 4, 6, 7, 11, 15]. Spośród co najmniej kilku sprawdzonych metod oddziaływania fizykoterapeutycznego warto z pewnością zwrócić uwagę na metody mniej znane i rzadko do tej pory stosowane, jakimi są elektrostymulacja i masaż medyczny.

Elektrostymulacja

Elektrostymulacja jest zabiegiem elektrolecniczym polegającym na drażnieniu zakończeń nerwów czuciowych w skórze lub wywołaniu skurczu mięśnia za pomocą prądów impulsowych. Skurcz mięśnia można wywołać drażniąc prądem bezpośrednio mięsień lub pośrednio nerw zaopatrujący mięsień. Do zwiększenia siły skurczu mięśnia prowadzi zwiększenie siły bodźca (natężenie w mA) lub zwiększenie częstotliwości impulsów w nerwie (częstotliwość stymulacji w Hz).

Jednostki motoryczne mięśni reagują w różny sposób na częstotliwość stymulacji:

- powolne, toniczne włókna mięśniowe typu I, głównie o tlenowej przemianie materii, kurczą się wolniej i słabiej, ale trudniej męczą. Zaopatrują je mniejsze neurony ruchowe o cieńszych aksonach. Reagują na stymulacje w zakresie częstotliwości 10–25 Hz;
- szybkie fazowe włókna mięśniowe typu II, głównie o przemianie beztlenowej, kurczą się szybko i silnie, ale jednocześnie szybko się męczą. Zaopatrują je większe neurony ruchowe o grubych aksonach. Reagują na stymulacje w zakresie częstotliwości 35–50 Hz [5].

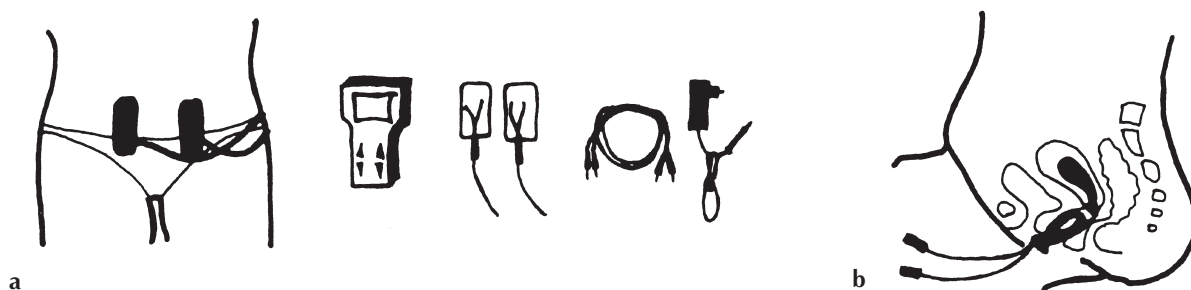
Elektrostymulacja polega na wywoływaniu mimowolnego skurczu mięśni pod wpływem odpowiedniego bodźca elektrycznego [21]. Oddziałując na ludzki organizm na różnych płaszczyznach, umożliwia:

- pobudzenie mięśni do skurczu i uświadomienie pacjentowi, że jest on możliwy,
- ułatwienie ponownego uruchomienia mechanizmu centralnego (świadomego) sterowania ruchem mięśni – odbudowa łuku odruchowego,
- oddziaływanie na fizjologię tkanki mięśniowej: poprawa ukrwienia, wzmocnienie włókien [5].

U chorych z nietrzymaniem moczu stymulacja elektryczna działa przez bezpośrednią stymulację włókien wstępujących nerwu sromowego i aktywację łuku odruchowego, którego skutkiem jest pobudzenie mięśni dna miednicy. Powoduje to wzrost ciśnienia zamknięcia cewki moczowej oraz osłabienie aktywności skurczowej pęcherza. Elektrostymulację można prowadzić za pomocą sondy dopochwowej, doodbytniczej lub też elektrod umieszczonych na skórze pacjenta. Inwazyjną odmianą elektrostymulacji jest podskórne wszczepienie generatora impulsów i elektrod stymulujących bezpośrednio korzenie nerwowe S3.

Po raz pierwszy elektrostymulację wykorzystał w leczeniu zaburzeń czynności pęcherza duński chirurg Sextroph, który w 1878 r. leczył za pomocą impulsów elektrycznych pacjentkę z zaburzeniem oddawania moczu [12]. Za ojca elektrostymulacji dopęcherzowej uważa się natomiast Francis Katona. Jego nazwiskiem określa się często technikę elektrycznej stymulacji dopęcherzowej [12]. Metoda ta polega na wprowadzeniu przez cewnik elektrody do pęcherza wypełnionego roztworem soli fizjologicznej; drugą elektrodę nakleja się natomiast na skórze dobrze unerwionej czuciuwo (niezbędne dla wystąpienia funkcji motorycznej). Dla powodzenia stymulacji mięśni niezwykle ważne jest dążenie pacjenta do świadomego pogłębiania skurczów (*biofeedback*). Uważa się, że pobudzanie prądem wymusza ćwiczenie mięśni i ułatwia uzyskanie kontroli mikcji przez umożliwienie chorym odczuwania skurczy mięśni dna miednicy. Badania naukowe udowodniły możliwość uzyskania wzrostu siły mięśni u osób niewytrenowanych o 50% w okresie 3 tygodni przy codziennej 20–30-minutowej stymulacji. Uważa się, że dla wzmocnienia mięśni dna miednicy najsukteczniejsze są częstotliwości prądu od 50 do 100 Hz [12]. Mikroskopowe badanie wycinków mięśni potwierdziło pozytywne zmiany w unaczynieniu mięśni i przyrost liczby włókien mięśniowych. Natomiast badania, które porównywały rezultaty ćwiczeń mięśni dna miednicy z elektrostymulacją, wykazały jednakową skuteczność obu metod. Stymulacja elektryczna okazała się skuteczna nie tylko w wysiłkowej postaci nietrzymania moczu (jak sądzono jeszcze do niedawna), ale również w pęcherzu nadreaktywnym i postaciach mieszanych (zob. ryc. 1a i 1b) [5].

Wieloośrodkowe badania naukowe wykazują, że elektrostymulacja jest skuteczna w leczeniu około 50% pacjentów z nietrzymaniem moczu [3]. Najczęściej zgłaszanym przez pacjentów sygnałem jest wyraźne zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu oraz czasu, jaki upływa między nimi. W badaniach prowadzonych przez Trsinar i Kralj ze Słowenii [18] wykazano, że w grupie 73 osób z nietrzymaniem moczu z parcia leczonych elektrostymulacją w 23 przypad-



Ryc. 1. Zastosowanie elektrod: **a.** skórných w leczeniu niestabilności mięśnia wypieracza **b.** z sondą dopochwową w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu (wg *Fizjoterapia w chorobach układu moczowo-płciowego*, 2004)

kach uzyskano wyleczenie, w 32 co najmniej 50% poprawę, a w 18 nie uzyskano poprawy. Według Wilsona i współautorów [19] w 30-osobowej grupie chorych z wysiłkowym nietrzymaniem moczu uzyskano poprawę w 70% przypadków po 3 miesiącach elektroterapii; po 15 miesiącach poprawę nadal sygnalizowało 30% chorych. Natomiast Brubaker i współautorzy [2] w prospektywnych randomizowanych badaniach, z podwójnie ślepą próbą, wykazali obiektywną poprawę u 49% pacjentów z nadreaktywnym pęcherzem leczonych stymulacją elektryczną.

Zabieg elektrostymulacji uważa się za całkowicie bezpieczny. Nieznane są raporty o poważnych powikłaniach terapii. Objawy uboczne, które często towarzyszą farmakoterapii, nie występują w przypadku elektrostymulacji; wyjątkowo pacjenci zgłaszali miejscowy niewielki dyskomfort lub podrażnienie [3].

Należy jednak pamiętać o **przeciwwskazaniach do elektrostymulacji**. Są to:

- ciąża – do 30 tygodnia (stymulacja brzucha w okresie całej ciąży),
- rozrusznik serca starego typu – przy zastosowaniu w okolicy umiejscowienia rozrusznika,
- ułożenie elektrod na przedniej stronie szyi (spazm krtani, ryzyko hipotensji),
- stymulacja wzdłuż którejś z osi czaszki,
- miejsca na skórze o przerwanej ciągłości lub podrażnione,
- miejsca objęte przeczulicą, zaburzeniami czucia (max. stymulacja o natężeniu 20 mA),
- bóle psychogenne i ośrodkowe zespoły bólowe – bezskuteczność działania,
- brak zrozumienia zasad terapii przez pacjenta.

W leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu rehabilitację mięśni dna miednicy można wspomagać, stosując stymulację mięśni brzucha. Silne mięśnie zmniejszają nacisk trzewi na przeponę miednicy. Ułożenie elektrod skórných przy wzmacnianiu mięśni brzucha przedstawiono na rycinie 2 [5].

Najczęściej stosowane w tym wypadku parametry stymulacji to: częstotliwość 45 Hz, czas stymulacji: 4 s, czas przerwy: 4 s, natężenie: do

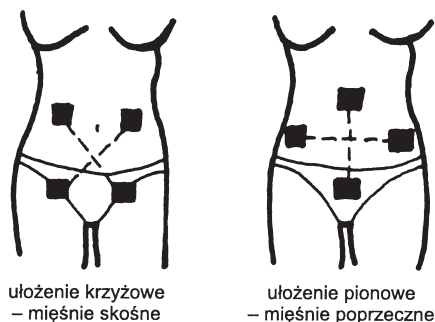
osiągnięcia wyraźnego skurczu. Zabieg powinien być stosowany 3 lub więcej razy tygodniowo po 20 minut. Skurcz mięśni wywołany impulsem ze stymulatora można wzmacniać świadomym jego pogłębianiem, np. co 3 lub 5 skurcz. Przyspieszy to odbudowę siły mięśni [5].

Masaż medyczny

Masaż medyczny jest formą nieinwazyjnego, a jednocześnie niekrępującego oddziaływania fizykoterapeutycznego, którego celem jest przywrócenie prawidłowej funkcji mięśni zwieraczy pęcherza moczowego. Metodyka masażu przebiega z uwzględnieniem następujących zadań:

- normalizacji napięcia aparatu więzadłowego w okolicy pęcherza moczowego,
- przywrócenia prawidłowej dystrybucji krwi żyłnej i chłonki w okolicy pęcherza,
- poprawy funkcji zwieraczy pęcherza moczowego [9, 10, 13, 17].

Punktem wyjścia do podstaw teoretycznych masażu medycznego jest zasada tensegracji. Tensegracja (ang. *tensegrity* od *tension* – napięcie, *integrate* – łączyć w jedną całość) jest pojęciem określającym sposób mechanicznej stabilizacji struktury przez zrównoważenie sił pociągania



Ryc. 2. Ułożenie elektrod skórných przy wzmacnianiu mięśni brzucha (wg *Fizjoterapia w chorobach układu moczowo-płciowego*, 2004)

i ściskania. Zostało ono po raz pierwszy zaproponowane przez R.B. Fullera w 1927 r. [14]. Według zasady tensegracji wzrost napięcia w jednym elemencie spowoduje wzrost napięcia w całej strukturze, co zostaje zwykle zrównoważone przez zmianę w kompresji składowych struktury [20]. Dotychczasowe badania w tym zakresie pozwalają zakładać, że struktury tensegracyjne odgrywają pierwszorzędną rolę dla organizmu żywego. Dzięki zrównoważonym siłom pociągania występującym w organizmie możliwe jest bowiem utrzymywanie optymalnego układu przestrzennego poszczególnych organelli, komórek, tkanek oraz utworzonych z nich narządów. Daje to podstawę do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Przykładem tego może być: układ oddechowy, gdzie dzięki prawidłowym ruchom klatki piersiowej może być zapewniony prawidłowy proces oddychania; układ naczyniowy mogący bez przeszkód dostarczać krew tętniczą do narządów i zapewniać sprawny odpływ z nich krwi żyłnej oraz chłonki, czy układ nerwowy, gdzie nerwy nie są uciśnięte i mogą przewodzić bodźce. D.E. Ingber w wielu pracach podkreślał, że tensegracja w biologii nie występuje jedynie na poziomie komórkowym i subkomórkowym, ale występuje jednocześnie na wszystkich poziomach organizacji, w każdej skali spotykanej w organizmie; na poziomie makroskopowym 206 kości, które tworzą nasz szkielet, wznosi się wbrew sile grawitacji i utrzymuje w pozycji pionowej dzięki napięciu mięśni, ścięgien i więzadeł [8].

Takie spojrzenie na budowę i funkcję komórek, tkanek czy narządów uwzględniające uwarunkowania strukturalne zgodnie z zasadą tensegracji (czyli równoważenia sił pociągania i ściskania, a tym samym uzyskiwania stabilizacji narządów wewnętrznych) dało punkt wyjściowy do wypracowania metodyki masażu medycznego.

Metodyka masażu medycznego [5, 9, 17]

Każdorazowo na 20 minut przed przystąpieniem do masażu należy wypić 250 ml niegazowanej wody mineralnej. Następnie należy przyjąć pozycję w leżeniu na plecach z wałkiem pod głową w celu rozluźnienia mm. mostkowo-sutkowo-obojęczykowych oraz z wałkiem pod kolanami, aby uzyskać zgięcie w stawach biodrowych i kolanowych. Taka pozycja ułożeniowa wpływa na normalizację funkcji nerwów przechodzących przez mięsień biodrowo-lędźwiowy i na stan wrażliwości skóry okolicy dolnej części powłok brzusznych, przez którą przeprowadza się sprężyste odkształcenie tkanek głębiej położonych.

Sam masaż medyczny składa się z kilku części.

I. Część wstępna polega na: 1) normalizacji napięcia mięśni przywłosnych okolicy skóry

unerwionej z nerwu płciowo-udowego i skórniego bocznego uda, przez wykonanie szczotkowania w tej okolicy, zgodnie z przebiegiem włosów, oraz sprężyste odkształcanie mięśni grzebieniowych, 2) zintensyfikowaniu odpływu krwi żyłnej z żyły nabrzusznej powierzchownej, przez ruchy głaskania w kierunku do rozworu odpiszczelowego, 3) znormalizowaniu napięcia mięśnia stożkowego i mięśni powłok brzusznych mających wpływ na stan napięcia kresy białej, do której wnikają więzadła pępkowe.

II. Część główna polega na: wykonywaniu powolnego pociągania kresy białej w kierunku od spojenia łonowego do pępka w celu wywołania modulowanego napięcia więzadeł pępkowych mocujących pęcherz moczowy do kresy białej. W wyniku tego, w wypełnionym pęcherzu moczowym dochodzi do nieznacznego odkształcania jego ścian, co wywołuje uczucie stopniowo narastającego parcia na pęcherz. Zadaniem pacjentki jest zasygnalizowanie tego uczucia i skupienie swojej uwagi na niedopuszczeniu do mikcji. W tym czasie pociąganie kresy białej jest przerwane aż do ustąpienia uczucia parcia w pęcherzu moczowym. Czynność tę powtarzać należy 5-krotnie.

III. Część końcowa polega na: normalizacji stanu czynnościowego ośrodków układu nerwowego, unerwiającego okolicę powłok brzusznych, przez wykonywanie głaskania powierzchownego dolnej części powłok brzusznych.

Każdy zabieg masażu medycznego powinien trwać około 30 minut i być wykonywany 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni.

W przeprowadzonych pilotażowych badaniach na grupie 20 kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu wykazano dużą skuteczność zastosowanej metody masażu medycznego [9, 16]. W rezultacie przeprowadzonej terapii uzyskano całkowite ustąpienie objawów wysiłkowego nietrzymania moczu u 6 pacjentek. Przeprowadzona próba kaszlowa, jak i test podpaskowy, po zakończeniu terapii nie wykazały jakichkolwiek zaburzeń w zakresie nietrzymania moczu. Analiza dziennika mikcji prowadzonego przez pacjentki wykazywała stałą stopniową poprawę, aż do całkowitego ich ustąpienia. W następnej grupie, liczącej 11 osób, uzyskano częściową poprawę charakteryzującą się ustąpieniem popuszczania moczu w ciągu dnia. Pacjentki te potrafiły w pełni kontrolować mikcję oraz uległy wydłużeniu okresy między poszczególnymi mikcjami. Jednakże w próbie kaszlowej i w teście podpaskowym nie uzyskano wyników świadczących o całkowitym ustąpieniu objawów. Jedynie w trzech przypadkach nie było poprawy zarówno w częstości mikcji w ciągu dnia oraz w epizodach popuszczania moczu. U osób tych jednak wspomniane dolegliwości występowały długo (co naj-

mniej od dwóch lat) i jednocześnie wszystkie one przeszły leczenie operacyjne związane z wysiłkowym nietrzymaniem moczu.

Masaż medyczny jest więc z pewnością metodą alternatywną dla stosowanych do tej pory metod postępowania w wysiłkowym nietrzymaniu moczu. Terapię należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej, gdy tylko zostaną zauważone objawy choroby.

Zarówno elektrostymulacja, jak i masaż medyczny mogą być więc z pewnością stosowane w leczeniu zachowawczym pacjentów z nietrzymaniem moczu. Metody fizjoterapeutyczne, jako bezpieczne, pozbawione działań niepożądanych i obdarzone dużą skutecznością, powinny stać się podstawową formą leczenia przez lekarzy rodzinnych u chorych z nienasiloną postacią nietrzymania moczu.

Piśmiennictwo

1. Bø K, Berghmans LCM. Nonpharmacologic treatments for overactive bladder-pelvic floor exercises. *Urology* 2000; 55 (Suppl. 5A): 7–11.
2. Brubaker L, Benson JT, Bent A i wsp. Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 536–540.
3. Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology* 2000; 55 (Suppl. 5A): 17–23.
4. Bujnowska-Fedak M. Ćwiczenia i elektrostymulacja. *Kwartalnik NTM* 2003; 7: 8.
5. Bujnowska-Fedak M, Kassolik K, Andrzejewski W, Steciwko A. *Nietrzymanie moczu*. [w:] *Fizjoterapia w chorobach układu moczowo-płciowego*. Steciwko A (Red.). Wrocław: Wydawnictwo AWF Wrocław 2004: 74–97.
6. Bujnowska-Fedak M, Steciwko A. *Nietrzymanie moczu – problem społeczny i interdyscyplinarny. Rola lekarza rodzinnego w rozpoznawaniu, leczeniu i profilaktyce nietrzymania moczu*. [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. Tom 4. Steciwko A (Red.). Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2002: 33–42.
7. Cheng EY, Richards I, Balcom A, Steinhardt G, Diamond M i wsp. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial. *J Urology* 1996; 156: 761–764.
8. Ingber DE. Architecture of life. *Sci Am* 1998; 278: 48–57.
9. Kassolik K, Ratajczak B, Andrzejewski W, Steciwko A, Bujnowska-Fedak M, Staniszewski A, Nowak B. *Możliwości zastosowania masażu medycznego w reedukacji zwieraczy pęcherza moczowego*. [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. Tom 4. Steciwko A (Red.). Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2002: 117–120.
10. Kassolik K. Czym jest masaż medyczny? *Fizjoterapia* 1998; 6 (1–2): 63–64.
11. Kata SG, Antoniewicz AA. Współczesne możliwości leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet. *Nowa Medycyna – Urologia IV* 1999; 3.
12. Kroll P. Niefarmakologiczne metody terapii zaburzeń czynności pęcherza i cewki. [w:] *Badania urodynamiczne u dzieci*. Jankowski A, Martyński M (Red.). *Chir. Paed. Posnaniensis*; 1999, 77–84.
13. Lange E. Przykry problem. Jak pokonać lub osłabić nietrzymanie moczu. *Wspólne Tematy* 2000; 2: 14–20.
14. Marks R, Fuller RB. *The dymaxion world*. Buckminster Fuller. Garden City, NY: Anchor/Doubleday; 1973: 57–60.
15. Mattiasson A. Discussion: Bladder and pelvic floor muscle training for overactive bladder. *Urology* 2000; 55 (Suppl. 5A): 12–13.
16. Ratajczak B, Kassolik K, Andrzejewski W, Demidaś A, Bujnowska-Fedak M, Staniszewski A, Steciwko A, Nowak B. Wstępna ocena skuteczności wykorzystania masażu medycznego w reedukacji zwieraczy pęcherza moczowego w wysiłkowym nietrzymaniu moczu. [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. Tom 4. Steciwko A (Red.). Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2002: 121–124.
17. Ratajczak B, Kassolik K, Andrzejewski W, Steciwko A, Tyrka-Gomułkiewicz D, Bujnowska-Fedak M. Próba zastosowania masażu medycznego w leczeniu nietrzymania moczu. *Pol Med Rodz* 2003; 5, 2: 169–172.
18. Trsinar B, Kralj B. Maximal electrical stimulation in children with unstable bladder and nocturnal enuresis and/or daytime incontinence: a controlled study. *Neurol Urodyn* 1996; 15: 133–142.
19. Wilson PD, George M, Imrie JJ. Vaginal electrostimulation for treatment of genuine stress incontinence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 446.
20. Yamada T i wsp. The tensegrity model applied to the lens: a hypothesis for the presence of the fiber cell ball and sockets. *Med Hypotheses* 2000; 55: 36–39.
21. Zajda J, Połujański M, Zbrzeźniak M. Leczenie nietrzymania moczu u kobiet – problem społeczny, ekonomiczny i leczniczy. *Nowa Medycyna* 2000; 5: 76–81.

Adres i Autorki:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości brzusznej w badaniu reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków w 2002 r. – Natpol plus

ZOFIA BABIŃSKA¹, TOMASZ ZDROJEWSKI², BARBARA KRUPA-WOJCIECHOWSKA²,
BOGDAN WYRZYKOWSKI²

¹ Z Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku

² Z Katedry Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania nadwagi i otyłości oraz otyłości brzusznej wśród dorosłych Polaków za pomocą ogólnopolskiego badania przeprowadzonego metodą sondażu reprezentatywnego w 2002 roku.

Metody. Badaniem objęto reprezentatywną pod względem płci i wieku (zakres wieku: 18–94) próbę dorosłych mieszkańców Polski (n = 3051). U wszystkich respondentów podczas jednej wizyty w ich domu wykonano pomiary antropometryczne: wagi, wzrostu oraz obwodów w talii i biodrach. Ponadto respondentów pytano o świadomość posiadania nadwagi. Otrzymane dane przeanalizowano w zależności od wieku, płci, wykształcenia, miejsca zamieszkania i wielkości dochodów.

Wyniki. Nadwagę zdefiniowano jako BMI = 25–29,9 kg/m², otyłość jako BMI ≥ 30 kg/m², zaś otyłość brzuszną klasyfikowano na podstawie obwodu w talii – dla kobiet > 88 cm, dla mężczyzn > 102 cm. Średni wskaźnik masy ciała w badanej populacji wyniósł 25,97±4,89 kg/m². Nadwagę i otyłość rozpoznano u 53% badanych (kobiety – 48% i mężczyźni – 58%). U 34% badanych rozpoznano nadwagę, u 19% otyłość. Częstość występowania nadwagi była istotnie wyższa u mężczyzn – 39% niż u kobiet – 29% (p < 0,001), natomiast częstość występowania otyłości u obu płci była jednako- wa – 19%. Prawidłowe wartości BMI (20–24,9 kg/m²) stwierdzono u 47% respondentów, odpo-

wiednio u 52% kobiet i 42% mężczyzn. Otyłość brzuszną na podstawie zwiększonego obwodu w talii stwierdzono u 29% badanych, odpowiednio u 37% kobiet i 21% mężczyzn. Na pytanie: „Czy ma Pan(i) nadwagę?” twierdząco odpowiedziało 37% respondentów. Kobiety istotnie częściej (39%) przyznawały się do nadwagi niż mężczyźni (32%) (p < 0,01). Ponadto stwierdzono istotnie wyższą świadomość posiadania nadwagi u osób młodszych, lepiej wykształconych, pochodzących z dużych miast i o wyższym dochodzie miesięcznym.

Wnioski. Co drugi dorosły Polak ma nadwagę lub jest otyły.

1. Świadomość posiadania nadwagi jest o 16 punktów procentowych niższa od realnej częstości występowania nadwagi i otyłości.
2. Świadomość posiadania nadwagi jest istotnie mniejsza u mężczyzn, respondentów z wykształceniem co najwyżej zawodowym, u osób z miejscowości poniżej 200 tys. mieszkańców i wsi oraz badanych o niskim statusie materialnym. Dlatego też działania profilaktyczne powinny być szczególnie ukierunkowane na te grupy społeczne.
3. Badania przeprowadzone za pomocą sondażu reprezentatywnego są cenną metodą w planowaniu działań prewencyjnych, ponieważ przy użyciu stosunkowo niskich kosztów pozwalają wnioskować z dużą dokładnością o całej populacji.

Chemokina MIP-1 α w diagnostyce zakażeń dróg oddechowych u dzieci

BARBARA BASIEWICZ-WORSZTYNOWICZ¹, WIESŁAWA KARNAS-KALEMBA¹, DARIA AUGUSTYNIAK²

¹ Z Katedry Propedeutyki Pediatrii i Kliniki Immunologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Zakładu Mikrobiologii Uniwersytetu Wrocławskiego

Wstęp. W mechanizmach immunologicznych zakażenia biorą udział chemokiny, które regulują napływ komórek do miejsca zapalenia. Chemokina MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein 1- α*) jest białkiem produkowanym przez makrofagi i powoduje chemotaksję eozynofili i limfocytów. MIP-1 α odgrywa istotną rolę w zakażeniach wirusowych i bakteryjnych. Nawracające zakażenia dróg oddechowych (zdo) u dzieci są najczęstszą przyczyną zgłaszania się do lekarzy w opiece ambulatoryjnej i jednym z głównych powodów hospitalizacji. Postawiliśmy pytanie, czy MIP-1 α może być pomocne w różnicowaniu przyczyn zdo u dzieci.

Cel pracy. Celem pracy było oznaczenie surowiczego stężenia chemokiny MIP-1 α w ostrej fazie zakażenia dróg oddechowych i po ustąpieniu objawów choroby, jak również ocena jej przydatności w diagnostyce.

Pacjenci i metody. Badaniem objęliśmy 29 dzieci, obojga płci, w wieku od 4–16 lat, hospitalizowanych z rozpoznaniem zapalenia płuc i/lub oskrzeli w Klinice Immunologii Wieku Rozwojowego AM we Wrocławiu. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Do I grupy zakwalifikowano 15 dzieci, u których chorobie zasadniczej towarzyszyło ropne zakażenie górnych dróg oddechowych, a wyniki badań i przebieg choroby wskazywały na udział zakażenia bakteryjnego. Do II grupy zakwalifikowano 14 pacjentów, u których rozpoznano zapalenie płuc lub oskrzeli, a wyniki badań laboratoryjnych, jak również obserwacja kliniczna, sugerowały wirusowe tło zachorowania. Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe w podobnym wieku. Surowicze stężenie chemo-

kiny MIP-1 α oznaczano metodą ELISA (R & D, USA). W analizie statystycznej wykorzystano z testu Wolda-Wolfowitza i Wilcozona.

Wyniki badań. W grupie I średnie stężenie MIP-1 α w surowicy było istotnie wyższe na początku choroby w porównaniu z wartościami uzyskanymi po zakończeniu leczenia ($p < 0,02$). W porównaniu z grupą kontrolną stężenie surowicze MIP-1 α było znamienne wyższe w I grupie badanych dzieci w ostrej fazie choroby ($p < 0,000001$), jak również po zakończonym leczeniu ($p < 0,00005$). W grupie II nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic średnich wartości stężeń MIP-1 α w surowicy w fazie ostrej zakażenia w porównaniu do wyników po leczeniu, jak i w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano, że w ostrej fazie, w surowicy pacjentów z I grupy średnie wartości stężeń MIP-1 α różniły się w sposób istotny statystycznie w stosunku do wyników badań w grupie II ($p < 0,00002$). Stężenie badanej chemokiny po leczeniu było znamienne wyższe w grupie I w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie II ($p < 0,01$).

Dyskusja. Wstępne wyniki naszych badań wskazują na znamienne wzrost chemokiny MIP-1 α w zakażeniach ropnych dróg oddechowych u dzieci, czego nie obserwuje się w zakażeniach w II grupie badanych. Oznaczanie MIP-1 α w surowicy może być pomocne w diagnostyce, różnicowaniu zakażeń i w wyborze właściwego leczenia.

Wniosek. Chemokina MIP-1 α może okazać się czułym i swoistym wskaźnikiem toczącego się procesu zapalnego w przebiegu zakażeń bakteryjnych u dzieci.

Bóle brzucha w praktyce lekarza rodzinnego a obraz w USG jamy brzusznej

MARIA BUJNOWSKA-FEDAK¹, EWA KRAWIECKA-JAWORSKA²

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Praktyki Lekarza Rodzinnego, ul. Tkacka 40/42 we Wrocławiu

Wstęp. Bóle brzucha są jedną z najczęstszych skarg, z jakimi zwraca się pacjent do lekarza rodzinnego. Są one najważniejszym objawem chorób toczących się w jamie brzusznej, ale mogą być także manifestacją chorób odległych narządów czy zaburzeń ogólnoustrojowych. Choroby układu pokarmowego odpowiadają za ponad 60% epizodów bólowych. Choroby układu moczowego stanowią około 15%, a narządów rodnych około 5% przyczyn bólów głowy. Ponad 20% bólów brzucha pochodzących z przewodu pokarmowego ma podłoże czynnościowe. W diagnostyce bólów brzucha stosuje się zarówno metody laboratoryjne, jak i obrazowe. Wśród tych ostatnich pierwszoplanową rolę odgrywa badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej.

Cel pracy. Ocena przydatności badania ultrasonograficznego jamy brzusznej w diagnostyce bólów brzucha w praktyce lekarza rodzinnego.

Pytanie kliniczne. Jak często ból brzucha jest powodem kierowania pacjenta na badanie USG jamy brzusznej w praktyce lekarza rodzinnego? Jakie są wówczas najczęstsze rozpoznania stawiane przez ultrasonografistę?

Materiał i metody. Analizie poddano badania ultrasonograficzne wykonywane podczas rutynowej działalności pracowni USG w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu, w okresie ostatnich 3 lat działalności pracowni, tj. od 1.06.2001 do 31.05.2004 r. Badania objęły pacjentów praktyk lekarzy rodzinnych we Wrocławiu. Badania USG jamy brzusznej wykonywa-

no standardową techniką przezskórną, za pomocą aparatu TESON 220 SLC i przy użyciu głowic: elektronicznej *convex* o częstotliwości 3,5 MHz oraz mechanicznej sektorowej o zmiennej częstotliwości 3,5/5,0 MHz.

Rezultaty. Na 1872 badania ogółem wykonane w pracowni USG w tym okresie, 716 (38,2%) było elementem prowadzonej przez lekarza rodzinnego diagnostyki bólów brzucha. Najczęstszymi nieprawidłowościami w tej grupie były zaburzenia dróg moczowych: kamica moczowa – 242 przypadki (33,8% wszystkich przypadków bólów brzucha), poszerzenie układu zbiorczego nerek – 191 przypadków (26,7%), a także stłuszczenie wątroby – 151 przypadków (21,1%), powiększenie wątroby – 141 przypadków (19,7%), choroby pęcherzyka i dróg żółciowych – 154 przypadki (21,5%) oraz przerost prostaty – 145 przypadków (20,3%). W ponad 20% wszystkich przypadków bólów brzucha (152 przypadki) zaobserwowano prawidłowy obraz ultrasonograficzny jamy brzusznej.

Wnioski. Badanie ultrasonograficzne jest podstawowym badaniem w diagnostyce różnicowej bólów brzucha w praktyce lekarza rodzinnego. Analiza wyników przeprowadzonych badań wykazała, że schorzenia nerek i dróg moczowych są najczęstszymi schorzeniami wykazywanymi w tym przypadku w materiale ultrasonograficznym; jakkolwiek w ponad 1/5 przypadków badanie nie wykazało żadnych zmian patologicznych, sugerując czynnościowe podłoże zgłaszanych dolegliwości.

Wiedza studentów VI roku Akademii Medycznej w Poznaniu na temat przemocy wobec dziecka

LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW, ANNA WAWRZYŃSKI, SEBASTIAN DĄBROWSKI,
ANNA KLATKIEWICZ, WANDA HORST-SIKORSKA
Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Wstęp. Zadania lekarza rodzinnego obejmują opiekę nad rodziną w zdrowiu i w chorobie oraz umiejętność rozpoznawania i rozwiązywania

problemów dotyczących rodzin. Jednym z nich jest przemoc wobec dziecka. Często lekarz rodzinny jest pierwszą osobą, która styka się z mal-

tretowanym dzieckiem, a także pierwszy może uruchomić łańcuch pomocy dla tego dziecka i całej rodziny.

Cel pracy. Celem pracy była ocena wiedzy studentów VI roku Wydziału Lekarskiego na temat przemocy wobec dziecka.

Materiał i metody. Badaniem objęto 140 studentów VI roku, w tym 81 kobiet i 59 mężczyzn, w wieku od 24 do 26 lat. Wiedzę oceniano na podstawie ankiety, złożonej z 2 otwartych pytań.

1. Wymień objawy podmiotowe i przedmiotowe, które nasuwają lekarzowi rodzinnemu podejrzenie przemocy wobec dziecka?
2. Co powinien zrobić lekarz rodzinny w przypadku podejrzenia przemocy w rodzinie?

Wyniki. Odpowiedzi studentów dotyczące

objawów fizycznych przemocy wobec dziecka przedstawione zostały w tabeli.

Na drugie pytanie ankiety najczęściej odpowiedzi dotyczyło powiadomienia policji, prokuratury, opieki społecznej (odpowiednio liczba odpowiedzi: 94, 44, 45). Studenci podkreślali znaczenie kontaktu z psychologiem, rozmowy z rodzicami.

Wnioski.

1. Na podstawie objawów fizycznych większość studentów potrafi rozpoznać problem przemocy fizycznej wobec dziecka.
2. Studenci są dobrze zorientowani co do objawów psychicznych, które demonstrują dzieci doświadczające przemocy.
3. Studenci nie znają objawów sugerujących molestowanie seksualne dziecka.

Tabela 1. Liczba odpowiedzi studentów dotyczących znajomości objawów fizycznych i psychicznych przemocy wobec dziecka

| Objawy fizyczne | Kobiety | Mężczyźni | Objawy psychiczne | Kobiety | Mężczyźni |
|---------------------|---------|-----------|----------------------------|---------|-----------|
| Siniaki | 76 | 54 | dziecko kłamie | 13 | 15 |
| Otarcia | 25 | 18 | zaburzone kontakty | 9 | 15 |
| Złamania | 28 | 19 | agresja | 17 | 11 |
| Zadrapania | 17 | 8 | lęk przed dorosłymi | 32 | 19 |
| Oparzenia | 25 | 14 | apatia | 12 | 12 |
| Urazy | 12 | 16 | niechęć do rozbierania się | 6 | 7 |
| Blizny | 9 | 4 | objawy somatyczne | 36 | 20 |
| Zaniedbanie | 5 | 8 | trudności w nauce | 25 | 16 |
| Zahamowanie rozwoju | 6 | 5 | zamknięcie/strach | 24/31 | 31/23 |

Przetoki okołodbytnicze – nowe perspektywy leczenia

RENATA CHRZAN, JERZY RUDNICKI

Z II Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przetoka odbytu jako schorzenie nawracające i trudne w leczeniu stanowi poważny problem w dziedzinie proktologii. Pomimo systematycznie udoskonalanych metod postępowania operacyjnego nie udaje się osiągnąć w pełni zadowalających wyników leczniczych. Przetokę odbytu stanowi kanał wypełniony ziarniną i otoczony twardą tkanką włóknistą. Otwór wewnętrzny, uchodzący do światła odbytu w linii grzebieniastej, ma zwykle połączenie z zewnętrznym otworem znajdującym ujście na skórze lub anodermie. Objawy choroby mogą być dla pacjenta bardzo uciążliwe i dotyczą uczucia wilgoci, świądu oraz pieczenia w okolicy odbytu. Rzadziej chory skarży się na ból, który jest raczej dominującym objawem w przypadku ropnia odbytu.

Obecnie wiadomo, że skuteczne postępowanie

nie w przetokach odbytu obejmuje wyłącznie leczenie operacyjne. Leczenie to jest trudne i wymaga od chirurga dokładnej znajomości anatomii odbytu oraz dużego doświadczenia operacyjnego. Leczenie nie jest jednak pozbawione powikłań, do których zalicza się w szczególności niewydolność aparatu zwieraczowego oraz ryzyko nawrotu choroby. Uszkodzenie aparatu zwieraczowego jest na pewno problemem na tyle poważnym, że skłania do poszukiwania nowych rozwiązań w leczeniu przetok odbytu. Nową i bardzo obiecującą metodą wydaje się leczenie przetok z zastosowaniem kleju tkankowego. Miejscowe działanie kleju tkankowego polega na stymulacji angiogenezy oraz zapewnieniu homeostazy, co sprzyja napływowi makrofagów oraz produkcji kolagenu wewnątrz rany powstałej

w przebiegu przetoki. Badania, jakie przeprowadzono dotychczas, potwierdzają, że wstrzykiwanie do przetok autologicznego kleju tkankowego może być z powodzeniem stosowane jako metoda alternatywna lub uzupełniająca leczenie, szczególnie w przypadku tych przetok, których operacja wiąże się z dużym ryzykiem uszkodzenia zwieraczy. Prawdopodobnie nawroty choroby przebiegają łagodniej, a łatwość w stosowaniu metody ma być zaletą w ich leczeniu. Zastosowanie kleju tkankowego stwarza także możliwość leczenia przetok w trybie chirurgii jednego dnia.

Celem pracy była ocena kliniczna przydatności kleju tkankowego w leczeniu przetok, szczególnie w leczeniu ambulatoryjnym w ramach chirurgii jednego dnia, a także wypracowanie wska-

zań, metod postępowania i prowadzenia pooperacyjnego.

Materiał stanowili pacjenci leczeni w Poradni Proktologicznej przy II Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej i Poradni Proktologicznej Akademickiego Szpitala Klinicznego przy ul. Borowskiej we Wrocławiu.

Wyniki dotychczasowego leczenia są bardzo obiecujące. Klejem tkankowym leczono w ciągu ostatnich dwóch lat 12 osób. Wszyscy operowani byli w znieczuleniu przewodowym. Do zabiegu kwalifikowani byli chorzy z niewielkimi i niepowikłanymi przetokami, bez łączności ze światłem jelita. Nie stwierdzono objawów wznowy u żadnego z obserwowanych chorych.

Ocena umiejętności studentów VI roku Akademii Medycznej w przekazywaniu złych informacji pacjentom

SEBASTIAN DĄBROWSKI, LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW, ANNA WAWRZYŃIAK,
ANNA KLATKIEWICZ, WANDA HORST-SIKORSKA
Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Wstęp. Poprawna komunikacja między lekarzem a pacjentem jest podstawowym warunkiem umożliwiającym zaistnienie dobrej, tj. terapeutycznej relacji między pomagającym a wspomaganym. Wśród korzyści, jakie niesie zbudowanie i podtrzymanie takiej relacji, należy wymienić współpracę pacjenta z lekarzem (stosowanie się do zaleceń, przyjmowanie leków, podejmowanie działań sprzyjających zdrowieniu), minimalizowanie stresu pacjenta towarzyszącego chorobie i leczeniu.

Jedną z trudniejszych sytuacji w relacji lekarza z pacjentem jest w opinii samych lekarzy rozmowa z chorym, mająca na celu przekazanie mu niepomyślnych informacji o stanie zdrowia, potrzebie wykonania zabiegu dużego ryzyka, niepowodzeniu danej formy leczenia, potrzebie zmiany trybu życia (utrata ważnych i cenionych wartości).

Cel pracy. Badanie ankietowe studentów VI roku Wydziału Lekarskiego miało na celu poznanie ich postaw związanych z przekazywaniem trudnych informacji pacjentom.

Materiał i metody. Badaniem objęto 65 studentów VI roku, w tym 40 kobiet i 25 mężczyzn, w wieku od 24 do 26 lat. W celu poznania opinii studentów zadano im pytanie: „Opisz, w jaki spo-

sób przeprowadziłbyś rozmowę o diagnozie z osobą chorą na nowotwór?”.

Wyniki.

- 42 osoby (65%) zwróciły uwagę na warunki, w jakich rozmowa powinna być przeprowadzona,
- 29 osób (45%), przekazując niepomyślną informację, dostosowały jej zakres do oczekiwań pacjenta,
- 24 osoby (36%) położyły nacisk na wcześniejsze rozpoznanie wiedzy pacjenta na temat własnej choroby/dolegliwości, oczekiwań i samopoczucia,
- 18 osób (28%) przeprowadziłoby taką rozmowę na osobności, bez osób trzecich,
- 16 osób (25%) poświęciłoby pacjentowi tyle czasu, ile by tego wymagał,
- 16 osób (25%) zwróciło uwagę na rolę empatii.

Wnioski.

1. Większość studentów VI roku AM posiada już pewne umiejętności w przekazywaniu niepomyślnych informacji.
2. Strategia zakładająca przekazanie tylko takiego zakresu informacji, jakiego pacjent oczekuje lub jest w stanie zaakceptować, jest stosowana przez blisko połowę studentów.

Zaburzenia metabolizmu lipidów u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

DOROTA DIAKOWSKA, WITOLD KNAST, MARTA STRUTYŃSKA-KARPIŃSKA,
KRYSTYNA MARKOCKA-MĄCZKA, PIOTR SZELACHOWSKI

Z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wstęp. Konsekwencją procesu zapalnego w przewlekłym zapaleniu trzustki (pzt) są m.in. zaburzenia metabolizmu lipidów. Decydującym wskazaniem do chirurgicznego leczenia tego schorzenia jest długotrwały ból.

Cel pracy. Autorzy analizowali, w jakim stopniu proces trawienia lipidów został upośledzony w przebiegu zapalenia trzustki. Określano wpływ zabiegów operacyjnych, wykonywanych u chorych na pzt na gospodarkę lipidową organizmu ludzkiego.

Metodyka. U 38 chorych na pzt i u 15 osób z grupy kontrolnej oznaczono frakcje lipidowe w kale i surowicy, stosując chromatografię cienkowsarstwową, testy chemiczne i elektroforetyczny rozdział lipoprotein surowicy. Próbkę pobierano w trzech seriach: przed operacjami, po operacjach oraz po operacjach i rozpoczęciu leczenia substytucyjnego.

Wyniki. W przebiegu pzt obserwowano wyższe stężenia estrów steroli (ES), triglicerydów (TG) i fosfolipidów (PL) w kale, natomiast niższe stężenia – cholesterolu wolnego i wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). We frakcjach lipidów surowicy stwierdzono podwyższone stężenia TG i PL oraz obniżone stężenia cholesterolu wolnego (stężenia ES i CH całkowitego – w normie) i WKT. U chorych wykazano niskie stężenia frakcji HDL, a wysokie stężenia frakcji LDL, CHM i VLDL lipoprotein surowicy. Po leczeniu operacyjnym nastąpiła normalizacja stężeń frakcji lipidowych w kale i surowicy pacjentów z pzt. Leczenie substytucyjne prowadzone po zastosowaniu leczenia operacyjnego wspomagało normalizację gospodarki lipidowej organizmu. W surowicy krwi przez cały cykl leczenia utrzymywał się wysoki poziom frakcji LDL, a niski – frakcji HDL.

Wnioski. Wysokie stężenie frakcji LDL u chorych, a niskie – frakcji HDL, jest wynikiem przewlekłego procesu chorobowego i wymaga badań bardziej oddalonych w czasie po operacji. Mogą one być wykorzystane przy badaniach kontrolnych pacjentów po operacyjnym leczeniu pzt. Pooperacyjne badania frakcji lipidów kału wykazały szybszą poprawę funkcji trawienia i wchłaniania lipidów w porównaniu z badaniami lipidów surowicy. Chromatografia cienkowsarstwową może być wykorzystana przy analizie etiologii i w diagnostyce pzt.

Ostre zatrucia – problem w praktyce lekarza rodzinnego

BARBARA FABICKA, MIROŚŁAWA WIESE, JACEK RZEPECKI, BOGDAN ŁOPACIŃSKI,
ZBIGNIEW KOŁACIŃSKI

Z Kliniki Ostrych Zatruc Instytutu Medycyny Pracy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Celem pracy jest przekazanie ogólnych zasad postępowania z pacjentem ostro zatrutym, z którym lekarz rodzinny może spotkać się zarówno w swoim gabinecie, jak i podczas wizyt domowych. Zanim pacjentowi zostanie udzielona pomoc specjalistyczna lekarz pierwszego kontaktu może znacznie ograniczyć skutki ostrych zatruc lub zapobiec ich wystąpieniu.

W Klinice Ostrych Zatruc Instytutu Medycyny Pracy UM w Łodzi w latach 2000–2003 leczono ogółem 8350 pacjentów, w tym 3400 kobiet i 4950 mężczyzn.

Najczęstszą przyczyną ostrych zatruc są przypadkowe zatrucia alkoholem (ok. 21%), w tym również alkoholami niekonsumpcyjnymi, przypadkowe zatrucia tlenkiem węgla (12%) oraz samobójcze zatrucia różnymi lekami (53%).

Autorzy omawiają obraz kliniczny wybranych ostrych zatruc, z uwzględnieniem tych, które najszybciej trudności diagnostycznych. W pracy omówione są również możliwości uzyskania konsultacji telefonicznej i wykonania badań toksykologicznych oraz zasady kierowania pacjenta do specjalistycznego ośrodka.

Ocena współistnienia astmy oskrzelowej i cukrzycy

ANNA HANS-WYTRYCHOWSKA¹, KRYSZYNA GIETKIEWICZ³, KRZYSZTOF WYTRYCHOWSKI², ANDRZEJ STECIWKO¹

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

³ Z Poradni Alergologicznej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

W populacjach krajów rozwiniętych cukrzyca i astma oskrzelowa występują z podobną częstością (odpowiednio: 5–6%, 5–9%). Częstość występowania obu chorób wykazuje tendencje wzrostowe. Należy się spodziewać coraz większego odsetka pacjentów chorujących jednocześnie na astmę oskrzelową i cukrzycę.

Celem badania była ocena częstości współistnienia astmy oskrzelowej i cukrzycy wśród pacjentów Poradni Alergologicznej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu.

W okresie od grudnia 2003 do maja 2004 r. w poradni przyjęto 1111 pacjentów chorujących na astmę oskrzelową. W tej grupie znalazło się 48 pacjentów z rozpoznaną astmą oskrzelową i cukrzycą. W grupie tej było 26 kobiet i 22 mężczyzn.

Średni wiek badanych wynosił 59,8 lat \pm 11,7. Średni czas trwania astmy oskrzelowej wyniósł 255,7 \pm 296,5 miesięcy (12–1920). Średni czas trwania cukrzycy wyniósł 81,2 \pm 77,6 miesięcy (4–348). Cukrzyca typu 1 występowała u 2 pacjentów. Grupa pacjentów z astmą oskrzelową leczonych w sposób ciągły kortykosteroidami syste-

mowymi (SKS) liczyła 28 osób. Średnia dobowo dawka SKS w przeliczeniu na prednizon wynosiła 13,9 \pm 10,3 mg. Grupa pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną liczyła 18 osób. Średnia liczba jednostek insuliny przyjmowanych na dobę wynosiła 54,16 \pm 29,52 (14–120). W badanej grupie średnia liczba wizyt w poradni alergologicznej w ciągu roku wynosiła 7,6 \pm 3,7 (0,25–12). 28 osób nigdy nie było w poradni diabetologicznej. Średnia liczba wizyt w poradni diabetologicznej u pozostałych 20 osób wynosiła 3,6 \pm 3,42 (0,06–12). Dla całej badanej grupy średnia częstość wizyt w poradni diabetologicznej wyniosła 1,5/rok \pm 2,88 (0,06–12).

Wnioski. W badanym półroczu odsetek pacjentów chorujących na astmę oskrzelową i cukrzycę w stosunku do ogółu pacjentów leczonych na astmę oskrzelową wyniósł 4,32%. W badanej grupie częstość wizyt u alergologa była 5 razy większa niż u diabetologa ($p < 0,001$). Problem leczenia cukrzycy przy współistnieniu innej przewlekłej choroby jest niedoceniany przez pacjentów i lekarzy.

Czynniki społeczno-ekonomiczne warunkujące częstość szczepień dzieci w Bytomiu

LECH HUBICKI, ELŻBIETA CZECH, MAŁGORZATA KOWALSKA, JAN E. ZEJDA

Z Zakładu Biostatystyki Katedry Zdrowia Publicznego Śląskiej Akademii Medycznej

W roku 2003 przeprowadzone zostało przekrojowe badanie epidemiologiczne składające się z kwestionariusza i badania lekarskiego, obejmujące uczniów szkół podstawowych i gimnazjalnych miasta Bytomia. Uzyskano dane od 13 998 dzieci.

Celem niniejszej pracy jest zbadanie zależności między statusem społeczno-ekonomicznym rodziców a częstością szczepień dzieci oraz wyłonienie grupy społecznej o najniższym poziomie szczepień. Kryteriami do ustalenia statusu społeczno-ekonomicznego rodziny były: subiektyw-

na ocena sytuacji materialnej, dochód na jednego członka rodziny, wykształcenie rodziców, liczba dzieci w rodzinie.

Według deklaracji rodziców, zgodnie z kartą szczepień, zostało zaszczepionych 98,5% badanych dzieci, co w porównaniu z krajami UE, gdzie według WHO szczepionych jest zależnie od kraju od 82 do 99% oraz do USA (77%), należy wnioskować, że częstość szczepień w Bytomiu jest bardzo wysoka.

Z analizy odpowiedzi rodziców badanych dzieci wynika, że najczęstszą przyczyną nie-

szczepienia są: alergie i uczulenia oraz częste choroby. W grupie rodziców deklarujących swój status materialny jako „dobry” liczba nieszczepionych wynosiła 0,7%. To prawie czterokrotnie mniej niż liczba nieszczepionych dzieci w rodzinach deklarujących sytuację materialną jako „złą” – 2,7% ($p < 0,0001$). W grupie, w której średni miesięczny dochód przypadający na jedną osobę był niższy niż 100 zł, liczba nieszczepionych dzieci wyniosła 2,6%, zaś w rodzinach deklarujących dochód powyżej 600 zł/osobę liczba spadła do 1,1% ($p < 0,0001$).

Analiza zależności między wykształceniem rodziców a częstością szczepień nie wykazała znamienych zależności między wykształceniem ojca a częstością szczepień, w przeciwieństwie do wykształcenia matki, gdzie obserwuje się silną znamieną zależność ($p < 0,0001$).

W rodzinach wielodzietnych (czworo lub więcej dzieci w rodzinie) liczba nieszczepionych dzieci jest prawie dwukrotnie większa ($p < 0,0001$).

Na podstawie uzyskanych wyników można wyłonić obraz rodziny, w której częstość nieszczepionych dzieci jest znacznie podwyższona. Są to wielodzietne rodziny deklarujące złą sytuację materialną, niski dochód (< 300 zł/osobę), w których matka ma jedynie wykształcenie podstawowe. W takich rodzinach częstość nieszczepionych dzieci wzrasta dwu-, czterokrotnie. Wyniki wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej pokazują jednak, że jedynie samoocena sytuacji materialnej rodziny i wykształcenie matki są znamienne w modelu przewidującym częstość szczepień.

AIDS – fenomeny epidemiologiczne

JERZY JABŁECKI

Z Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Począwszy od 1981 r. nowa epidemia zaczęła zbierać żniwo w populacji homoseksualistów oraz narkomanów stosujących dożylnie środki odurzające. W 1984 r. badacze z Francji i USA zaproponowali hipotezę, że wirus (HIV) jest wyłączną przyczyną tego zespołu objawów. Hipoteza ta została powszechnie zaakceptowana, pomimo wielu paradoksów ciągle oczekujących wyjaśnienia. Należą do nich: brak typowego dla epidemii przebiegu zachorowalności wyrażonego graficznie krzywą paraboliczną; pomimo ponad 20 lat istnienia zachorowalność w Europie i USA dotyczy nadal przede wszystkim osób

z określonych grup ryzyka, z których w każdej dominuje odmienna jednostka chorobowa; w tych też krajach zachorowalność dotyczy przede wszystkim mężczyzn, pomimo zmiennej liczby zachorowań liczba nosicieli utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie; zachorowania skupiają się w dużych ośrodkach miejskich.

Charakter epidemii w Afryce w sposób istotny odbiega od schematu europejskiego.

Szczegółowe przeanalizowanie tych fenomenów na podstawie danych z literatury stanowi przedmiot doniesienia.

Występowanie chorób odtytoniowych u czynnych i biernych palaczy papierosów

SYLWIA KAŁUCKA

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp. Polska pozostaje ciągle liderem wśród krajów europejskich pod względem liczby wypalanych papierosów. Ocenia się, że około 9 milionów Polaków jest uzależniona od palenia. Na liście chorób odtytoniowych znajdują się przede wszystkim nowotwory układu oddechowego, ale także choroba niedokrwienna serca

(ChNS), nadciśnienie tętnicze (NT), przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) czy AO. Choroby odtytoniowe dotyczą nie tylko samych palaczy tytoniu, ale także osoby inhalujące dym tytoniowy w środowisku zamieszkania i/lub w pracy.

Cel pracy. Celem pracy było porównanie występowania nadciśnienia tętniczego, choroby nie-

dokrwiennej serca, POChP czy AO u biernych i czynnych palaczy.

Materiał i metody. W badaniu wzięło udział 1021 osób powyżej 30 roku życia, które zostały zakwalifikowane do dwóch grup. Grupa I objęła 283 biernych palaczy (83,7% K i 16,3% M), średnia wieku wynosiła $54,5 \pm 14$ lat. Grupę II stanowili czynni palacze, łącznie 738 osób (48,2% K i 51,8% M), średnia wieku $53,9 \pm 15$ lat. W badaniu tym wykorzystano ankietę, dokumentację medyczną, EKG, badanie radiologiczne klatki piersiowej i badanie spirometryczne.

Wyniki. W obu badanych grupach przeważały osoby z wykształceniem średnim (40,7%) i zasadniczym (20,7%). Wśród biernych palaczy należą-

cych do grupy I odsetek chorych na choroby odtytoniowe przedstawiał się następująco: NT (40,0%), ChNS (29,0%), POChP (28,3%), AO (3,2%). W grupie II (czynni palacze) rozkład chorób był następujący: NT (55,0%), ChNS (41%), POChP (46,3%), AO (27,4%). Wśród czynnych palaczy odsetek chorych na NT, ChNS, AO i POChP był istotnie wyższy niż w grupie biernych palaczy.

Wnioski. Palenie papierosów jest istotnym czynnikiem wpływającym na występowanie chorób odtytoniowych. Badanie pokazało, że nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, miażdżyca kończyn dolnych, przewlekła obturacyjna choroba płuc występują częściej u czynnych niż biernych palaczy.

Suplementacja potasu problemem lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS

Z Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Na Swobodnej” w Białymstoku

Wstęp. Przyczyną niedoboru potasu w organizmie jest niedostateczna podaż i jego utrata przez wymioty, biegunki, pierwotne choroby nerek i przewlekłe stosowanie diuretyków. Postępowaniem terapeutycznym jest doustna suplementacja chlorku potasu, a w przypadku niepowodzenia parenteralne uzupełnianie niedoborów elektrolitowych. Znaczna hipopotasemia stanowi bezpośrednio zagrożenie życia chorego.

Cel pracy. Przedstawienie problemów związanych z hipokaliemią, występujących w codziennej pracy lekarzy rodzinnych, na przykładzie wybranych przypadków chorobowych (dzieci i dorosłych).

Omówienie. Prawidłowe stężenie potasu w osoczu krwi dzieci wynosi: $3,2-5,4$ mmol/l, a u dorosłych: $3,6-5,0$ mmol/l. O hipokaliemii mówimy, gdy stężenie potasu w osoczu dzieci jest mniejsze od $3,2$ mmol/l, a u dorosłych wyno-

si poniżej $3,6$ mmol/l. Pacjenci z niedoborem potasu w osoczu krwi zgłaszają dolegliwości dotyczące układu krążenia, mięśni, nerek i ośrodkowego układu nerwowego. Rozpoznanie hipokaliemii w naszych praktykach musi być oparte na wywiadzie, badaniu przedmiotowym, EKG, ocenie stężenia potasu w osoczu krwi i w moczu. Im szybciej rozwija się hipokaliemia, tym wyraźniejsze są objawy kliniczne, np. bardzo niebezpieczna dla zdrowia pacjentów jest gwałtowna utrata potasu, nawet jeśli kaliemia wynosi $3,0$ mmol/l. Nadmierna suplementacja potasu wymykająca się spod kontroli lekarza rodzinnego może prowadzić do groźnej dla życia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z chorobami nerek.

Wnioski. Obowiązkiem lekarza rodzinnego jest szybka diagnostyka hipokaliemii i skuteczna suplementacja potasu, ze stałą kontrolą kaliemii w osoczu krwi pacjenta.

Diagnostyka niedokrwistości problemem lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS¹, JAROSŁAW PISZCZ², ANNA ROMATOWSKA-DZIÓB³

¹ Z Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Na Swobodnej” w Białymstoku

² Z Kliniki Hematologii Akademii Medycznej w Białymstoku

³ Z Zakładu Opieki Zdrowotnej Gruźlicy i Chorób Płuc w Białymstoku

Cel pracy. Właściwa interpretacja wszystkich parametrów krwi w połączeniu z dokładnie zebrany wywiadem i badaniem przedmiotowym

pacjenta stanowi niezastąpione, choć nie zawsze doceniane, źródło informacji. Takie postępowanie umożliwia obniżenie kosztów diagnostyki

bez równoczesnego zmniejszenia jakości usług medycznych.

Omówienie. Istotę niedokrwistości stanowi upośledzenie zdolności przenoszenia tlenu przez krwinki czerwone – erytrocyty, a w konsekwencji zmniejszenie jego liczby w tkankach. Niedokrwistość jest więc zespołem objawów ogólnoustrojowych wynikających z upośledzenia funkcji narządów lub/i zmian adaptacyjnych ustroju, ujawniającym się w wielu stanach patologicznych. Według Światowej Organizacji Zdrowia o niedokrwistości mówimy wtedy, gdy stężenie hemoglobiny przyjmuje wartości poniżej normy ustalonej dla danej populacji ludzi. Krwinki czerwone i zawarta w nich hemoglobina opisywane są przez trzy parametry oznaczone w badaniu morfologii krwi: MCV, MCH, MCHC. Hematokryt nie daje więcej informacji niż zawarte już w wyżej wy-

mienionych parametrach, chociaż ułatwia wstępną interpretację wyniku. Spotykając pacjenta z niedokrwistością, należy w każdym przypadku pamiętać, iż u podłoża tej choroby może leżeć proces nowotworowy.

Wnioski. Zrozumienie znaczenia wspomnianych parametrów morfologii krwi ukierunkowuje dalszą diagnostykę niedokrwistości. Najbardziej przydatnym wskaźnikiem krwinek czerwonych przybliżającym do określenia przyczyny niedokrwistości jest MCV (*mean corpuscular volume* – średnia objętość krwinki czerwonej), mierzony w fentolitrach. Wskaźnik ten różnicuje niedokrwistości na trzy typy: mikro-, normo- i makrocytarne, u podstaw których leżą określone przyczyny. Umożliwia to dalsze ukierunkowane postępowanie diagnostyczne i lecznicze.

Bóle odcinka szyjnego kręgosłupa jako skutek wadliwych postaw nawykowych, nieergonomicznych mebli i fatalnej wydolności fizycznej u najmłodszych uczniów

BOGUMIŁ KISS¹, MAGDALENA POPKO²

¹ Z Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Na Swobodnej” w Białymstoku

² Z Oddziału Podlaskiego Polskiego Towarzystwa Ergonomicznego, Uniwersytet w Białymstoku

Materiały i metody. Do badań zakwalifikowano 699 uczniów obojga płci z klas zerowych i nauczania zintegrowanego z kilkudziesięciu przedszkoli i szkół podstawowych województwa podlaskiego. Wstępnej oceny postawy ciała uczennic i uczniów dokonywano, oglądając dzieci w ortopedycznej pozycji zasadniczej oraz przez test Bertranda (badanie symetrii pleców w skłonie). Dokonano pomiarów wysokości ciała badanych dzieci za pomocą centymetrowego przymiaru. Do oceny postawy ciała zastosowano metodę rzutowania pionu w płaszczyźnie czołowej i strzałkowej oraz test Cramptona. Ergonomiczną ocenę mebli przeprowadzono w oparciu o polskie normy (pomiar: wysokości krzesel i stolików, głębokości płyty siedzeniowej i wysokości oparcia krzesel). Wydolność fizyczną określano na podstawie dynamicznych prób czynnościowych: próby Ruffiera, próby harwardzkiej i testu na ruchomej bieżni. Przeprowadzono ankietę dotyczącą potwierdzenia lub wykluczenia bólów odcinka szyjnego kręgosłupa, określanych przez badane dzieci jako bóle szyi (na początku i po zakończeniu lekcji), weryfikowaną przez obserwację zachowania uczniów w trakcie zajęć na

podstawie następujących kryteriów: podpieranie brody ręką, układanie głowy na blacie stolika, uwaga na lekcjach, „wiercenie się”, wstawianie pod byle pretekstem.

Wyniki i dyskusja. Nieprawidłowe postawy ciała stwierdzono u 551 uczniów (78,8% ogółu badanych), czego skutkiem jest zmniejszenie wydolności fizycznej:

- test Ruffiera wypadł źle u 619 dzieci (88,6% badanych),
- próby harwardzkiej nie wykonało w stopniu zadowalającym 174 uczniów (86,7%) na 201 badanych,
- fatalną wydolność fizyczną dzieci potwierdzono u 31 losowo wybranych 7-latków w teście na ruchomej bieżni.

Aż 564 dzieci (80,7% wszystkich badanych) korzystało z mebli niedostosowanych do ich wymiarów antropometrycznych. Oznacza to dysproporcję między wysokością krzesel i stolików (odległością między dolną krawędzią blatu stołu a powierzchnią płyty siedzeniowej), głębokością płyt siedzeniowych oraz wysokością oparcia krzesel.

Konsekwencją wadliwych postaw nawykowych, nieergonomiczności mebli i fatalnej wy-

dolności fizycznej była konieczność utrzymywania przez uczniów własnych barków „wiszących” na kręgosłupie szyjnym, co 401 badanych dzieci (57,4% ogółem) określało jako „ból szyi”.

Wnioski. Wykazano współzależność między bólami odcinka szyjnego kręgosłupa a wadliwymi postawami ciała, nieergonomicznością stołków i krzeseł oraz fatalną wydolnością fizyczną badanych uczniów.

Rola lekarza rodzinnego we wczesnej diagnostyce posocznicy

BOGUMIŁ KISS¹, GRAŻYNA RUDZIŃSKA², ANNA ROMATOWSKA-DZIÓB³, HANNA KULPA³

¹ Z Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Na Swobodnej” w Białymstoku

² Z Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białymstoku

³ Z Zakładu Opieki Zdrowotnej Gruźlicy i Chorób Płuc w Białymstoku

Wstęp. Posocznica to wysiew drobnoustrojów do krwi z ogniska zapalnego i przedostanie się ich do różnych narządów i tkanek z wystąpieniem objawów klinicznych.

Cel pracy. Umiejętność rozpoznania posocznicy w praktyce lekarza rodzinnego i jak najszybsze przekazanie pacjenta do szpitala na przykładzie wybranych przypadków chorobowych.

Etiologia. Posocznica spowodowana jest zwykle bakteriami Gram-dodatnimi (gronkowce, enterokoki) i Gram-ujemnymi (*Escherichia coli*).

Epidemiologia. Najczęstszym źródłem posocznicy jest ognisko zapalne, ale również bezpośrednio wprowadzenie drobnoustrojów do krwi. Rozwojowi posocznicy sprzyjają: cukrzyca, nowotwory, oparzenia, marskość wątroby i polekowe uszkodzenia szpiku.

Patogeneza. Istota posocznicy i wstrząsu septycznego leży w uszkodzeniu śródbłonna naczyń krwionośnych przez toksyny bakteryjne oraz mediatory zapalenia – czynnik krwotocznej martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*) i inne cytokiny.

Objawy kliniczne. Najwcześniejszą reakcją organizmu zaatakowanego drobnoustrojami lub ich toksynami jest wysoka temperatura (> 38°C) i dreszcze albo hipotermia (< 35,6°C), tachypnoë (> 20/min) oraz tachykardia (> 90/min), co według niektórych już upoważnia do rozpoznania

posocznicy. Konsekwencją może być zespół septyczny z zaburzeniami świadomości, niedotlenieniem tkanek, kwasicą metaboliczną i skąpomoczem oraz wstrząs septyczny (z hipotonią, ciśnieniem tętniczym poniżej 90 mm Hg lub obniżonym o więcej niż 40 mm Hg, nie spowodowanym hipowolemią). Coraz częściej w miejsce pojęcia zespołu septycznego przyjęto określenie „zespół układowej odpowiedzi zapalnej” (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), gdy dołączą się niektóre z objawów: pCO₂ (< 32 mm Hg), leukocytoza (> 12 000/mm³), leukopenia (< 4000 mm³) i pałeczkowate leukocyty w krwi obwodowej (> 10%). Uważa się, że do potwierdzenia tego zespołu wystarcza obecność u pacjenta przynajmniej dwóch z wymienionych wyżej kryteriów oraz nieswoistych objawów posocznicy. Pomocne w rozpoznaniu są zmiany zatworowo-zakrzepowe i inne zmiany skórne.

Powikłania. Do najgroźniejszych powikłań należy zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) oraz rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation* – DIC), prowadzące do uogólnionej zakrzepicy i skazy krwotocznej, powodującej wielonarządowe uszkodzenia (*multi organ dysfunction syndrome* – MODS).

Wnioski. Szybkie rozpoznanie posocznicy znacznie poprawia rokowanie pacjentów.

Badanie przesiewowe w kierunku depresji wśród pacjentów poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Łodzi aktywnie korzystających z opieki lekarskiej

PAWEŁ KLINK

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp. Depresja stanowi poważny problem zdrowotny, ekonomiczny oraz społeczny, co znajduje potwierdzenie w obszernym piśmiennictwie światowym. Mimo wielu wartościowych doniesień w Polsce nadal występuje niedobór badań z zakresu epidemiologii zaburzeń depresyjnych, w szczególności uwzględniających realia podstawowej opieki zdrowotnej oraz instytucję lekarza rodzinnego.

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania zaburzeń depresyjnych oraz wykrywalności zaburzeń depresyjnych w populacji pacjentów poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Łodzi aktywnie korzystających z opieki lekarskiej.

Materiały i metody. Badaniem objęto pacjentów pozostających pod opieką trzech placówek podstawowej opieki zdrowotnej w Łodzi (około 6000 osób). Oceniono 500 osób w przedziale wiekowym 18–65 lat, wyselekcjonowanych za pomocą doboru pseudolosowego – badano pierwszych dziesięciu pacjentów, którzy zgłosili się do lekarza w danym dniu. Do końcowej analizy zakwalifikowano 410 osób. Do oceny występowania zaburzeń depresyjnych użyto Kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia (GHQ-28) D. Goldberga w wersji skalowanej. Jednocześnie 80 pacjentów zbadano dodatkowo za pomocą Inwentarza Depresji Becka (BDI). 78 osób z tej grupy zakwalifikowano do końcowej analizy. Dla osób badanych za pomocą GHQ-28 zebrano

i przeanalizowano informacje dotyczące danych demograficznych.

Wyniki. Spośród 410 badanych za pomocą Kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia zaburzenia depresyjne stwierdzono u 121 (29,5%) osób. Wśród badanych za pomocą BDI depresję stwierdzono również u 23 (29,5%) osób. Zaburzenia depresyjne występowały istotnie częściej (1,8 raza) u kobiet niż u mężczyzn, nie wykazano natomiast zależności pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi a wiekiem, wykształceniem i stanem cywilnym badanych. Wykrywalność depresji przez lekarzy prowadzących wyniosła 30,5%.

Dyskusja i wnioski. Zaburzenia depresyjne są częstym schorzeniem w populacji pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Łodzi aktywnie korzystających z opieki. Wykrywalność depresji w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Łodzi jest niska, co sugeruje konieczność większej koncentracji lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej na tym problemie w warunkach codziennej praktyki. Biorąc pod uwagę dobrze udokumentowaną w piśmiennictwie większą częstość występowania depresji wśród osób o niższym wykształceniu, brak takiej zależności w badaniu należy tłumaczyć specyficznymi właściwościami narzędzi badawczych, jakimi są skale samooceny. Brak zależności między depresją i wiekiem potwierdza obserwowaną w ostatnich dwóch dekadach tendencję do zwiększania się częstości depresji w młodszych grupach wiekowych.

Hiperkortyzolemia – aktualne problemy diagnostyczne i terapeutyczne

HANNA KOŁODZIEJ-MACIEJEWSKA, WOJCIECH ZIELENIEWSKI

Z Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ustalenie rozpoznania endogennej hiperkortyzolemii dostarcza częstokroć wiele problemów diagnostycznych. W pierwszym etapie postępowania należy potwierdzić bądź wykluczyć podwyższone stężenie kortyzolu. Jako wstępne badanie wykonuje się test z niską dawką deksa-

metazonu, oznaczenie wydalania wolnego kortyzolu z moczem lub określenie stężenia kortyzolu w ślinie. Kolejnym etapem postępowania jest wyeliminowanie przypadków tzw. pseudo-Cushinga, obserwowanych w chorobach psychicznych, alkoholizmie, przewlekłych zakażeniach bakte-

ryjnych lub chorobie nowotworowej. Szczególnie użytecznym badaniem jest w tym przypadku test z CRH wykonany po dwudniowej supresji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza 2 mg deksametazonu. Alternatywnie można wykonać test z loperamidem. Ostatnim punktem diagnostyki jest różnicowanie postaci przysadkowej, ektopowej bądź nadnerczowej zespołu Cushinga. Pomocne jest tu oznaczenie stężenia ACTH spoczynkowe lub po CRH, test hamowania wysoką dawką deksametazonu oraz badania obrazowe przysadki i nadnerczy.

Poza leczeniem przyczynowym, tj. operacją gruczołka przysadki, nadnercza, guza ektopowego, lub farmakologicznym zahamowaniem

steroidogenezy niezwykle istotne jest możliwe wczesne zapobieganie powikłaniom przewlekłej hiperkortyzolemii. Monitorowaniu i leczeniu winny podlegać nadciśnienie tętnicze, zaburzenia tolerancji glukozy, hiperlipidemia, nadkrzepliwość krwi oraz osteoporoza, a u osób młodych również zaburzenia osi hormon wzrostu–somatomedyna oraz hipogonadyzm. Odrębnym zagadnieniem angażującym również rodzinę chorego są zaburzenia psychiczne w hiperkortyzolemii.

Podsumowując, diagnostyka i leczenie chorego z zespołem Cushinga jest zadaniem trudnym, wieloetapowym i wymagającym indywidualnego podejścia.

Zastosowanie jodu promieniotwórczego w leczeniu chorób tarczycy

HANNA KOŁODZIEJ-MACIEJEWSKA, WOJCIECH ZIELENIEWSKI, JOLANTA KUNERT-RADEK
Z Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Jod jest pierwiastkiem uczestniczącym w syntezie hormonów tarczycy i wybiórczo gromadzonym w tarczycy, co stanowi podstawę wykorzystania jego izotopów do diagnostyki i leczenia chorób tarczycy. Szeroko stosowanym izotopem jest ^{131}I , który emituje wysokoenergetyczne promieniowanie gamma pozwalające na wykonanie scyntygrafii oraz promieniowanie cząsteczkowe beta, które przez indukcję wolnych rodników i obliterację naczyń krwionośnych powoduje trwałe uszkodzenie (zanik) tarczycy. Poza scyntyografią tarczycy, poszukiwaniem ektopii wola lub przerzutów raka tarczycy, radiojod może być zastosowany leczniczo we wszystkich postaciach nadczynności tarczycy, w wolu obojętnym, w tym zamostkowym, dla zmniejszenia objętości gruczołu oraz w niektórych przypadkach raka tarczycy. Bez względu na przeciwwskazanie do podania radiojodu jest cięża i okres karmienia piersią. Przed podaniem ^{131}I na-

leży ocenić czynność tarczycy, wykonać USG dla oceny wielkości i struktury gruczołu oraz badanie cytologiczne w przypadku wola guzkowego. Chorzy wymagają również odpowiednio wczesnego odstawienia tyreostatyku oraz unikania kontaktu z preparatami zawierającymi jod (np. amiodaron). Największą skuteczność leczenia obserwuje się w chorobie Gravesa-Basedowa, nieco mniejszą w wolu guzkowym. Do wczesnych powikłań należy zaostrzenie nadczynności tarczycy, nieco rzadziej widuje się przejściowy odczyn zapalny obejmujący ślinianki i tkanki miękkie szyi. Z uwagi na ryzyko zaostrzenia orbitopatii chorzy z chorobą Gravesa-Basedowa wymagają zabezpieczenia glikokortykoidami. Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka raka tarczycy.

Podsumowując, leczenie radiojodem jest bezpiecznym, efektywnym i ekonomicznym sposobem leczenia chorób tarczycy.

Ocena serologicznej diagnostyki zakażenia *Borrelia burgdorferi* wśród pacjentów z rozpoznaniem rumienia wędrującego

MACIEJ KONDRUSIK, SŁAWOMIR PANCEWICZ, TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ
Z Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

Borelioza (choroba z Lyme) należy do schorzeń coraz częściej rozpoznawanych w Polsce,

głównie na terenach północno-wschodniej Polski. Rumień wędrujący, wczesna skórna postać zaka-

żenia krętkiem *Borrelia burgdorferi*, jest ustalana przede wszystkim na podstawie wywiadu epidemiologicznego oraz charakterystycznego obrazu klinicznych zmian skórnych. Metody serologiczne – immunoenzymatyczne (ELISA) uznawane są za podstawowe, lecz w przypadku rumienia wędrującego nie mają właściwie zastosowania, gdyż odpowiedź immunologiczna w postaci obecności w surowicy swoistych przeciwciał pojawia się później po około 6–8 tygodniach od zakażenia, gdy objawy skórne ustępują.

Celem pracy jest ocena częstości występowania materiału genetycznego krętka *Borrelia burgdorferi* we krwi i moczu u chorych z rozpoznaniem rumienia wędrującego i porównanie uzyskanych wyników z częstością wykrywania równocześnie w surowicy przeciwciałami przeciwko *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM oraz ewentualnie w klasie IgG.

Materiał i metody. Badaniami objęto 86 leczonych chorych z rozpoznaniem boreliozy z Lyme pod postacią rumienia wędrującego. Badana grupa składała się z 52 kobiet i 34 mężczyzn, w wieku $x = 48$ lat (17–71 lat). Badania wykonano dwukrotnie: badanie 1 w momencie ustalenia rozpoznania, tj. w 2–3 dniu od pojawienia się zmiany skórnej, a 6–7 dobie po pokłuciu przez kleszcze, oraz badanie 2 po czterotygodniowej antybiotykoterapii (doksycyliną lub amoksycyliną). U wszystkich badanych wykonano badania serologiczne w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu testów Rekombinant-Borrelia IgM i IgG oraz badania PCR pełnej krwi.

Wyniki. Pozytywne wyniki badań serologicznych przy użyciu metody ELISA wykazywały istotny wzrost liczby chorych w badaniu 2 wykazujących obecność przeciwciał przeciwko

B. burgdorferi w klasie IgM w stosunku do badania 1 – z 26 do 37. Podobnie w stosunku do grupy chorych wykazujących obecność przeciwciał w klasie IgG wykazano wzrost ilości dodatnich wyników w badaniu 2 – z 22 do 26. Obecność materiału genetycznego krętka w badaniu 1 w krwi wykazano u pacjentów podzielonych ze względu na uzyskane wyniki badań serologicznych metodą ELISA. Stwierdzono obecność materiału genetycznego metodą PCR u 9 (60,03%) chorych z obecnością jedynie przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w klasie IgM, u 8 (72,7%) chorych z grupy z obecnością przeciwciał w klasie IgG, u 10 (90,9%) chorych z grupy z równoczesną obecnością IgM i IgG oraz u 36 (73,5%) chorych z grupy z negatywnymi wynikami badań serologicznych. Analogicznie w badaniu 2 obecność materiału genetycznego metodą PCR została stwierdzona u 8 (36,4%) chorych, wykazujących równoczesną obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w klasie IgM, u 7 (63,6%) chorych z przeciwciałami w klasie IgG, a u 10 (66,7%) chorych z równoczesną obecnością przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w klasie IgM i IgG.

Wnioski.

1. Największy odsetek dodatnich wyników badania na obecność DNA *B. burgdorferi* metodą PCR obserwowano u chorych z równoczesną obecnością w surowicy przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w klasie IgM i IgG (90,9% w badaniu 1 i 66,7% w badaniu 2).
2. Najniższy odsetek dodatnich wyników metodą PCR był wśród chorych z obecnością przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* jedynie w klasie IgM i to zarówno w badaniu 1 (60,0%), jak i 2 (36,4%).

Lekarz pierwszego kontaktu w Afryce Centralnej – odległy horyzont

ALEKSANDER KULIKOWSKI
LekSeek Polska Sp. z o.o.

Praktyka lekarska w Afryce Centralnej (subzaharyjskiej) stanowi dla uprawiającego ją cudzoziemca poważne wyzwanie. Wymagana jest szeroka (choć niekoniecznie dogłębna) interdyscyplinarna wiedza poparta sporymi umiejętnościami praktycznymi – przede wszystkim w zakresie: „małej chirurgii”, ginekologii, a w wielu regionach – również położnictwa. Klęski AIDS i malarii bardzo mocno określają profil przeciętnego pacjenta, a niektóre praktycznie nie spotykane w innych re-

gionach świata choroby wymagają czujności, której nie sposób wyrobić w sobie inaczej niż przez praktykę. Czarny kolor skóry stawia czasem wyzwania, przed którymi mógłby się zapewne ugiąć niejedyn doświadczony (na białej skórze) dermatolog. Do tych trudności dochodzą odmienności rasowe i kulturowe zamieszkałej tam populacji, stąd nie mając w sobie chęci chociaż pobieżnego zapoznania się z nimi, lepiej się w te okolice nie zapuszczać. Z drugiej strony – czym

mniej jest odległość, z której przygląda się mieszkańcom tych stron, tym bardziej dostrzegalny jest bezmiar dotykającej ich biedy i ich codzienny heroizm. Trzeba mieć w sobie nie lada odporność,

aby obserwując to wszystko, móc nadal cieszyć się spokojnie swoim życiem i podziwiać niezapomniane krajobrazy, które pozostają w pamięci chyba na zawsze.

Badania funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z prawidłową i nieprawidłową tyreotropinemią

CZESŁAW MARCISZ¹, JOLANTA SZKLINIARZ², TOMASZ GOŁĄB¹, GRAŻYNA KURZAWSKA¹, BARTOSZ CHMIELNICKI¹, IWONA SIMON², ARKADIUSZ ORZEŁ¹, BEATA DĘBSKA¹

¹ Z Katedry i Oddziału Klinicznego Chorób Wewnętrznych Śląskiej Akademii Medycznej w Tychach

² Z Oddziału Geriatrycznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 1 w Tychach

Wraz z postępem procesu starzenia dochodzi do osłabienia funkcji poznawczych. U osób w wieku podeszłym dość powszechnie występują zmiany stężenia tyreotropiny (TSH) w surowicy krwi, świadczące głównie o zaburzeniach czynności tarczycy. W dostępnej literaturze wyniki badań dotyczące funkcji poznawczych w dystyreozech, zwłaszcza w postaciach subklinicznych, nie są jednoznaczne.

Celem pracy było określenie poziomu funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku, hospitalizowanych i niehospitalizowanych, zróżnicowanych pod względem stężenia TSH w surowicy krwi.

Badania przeprowadzono u 549 losowo dobranych osób w wieku powyżej 60 lat (śr. \pm SD = 70,9 \pm 7,6 lat), w tym u 446 kobiet i 103 mężczyzn. Populacja ta obejmowała 264 osoby hospitalizowane (OH) w Oddziale Geriatrycznym w Tychach i 285 osób niehospitalizowanych (ONH), badanych w ramach akcji promocji zdrowia. W zależności od stężenia TSH w surowicy osoby te podzielono na 3 grupy: A – z prawidłową tyreotropinemią (stężenie TSH w surowicy = 0,2–4,0 mUI/l), B – z podwyższoną (> 4,0) i C – obniżoną tyreotropinemią (< 0,2). U wszystkich badanych osób określono poziom funkcji poznawczych, posługując się skalą MMSE (Mini Mental State Examination). TSH oznaczono metodą immunoradiometryczną w surowicy krwi pobranej w godzinach porannych na czczo.

Grupa A liczyła 443 osoby, co stanowiło 80,7% badanej populacji, w grupie B było 55 osób (10%), a w grupie C – 51 osób (9,3%). Udział OH w poszczególnych grupach był następujący: grupa A – 193 osoby (73,1%), B – 36 osób (13,6%) i C – 35 osób (13,3%), natomiast w populacji ONH, odpowiednio: A – 250 (87,7%), B – 19 (7,6%) i C – 16 (5,6%).

Wykazano, że poziom funkcji poznawczych był u OH istotnie niższy (MMSE = 22,7 \pm 6,3;

$p < 0,001$) niż u ONH (26,1 \pm 2,7). W poszczególnych grupach zróżnicowanych stężeniem TSH w surowicy funkcje poznawcze mierzone skalą MMSE były porównywalne i nie różniły się istotnie statystycznie, mianowicie u OH w grupie A MMSE wynosiło 22,5 \pm 6,6, w B – 24,1 \pm 5,5 i w C – 23,1 \pm 4,5, a u ONH: A – 26,1 \pm 2,9, B – 26,2 \pm 2,0 i C – 25,9 \pm 2,8. Z analizy regresji wynikało, że MMSE nie wykazywało istotnej korelacji z tyreotropinemią.

Nieprawidłowe stężenie TSH w surowicy krwi jest związane, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, nie tylko z dysfunkcją tarczycy, lecz także z chorobami pozataarczycowymi, stosowanymi lekami i samym procesem starzenia. Prawdopodobnie czynniki pozataarczycowe spowodowały, że wykazana przez nas częstość występowania nieprawidłowej tyreotropinemii u OH była większa niż u ONH. Dowiedziono jednoznacznie, że w miarę starzenia się dochodzi do osłabienia intelektu i czynności poznawczych. W naszych badaniach zjawisko to zaznaczyło się szczególnie u chorych przebywających w szpitalu. Poziom funkcji poznawczych obserwowany u badanych osób okazał się niezróżnicowany w zależności od stężenia TSH w surowicy. Podobne obserwacje poczyniono u podeszłych wiekowo rezydentów domów opieki społecznej Francji, gdzie również udział odsetkowy osób z podwyższoną lub obniżoną tyreotropinemią był porównywalny z stwierdzonym przez nas w populacji ONH.

Wnioski.

1. Poziom funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku nie zależy od stężenia tyreotropiny w surowicy krwi.
2. U hospitalizowanych osób w podeszłym wieku występowanie nieprawidłowej tyreotropinemii jest częstsze, a poziom funkcji poznawczych jest niższy niż u osób nie hospitalizowanych.

Zależność pomiędzy znajomością terminu ostatniej miesiączki a stosowaniem antykoncepcji

EDYTA MĄDRY¹, MAGDALENA GIBAS², RADOSŁAW MĄDRY³, HENRYK WITMANOWSKI⁴, JACEK PIĄTEK⁵

¹ Z Prywatnej Praktyki Lekarskiej

² Z Specjalistycznej Praktyki Lekarskiej

³ Z Prywatnej Praktyki Ginekologiczno-Położniczej

⁴ Z Specjalistycznego Prywatnego Gabinetu Chirurgicznego

⁵ Z Gabinetu Lekarskiego w Kostrzynie Wielkopolskim

Cel pracy. Celem pracy była ocena występowania różnic w poziomie wiedzy kobiet na temat terminów ostatniego i spodziewanego krwawienia miesięcznego a rodzajem stosowanej metody antykoncepcyjnej.

Metodyka i grupa badana. W okresie od 30.06.2003 do 27.02.2004 roku przeprowadzono sondaż ankietowy wśród 359 kobiet. Badaniu poddano kobiety w wieku 21–42 lata (średnia wieku 31 lat). Za pomocą ankiety zadano kobietom 3 grupy pytań dotyczące krwawień miesięcznych, stosowanej metody antykoncepcji oraz archiwizowania danych.

Wyniki. Wśród ankietowanych 359 kobiet: 108 (39,08%) stosowało doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, 29 (8,08%) miało założoną wkładkę wewnątrzmaciczną, 66 (18,38%) stosowało metody naturalne, 68 (18,94%) przerwały, 32 (8,91%) stosunek przerywany, a 56 (15,60%) nie stosowało żadnej metody zapobiegania ciąży. Stwierdziliśmy różnice w wiedzy na temat daty ostatniej miesiączki – 63% (antykoncepcja hormonalna), 95% (metody naturalne), daty przypuszczalnej miesiączki – 67,86% (brak antykoncepcji), 90,91% (metody naturalne) oraz sposobu archiwizacji danych – 67,86% (brak antykoncepcji), 100,00% (metody naturalne). Bez obliczeń liczby posiadanych tabletek jedynie 25% kobiet stosujących leki hormonalne mogło podać termin ostatniej miesiączki.

Wnioski.

1. Istnieje zależność pomiędzy rodzajem stosowanej antykoncepcji a możliwością prawidłowego przewidywania czasu wystąpienia kolejnego krwawienia miesięcznego oraz możli-

wością podania poprawnej daty ostatniego krwawienia.

2. W przypadku stosowania antykoncepcji hormonalnej pacjentki są w stanie z dużą dokładnością podać termin kolejnej miesiączki.
3. Większość pacjentek stosujących antykoncepcję hormonalną jest w stanie podać datę poprzedniego krwawienia jedynie na podstawie posiadanej liczby tabletek – bez możliwości policzenia tabletek termin planowanej miesiączki w tej grupie kobiet może podać jedynie 25%.
4. Istnieje zależność pomiędzy rodzajem stosowanej antykoncepcji a archiwizacją danych o terminach występowania krwawień miesięcznych.
5. U ponad połowy kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne rodzajem kalendarzyka wyznaczającego cykl jest opakowanie leku antykoncepcyjnego, jednak większość z nich nie archiwizuje tych danych.
6. Rodzaj stosowanej wkładki wewnątrzmacicznej wpływa na wiedzę pacjentek na temat terminów krwawień miesięcznych, co należy wiązać z mechanizmem działania wkładki hormonalnie czynnej Mirena.
7. Pacjentki stosujące metody naturalne prowadzą najczęściej najbardziej dokładną archiwizację danych o krwawieniach miesięcznych i są w stanie najdokładniej podać termin ostatniej miesiączki oraz prognozować termin wystąpienia kolejnego krwawienia, co jest związane z koniecznością posiadania tych danych w celu skutecznego zabezpieczenia się przed ciążą.

Zagrożenie zespołem wypalenia zawodowego wśród lekarzy rodzinnych w Polsce

PAWEŁ NOWAK¹, ROMAN TOPOR-MĄDRY², JOANNA KLISZCZ¹, ADAM WINDAK²,
BARTOSZ TRZECIAK¹, HAKAN YAMAN³, JEAN KARL SOLER³

¹ Z Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku

² Z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

³ From European General Practice Research Network

Wstęp. Prezentowane badanie stanowi polską część projektu badawczego dotyczącego oceny wypalenia zawodowego lekarzy rodzinnych przeprowadzonego w 2003 roku w 12 państwach Europy.

Cel pracy. Ocena występowania zespołu wypalenia zawodowego w populacji polskich lekarzy rodzinnych.

Materiał i metoda. Do 300 wybranych losowo polskich lekarzy rodzinnych, wysłano polskojęzyczną wersję kwestionariusza oceniającego stopień wypalenia zawodowego europejskich lekarzy rodzinnych, zawierającego m.in. pytania o miejsce i charakter pracy, obciążenie pracą, samoocenę satysfakcji zawodowej oraz pytania Inwentarza Wypalenia Zawodowego Maslach (Maslach Burnout Inventory).

Wyniki. Po odrzuceniu nieaktualnych adresów korespondencyjnych rozesłano 282 kwestionariusze, na które odpowiedziało 152 (54%) respondentów. 88 (57,9%) respondentów stanowili mężczyźni; średni wiek respondentów wynosił 44,7 ($\pm 8,01$) lat; staż zawodowy 19,3 ($\pm 9,5$) lat, 90 (61,2%) respondentów pracowało w praktykach grupowych; 56 (36,8%) respondentów pracowało w środowisku miejskim. Respondenci

pracowali średnio tygodniowo 45,9 ($\pm 17,5$) godziny, przyjmując w tym czasie 206 (± 70) pacjentów. Samoocena satysfakcji zawodowej respondentów wynosiła 3,8 ($\pm 1,39$) w skali 0–6. Zmianę pracy rozważało 51 (33,8%) respondentów. W badanej grupie średni poziom wyczerpania emocjonalnego wyniósł 24,4 (± 11), depersonalizacji 10,7 ($\pm 6,6$), obniżonego poczucia własnych osiągnięć 37,3 ($\pm 6,5$).

Omówienie/Dyskusja. Średnie lub nasilone cechy zespołu wypalenia zawodowego stwierdzono u 132 (88,2%) respondentów. Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia wskazujące na dużą częstotliwość i nasilenie zespołu wypalenia zawodowego w badanej grupie zawodowej.

Wnioski. Potwierdzenie powszechnego występowania zespołu wypalenia zawodowego w populacji polskich lekarzy rodzinnych wymaga podjęcia zdecydowanych działań mających na celu ograniczenie skali zjawiska. Porównanie stopnia wypalenia zawodowego lekarzy rodzinnych w poszczególnych państwach Europy może przyczynić się do określenia optymalnych warunków realizacji stawianych przed nimi zadań.

Porównawcza ocena wyników oznaczeń wskaźnika INR w praktyce ambulatoryjnej – metoda referencyjna a metoda paskowa

SŁAWOMIR OLCZYK¹, KRZYSZTOF KIDAŁA¹, WITOLD PIKTO-PIETKIEWICZ², TOMASZ PASIERSKI²

¹ Z Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Nieporęcie

² Z Oddziału Kardiologii Szpitala Kolejowego w Warszawie

Wstęp. Powikłania zatorowo-zakrzepowe mogą być przyczyną bezpośrednią lub pośrednią zwiększonej umieralności i zachorowalności w kardiologii. Do leków przeciwzakrzepowych stosowanych w tych stanach należą m.in. leki doustne przeciwzakrzepowe – antagoniści witaminy K. W czasie leczenia tymi lekami należy kon-

trolować wskaźnik INR (*international normalized ratio*). Do kontroli tego wskaźnika wykorzystuje się przeważnie metodę fotometryczną. Od kilku lat dostępny jest również aparat CoaguChec firmy Roche oparty na zasadzie paskowej (ocenia stopień przepuszczalności promieni świetlnych). Ze względu na coraz częstsza konieczność ambula-

toryjnego oznaczania wskaźnika INR oraz prostotę wykonania oznaczenia, aparat paskowy może być wykorzystywany w praktyce lekarza rodzinnego lub przez samego wyedukowanego chorego.

Cel pracy. Ocena zgodności wyników oznaczeń INR uzyskiwanych prostą metodą paskową a metodą referencyjną.

Metoda. Przebadano próbki pobrane od 40 osób. W grupie były 22 kobiety (55%) i 18 mężczyzn (45%). Średnia wieku badanych wynosiła 66 lat. Powodem wdrożenia leczenia acenokumarolem były: utrwalone migotanie przedsionków, napadowe migotanie przedsionków, stan po przebyciu choroby żyłnej zakrzepowo-zatorowej, sztuczne zastawki serca lub jako badania do planowych zabiegów operacyjnych.

Wyniki. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej – ocenę korelacji wyników, analizę za pomocą testu t dla grup zależnych oraz testem Blanda–Altmana (ocena rozrzutu wyników). Stwierdzono wysoką dodatnią korelację między uzyskanymi wynikami w obu metodach ($r = 0,82$;

$p < 0,001$; $N = 37$). Porównanie średnich pomiarów pokazuje jednak, że wyniki metody referencyjnej są systematycznie wyższe niż metody paskowej ($t_{36} = 4,66$; $p < 0,001$).

Za pomocą testu Blanda–Altmana dowiedziono, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy różnicą pomiarów pomiędzy metodą paskową i referencyjną a średnią z obu pomiarów ($r = 0,63$; $p < 0,001$; $N = 37$). Oznacza to, że wraz ze wzrostem wartości średniego pomiaru różnie różnica pomiędzy oboma pomiarami. Wyniki dwóch osób odstają od reszty wyników (różnica pomiędzy pomiarami leży powyżej drugiego odchylenia standardowego od średniej różnicy).

Wnioski. W wyniku przeprowadzonego badania porównawczego uzyskano wyniki, które wskazują na istotne różnice pomiędzy wartościami wskaźnika INR uzyskiwanymi metodą paskową w porównaniu do metody referencyjnej. Metoda paskowa systematycznie zaniża wartość wskaźnika INR w stosunku do metody referencyjnej.

Ocena występowania zespołu ograniczenia ruchomości stawów (LJM) u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2

IWONA PETRULEWICZ-SALAMON

Z Poradni Diabetologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku-Białej

Wstęp. W badaniu podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy zespół ograniczenia ruchomości stawów jest problemem u chorych na cukrzycę? LJM (limited joint mobility), czyli zespół ograniczenia ruchomości stawów u chorych na cukrzycę, jest powikłaniem cukrzycy dotyczącym głównie stawów rąk (ale i innych), wynikającym ze zmian w strukturze kolagenu oraz zmian w nerwach i/lub drobnych naczyniach. Początkowo zmianom nie towarzyszą dolegliwości bólowe, pacjenci zgłaszają skargi zwykle dopiero, gdy zespół ten wpływa na codzienną aktywność.

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania zespołu LJM oraz korelacja cheiroartropatii ze stopniem wyrównania metabolicznego i występowaniem innych powikłań cukrzycy.

Materiał i metoda. Badaniem objęto 146 zgłaszających się losowo do poradni diabetologicznej pacjentów (72 mężczyzn i 45 kobiet), w tym: na cukrzycę typu 1 zbadano u 53 chorych w wieku od 5 do 34 lat, a cukrzycę typu 2 zbadano u 93 osób w wieku od 45 do 76 lat.

U każdego chorego wykonywano tzw. test stołu, czyli ocenę odbicia dłoni na płaskim podłożu, pomiar zgięcia grzbietowego stawu nadgarstka

i zgięcia proksymalnego stawu międzypaliczkowego I (pomiar wykonywano przy użyciu goniometru).

Analizie poddano czas trwania, stopień wyrównania i występowanie powikłań przewlekłych – retinopatii, nefropatii i polineuropatii. Kontrola metaboliczna była oceniana wartością HbA_{1c} oznaczoną metodą immunotorbidymetryczną, oznaczano także lipidogram. Dane dotyczące przebiegu choroby i powikłań pochodziły z historii chorób badanych osób.

Grupę kontrolną stanowiło 40 osób – pacjentów Poradni Rehabilitacyjnej Szpitala Wojewódzkiego, leczonych z powodu zmian pourazowych w obrębie kończyn dolnych i zespołów korzeniowych, oraz personelu szpitala, u których przeprowadzono ocenę metabolizmu węglowodanów w oparciu o wynik HbA_{1c}.

Wyniki. Czas trwania cukrzycy typu 1 wynosił od 1 do 32 lat, w tej grupie stwierdzono 21 przypadków LJM (40%), u 32 osób (60%) ruchomość stawów była prawidłowa. Średnia HbA_{1c} wynosiła odpowiednio 8,69 i 7,49%; retinopatię stwierdzono u 9 osób (42%) vs 7 osób (21%); nefropatię stwierdzano odpowiednio u 7 osób (13%) i u 3

osób (6%); polineuropatię u 6 osób (11%) i u 2 osób (4%); nadciśnienie u 6 (11%) i 4 (7,5%) chorych. BMI w tej grupie było w normie.

U osób z cukrzycą typu 2 czas trwania rozpoznanej choroby wynosił od 0,5 do 22 lat. U 70 osób (74%) rozpoznano LJM, u 25 osób (26%) nie stwierdzono tego zespołu. Średnia HbA_{1c} wynosiła odpowiednio 8,12 i 7,83%. Insulinoterapię stosowano u 44 (63%) osób z cheiroartropatią i u 12 (48%) osób z prawidłową ruchomością stawów. Retinopatię stwierdzano odpowiednio u 37 osób (53%) i u 5 (20%); nefropatię u 21 osób (30%) i u 1 (4%); polineuropatię u 17 osób (24%) i u 2 (4%). Nadciśnienie występowało u 70 i 72% chorych; BMI w tej grupie wynosiło 29,75 vs 27,3 kg/m².

W obu badanych grupach chorych na cukrzy-

cę (typ 1 i 2) osoby z ograniczoną ruchomością stawów (LJM) miały gorzej wyrównaną cukrzycę, stwierdzono u nich większą liczbę przypadków retinopatii, nefropatii i nadciśnienia tętniczego oraz wyższy średni poziom cholesterolu.

Wnioski. Występowanie zespołu LJM u chorych na cukrzycę bez innych powikłań przewlekłych wskazuje, że powikłanie to może wyprzedzać wystąpienie innych powikłań i stanowić wskaźnik zagrożenia ich wystąpieniem.

Można więc przyjąć, że łatwa do wykonania próba przylegania obu dłoni do siebie („objaw modlącego”), przydatna dla oceny ruchomości stawów, może służyć do skryningowej oceny stanu klinicznego pacjenta z cukrzycą.

Doniesienie wstępne przedstawia fragment prowadzonych nadal badań.

Zastosowanie poszerzonego testu przesiewowego w ocenie ciśnienia tętniczego u nastolatków

TOMASZ PIETRASZKIEWICZ, LUDMIŁA BORODULIN-NADZIEJA, EWA SALOMON
Z Katedry i Zakładu Fizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

W typowych badaniach lekarskich oraz w testach przesiewowych ciśnienie tętnicze krwi i tętno oznaczane są u nastolatków w warunkach spoczynkowych. Oznaczanie powyższych parametrów w warunkach stresu (wysiłek fizyczny, obciążenie psychoemocjonalne) pozwala na ocenę funkcjonowania układu krążenia w czasie obciążeń symulujących typową aktywność populacji w wieku rozwojowym. Wprowadzenie takich badań do praktyki lekarza rodzinnego może okazać się szczególnie wartościowe dla diagnostyki i prewencji nadciśnienia tętniczego u młodzieży – zarówno w całej populacji, jak i w grupach zwiększonego ryzyka. Coraz częstsze występowanie nadwagi i otyłości u dzieci oraz stwierdzane w tej grupie wyższe wartości ciśnienia tętniczego i zaburzenia regulacji autonomicznej, sercowo-naczyniowej skłoniły nas do przeprowadzenia poszerzonych badań przesiewowych ukierunkowanych na wykrycie podwyższonego ciśnienia tętniczego u dzieci 14–16-letnich. W badaniach tych, w uzupełnieniu do aktualnie zalecanych w medycynie szkolnej procedur przesiewowych, zalecających kilkakrotny spoczynkowy pomiar ciśnienia tętniczego u dzieci kończących szkołę podstawową, wprowadziliśmy dodatkowy pomiar ciśnienia tętniczego w czasie wykonywania przez dzieci próby psychotechnicznej (jednominutowy elektroniczny tapping-test polegający na

jak najszybszym uderzaniu palcem wskazującym ręki dominującej w przycisk aparatu). Próba ta, jak wynika z naszych wcześniejszych obserwacji osób dorosłych, wyzwała silny stan napięcia psychoemocjonalnego.

Badaniami objęto w sumie 105 dzieci (50 dziewcząt i 55 chłopców) w wieku 14–16 lat, wśród których, na podstawie wyliczonego z pomiarów masy ciała i wzrostu współczynnika Cole'a, wyodrębniono grupę 40 osób z nadwagą i otyłością oraz grupę kontrolną (65 osób). Wyniki naszych badań wykazały, że w warunkach spoczynkowych oceniane parametry hemodynamiczne (ciśnienie tętnicze skurczowe, ciśnienie tętnicze rozkurczowe, średnie ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca) kształtowały się u wszystkich badanych podobnie, z wyjątkiem wartości ciśnienia tętniczego skurczowego u chłopców z nadwagą i otyłością, która w drugim pomiarze była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (129,3±15,9 vs 120,5±11,0; p < 0,05). W pomiarze wykonanym w czasie wykonywania tapping-testu u wszystkich badanych stwierdzono istotny w stosunku do wartości spoczynkowych wzrost ciśnienia tętniczego i tętna. W indywidualnych pomiarach obserwowano wartości ciśnienia tętniczego rzędu 200/150, a tętna 175/min, co świadczy, że wykonywana próba wyzwała silne pobudzenie układu współczulnego. Wobec realnego

zagrożenia naszej młodzieży „chorobą komputerowo-telewizyjną” spostrzeżenie to jest istotne, ponieważ obrazuje ono zmiany czynnościowe wyzwalane w młodym organizmie w czasie gier komputerowych itp. Porównanie wartości średnich mierzonych cech w tym etapie badań wykazało, że chłopcy z nadwagą i otyłością mieli istotnie wyższe wartości ciśnienia skurczowego ($156,2 \pm 25,2$ vs $136,8 \pm 23,4$; $p < 0,01$) i średniego ($110,2 \pm 25,2$ vs $97,3 \pm 19,5$; $p < 0,05$) niż ich rówieśnicy z grupy kontrolnej. Wskazuje to na wzmożoną aktywność współczulną w tej grupie

badanych, a w konsekwencji na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia u tych ludzi w wieku dojrzałym.

Wnioski.

1. Grupę chłopców z nadwagą i otyłością cechowały wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z rówieśnikami z grupy kontrolnej.
2. Różnice te uwidoczniły się zwłaszcza w czasie wykonywania tapping-testu, co uzasadnia celowość wprowadzenia tego typu próby do badań przesiewowych młodzieży szkolnej.

Wskazania do wykonania porady lekarskiej z indywidualnym dostosowaniem metody leczenia aerozolami

ZYGMUNT PODOLEC

Z Zakładu Aerozologii i Sensoryki Medycznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Porada lekarska z indywidualnym dostosowaniem metody leczenia aerozolami (IDMLA) została opracowana w Ośrodku Aerozoloterapii KSS im. Jana Pawła II przez Autora i wpisana przez NFZ do katalogu usług medycznych wykonywanych w poradniach pulmonologicznych, alergologicznych i ośrodkach leczenia mukowiscydozy. Porada lekarska z IDMLA polega na opracowaniu metody leczenia i indywidualnego zestawu urządzeń do inhalacji w celu:

- zapewnienia wysokiej depozycji aerozolu w optymalnej dla działania leku części układu oddechowego – niezależnie od wieku pacjenta, stopnia obturacji, przebudowy i deformacji dróg oddechowych,
- ograniczenia ogólnego działania leku, w szczególności wpływu na układ krążenia, endokrynologiczny i metaboliczny oraz CSN,
- ograniczenia emisji leku do otoczenia i obniżenia kosztów leczenia.

Wskazaniem do wykonania porady lekarskiej z IDMLA jest:

1. dostosowanie metody podania aerozolu do wieku pacjenta – dotyczy osób leczonych aerozolami w grupach wiekowych do 1, -3 i -6 roku życia,
2. postać płucna i mieszana mukowiscydozy – dotyczy wszystkich chorych leczonych aerozolami, niezależnie od wieku pacjenta,
3. dostosowanie metody leczenia aerozolami przewlekłych chorób układu oddechowego z:
 - nieodwracalną obturacją, rozstrzeniami oskrzeli i innymi deformacjami dróg oddechowych, ograniczoną ruchomością prze-

pony i klatki piersiowej oraz z niewydolnością oddechową,

4. dostosowanie metody leczenia aerozolami osób leczonych z powodu astmy oskrzelowej lub POChP, u których występują objawy lub równolegle stosowane są leki z powodu:
 - niewydolności krążenia, chorób serca i naczyń,
 - chorób układu endokrynologicznego i metabolicznego,
 - innych chorób, których objawy lub leczenie może mieć wpływ na skuteczność i/lub bezpieczeństwo leczenia aerozolami,
5. wystąpienie objawów niepożądanych w czasie leczenia aerozolami,
6. stwierdzenie objawów niedoleczenia w czasie leczenia aerozolami,
7. stosowanie aerozoli, które wymagają podania ściśle określonej dawki leku i/lub uzyskania depozycji w określonej części układu oddechowego, np. antybiotyki, leki przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze, cytostatyki, leki do terapii genowej, prostacykliny, alfa 1-antytrypsyna, pentamidyna, pentoksyfilina, insulina i inne,
8. stosowanie aerozoli u osób zaintubowanych, sztucznie wentylowanych, oddychających przez rurkę tracheostomijną,
9. zastosowanie leku w postaci aerozolu w celu leczenia nadciśnienia płucnego,
10. zastosowanie leku w postaci aerozolu w celu uzyskania działania poza układem oddechowym.

Wykonanie IDMLA wymaga indywidualnej oceny i kontroli w celu oceny zestawu do inhala-

cji w zakresie wydatku i jakości aerozolu oraz ustalenia dawek leków, oceny depozycji i skuteczności leczenia. Wykonanie usługi wymaga także wykonania porad specjalistycznych z badaniem spirometrycznym, próbą rozkurczową, ba-

daniami obrazowymi, scyntygraficznymi i laboratoryjnymi oraz wykonania porady z edukacją pacjenta i/lub opiekuna. Niezbędne są także systematyczne badania kontrolne i przeglądy techniczne urządzeń do inhalacji.

Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej u dzieci – trudności etiologiczne i lecznicze

BOŻENA POLAŃSKA, MARIA NIEMCZUK

Z Katedry Propedeutyki Pediatrii i Kliniki Immunologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wstęp. Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej (ang. *recurrent aphthous stomatitis* – RAS), charakteryzujące się powstawaniem pojedynczych lub mnogich bolesnych nadżerek, to problem ciągle aktualny i nie rozwiązany ze względu na niejasną etiologię oraz trudności lecznicze. Elastaza neutrofilowa to silny enzym proteolityczny odgrywający bardzo ważną rolę w niszczeniu drobnoustrojów, usuwaniu uszkodzonych tkanek podczas gojenia ran oraz w umożliwianiu komórkom w przechodzeniu z krążenia do ogniska zapalenia. Jednak uwalniana w nadmiarze może degradować elementy tkanki łącznej, jak też inhibitory proteinaz, przyczyniając się w wybitny sposób do przedłużenia procesu zapalnego. Równocześnie oznaczanie stężenia elastazy w kompleksie z inhibitorem α_1 -proteinaz w płynach ustrojowych może być przydatnym wskaźnikiem stanu aktywacji neutrofilii i nasilenia stanu zapalnego.

Cel pracy. 1. Ocena aktywności proteolitycznej neutrofilii u chorych na RAS we krwi obwodowej w oparciu o materiał własny. 2. Przedstawienie czynników etiologicznych oraz możliwości leczniczych z tym związanych u chorych na RAS.

Materiał i metoda. Badania wykonano u 12 dzieci w wieku od 1,5 do 16 lat, w tym u 7 dziewczynek i 5 chłopców, w ostrej fazie choroby o średnim nasileniu zmian w jamie ustnej. Grupę kontrolą stanowiły dzieci zdrowe ($n = 37$, 20 dziewczynek, 17 chłopców). W osoczu, metodą ELISA (Merck, Niemcy) oceniono stężenie ($\mu\text{g/l}$) kompleksu elastazy neutrofilowej z inhibitorem α_1 -proteinaz (E- α_1 IP).

Przedstawiono również analizę czynników istotnych w etiopatogenezie RAS i możliwości terapeutyczne z tym związane na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

Wyniki. U wszystkich (100%) chorych wykazano znamienne podwyższone stężenie E- α_1 IP w porównaniu z wartościami w grupie zdrowych – u 10 chorych powyżej 150 $\mu\text{g/l}$, w tym u 5 powyżej 200 $\mu\text{g/l}$ (badani: śr. 377,95 \pm 306,52, mediana: 226,185, min.: 97,92, max.: 997,05; zdrowi: śr. 63,51 \pm 26,33).

Dyskusja. Częstość występowania RAS ocenia się od 17 do 50% ogólnej populacji, a pierwsze zmiany zwykle pojawiają się w dzieciństwie (u 80% przed 30 r.ż.). Przyczyny nawrotów są wysoce niejasne, brane są pod uwagę różne czynniki, również zaburzenia immunologiczne. Elastaza odgrywa ważną rolę w ostrym i przewlekłym procesie zapalnym. Ten silny enzym proteolityczny może atakować wszystkie tkanki, zwłaszcza elementy tkanki łącznej. Takie niekorzystne działanie wykazano w wielu jednostkach chorobowych, zwłaszcza o przebiegu przewlekłym. Stwierdzone znacznie podwyższone stężenia E- α_1 IP w okresie nasilenia zmian u badanych dzieci cierpiących na RAS sugerują, że elastaza wydzielana w nadmiarze w wybitny sposób może przyczyniać się do destrukcji błony śluzowej jamy ustnej i utrudniać powrót do zdrowia. Może też wskazywać na możliwość zastosowania w leczeniu inhibitorów elastazy.

Wnioski. Wyniki naszych badań wykazały wzmoczoną aktywność proteolityczną neutrofilii i mogą wskazywać na istotną rolę elastazy w patogenezie RAS. Równocześnie oznaczanie kompleksu E- α_1 IP może być brane pod uwagę jako ogólny, niespecyficzny wskaźnik zapalenia i prawdopodobnie uniwersalny parametr reakcji ostrej fazy. Nowatorskie, przeciwzapalne leczenie obejmuje stosowanie inhibitorów elastazy.

24-godzinny dyżur hemodynamiczny

KRZYSZTOF RECZUCH

Z Kliniki Kardiologii Wojkowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Jeśli ktoś nie śledził doniesień na temat postępów w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW) w ciągu ostatnich 1–2 lat, nie uwierzy, jak bardzo zmieniły się standardy postępowania. Niezmiernie istotne jest jednak to, że postępowanie zgodne z nowymi standardami pozwala na uratowanie w ponad 95% (!) przypadków nawet tych pacjentów, którzy wcześniej skazani byli na najpoważniejsze powikłania.

Nie ma wątpliwości, że pacjent z OZW, a zwłaszcza z OZW wysokiego ryzyka, ma większe szanse przeżycia, jeśli incydent wystąpi w mieście z 24-godzinnym dyżurem hemodynamicznym. Jednak nowe standardy określają także, którzy pacjenci z ośrodków odległych nawet o > 120 min transportu skorzystają z jak najszybszego transferu do pełniacej dyżur pracowni hemodynamiki.

Aby system ten działał sprawnie, niezbędne jest spełnienie 3 warunków. Pierwszy, już zrealizowany, to powstanie sieci ponad 40 pracowni hemodynamicznych w całym kraju, które przez 24 godz./dobę są do dyspozycji pacjentów z OZW. Drugi warunek jest niestety dużo trudniejszy do realizacji: właściwe i jak najszybsze rozpoznanie OZW, przeprowadzenie właściwej stratyfikacji ryzyka i jak najszybsze przekazanie zagrożonych zgonem pacjentów bezpośrednio tam, gdzie otrzymają najbardziej kwalifikowaną

pomoc – do pełniących dyżur pracowni hemodynamicznych. Trzeci warunek dotyczy opracowania systemu refundacji niektórych leków i wykracza poza ramy tej prezentacji.

W prezentacji omówione zostaną niektóre aspekty transportu, a zwłaszcza kwestia bezpieczeństwa transferu pacjenta z OZW z uniesieniem, jak i bez uniesienia odcinka ST ze szpitala bez pracowni hemodynamiki do szpitala z dyżurem hemodynamicznym. Jest to zagadnienie o kluczowym znaczeniu. Omówione zostaną przyczyny nieprzekazywania pacjentów do pracowni hemodynamicznych oraz wynikające z tego skutki. Skrócenie czasu transportu można uzyskać m.in. przez pominięcie szpitala powiatowego jako stacji pośredniej, a nie docelowej. Szacuje się, że można dzięki temu skrócić czas niedokrwienia u pacjenta z OZW z uniesieniem odcinka ST średnio o 120 minut.

Omówione zostaną podstawowe cele leczenia i nowe pojęcia, niezbędne do zrozumienia przesłania nowych standardów: ułatwiona (torwana) angioplastyka, otwarta tętnica, otwarty mięsień, perfuzja mikrokrążenia, skala przepływu TIMI i jej znaczenie w rokowaniu bliskim i odległym, a także zupełnie nowe narzędzia i techniki stosowane w wyspecjalizowanych ośrodkach w leczeniu OZW wysokiego ryzyka.

Nowotwory płuc w materiale ZOZ i gruźlicy płuc w Białymstoku w latach 1999–2003

ANNA ROMATOWSKA-DZIÓB¹, BOGUMIŁ KISS²

¹ Z Zakładu Opieki Zdrowotnej Gruźlicy i Chorób Płuc w Białymstoku

² Z Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Na Swobodnej” w Białymstoku

Wstęp. Rozpoznanie raka płuc nie musi na szczęście równać się ze śmiercią chorego. Losy pacjenta z chorobą nowotworową zależą od właściwego ukierunkowania w czasie jego pierwszego zgłoszenia się, zwykle do lekarza pierwszego kontaktu. Niedocenianie lub lekceważenie zgłaszanych objawów oznacza najczęściej tak długą zwłokę w podjęciu właściwych badań, że w chwili ustalenia rozpoznania jest za późno na skuteczne leczenie.

Cel pracy. Wykazanie, jak istotna jest wiedza i czujność lekarzy pierwszego kontaktu w diagnostyce chorób nowotworowych płuc i związana z tym sposób leczenia.

Materiały i metody. W ciągu ostatnich pięciu lat (1999–2003) zdiagnozowano w białostockim ZOZ Gruźlicy i Chorób Płuc 912 przypadków nowotworów płuc (166 kobiet i 746 mężczyzn).

Wyniki i dyskusja. Rozpoznano 121 przypadków drobnokomórkowego raka płuc (DRP) i 340

przypadków niedrobnokomórkowego raka płuc (NDKRP). Tylko 18% rocznie diagnozowanych pacjentów skierowano do oceny chirurgicznej (ze względu na rozległość procesu chorobowego). Po weryfikacji torakochirurgicznej operowano rocznie średnio zaledwie 10% tych chorych (lecze-

niem z wyboru w niedrobnokomórkowym raku płuc jest leczenie operacyjne).

Wnioski. Pulmonolodzy i torakochirurdzy nie stwarzają opóźnień w diagnostyce raka płuc, które niestety powstają w gabinetach lekarzy pierwszego kontaktu (średnio około 3 miesięcy).

Analiza przyczyn późnej zgłaszalności się chorych do leczenia operacyjnego z objawami dysfagii

JOANNA ROSIŃCZUK-TONDERYS¹, KRZYSZTOF GRABOWSKI², MARTA STRUTYŃSKA-KARPIŃSKA²

¹ Z Zakładu Chorób Układu Nerwowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wstęp. Dysfagia jest objawem występującym w schorzeniach łagodnych oraz w chorobach nowotworowych przełyku i wpustu. Jedną z przyczyn zbyt późnego rozpoznania choroby jest lekceważenie objawów przez chorego, brak świadomości o rozwijającym się schorzeniu, a często również złe ukierunkowanie badań diagnostycznych przez lekarza pierwszego kontaktu. Opóźnienie diagnozy w przypadku nowotworowej choroby przełyku i wpustu jest przyczyną złych efektów leczenia i dużej śmiertelności.

Cel pracy. Celem pracy jest ustalenie losów pacjentów z objawami dysfagii przed zgłoszeniem się do lekarza z uwzględnieniem płci, wieku, wykształcenia, statusu społecznego, charakteru dolegliwości, jakości życia i stanu emocjonalnego związanego z zagrożeniem zdrowia i życia. Kolejnym zadaniem jest określenie, kiedy i przez jakiego lekarza zostało ustalone właściwe rozpoznanie przyczyn dysfagii i w jakim stopniu zastosowania choroby podjęto leczenie.

Materiał i metody. Przebadano 105 chorych z objawami dysfagii – 30 kobiet i 75 mężczyzn, którzy zgłosili się do leczenia w Katedrze i Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej AM we Wrocławiu w okresie od marca 2003 do marca 2004 roku.

Do badań wykorzystano ankietę specjalnie do tego celu skonstruowaną oraz dane z historii chorób dotyczące rozpoznania choroby, wyników badań diagnostycznych, metod leczenia. Do oceny stanu emocjonalnego (występowanie lęku, stresu, napięcia, aktywności i pobudzenia autonomicznego układu nerwowego) związanego z lękiem przed chorobą, niepełnosprawnością wykorzystany został Kwestionariusz Samooceny według CD Spielberga oraz Kwestionariusz Skali Lęku według Jana Tylki.

Wyniki. U mężczyzn w 50 przypadkach przyczyną dysfagii były procesy rozrostowe: rak przełyku u 36, rak wpustu u 14. U 25 rozpoznano schorzenia łagodne: kurcz wpustu u 3, porefleksowe zwężenie przełyku u 7, przepuklinę rozworu przełykowego u 9 i blizny pooparzeniowe w 6 przypadkach. U 6 kobiet rozpoznano raka przełyku, a w 3 przypadkach raka wpustu. U 21 kobiet przyczyną dysfagii były łagodne schorzenia przełyku: kurcz wpustu u 8, przepuklina rozworu przełykowego u 4, uchyłek Zenkera u 2, zwężenie porefleksowe u 6, blizny pooparzeniowe u 1. Średnia wieku chorych z procesami nowotworowymi to 63,4 lat, z procesami łagodnymi 51,2 lat. Czas zgłoszenia się do lekarza od wystąpienia trudności w połykaniu wynosił od 1 tygodnia do 12 miesięcy. Najwięcej osób – 77 zgłosiło się do lekarza pierwszego kontaktu, do laryngologa 4 osoby, do gastrologa 8 osób, do chirurga 8 osób, przez pogotowie ratunkowe zostało zabrane 8 osób. Czas zgłoszenia się do leczenia operacyjnego wynosił od 2 miesięcy (25 osób) do 2 lat (10 osób). Oprócz dysfagii objawami towarzyszącymi były:

- utrata masy ciała u 87 osób,
- bóle ze strony przełyku w trakcie przyjmowania pokarmów u 87,
- odbijanie treści pokarmową i powietrzem u 58,
- brak apetytu u 55,
- uczucie rozpierania i ucisku za mostkiem u 32,
- osłabienie u 76.

U badanych chorych w 63 przypadkach zastosowano leczenie paliatywne (gastrostomia odżywcza, endoskopowe poszerzenie przełyku, założenie stentu, APC), u 37 chorych leczenie operacyjne i w 5 przypadkach leczenie zachowawcze.

Z analizy skali lęku Tylki wynika, że u kobiet niski poziom lęku występuje u 18 kobiet (60%),

średni poziom lęku u 9 kobiet, wysoki poziom lęku u 3 kobiet. Niski poziom lęku występuje u 25 (33,3%) mężczyzn, średni poziom lęku u 41 mężczyzn (54,7%), wysoki poziom u 9 mężczyzn (12%).

Wnioski.

1. Zauważono, że główną przyczyną opóźnionego zgłaszania się chorych do lekarza jest brak poważnego potraktowania objawów oraz brak świadomości o rozwijającym się schorzeniu.
2. Analizując skalę lęku Tylki można powiedzieć, że poziom lęku związanego z chorobą i sytuacją trudną u kobiet jest niski – 18 pkt., a u mężczyzn średni – 41 pkt. (różnica statystycznie istotna $p = 0,04$).
3. Lekarzem, do którego zgłaszają się chorzy z objawami dysfagii jest lekarz pierwszego kontaktu (77 chorych).
4. Z powodu zbyt późnego zgłaszania się chorych do leczenia operacyjnego można było tylko zastosować leczenie paliatywne (63 chorych).

Ostra choroba retrowirusowa – rozpoznawanie pierwotnego zakażenia HIV w fazie symptomatycznej – analiza znajomości zagadnienia wśród osób specjalizujących się z zakresu medycyny rodzinnej

PATRYK SMOLIŃSKI¹, SYLWIA SERAFIŃSKA¹, JOANNA ŻÓRAWSKA²

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wstęp. Symptomatologia ostrej choroby retrowirusowej (OCR), manifestującej się w 50–90% przypadków pierwotnego zakażenia HIV, ze względu na niską swoistość może być przyczyną rzadkiego rozpoznawania zakażenia w tym okresie. Wynika to również z faktu, iż część pacjentów nie zgłasza się do lekarza z powodu ich wystąpienia, tłumacząc je łagodną infekcją. Właściwe rozpoznanie zakażenia na tym etapie jest istotne, zwłaszcza z epidemiologicznego punktu widzenia. W okresie tym bowiem, ze względu na dużą wiramię, ma miejsce wysoka zakaźność pacjentów. Stanowią oni poważne źródło ekspozycji dla bliskich. Dodatkowo – według aktualnej wiedzy – zastosowanie terapii przyczynowej w tym okresie jest najbardziej optymalne pod względem korzyści terapeutycznych w porównaniu do jej wdrożenia w pozostałych etapach zakażenia.

Aktualnie w Polsce jest około 8000 osób szkolących się lub posiadających ukończoną specjalizację w dziedzinie medycyny rodzinnej. Do końca 2003 roku zarejestrowano w Polsce ponad 8400 osób zakażonych HIV. Stanowi to istotne wyzwanie diagnostyczne dla lekarzy pierwszego kontaktu, którzy niejednokrotnie jako pierwsi mają możliwość diagnozowania zakażonych w okresie ostrej choroby retrowirusowej.

Cel pracy. Analiza wiedzy w zakresie pełnej diagnostyki (symptomatologia, różnicowanie, badania laboratoryjne) osób zakażonych wirusem HIV oraz implikacji epidemiologicznych wczesnego rozpoznawania zakażenia HIV.

Metodyka badań. Kwestionariusz złożony z 25 pytań półotwartych i zamkniętych został przekazany osobom specjalizującym się z medycyny rodzinnej podczas odbywanych szkoleń w Zakładzie Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu. Czas przeznaczony na rozwiązanie testu – około 15 minut.

Pytania dotyczyły ogólnych aspektów zakażenia HIV, w szczególności zaś diagnostyki pierwotnego zakażenia HIV. Zasadniczy nacisk położono na symptomatyczną fazę pierwotnego zakażenia HIV.

Charakterystyka grupy badanej: 23 M i 55 K pracujący w większości w dużych miastach (> 100 000 mieszkańców). Populację badaną oceniano w zależności od przynależności do podgrup: wiek ≤ 35 vs > 35 lat, staż pracy ≤ 10 vs > 10 lat, przybliżona liczba pacjentów objętych opieką ≤ 2000 vs > 2000, liczba mieszkańców z miejsca praktyki ≤ 100 000 vs > 100 000, rodzaj praktyki – tylko POZ vs dodatkowe zatrudnienie (np. etat w szpitalu).

Wyniki. Większość osób badanych nigdy nie diagnozowała osób zakażonych HIV (śr. 70%) – dotyczyło to głównie lekarzy mających pod swoją opieką mniejszą liczbę pacjentów (80% vs 60%). Ta podgrupa badanych oceniła ryzyko napotkania wśród leczonych przez siebie pacjentów osoby zakażonej HIV jako niskie (12/43 – 51% vs 13/35 – 37%). Podobne ryzyko określili lekarze pracujący w mniejszych miastach (20/42 – 47% vs 15/37 – 41%). Zespół objawów właści-

wych ostrej chorobie reowirusowej został poprawnie zaznaczony przez 35 (44%) badanych bez istotnych różnic co do poszczególnych podgrup. W diagnostyce różnicowej OCR w pierwszej kolejności osoby badane uwzględniały grypę (69–87%), mononukleozę zakaźną (65–82%), bakteryjne zapalenie wsierdza (31–39%), posocznicę (30–38%), ostre zapalenie wątroby (28–35%), Zespół Guillain-Barrégo (17–24%). Większość badanych (46–58%) nie znała obowiązujących zasad rozpoznawania zakażenia HIV w okresie ostrej choroby reowirusowej. Tylko 20 (25%) osób było świadomych faktu, iż badanie anty-HIV w tym okresie zwykle wypada ujemnie.

Wnioski i dyskusja. Program z zakresu szkolenia lekarzy rodzinnych obejmuje wiele aspektów dotyczących profilaktyki, wczesnej diagnostyki, rozpoznawania i leczenia chorób. Z racji swoich obowiązków w strukturze opieki medycznej zwykle są oni pierwszymi adresatami dolegliwości chorobowych pacjentów – w tym zakażonych HIV.

Aktualnie w Polsce utrzymuje się łagodnie spadkowy trend rozpoznawania nowych zakażeń HIV. Często nowe zakażenia są rozpoznawane już w zaawansowanej fazie choroby. Fakt ten jest zgodny obserwacjami światowymi, w których rzadko diagnozuje się infekcję HIV w okresie ostrej choroby reowirusowej. W niniejszym badaniu chcieliśmy określić stopień wiedzy wśród lekarzy zajmujących się podstawową opieką medyczną z zakresu zakażenia HIV w warunkach polskich. Uzyskane wyniki przeczą tezie, że wiedza lekarzy rodzinnych mogła rzutować na niski stopień rozpoznawania zakażeń HIV we wczesnych stadiach. Wykazano bowiem dobrą znajomość zagadnień praktycznych związanych z ich rozpoznawaniem, przy nieco gorszej znajomości przesłanek teoretycznych, nieistotnych epidemiologicznie. Wielu lekarzy podkreślało niedoskonałość systemu kształcenia na poziomie specjalizacyjnym, co nie uzasadnia jednak braku gotowości do zetknięcia się z pacjentem potencjalnie zakażonym HIV i konieczności udzielenia mu porady/pomocy lekarskiej.

Ocena częstości występowania zakażeń *Chlamydia trachomatis* i infekcji bakteryjnych dróg moczowych oraz skuteczności ich leczenia wśród pacjentów lekarzy rodzinnych

ANDRZEJ STECIWKO¹, IRENA CHOROSZY-KRÓL², EWA DRABIK-DANIS¹, DOROTA TERYKS-WOŁYNIENIC³, MAGDALENA FREJ-MĄDRZAK², KATARZYNA LUBOS¹, AGNIESZKA MURAWA¹

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Zakładu Nauk Podstawowych Akademii Medycznej we Wrocławiu

³ Z Katedry i Zakładu Mikrobiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Celem pracy była ocena częstości występowania zakażeń układu moczowego wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* oraz przez inne czynniki bakteryjne wśród pacjentów lekarzy rodzinnych.

Badaniem objęto 300 pacjentów będących pod opieką lekarzy rodzinnych we Wrocławiu i jego okolicach. Wśród pacjentów przeprowadzono ankietę dotyczącą ich statusu ekonomicznego, higieny itd. oraz zawierającą pytania dotyczące występowania objawów ze strony układu moczowego, płciowego, kostno-stawowego i narządu wzroku, a także dolegliwości ze strony innych narządów. Następnie wykonano u tych pacjentów badanie ogólne moczu przy użyciu testu pakowego Micral-Test II na aparacie Clinitek 50.

Kolejnym etapem było przeprowadzenie badań w kierunku obecności antygeny *Chlamydia trachomatis* w cewce moczowej (u kobiet też w szyjce macicy) za pomocą metody immunofluorescencji bezpośredniej (test MicroTrak Chlamy-

dia trachomatis Direct Specimen Test) oraz wykonanie posiewu moczu.

W pracy określono częstość występowania zakażeń dróg moczowych wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* oraz inne czynniki bakteryjne, a także ich zależność od towarzyszącej leukocyturii w badaniu ogólnym moczu od zgłaszanych objawów dysurycznych oraz objawów ze strony układu rodnego i stawów, a także narządu wzroku. Określono także, w jakiej grupie wiekowej zakażenia występują częściej. Wykazano, że najczęściej są one stwierdzane u osób w przedziale wiekowym 21–55 r.ż.; częściej u mężczyzn niż u kobiet; częściej u osób aktywnych płciowo oraz nie dbających o higienę osobistą.

Kolejnym etapem badań było określenie skuteczności leczenia zakażeń *Chlamydia trachomatis* oraz innych zakażeń bakteryjnych. W pracy porównano efekty uzyskane po leczeniu poszczególnymi grupami chemioterapeutyków.

Ocena wyników operacyjnego leczenia przewlekłego zapalenia trzustki

PIOTR SZELACHOWSKI, WITOLD KNAST, MARTA STRUTYŃSKA-KARPIŃSKA,
KRYSTYNA MARKOCKA-MĄCZKA, PIOTR PELCZAR, DOROTA DIAKOWSKA

Z Katedry i Kliniki Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wstęp. Przewlekłe zapalenie trzustki (pzt) jest chorobą obserwowaną i rozpoznawaną coraz częściej. Jest jednak równie dość często bagatelizowaną przez samego chorego. Może to wynikać z faktu, iż zdecydowana większość chorych rekrutuje się z osób nadużywających alkoholu. Jednakże sam proces chorobowy jest bardzo poważny, a skutki tej choroby znaczące. Na pierwszy plan objawów przewlekłego zapalenia trzustki wysuwa się narastający, dokuczliwy ból o różnym charakterze i umiejscowieniu. Do tego dołączają się zwykle: duża utrata masy ciała, brak łaknienia i uporczywe biegunki. Jest to wynikiem powstałej, w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki, niewydolności zewnątrzwydzielniczej tego narządu. Dopiero te objawy zmuszają chorego do zgłoszenia się po pomoc lekarską. Metoda leczenia winna być rozpatrywana indywidualnie dla każdego chorego. W przypadkach, w których wyżej wymienione objawy nie są jeszcze zbyt nasilone, można rozważyć leczenie zachowawcze: stosowanie odpowiedniej diety, leków substytucyjnych, leków przeciwbólowych i bezwzględny zakaz spożywania alkoholu. Cukrzyca, która może wystąpić w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki, wymaga podawania insuliny. Dobór dawki i rodzaj podawanej insuliny jest sprawą indywidualną dla każdego pacjenta. Jeśli jednak leczenie zachowawcze nie przynosi zamierzonych efektów i następuje nasilenie ww. dolegliwości, należy zastosować leczenie operacyjne. Wybór odpowiedniego rodzaju zabiegu jest ściśle uzależniony od dokonanych zmian morfologicznych w trzustce, jakie zaszły w przebiegu choroby. O powodzeniu tego leczenia decyduje prawidłowo przeprowadzona diagnostyka, dokładne rozpoznanie, właściwe ustalenie wskazań operacyjnych i dobór odpowiedniej metody operacyjnej. Istotne znaczenie ma również ogólny stan chorego i rokowa-

nie, co do pomyślności samego zabiegu i przebiegu pooperacyjnego.

Materiał i metody. W latach 1979–2001 w klinice leczono 129 chorych z pzt: 71 chorych – zachowawczo, a 58 – operacyjnie. U chorych operowanych wykonano 35 zabiegów drenujących i 23 zabiegi resekcyjne. Kontrolę wykonano u 26 chorych po operacjach – u 10 po zabiegach resekcyjnych i 16 po zabiegach drenujących. Oceniano następujące parametry przed i po zabiegu operacyjnym: odżywienie, ilość niestrawionych lipidów i stężenie elastazy w stolcu, liczbę stolców na dobę, ból, apetyt oraz zdolność do pracy.

Wyniki. U większości chorych, przed operacją, stwierdzono spadek masy ciała i bardzo wysokie wartości niestrawionych lipidów oraz niskie stężenie elastazy w stolcu. Chorzy ci uskarżali się na uporczywe biegunki, silne dolegliwości bólowe i brak apetytu. Zły stan zdrowia zmuszał chorych do rezygnacji z wykonywania pracy zawodowej i przejścia na rentę.

Po zastosowanym leczeniu operacyjnym, stwierdzono znaczną poprawę stanu zdrowia chorych. Nastąpił wzrost masy ciała, powrót apetytu, ilość niestrawionych lipidów w stolcu uległa normalizacji, ustąpiły biegunki. Obserwowano wzrost stężenia elastazy w stolcu. Dolegliwości bólowe uległy znacznemu zmniejszeniu, a w niektórych przypadkach zupełnie ustąpiły. U kilku chorych, z utrzymującym się nieco podwyższonym poziomem niestrawionych tłuszczów w stolcu, zastosowano dodatkowo leczenie substytucyjne, z dobrym wynikiem.

Wnioski. Analiza wyżej wymienionych parametrów pozwala stwierdzić, iż zastosowane leczenie operacyjne, zarówno drenujące, jak i resekcyjne, miało znaczny wpływ na poprawę ogólnego stanu zdrowia oraz jakości życia (quality of life) w badanej grupie chorych.

Aktywność ruchowa w profilaktyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych

WIESŁAW TOMASZEWSKI

Prezes Fundacji Edukacji Medycznej i Promocji Zdrowia

Podstawowym zadaniem medycyny sportowej jako specjalności medycznej jest nie tylko profilaktyka i leczenie sportowców wyczynowych, opieka nad kwalifikowanym sportem dzieci i młodzieży, ale także sprawowanie nadzoru i upowszechnianie sportu rekreacyjnego (masowego) w społeczeństwie.

Z uwagi na zmiany zachodzące w polskiej medycynie na przestrzeni ostatnich kilku lat to zadanie i odpowiedzialność za jego realizację spada w coraz większym stopniu także na przedstawicieli innych specjalności medycznych.

Odpowiednio dawkowana aktywność ruchowa, w każdym wieku i na każdym etapie rozwoju człowieka, to najtańszy i najprostszy środek zwiększający wszechstronne możliwości adaptacyjne i odpornościowe ustroju. W dalszym ciągu jednak świadomość roli, jaką może odegrać aktywność fizyczna w utrzymaniu zdrowia, prewencji rozlicznych chorób i skutecznym ich leczeniu, nie jest powszechna i doceniana ani przez lekarzy (specjalistów różnych dziedzin, lekarzy pierwszego kontaktu i pozostałych pracowników służby zdrowia, urzędników państwowych decydujących o przydziale środków na rozwój i popularyzację tego elementu promocji zdrowia, ani przez społeczeństwo – czyli nas wszystkich – potencjalnych pacjentów.

Z pełną świadomością i naciskiem można w tym miejscu stwierdzić, że zapadalność na choroby cywilizacyjne, ich przebieg i statystyka śmiertelności pozostają od lat w ścisłej korelacji z uderzająco niskim poziomem aktywności fizycznej polskiego społeczeństwa!

Szeroka popularyzacja, ukazanie roli i znaczenia aktywności ruchowej w profilaktyce, a także w kompleksowym leczeniu i rehabilitacji najpowszechniejszych chorób cywilizacyjnych, w tym schorzeń układu sercowo-naczyniowego, układu mięśniowo-szkieletowego, ośrodkowego układu nerwowego i innych groźnych chorób społecznych, to obecnie ważne zadanie dla

przedstawicieli praktycznie wszystkich gałęzi medycyny w naszym kraju.

Ta trudna sytuacja przekonuje o pilnej potrzebie szkolenia i upowszechniania wiedzy nt. roli aktywności ruchowej w profilaktyce i leczeniu konkretnych schorzeń wśród poszczególnych specjalistów, ale głównie wśród lekarzy tzw. pierwszego kontaktu (głównie specjalistów medycyny rodzinnej, medycyny pracy, medycyny szkolnej i sportowej).

Fundacja Edukacji Medycznej i Promocji Zdrowia, przy współpracy z wieloma Towarzystwami Naukowymi (głównie z Polskim Towarzystwem Medycyny Sportowej), a także z wieloma instytucjami i organizacjami rządowymi i pozarządowymi, od wielu lat realizuje wielokierunkowe działania zmierzające do poprawy istniejącej sytuacji.

Wymiernym efektem tych poczynań są głównie konferencje i seminaria naukowe i szkoleniowe (m.in. XXV Międzynarodowy Kongres PTMS, który skupił ponad 1000 uczestników), a także rozległa działalność wydawnicza.

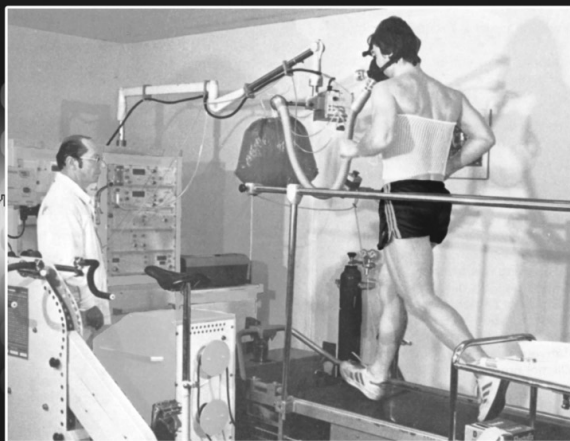
W czerwcu br. ukazała się książka pt. „Medycyna sportowa”, która jest pierwszą od 14 lat publikacją książkową o tej tematyce na polskim rynku.

Autorami poszczególnych rozdziałów książki są uznani specjaliści, lekarze i naukowcy z różnych ośrodków klinicznych i naukowych, a całość przygotowano pod redakcją prof. dr hab. med. Marka Mędrasia, specjalisty endokrynologa, a jednocześnie Kierownika Zakładu Medycyny Sportowej AWF we Wrocławiu. Gwarantuje to wysoką rangę i poziom publikacji, która jest – wobec braku podobnych publikacji na rynku – aktualnie jedynym źródłem wiedzy w tym zakresie.

Książka będzie również praktycznie jedynym podręcznikiem akademickim, wykorzystywanym w programie dydaktycznym Akademii Medycznych, Akademii Wychowania Fizycznego i pozostałych instytucji i organizacji kształcących lekarzy, ale także trenerów, nauczycieli wychowania fizycznego i in.

MEDYCYNA SPORTOWA

Pod redakcją prof. dr hab. n. med. Marka Mędrasia



Agencja Wydawnicza
MEDSPORTPRESS

Ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych – serwis dla internautów

BARTOSZ G. TRZECIAK, MICHAŁ JAŚKIEWICZ, ŁUKASZ LEWICKI, ZYGFRYD RESZKA, JANUSZ SIEBERT
Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku

Prezentujemy pierwszy w Polsce internetowy interaktywny program do obliczania ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych w okresie 10-letnim. Program jest dostępny pod adresem internetowym: www.ryzyko.amg.gda.pl.

Założono, że istnieje potrzeba społeczna samodzielnego przewidywania wystąpienia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

W ostatnich latach dokonał się ogromny rozwój informatyki i dostępu do Internetu, który pozwala na samokształcenie się społeczeństwa. Postanowiliśmy wykorzystać ten fakt udostępniając program **ryzyko**.

Celem pracy było zastosowanie punktacji SCORE do określenia ryzyka zagrożenia śmiercią z powodu incydentów sercowo-naczyniowych.

Konstrukcja programu była wzorowana częściowo na europejskim programie SCORECARD. W programie określono wpływ płci, wieku, całkowitego stężenia cholesterolu, skurczowego ciśnienia tętniczego i palenia papierosów na ryzyko zgonu. Na podstawie wypracowanego algorytmu wyliczono ryzyko w okresie najbliższych dziesięciu lat. Dane gromadzono w postaci bazy MySQL na serwerze Akademii Medycznej w Gdańsku. Liczba wejść na stronę **ryzyko** nie była ograniczona. Umożliwiało to kilkakrotne wprowadzenia danych. Internauta w celu dydaktycznym mógł

zmieniać własne parametry, obserwując w ten sposób możliwość redukcji ryzyka. Wyniki prezentowano w postaci graficznej i cyfrowej.

Uzyskaną charakterystykę populacji internautów przedstawiono w tabelach.

Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 10 lat powyżej 5% wyliczono dla 367 internautów.

Liczba zarejestrowanych wpisów przez 3 miesiące funkcjonowania programu **ryzyko** sugeruje duże zainteresowanie społeczeństwa problemem profilaktyki i samoedukacji w zakresie zagadnień medycznych.

Program **ryzyko** umożliwia analizę statystyczną gromadzonych wyników.

Można się spodziewać, że program **ryzyko** będzie zyskiwał popularność wśród internautów, jako element profilaktyki pierwotnej.

Tabela 2. Liczba odnotowanych wartości przekraczających zalecane normy

| Stężenie cholesterolu całkowitego | Skurczowe ciśnienie tętnicze | Palenie papierosów |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 1222 (70,5 %) | 790 (45,6%) | 539 (31,1%) |

Tabela 1.

| Liczba internautów | Wiek (w latach) | Płeć M/K | Cholesterol całkowity (mmol/L) | Skurczowe ciśnienie tętnicze (mm Hg) | Pałący papierosy |
|--------------------|-----------------|----------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| 1733 | 49,3±14,4 | 921/812 | 5,7±2,0 | 134±21 | 539 (31,1%) |

Karmienie naturalne dzieci w środowisku miejskim

ALICJA KSIĘŻOPOLSKA, KATARZYNA TURCZYŃSKA, GABRIELA DANIELEWICZ,
WANDA KOMOROWSKA-SZCZEPAŃSKA, AGATA BULIŃSKA, GRAŻYNA GAWROŃSKA
Z Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku

Wstęp. Do przeprowadzenia powyższych badań skłoniły autorów wzrost w Polsce liczby niemowląt karmionych piersią oraz własne obser-

wacje wskazujące na coraz dłuższy czas karmienia naturalnego wśród matek z wyższym wykształceniem.

Cel pracy. Celem pracy była analiza całkowitego i wyłącznego czasu karmienia piersią niemowląt i małych dzieci zamieszkałych w Gdańsku.

Materiał i metody. Badaniom poddano 345 dzieci w wieku od 3 do 3 lat i 6 miesięcy pozostających pod opieką losowo wybranych gdańskich poradni dziecięcych, których matki odpowiedziały na szczegółowo opracowaną ankietę. W oparciu o dane ankietowe zebrane w latach 2001–2004 analizowano całkowity i wyłączny czas karmienia piersią w odniesieniu do wieku i wykształcenia matek, ich aktywności zawodowej, warunków bytowych oraz dietności, a ponadto przyczyny zaprzestania karmienia piersią.

Wyniki i omówienie. Przeprowadzone badania wykazały, że średni czas całkowitego karmienia naturalnego wyniósł dla całej populacji 8,4 miesiące, przy czym 94,8% dzieci otrzymywało pokarm matki i dla nich czas ten wynosił 8,9 miesiące. Stwierdzono, że młodsze matki karmiły średnio 0,9 miesiąca (27 dni). Zaobserwowano natomiast, że matki dojrzałe (średni wiek 27,9 lat), z wyższym wykształceniem, z dobrych warunków bytowych oraz wielodzietne dłużej karmiły piersią. Średni czas wyłącznego karmienia piersią wynosił dla całej populacji 3,7 miesiące i również zależał od wieku, wykształcenia matek, warunków bytowych oraz liczby dzieci posiadanych przez matki. Dane dotyczące wyłącznego czasu karmienia piersią dzieci gdańskich są zgodne z uzyskanymi przez Piotrowską-Jastrzębską i wsp. (1997). Natomiast całkowity czas karmienia piersią był dłuższy o około 1,5 miesiąca. Najczęstszą

przyczyną niepodjęcia lub zaprzestania karmienia naturalnego był brak pokarmu, choroby matki lub dziecka oraz objawy alergii pokarmowej u dziecka. Z innych przyczyn podawano zapalenie gruczołów piersiowych, niewykształcone brodawki, pracę zawodową i niechęć do karmienia piersią.

Badania własne wykazały, że w mieście liczba matek karmiących naturalnie jest większa i dłuższy jest średni czas karmienia piersią w porównaniu z obserwacjami poczynionymi na terenie gminy Przdokowo (woj. pomorskie) przez Bułińską (2000 r.). Średni czas całkowitego karmienia piersią wśród dzieci wiejskich wynosił tylko 3 miesiące. Jakkolwiek niemal połowa badanych przez autorów stanowiły dzieci karmione wytrwale powyżej 6 miesięcy, to jednak czas całkowitego karmienia naturalnego u 30,6% dzieci ograniczał się do I kwartału życia (przy czym 5% matek w ogóle nie podjęło karmienia piersią).

Wnioski.

1. Średni czas całkowitego karmienia piersią wynosił 8,4 miesiące, zaś czas wyłącznego karmienia naturalnego sięgał 3,7 miesiąca.
2. Matki z wyższym wykształceniem, z dobrych warunków bytowych, z grupy, w której średni wiek był wyższy oraz wielodzietne karmiły piersią dłużej.
3. Wyniki powyższych badań wykazały, że 30,6% dzieci ze środowiska miejskiego jest karmionych piersią zbyt krótko, czemu należy przeciwdziałać przez stałą promocję karmienia naturalnego.

Stężenie leptyny w surowicy w odniesieniu do zmienionych parametrów gospodarki lipidowej u dzieci z zespołem nerczycowym

A. WASILEWSKA, W. ZOCH-ZWIERZ, B. TOMASZEWSKA, E. TENDERENDA
Z I Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

Wstęp. Uwzględniając doniesienia wskazujące na istnienie zależności między stężeniem leptyny w surowicy a markerami zespołu metabolicznego, takimi jak: cholesterol (TC) i jego frakcje HDL, LDL oraz trójglicerydy (TG) postanowiliśmy sprawdzić, czy leptyna odgrywa również pewną rolę w patogenezie hiperlipidemii u dzieci z zespołem nerczycowym (ZN).

Cel pracy. Celem pracy była ocena stężenia leptyny w surowicy dzieci z ZN w odniesieniu do zmienionych parametrów gospodarki lipidowej.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono

w 2 grupach, I – 30 dzieci z idiopatycznym ZN w wieku $6,56 \pm 4,7$ lat, w tym: A – przed leczeniem, B – w czasie leczenia prednizonem w dawce $60 \text{ mg/kg m.c./24 h}$ po ustapieniu białkomoczności, K – 25 dzieci zdrowych w wieku $7,33 \pm 2,88$ lat. Stężenie leptyny w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA, przy użyciu zestawu R&D Quantikine. U tych dzieci w biopsji nerki w 4 przypadkach stwierdzono zmiany minimalne (MCNS), a w 5 ogniskowe segmentalne szkliwienie kłębuszków (FSGS). U wszystkich dzieci ZN był steroidowrażliwy.

Wyniki. Stężenie leptyny w surowicy dzieci z ZN przed leczeniem (A) wynosiło $1,88 \pm 0,69$ ng/ml i było zbliżone do wyników grupy kontrolnej ($p > 0,05$). W badaniu B stężenie leptyny w surowicy wzrosło nieznacznie ($2,09 \pm 1,6$ ng/ml), nadal nie różniło się od wyników grupy kontrolnej ($p > 0,05$). U badanych dzieci z ZN przed leczeniem stwierdzono zwiększenie stężenia TC, TG, LDL, ($p < 0,01$) oraz obniżenie frakcji HDL ($p < 0,01$). Wykazano dodatnią korelację

między stężeniem leptyny w surowicy a stężeniem TC, LDL oraz ujemną korelację z HDL.

Wnioski.

1. U dzieci z ZN stężenie leptyny w surowicy krwi w czasie nawrotu i remisji ZN nie różni się od wyników w grupie kontrolnej.
2. Stężenie leptyny w surowicy wykazuje korelację z wybranymi parametrami gospodarki lipidowej.

Sposoby ograniczenia nikotynizmu wśród przyszłych lekarzy w opinii studentów Akademii Medycznej w Poznaniu

ANNA WAWRZYNIAK, LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW, MICHALINA MARCINKOWSKA, SEBASTIAN DĄBROWSKI, ANNA KLATKIEWICZ, WANDA HORST-SIKORSKA
Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Wstęp. Nikotynizm uważany jest za jeden z głównych czynników biorących udział w powstaniu choroby niedokrwiennej serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, odgrywa istotną rolę w rozwoju około 14 nowotworów, wpływa na płodność kobiet i mężczyzn, rozwój osteoporozy, zaćmy, stwardnienia rozsianego. Informacja zdrowotna jest przekazywana, jeszcze dobitniej niż słowami, w sposób niewerbalny. Przykład niepalącego lekarza jest jej niezbędnym elementem, a lekarz palacz jest przykładem niespójności przekazu słownego i pozawerbalnego.

Wiadomo, że nałóg palenia papierosów rozpoczyna się w szkole lub na studiach. Biorąc pod uwagę powyższe, postanowiono sprawdzić, jakie działania zapobiegawcze mogą przeciwdziałać temu niekorzystnemu zjawisku.

Cel pracy. Poznanie opinii studentów AM Wydziału Lekarskiego o możliwości władz uczelni wpływania na ograniczenie nałogu wśród przyszłych lekarzy.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono metodą ankietową. Poproszono o odpowiedź na powyżej postawiony problem oraz podanie wieku, płci i kierunku studiów. Odpowiedzi udzieliło 123 studentów, 70 kobiet i 53 mężczyzn w wieku od 23 do 26 lat, o średniej wieku 24,34.

Wyniki.

1. Edukacja dotycząca szkodliwości palenia i sposobów jego leczenia powinna być prowadzona od pierwszych lat studiów lub nawet przed przyjęciem na uczelnię, poparta przykładami klinicznymi, przedstawianymi w obrazowy, nawet drastyczny sposób (30%).

2. Całkowity zakaz palenia tytoniu na uczelni obowiązujący w szpitalach klinicznych, dziekanacie, akademikach, także w klubie studenckim dotyczący także pracowników uczelni (26%).
3. Stypendia i pomoc psychologa dla chcących rzucić palenie, psychoterapia, np. tworzenie grup wsparcia dla palaczy, bezpłatne leki ułatwiające zerwanie z nałogiem (24,4%).
4. Skutecznie egzekwowane kary za złamanie zakazu (16,3%).
5. Uczelnia nie ma wpływu na decyzje, nie powinna ingerować w prywatne sprawy dorosłych już osób, studenci – palacze gdyby chcieli, sami mogliby rzucić palenie – taką opinię wyraziło 19 osób – 15,5% badanych.
6. Likwidacja miejsc, gdzie palenie jest dozwolone, likwidacja popielniczek (13%).
7. Kary finansowe za nieprzestrzeganie zakazu lub obowiązek np. sprzątnięcia, referaty dotyczące nikotynizmu, wzrost odpłatności za akademik, zawieszenie w studiach (12,2%).

Wnioski.

1. Wiadomości o nikotynizmie, jego szkodliwych następstwach należy przekazywać studentom najwcześniejszych lat studiów i systematycznie powtarzać i poszerzać.
2. Pracownicy Akademii bezwzględnie nie powinni palić papierosów na terenie uczelni.
3. Grupą studentów, wobec których w szczególny sposób należy kierować swoje działania, są osoby uważające, że nie ma żadnych możliwości wpływu na ich postawę.

Ostre zatrucia narkotykami – problem w praktyce lekarza rodzinnego

MIROŚLAWA WIESE, BARBARA FABICKA, JACEK RZEPECKI, BOGDAN ŁOPACIŃSKI,
ZBIGNIEW KOŁACIŃSKI

Z Kliniki Ostrych Zatruc Instytutu Medycyny Pracy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Celem pracy jest naświetlenie narastającego problemu nadużywania narkotyków.

W Klinice Ostrych Zatruc w Łodzi w latach 2000–2003 leczono ogółem 8350 pacjentów, w tym 3400 kobiet i 4950 mężczyzn. W latach 2000–2003 hospitalizowano z powodu nadużycia narkotyków 464 pacjentów, w tym 134 kobiety i 330 mężczyzn. Przyczyną najczęstszych zatruc narkotykami są nadużycia amfetaminy i pochodnych opioidów (58%). W znacznym odsetku przypadków (35%) zatrucia tymi narkotykami łączone są wraz z innymi substancjami psychoak-

tywnymi, takimi jak inne narkotyki (28%) czy też leki (5%) bądź alkohol.

Autorzy omawiają obraz kliniczny zatrucia wybranymi narkotykami, diagnostykę, udzielenie pierwszej pomocy oraz zasady kierowania pacjenta do specjalistycznego ośrodka.

W pracy zwrócono także uwagę na wzrastającą liczbę badań laboratoryjnych wykonywanych na potrzeby prywatne rodziców bądź opiekunów młodzieży szkolnej i studenckiej, podejrzanej o używanie narkotyków.

Żyjesz słodko – nie ślepnij!

AGNIESZKA ZUBKIEWICZ

Z Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, która wymaga stałej opieki medycznej oraz szkolenia chorych w zakresie samokontroli w celu zapobiegania ostrym powikłaniom oraz zmniejszania ryzyka powikłań odległych. Retinopatia cukrzycowa jest bardzo charakterystycznym powikłaniem naczyniowym w cukrzycy. Częstość jej występowania jest ściśle związana z czasem trwania choroby. Ocenia się, że jest ona najczęstszą przyczyną ślepoty u osób dorosłych w wieku 20–75 lat.

Badania wykazały, że intensywne leczenie cukrzycy zapewniające prawie normoglikemię oraz skuteczne leczenie często współistniejącego z cukrzycą nadciśnienia tętniczego opóźnia wystąpienie retinopatii cukrzycowej i spowalnia jej postęp. Uważa się, że w okresie ciąży i rok po porodzie rozwój retinopatii u chorych na cukrzycę typu 1 jest szybszy.

Fotokoagulacja laserowa skutecznie zapobiega utracie wzroku w retinopatii cukrzycowej. Jest to kolejny argument przemawiający za wykonywaniem regularnych i pełnych badań okulistycznych u pacjentów z cukrzycą.

U chorych na cukrzycę typu 1 pierwsze szczegółowe badanie okulistyczne w kierunku retinopatii cukrzycowej należy przeprowadzić po około 5 latach od diagnozy. Jeśli nie wykażą one wy-

stępowania choroby – kolejne kontrole okulistyczne należy zlecać co rok. Retinopatia cukrzycowa ujawnia się w tej grupie chorych średnio po 10 latach trwania cukrzycy.

Cukrzyca typu 2 często bywa rozpoznawana przez okulistę na podstawie badania dna oka, wykazującego charakterystyczne dla retinopatii zmiany. U pacjentów z cukrzycą typu 2 standardem powinno być badanie okulistyczne przy poszerzonej źrenicy wkrótce po rozpoznaniu choroby. Jeśli występują zmiany, należy wdrożyć leczenie, jeśli nie ma – kontrole okulistyczne należy zlecać co rok.

Łagodna retinopatia nieproliferacyjna wymaga kontroli co 6 miesięcy, natomiast ciężka retinopatia nieproliferacyjna i makulopatia wymagają kontroli okulistycznej co 3 miesiące.

Fotokoagulacja laserowa zmniejsza ryzyko dalszej utraty widzenia, ale na ogół nie powoduje odwrócenia już istniejącego upośledzenia ostrości wzroku. Dlatego optymalnym czasem rozpoczęcia terapii powinno być stwierdzenie zagrożenia utraty widzenia. Wystąpienie objawów subiektywnych często jest wyrazem poważnych zmian na dnie oka, z nieodwracalną utratą ostrości wzroku i będących wskazaniem do witrektomii.

Retinopatia cukrzycowa stanowi poważne ryzyko utraty wzroku, której można zapobiec stosując odpowiednio wcześnie właściwe leczenie normalizujące glikemię i ciśnienie tętnicze, jak również leczenie okulistyczne. Dlatego niezmiernie

nie ważne jest wykonywanie u pacjentów z cukrzycą badań kontrolnych przez okulistów mających wiedzę i doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia retinopatii cukrzycowej.

Streszczenia nadesłane po terminie

Wpływ masażu medycznego na wybrane parametry układu krążenia

WALDEMAR ANDRZEJEWSKI, KRZYSZTOF KASSOLIK, WOJCIECH GRABOWSKI, MATEUSZ MALIGRANDA, EWA TRZĘSICKA
Z Katedry Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Wstęp. Masaż medyczny jest metodą terapeutyczną, która w coraz większym stopniu znajduje zastosowanie w leczeniu różnego rodzaju schorzeń. Pomimo to jego działanie na organizm nadal nie jest wystarczająco dokładnie poznane. Postęp cywilizacji, gwałtowny rozwój nauki, w tym także medycyny, zmusza do poparcia wpływu masażu badaniami, które potwierdziłyby w sposób obiektywny i jednoznaczny jego pozytywny wpływ na organizm człowieka. Ogólnie wiadomo, że pod wpływem masażu dochodzi do wielu zmian w organizmie, wśród których najczęściej wymienia się normalizację napięcia tkanki mięśniowej, poprawę funkcjonowania układu nerwowego oraz układu krążenia. Nadal istnieje jednak potrzeba prowadzenia eksperymentów, których wyniki mogłyby w sposób szczegółowy i wiarygodny weryfikować istniejące poglądy, a to z pewnością przyczyni się do lepszego wykorzystania masażu w terapii.

Cel pracy. W pracy podjęto próbę oceny wpływu masażu na wybrane elementy układu krążenia (ciśnienie skurczowe, rozkurczowe i tętno).

Materiał i metody. Materiał badawczy stanowiło 60 zdrowych osób (39 kobiet i 21 mężczyzn w wieku 21–28 lat), z czego 30 osób losowo wybrano do grupy badawczej (masowanej) i 30 osób do grupy kontrolnej. U badanych z grupy badawczej wykonano 15-minutowy masaż i dokonano pomiaru ciśnienia krwi i tętna przed i po zabiegu.

Masaż medyczny u wszystkich badanych wykonywany był przez jednego masażystę i obejmował wybrane tkanki z uwzględnieniem zależności strukturalno-czynnościowych i rozkładu napięcia aparatu powięziowo-mięśniowo-więzadłowego zgodnie z prawem tensegracji. Obejmował on następujące narządy ruchu: mięsień pośladkowy średni, powięź piersiowo-lędźwiową, mięsień czworoboczny lędźwi, mięsień równoległoboczny, mięsień dźwigacz łopatki, mięsień nadgrzebieniowy, mięsień podgrzebieniowy, mięsień nadramienny, mięsień dwugłowy ramienia, mięsień kruczo-ramienny, mięsień piersiowo-mniejszy.

Wyniki. Wyniki wykazują większy spadek ciśnienia skurczowego w grupie masowanej niż w grupie kontrolnej, jak również obniżenia w grupie masowanej ciśnienia rozkurczowego, podczas gdy w grupie kontrolnej parametr ten istotnie statystycznie wzrósł, co może świadczyć, iż masaż jako czynnik fizyczny obniża aktywność układu krążenia. W oparciu o przeprowadzone badania można wywnioskować, iż masaż działa tonizująco na układ krążenia. Powyższe zmiany mogą sugerować, że masaż mógłby być wykorzystywany jako środek przyspieszający regenerację organizmu podczas fazy wypoczynku w treningu sportowym. Niewykluczone jest również, że mógłby on stanowić metodę uzupełniającą w leczeniu osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze.

Wybrane zagadnienia profilaktyki próchnicy u kobiet w ciąży

MARIA BORYSEWICZ-LEWICKA, JOANNA CHŁAPOWSKA

Z Katedry i Kliniki Stomatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Poznaniu

Autorki artykułu poruszają zagadnienia związane z opieką stomatologiczną nad kobietą ciążarną. Zwracają uwagę na problem zasiedlenia jamy ustnej noworodka przez bakterie próchniotwórcze (*Streptococcus mutans*). Głównym ich źródłem dla niemowlęcia są osoby sprawujące nad nim opiekę, a więc przede wszystkim matka. Z uwagi na to, że próchnica zębów jest chorobą infekcyjną niezwykle ważne jest, aby kobieta ciążarna, mając na uwadze stan uzębienia dziecka, poddała się sanacji jamy ustnej w celu likwidacji wszystkich ognisk próchnicy.

Przyczyny nasilenia próchnicy w okresie ciąży należy głównie szukać w zmianie zwyczajów żywieniowych oraz higienicznych. Kobiety ciążarne nie zawsze starannie dbają o higienę jamy ustnej, co dodatkowo stwarza korzystne warunki do rozwoju choroby próchnicowej.

Ochrona zębów przed szkodliwymi czynnikami jest możliwa przez odpowiednią dietę, zabiegi

higieniczne, a także stosowanie związków fluoru. Preferowane są metody fluorkowej profilaktyki egzogennej w postaci past do zębów, płukanek, żeli lub lakierów, natomiast metody endogenne, wobec wielu kontrowersji, co do ich skuteczności oraz bezpieczeństwa rozwijającego się płodu, nie są raczej polecane. Mówiąc o ochronie przyszłego dziecka przed skutkami nadmiernej ekspozycji na związki fluoru, zwraca się także uwagę na rodzaj spożywanej przez ciążarne diety.

Zmiany hormonalne (podwyższone estrogeny i progesteron) związane z okresem ciąży u wielu kobiet mogą wywierać negatywny wpływ na przyzębie, manifestujący się skłonnością do obrzęków, krwawień oraz zwiększonej wrażliwości na urazy mechaniczne.

Wiele problemów, z jakimi może spotkać się lekarz stomatolog u pacjentek w ciąży, stwarza konieczność objęcia tej grupy specjalną opieką leczniczą, profilaktyczną oraz oświatową.

Zabiegi stomatologiczne w znieczuleniu ogólnym u dzieci niepełnosprawnych leczonych w 2003 roku

KAROLINA GERRETH¹, KATARZYNA CIEŚLIŃSKA²

¹ Z Katedry i Kliniki Stomatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Poznaniu

² Z NZOZ „Terapia Dens” w Poznaniu

Zabiegi stomatologiczne wykonywane w znieczuleniu ogólnym wskazane są najczęściej u pacjentów z ciężkim upośledzeniem umysłowym, którzy ze względu na swoją niepełnosprawność nie są zdolni do współpracy z lekarzem. Mogą być również nimi objęte osoby z upośledzeniem lekkim, lecz znacznym zaniedbaniem uzębienia, wymagające przeprowadzenia natychmiastowej sanacji jamy ustnej. Taką formę leczenia stomatologicznego wykorzystuje się również w przypadku tzw. dzieci trudnych, u których nie udaje się wykonać zabiegu w warunkach gabinetu stomatologicznego.

Celem pracy była ocena liczby pacjentów leczonych stomatologicznie w znieczuleniu ogólnym w jednym z ośrodków szpitalnych w Poznaniu w 2003 roku, a także określenie rodzaju zabiegów stomatologicznych przeprowadzanych w tej grupie osób.

Materiał został zebrany w oparciu o dokumentację prowadzoną w 2003 roku, w NZOZ „Terapia Dens” w Poznaniu, gdzie odbywała się wstępna kwalifikacja pacjentów do zabiegów leczenia stomatologicznego przeprowadzanych w ZOZ Szpitala Dziecięcego im. Bolesława Kryświckiego w Poznaniu, w znieczuleniu ogólnym. W ocenie uwzględniono liczbę, wiek, płeć oraz miejsce zamieszkania pacjentów, a także przyczynę zgłoszenia się do leczenia w znieczuleniu ogólnym, rodzaj wykonywanych zabiegów oraz informację, który z kolei raz poddano danego chorego zabiegowi w znieczuleniu ogólnym.

Z zebranych danych wynika, że w 2003 roku sanację jamy ustnej wykonano u 81 pacjentów (37 dziewczynek i 44 chłopców) w wieku 4–18 lat. Spośród przeprowadzonych zabiegów stomatologicznych najczęściej wypełniano ubytki w zębach stałych, w dalszej kolejności wykony-

wano ekstrakcje zębów oraz wypełniano zęby mleczne. W pojedynczych przypadkach lakowano bruzdy zębów stałych trzonowych oraz u 2 osób odstonięto chirurgicznie zęby zatrzymane (siekacz i kieł w szczęcie).

Otrzymane dane, określające liczbę zębów wypełnionych oraz usuniętych, wskazują na zły stan zdrowia jamy ustnej leczonych pacjentów. Główną przyczyną dużej liczby ekstrakcji był

fakt, iż zabiegi stomatologiczne przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym wymuszają radykalne postępowanie.

Podkreśla się znaczenie przygotowania programu edukacyjnego dla rodziców bądź opiekunów dziecka, co umożliwiłoby wczesną interwencję i zapobieganie dolegliwościom bólowym zębów, będących często skutkiem powikłań choroby próchnicowej.

Aktualny stan kształcenia przeddyplomowego w Zakładzie Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

PRZEMYŚLAW KARDAS

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kształcenie przeddyplomowe w zakresie medycyny rodzinnej w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi obejmuje nauczanie tego przedmiotu w łącznym wymiarze 40 godzin, na który składa się 5 godzin wykładów i 15 godzin zajęć seminaryjno-ćwiczeniowych dla studentów V roku oraz 20 godzin ćwiczeń dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego. Program realizowanych zajęć obejmuje szeroki zakres tematyczny, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zagadnienia charakte-

rystyczne dla pracy lekarza rodzinnego. W ostatnim czasie Zakład wzbogacił się o stronę internetową, która wykorzystywana jest między innymi do komunikacji ze studentami. Obecnie trwają w Zakładzie przygotowania do całkowitego przejścia na multimedialną formę prowadzenia zajęć seminaryjno-ćwiczeniowych. Rozpoczęcie tego rodzaju zajęć planowane jest od nowego roku akademickiego.

Pilotażowe badania zastosowania masażu medycznego w przywracaniu prawidłowej dystrybucji krwi żyłnej i chłonki w wątrobie

KRZYSZTOF KASSOLIK¹, BARBARA NOWAK², AGNIESZKA PISULA¹, EWA KRAWIECKA-JAWORSKA³, WALDEMAR ANDRZEJEWSKI¹, EWA TRZĘSICKA¹

¹ Z Zespołu Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Katedry Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Z Praktyki Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu, ul. Sołtysowicka 56

³ Z Praktyki Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu, ul. Tkacka 40–42

Celem pracy jest zaprezentowanie wyników pilotażowych badań wykorzystujących masaż medyczny w przywracaniu prawidłowych relacji przestrzennych tkanek i narządów warunkujących prawidłową dystrybucję krwi i chłonki w obrębie wątroby. Oddziaływanie to, obok tradycyjnego leczenia farmakologicznego, może przyczynić się do szybszego i bardziej efektywnego procesu leczenia schorzeń związanych z za-

burzeniem funkcji wątroby. W pracy opisano siedem przypadków w wieku od 40 do 74 lat, u których zastosowano masaż medyczny przez powłoki brzuszne według metodyki opracowanej w Zespole Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii AWF we Wrocławiu (Kassolik K, 2004). Kryterium włączenia osób do badań był przeprowadzony u nich zabieg cholecystektomii w latach 1990–2001. Badania przeprowadzono

w Praktyce Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu. U badanych wykonano badanie USG jamy brzusznej, AspAT, AlAT i FA (aminotransferazę alaniową, aminotransferazę asparaginową i fosfatazę alkaliczną) dwukrotnie, przed i po serii zabiegów masażu medycznego. Zabiegi masażu medyczne-

go wykonywane były przez tę samą osobę z częstotnością dwa razy w tygodniu (łącznie 6 masaży), a czas trwania zabiegu wynosił około 15 minut. Masaż medyczny miał na celu normalizację dystrybucji krwi żyłnej w obrębie wątroby.

Metodyka masażu medycznego w przywracaniu prawidłowej dystrybucji krwi żyłnej i chłonki w wątrobie

KRZYSZTOF KASSOLIK¹, BARBARA NOWAK², AGNIESZKA PISULA¹, WALDEMAR ANDRZEJEWSKI¹, EWA TRZĘSICKA¹

¹ Z Zespołu Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Katedry Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Z Praktyki Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu, ul. Sołtysowicka 56

Celem pracy jest przedstawienie metodyki masażu medycznego w przywracaniu relacji przestrzennej tkanek warunkujących prawidłową dystrybucję krwi i chłonki z wątroby. Ważnym elementem zapewniającym prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka jest utrzymywanie optymalnego układu przestrzennego między tworzącymi go tkankami i narządami, czyli homeostaza strukturalna. Zagadnienie to jest realizowane zgodnie z zasadą tensegracji, mówiącą o tym, że wzrost napięcia w jednym elemencie struktury musi zostać zrównoważony wzrostem napięcia we wszystkich pozostałych elementach (Ingber D, 2000). Ułatwienie odpływu krwi i chłonki przez masaż medyczny ma na celu normalizację napięcia powięzi piersiowo-lędźwiowej z więzadłem biodrowo-lędźwiowym oraz więzadło lę-

dźwiowo-żebrowe, stymulacji ruchu perystaltycznego układu chłonnego, a także poprawienia ukrwienia i trofiki tkanek w obrębie jamy brzusznej i mięśni grzbietu. Masaż medyczny wykonuje się w leżeniu tyłem z wałkiem pod głową w celu rozluźnienia mm. mostkowo-sutkowo-obończykowych.

Metodyka masażu medycznego została podzielona na trzy części: wstępną, główną i końcową. Zastosowanie środków fizjoterapeutycznych obok tradycyjnego leczenia farmakologicznego może przyczynić się do szybszego i bardziej efektywnego procesu leczenia schorzeń związanych z zaburzeniem tak ważnego narządu dla organizmu, jakim jest wątroba. Jednocześnie pozwoli to na wzbogacenie działań leczniczych w praktyce lekarza rodzinnego o elementy fizjoterapii.

Czy istnieje zależność między stosowaniem antykoncepcji hormonalnej a zespołem jelita drażliwego?

LESZEK KORZEWA¹, AGNIESZKA PISULA², EWA TRZĘSICKA², BARBARA NOWAK³, ELŻBIETA JACKOWSKA²

¹ Z Katedry Lekkoatletyki Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Z Zespołu Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Katedry Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

³ Z Praktyki Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu, ul. Sołtysowicka 56

Zespół jelita drażliwego jest bardzo częstą chorobą czynnościową przewodu pokarmowego dotyczącą około 30% populacji. Występuje najczęściej u kobiet w wieku rozrodczym. Przeprowadzono badania ankietowe w grupie 314 kobiet w wieku 19–21 lat. Celem określenia występowania

IBS uwzględniono Kryteria Rzymskie II. Najnowsze badania z wykorzystaniem kryteriów Manninga oceniają, że 17–21,6% dorosłej populacji cierpi na IBS. Choroba ta 1,5–3 razy częściej dotyczy płci żeńskiej. W grupie badawczej wśród kobiet z objawami mogącymi wskazywać na IBS,

43% stosuje antykoncepcję hormonalną, natomiast wśród kobiet zdrowych – 35%. Przewód pokarmowy odpowiada za zmiany poziomu żeńskich hormonów płciowych i objawy mogą się nasilać w pewnych fazach cyklu. Odróżnienie, czy pacjentka ma problem ginekologiczny czy gastrologiczny stanowi trudność i wymaga dobrej

diagnostyki. Sprawdzono testem t-Studenta, czy istnieje zależność między stosowaniem antykoncepcji w grupie kobiet. Uzyskano istotność statystyczną na poziomie $p < 0,05$. Można przypuszczać, iż środki antykoncepcyjne mogą nasilać objawy występujące w zespole jelita nadwrażliwego.

Systematyczny wysiłek fizyczny a częstość występowania objawów IBS u studentów AWF

LESZEK KORZEWA¹, AGNIESZKA PISULA², EWA TRZĘSICKA², ELŻBIETA JACKOWSKA², ZDZISŁAW LEWANDOWSKI³

¹ Z Katedry Lekkoatletyki Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Z Zespołu Fizjoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Katedry Fizjoterapii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

³ Z Katedry Biologii i Ekologii Człowieka Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

W pracy przedstawiono analizę wyników ankiety przeprowadzonej wśród 544 studentów Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu w wieku 19–21 lat, w celu poznania subiektywnej oceny stanu zdrowia. Badania te będą podstawą opracowania systemu ciągłego monitoringu stanu zdrowia studentów. Metoda badań została oparta na analizie wypełnionych ankiet obejmujących pytania dotyczące aktywności fizycznej, sposobu odżywiania oraz mogących wystąpić objawów chorobowych i rozpoznanych schorzeń układów: pokarmowego, oddechowego, moczowego, nerwowego, krwionośnego i kostnego. Dużą rolę w profilaktyce i leczeniu mogących wystąpić objawów IBS odgrywa prowadzenie aktywnego try-

bu życia. Stany emocjonalne i silny stres związane z wysiłkiem fizycznym mogą wpływać na nasilenie objawów zespołu jelita nadwrażliwego. Na podstawie wypełnionych ankiet wyodrębniono grupę osób, w której częstość występowania objawów IBS (wg Kryteriów Rzymskich) może świadczyć o występowaniu tego rodzaju dolegliwości. Dużą rolę w profilaktyce i leczeniu mogących współistnieć z IBS zapaść odgrywa prowadzenie aktywnego trybu życia. Najbardziej wskazane są spacerowanie, pływanie, jazda na rowerze, narciarskie wycieczki i inny wysiłek fizyczny. Prawidłowy odpoczynek i ćwiczenia mogą pomóc w zredukowaniu poziomu stresu i prawidłowo wpłynąć na przebieg zespołu jelita nadwrażliwego.

Rewitalizacyjna rola fizjoterapii w procesie starzenia się na przykładzie masażu medycznego

ZBIGNIEW MACHAJ¹, HENRYK PAWLAK²

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Zakładu Gerontologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Starzenie się jest procesem dynamicznym, postępującym, w wyniku którego zmienia się reaktywność i zdolność adaptacyjna narządów. Niżej omawia rewitalizacyjny charakter masażu medycznego. Bezpośrednim narządem, na który działa masaż, jest skóra, w której w miarę postępu starzenia się zachodzą zmiany morfologiczne i czynnościowe. Szczególnie istotny jest zanik ciałek dotykowych i wynikające z tego zaburzenia metabolizmu informacyjnego.

Dysfunkcja w układzie czuciowym zmienia plastyczność układu nerwowego. Te zmiany zachodzą w taki sposób, aby umożliwić dostosowanie organizmu do zmian środowiska zewnętrznego lub zmian własnej struktury. Zadaniem masażu medycznego jest usprawnienie układu komunikacyjnego, kształtowanie wydolności sensorystazy i stymulacja plastyczności mózgu.

Alergiczne choroby oczu z perspektywy lekarza rodzinnego

JOLANTA MARKUSZEWSKA, AGNIESZKA ZUBKIEWICZ*, ANNA BIAŁEK-SZYMAŃSKA, ANNA PACAN
Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

* Z Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Obserwowany w ostatnich latach gwałtowny wzrost zapadalności na choroby alergiczne spowodował, iż stały się one jednym z największych problemów współczesnej medycyny. Ważną grupę w palecie tych schorzeń stanowią alergiczne zmiany w narządzie wzroku.

Alergiczne schorzenia wzroku występują u 5–22% populacji, przy czym większość chorych (ok. 80%) stanowią osoby, które nie ukończyły 30 r.ż. Najpowszechniejszym schorzeniem alergicznym jest alergiczne zapalenie spojówek.

Oko, jako jeden z narządów najbardziej narażonych na działanie zewnątrzpo pochodnych alergenów, może reagować na czynnik alergizujący każdym z czterech typów reakcji nadwrażliwości według podziału Gella i Coombsa. Może być ono obiektem zapalenia zarówno w miejscowych, jak i systemowych odczynach alergicznych, jak i miejscem występowania ostrych i przewlekłych reakcji alergicznych.

Rzadko procesem alergicznym zajęte są wyłącznie struktury narządu wzroku. Objawy oczne alergii często wyprzedzają objawy alergii ze strony innych narządów i dlatego nie powinny być

ignorowane. Alergie narządu wzroku występują częściej u osób obciążonych atopią.

Głównymi objawami alergicznych schorzeń oczu, z jakimi pacjent zgłasza się do lekarza, są: swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie oczu, światłowstręt, obrzęk powiek, obrzęk spojówek, poranna wydzielina sklejąca powieki itp. Objawy te występują najczęściej obustronnie.

Większość chorób z grupy alergii ocznych prowadzi do pogorszenia komfortu życia osoby chorej. W niektórych jednak przypadkach trwająco latami proces chorobowy może powodować trwałe pogorszenie ostrości wzroku.

Częstymi schorzeniami alergicznymi narządu wzroku są sezonowe i całoroczne alergiczne zapalenie spojówek, które nie zajmują rogówki i nie są powodem utraty widzenia. Natomiast choroby związane z atopią – wiosenne i atopowe zapalenie rogówki i spojówek – stanowią zagrożenie widzenia.

Wobec powyższego niezwykle ważne staje się szybkie postawienie prawidłowego rozpoznania, po uprzedniej wczesnej i pełnej diagnostyce oraz podjęcie wspólnego leczenia przez okulistę, alergologa i lekarza rodzinnego.

Mechaniczne urazy gałki ocznej – wskazówki dla lekarza pierwszego kontaktu

JOLANTA MARKUSZEWSKA, AGNIESZKA ZUBKIEWICZ*, ANNA BIAŁEK-SZYMAŃSKA, ANNA PACAN
Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

* Z Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Urazy gałki ocznej towarzyszą około 20% ogółu nieszczęśliwych wypadków. Sprawnie przeprowadzona pomoc – trafna diagnoza i odpowiednie postępowanie – pozwala uniknąć dalszych uszkodzeń narządu wzroku, wpływa na wynik leczenia i przesądza o funkcji wzroku.

Celem pracy jest zaprezentowanie lekarzom pierwszego kontaktu zaleceń dotyczących przypadków uszkodzenia narządu wzroku – sposobu badania chorego oraz strategii oceny i postępowania w przypadku urazów mechanicznych gałki ocznej.

Mechaniczne urazy gałki ocznej należą do

nagłych stanów chorobowych. Mogą być one tępe lub perforujące, dotyczyć przedniego odcinka oka (głównie powiek i rogówki) oraz odcinka tylnego. Urazem gałki ocznej są także wszelkie wnikające ciała obce. Osoby z tymi schorzeniami stanowią większość pacjentów na ostrym dyżurze okulistycznym.

Według podziału Birmingham Eye Trauma Terminology (BETT) z 1996 r. urazy gałki ocznej klasyfikuje się w oparciu o następujące dane:

1. czy występuje pełnościenna rana gałki ocznej?
2. rodzaj urazu (określany na podstawie mechanizmu urazu),

3. stopień uszkodzenia (definiowany ostrością wzroku w czasie pierwszego badania),
4. stan źrenicy,
5. strefa uszkodzenia (lokalizacja uszkodzenia na twardówce i rogówce).

Postępowanie lekarskie powinno obejmować niezwykle delikatne badanie przedmiotowe, w tym badanie oczodołu, osadzenia, ustawienia i ruchomości gałek ocznych, stanu i czynności oka, powiek, narządu łzowego. Należy założyć opatrunek ochronny na gałkę oczną, który zapobiega uciskowi oka i wysychaniu rogówki. W przypadku podejrzenia krwawienia do wnętrza gałki konieczne jest unieruchomienie oka uszkodzonego przez przysłonięcie oka zdrowego. Przy podejrzeniu uszkodzenia nerwu wzrokowego (brak reakcji źrenicy na światło w oku uszkodzonym z zachowanym odruchem konsensualnym) należy pamiętać o konieczności farmakologicznej walki z obrzękiem oraz chirurgicznym odbarczeniu nerwu wzrokowego. Skierowa-

nia na ostry dyżur okulistyczny wymaga: uraz powieki z towarzyszącym dużym obrzękiem, silnym bólem gałki ocznej lub głowy i pogorszeniem widzenia; rana drażąca gałki ocznej; ciało obce wnikające w głębsze tkanki oka; wylew krwi do wnętrza oka oraz inne urazy gałki ocznej, którym towarzyszy ból, pogorszenie widzenia, pieczenie, przekrwienie czy łzawienie.

Postępowanie w urazach mechanicznych gałki ocznej zależy od charakteru urazu, stopnia i zakresu uszkodzenia, a także współistnienia innych urazów.

Pierwszeństwo działań wynikających z zagrożenia życia nie usprawiedliwia zaniedbania ochrony gałki ocznej przed skutkami dalszego uszkodzenia tkanek przez niepotrzebne manipulacje czy brak opatrunku.

Natychmiastowej wizyty u okulisty wymagają poważne obrażenia oka stwarzające niebezpieczeństwo powstania stałej dysfunkcji narządu wzroku.

Świat widziany przez lunetę – zwyrodnienie barwnikowe siatkówki

JOLANTA MARKUSZEWSKA, ANNA BIAŁEK-SZYMAŃSKA, ANNA PACAN, AGNIESZKA ZUBKIEWICZ*
Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

* Z Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Pacjent skarżący się na pogorszenie ostrości wzroku, zawężające się pole widzenia, ślepotę nocną, światłowstręt i ból oczu może być chory na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. Niejednokrotnie takie rozpoznanie może być postawione już przy pierwszej wizycie u lekarza rodzinnego na podstawie wywiadu i charakterystycznych zmian na dnie oka. Umożliwia to wcześniejsze rozpoczęcie leczenia, edukację pacjenta, poradnictwo genetyczne.

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki – ZBS (*retinitis pigmentosa*) – nie jest chorobą czysto okulistyczną, lecz zalicza się ją do jednostek o podłożu genetycznym.

Zwyrodnienie barwnikowe dziedziczy się: autosomalnie dominująco (5–25% przypadków) i jest to postać najlepiej rokująca, autosomalnie recesywnie (5–20% przypadków) oraz w sposób recesywny sprzężony z płcią – postać najrzadsza, a zarazem najgorzej rokująca. Bardzo rzadkie są uwarunkowania digemiczne i mutacje mitochondrialne.

ZBS rozpoczyna się najczęściej między 6 a 12 r.ż. Występuje obustronnie, chociaż nie równocześnie. Jednym z pierwszych i najważniejszych

objawów jest nyktalopia, czyli ślepotą nocną, będącą konsekwencją utraty pręcików w siatkówce. Kolejnym objawem zwyrodnienia barwnikowego siatkówki jest ograniczenie pola widzenia, od pojedynczych ubytków pojawiających się w jego strefie pośredniej między 30 a 50° od punktu fiksacji, przez ubytki pierścieniowate, aż do lunetowego pola widzenia. Towarzyszy temu światłowstręt z silnymi bólami oczu. Zaburzenie widzenia barwnego występuje wtedy, gdy ostrość wzroku spada poniżej wartości 0,5, jest to związane z dysfunkcją systemu czopkowego.

Podczas badania dna oka stwierdzamy: bardzo wąskie naczynia tętnicze, zmiany barwnikowe w kształcie komórek kostnych, wzmożony błyszczący refleks z płamki, a w zaawansowanych stadiach dodatkowo woskowe zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego. Wśród badań dodatkowych, oprócz badania pola widzenia i adaptacji do ciemności, znaczące miejsce w rozpoznaniu odgrywają badania elektrofizjologiczne (ERG, FERG, EOG), których wyniki nawet we wczesnych etapach choroby odbiegają od normy. Badaniem wykorzystywanym w diagnostyce ZBS jest również angiografia fluorescynowa.

Obecnie stosuje się więc przede wszystkim leczenie objawowe:

- leki rozszerzające i poprawiające przepływ krwi (Trental, Sermion, Adavin),
- leki obniżające ciśnienie śródgałkowe i podnoszące ciśnienie tętnicze,
- witaminy z grupy B, C, E, PP, a przede wszystkim A, która jest nieodzowna do prawidłowego funkcjonowania fotoreceptorów,
- dieta, zwłaszcza w zespołach chorobowych, w których występują zaburzenia metaboliczne bądź zaburzenia wchłaniania,
- stosowanie okularów zaopatrzonych w filtr UV, także stosowanie filtrów odcinających część widma światła widzialnego.

Wobec braku skutecznych metod leczenia przyczynowego ZBS ważnym elementem walki z chorobą są działania profilaktyczne. Niestety

w przypadku dziedzicznych schorzeń siatkówki jedyną dostępną metodą profilaktyczną jest poradnictwo genetyczne oraz edukacja pacjenta. Wielkie nadzieje wiąże się także z terapią genową.

Miejmy nadzieję, że w niedalekiej przyszłości chorzy ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki będą nie tylko odpowiednio wcześniej diagnozowani pod względem klinicznym i genetycznym, ale i skutecznie leczeni. Już dziś podejmowane są wielokierunkowe badania nad potencjalnymi metodami leczenia przyczynowego. Jednym z pierwszych jest ocena wpływu endogennych czynników wzrostu na procesy zwyrodnieniowe. Wykonuje się próby przeszczepu ludzkiej siatkówki płodowej. Obiecującym wydaje się także wielośrodkowy projekt badawczy dotyczący implantów siatkówkowych.

Wrocławski program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów skóry

RAFAŁ MATKOWSKI¹, BARTŁOMIEJ SZYNGLAREWICZ²

¹ Z Katedry Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

Rak skóry jest najczęstszym nowotworem ludzi rasy białej. W Polsce w 2000 r. zarejestrowano 1601 zachorowań na czerniaka skóry oraz 928 zgonów nim spowodowanych. Rozpoznanie raka i czerniaka skóry badaniem fizykalnym najczęściej nie nastręcza problemów. Śmiertelność spowodowana rakiem skóry jest niska. Jednak opóźnienie w rozpoznaniu, a zatem i leczeniu prowadzi do konieczności wykonywania rozległych zabiegów. Natomiast leczenie czerniaka skóry często zakończone jest niepowodzeniem, nawet w przypadku zmian wczesnych. Właśnie w przypadku czerniaka niezwykle istotne jest bardzo wczesne rozpoznanie choroby, jak również usuwanie zmian przedczerniakowych, gdyż takie postępowanie zapewnia wysoki odsetek wyleczeń.

Od 2002 r. prowadzony jest we Wrocławiu we współpracy z Urzędem Miejskim Wrocławia Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Nowotworów Skóry. Zasadniczymi zadaniami programu jest akcja informacyjna dotycząca profilaktyki pierwotnej i wtórnej nowotworów skóry oraz wczesne wykrywanie i leczenie nowotworów skóry. Uczestnicy programu są instruowani o celowości samobadania skóry, czynnikach ryzyka, indywidualnej podatności i metodach profilaktyki zachorowań na nowotwory skóry. Prze-

prowadzane są zabiegi diagnostyczne i lecznicze wykrytych zmian.

W 2002 r. wykryto 53 nowe przypadki nowotworów złośliwych skóry i wykonano 390 zabiegów operacyjnych, diagnostycznych i leczniczych. W 2003 r. zdiagnozowano w sumie 69 przypadków nowotworów złośliwych skóry. Wykonano 262 zabiegi operacyjne. Pacjenci po leczeniu nowotworów oraz osoby z dużym ryzykiem ich rozwoju poddawani są systematycznej kontroli onkologicznej. Chorzy z nowotworami o znacznym zaawansowaniu kierowani są do leczenia do Dolnośląskiego Centrum Onkologii lub innych oddziałów onkologicznych.

Wyniki leczenia czerniaka skóry w Polsce są wyjątkowo złe. Efektem jest niska średnia wyleczeń, która w Polsce wynosi 56,5% u mężczyzn i 57,9% u kobiet, a dla porównania w Austrii odpowiednio: 87,0 i 88,2%, w Szwecji 84,7 i 90,6% i jest to około 23% poniżej średniej europejskiej. Aby poprawić te wyniki, konieczne jest propagowanie zasad profilaktyki pierwotnej i wtórnej nowotworów skóry oraz wczesne ich rozpoznawanie i leczenie. Efektywność tego typu działań potwierdzają doświadczenia innych krajów. W USA współczynnik umieralności w czerniaku skóry, po wieloletnim (1973–1995) wzroście (o 1,7% rocznie), zaczął się obniżać o 0,4% rocznie w latach

1990–1995. Wprawdzie nie przeprowadzono dotychczas badań randomizowanych, ocenia się jednak, że zmniejszenie może być spowodowane wprowadzeniem różnych programów wczesnego wykrywania czerniaka lub jego profilaktyki pier-

wotnej. Wprowadzenie podobnych programów na skalę populacyjną z pewnością poprawiłoby pozycję Polski w statystykach wyleczalności czerniaka i innych nowotworów skóry.

Rola punktowego masażu medycznego w usprawnieniu funkcji mechanizmu wentylacyjnego układu oddechowego

BERNARD PANASZEK, HENRYK PAWLAK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

W grupie 20 pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) wykonano masaż medyczny w określonych punktach klatki piersiowej. Masaż wykonywano dwa razy w tygodniu przez 30 minut w okresie czterech miesięcy. Oceniano poprawę ukrwienia tętnic zaopatrujących mięśnie oddechowe za pomocą pomiaru temperatury termometrem elektrycznym. Amplitudę ruchów żebrowej części przepony oceniano warto-

ścią kąta podmostkowego mierzonego goniometrem. Stwierdzono poprawę dystrybucji krwi w gałązkach głównych naczyń krwionośnych klatki piersiowej. Ponadto wykazano normalizację napięcia wybranych grup mięśni klatki piersiowej i zwiększenie amplitudy ruchu przepony, przemawiającej za reedukacją ruchów klatki piersiowej w fazie wydechu.

Tonizujący wpływ masażu medycznego na układ autonomiczny nerwowy w przypadkach jelita nadwrażliwego

HENRYK PAWLAK, JERZY BŁASZCZUK

Z Państwowej Wyższej Medycznej Szkoły Zawodowej w Opolu

Zaburzenie czynnościowe jelita grubego jest schorzeniem przewlekłym, funkcjonalnym, o nawracającym charakterze, wyrażającym się dysregulacją motoryki okrężnicy, zakłócając jej normalną perystaltykę. Zespół jelita drażliwego jest zaburzeniem biologiczno-psychologicznym. Oznacza to, że złożony zespół przyczyn biologicznych, psychologicznych i socjalnych odgrywa rolę w powodowaniu objawów oraz leczeniu. Dla osiągnięcia pełnego sukcesu w leczeniu chorego z zespołem jelita drażliwego lekarz musi być

świadom tych współzależności i brać je pod uwagę przy planowaniu leczenia.

Odpowiednie leczenie składa się z postępowania psychologicznego oraz podawania różnych leków. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest bardziej skuteczne w usuwaniu objawów niż stosowanie jedynie leków usuwających objawy. W naszej publikacji chcieliśmy przedstawić wpływ fizjoterapii na objawy choroby jelita drażliwego.

Ocena możliwości wykorzystania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA) do określenia adekwatności leczenia nerkozastępczego na podstawie własnych badań

BARTOSZ J. SAPIŁAK¹, ANNA KRYZA², AGATA TYC², PATRYCJA NOWAK²

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Celem pracy było określenie za pomocą BIA rozkładu płynów i tkanki tłuszczowej w organizmie pacjentów przed i po hemodializie oraz odniesienie otrzymanych wyników do obliczonej wcześniej, w sposób tradycyjny, należnej masy suchej. Badano przydatność metody BIA do oceny adekwatności parametrów hemodializy u pacjentów przewlekle dializowanych.

Pomiary impedancji całego ciała (ręka–stopa) zostały przeprowadzone przy częstotliwości 50 kHz przy użyciu analizatora STA/BIA firmy Akern SRL. Grupę badaną stanowiło 40 osób dializowanych w Stacji Dializ przy Szpitalu 40-lecia we Wrocławiu (dializa 3 razy w tygodniu – co drugi dzień, średnio przez 4 godziny dziennie). Pomiaru wyjściowego u pacjentów dokonano przed dializą, w pozycji leżącej, umieszczając na grzbiecie dłoni i stopy dwie pary elektrod. Na ciało osób badanych działano następnie bezbolesnymi impulsami elektrycznymi. Analizator impedancji niezależnie i jednocześnie wyznaczał R oraz X. Badania powtórzono po zakończonej hemodializie. Uzyskane dane wprowadzono do programu Bodygram, który wylicza masę tłuszczową, masę beztłuszczową, masę wody we-

wnątrzkomórkowej i pozakomórkowej i opracowano za pomocą metod statystycznych.

Waga pacjentów przed dializą wahała się od 43,0 do 110,1 kg – średnio 72,7 kg. Po zakończonej czterogodzinnej sesji hemodializy zmniejszała się ona od 41,2 do 106,8 kg – średnio 70,5 kg. Spadek wagi pacjentów wynosił więc od 0 do 4 kg – przeciętnie 2,16 kg.

Pomiary rezystancji przed dializą wyniosły od 280 do 888 Ohm – średnio 545 Ohm. Po dializie od 336 do 886 Ohm, średnio 609 Ohm. Zmiana rezystancji wyniosła od –2 do +153 Ohm, średnio 63,6 Ohm.

Zmierzone wartości reaktancji wyniosły odpowiednio 28–175 Ohm – średnio 67,4 Ohm przed dializą i 23–116 Ohm – średnio 62,5 Ohm po dializie. Zmiana reaktancji wyniosła od –122 do +40 Ohm, średnio – 4,9 Ohm.

W przypadku żadnego z ocenianych parametrów (ECM, ICM, FFM, FM) nie uzyskano statystycznie znamiennej korelacji pomiędzy zmianą rzeczywistej masy ciała chorych dializowanych a wyliczonymi przez program Bodygram zmianami tychże parametrów.

Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA) – omówienie metody i możliwości jej zastosowania w medycynie

BARTOSZ J. SAPIŁAK¹, AGATA TYC², PATRYCJA NOWAK², ANNA KRYZA²

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Ze Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Analiza impedancji bioelektrycznej (ang. *Bioelectrical Impedance Analysis* – BIA) jest metodą pomiaru płynów ustrojowych, opierającą się na pomiarze impedancji. Bazuje ona na fakcie, iż jedynym medium, które może przewodzić prąd w obrębie ciała ludzkiego, jest woda. Bezwodna natura tłuszczu wyklucza jego przewodnictwo

i ogranicza przepływ prądu do beztłuszczowej masy ciała. Płyn pozakomórkowy wykazuje rezystancję przy przepływie prądu, tak samo jest w przypadku płynu wewnątrzkomórkowego. Podobnie błony komórkowe wykazują rezystancję i również zachowują się jak małe niedoskonałe kondensatory, dające rezystancję w postaci re-

aktywnej kondensacji. W rezultacie istnieje przepływ prądu zmiennego zarówno przez przedziały zewnątrzkomórkowe (ECM), jak i wewnątrzkomórkowe (BCM).

Dla stałej częstotliwości prądu impedancja przewodnika jest proporcjonalna do określonej impedancyjności pomnożonej przez jego długość i podzielonej przez przekrój poprzeczny przewodnika. Uzyskane wartości rezystancji i reaktancji poddaje się analizie statystycznej, stosując normalny rozkład dwuwarstwowy oblicza się limity ufności 50%, 75% dla analizy pojedynczego wektora (ang. *individual vector analysis*) oraz 95% zarówno dla analizy pojedynczego wektora, jak również dla analizy grupowej (ang. *group vector analysis*). Limity ufności określone są za pomocą elips, których rozmiar określa wartość procentowa. Położenie i przemieszczenie wektora lub/i wektorów w obrębie wzorcowych elips odzwierciedla określone zmiany w płynach ustrojowych.

Technika BIA jest prosta, niedroga i daje natychmiastowe wyniki (czas trwania badania ok. 30 sek.). Doniesienia naukowe sugerują, że metoda ta jest szczególnie użyteczna w przypadku monitorowania objętości płynów ustrojowych po zabiegach kardiochirurgicznych. Wyniki analizy płynów ustroju otrzymywane tą metodą są po-

równywalne z wynikami otrzymywanymi przy zastosowaniu metod izotopowych. W wielu przypadkach pomiar impedancji jest odpowiednią i powtarzalną metodą przy określaniu objętości kompartmentów płynowych ustrojowych u dzieci. Ponadto technika pomiaru impedancji znajduje zastosowanie w monitorowaniu przewlekłej niewydolności nerek, zastoinowej niewydolności krążenia, zapaleniach jelita grubego, ocenie rozkładu płynów u kobiet ciężarnych. Ze względu na możliwość precyzyjnego określenia objętości tkanki tłuszczowej BIA wykorzystywana jest do monitorowania postępów leczenia i przebiegu otyłości, zespołu metabolicznego, cukrzycy. W schorzeniach takich, jak niedobór hormonu wzrostu, choroby nowotworowe czy AIDS, BIA wykorzystywana jest do oceny masy komórkowej i wyniszczenia organizmu osób chorych i przez włączenie leczenia umożliwia wydłużenie przeżycia.

Wymienione powyżej niektóre z obecnie wykorzystywanych zastosowań BIA pokazują, że technika ta ma dość szeroki wachlarz zastosowań. Ponieważ jest to technika nieinwazyjna, a samo badanie jest proste i krótkotrwałe, sądzimy, że znalezienie nowych zastosowań BIA w medycynie jest kwestią czasu.

Jak funkcjonowały praktyki lekarzy rodzinnych na terenie Dolnego Śląska na przełomie lat 2002/2003

BARTOSZ J. SAPILAK¹, ANDRZEJ STECIWKO¹, MONIKA MELON²

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Ze Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Postanowiliśmy podjąć próbę oceny funkcjonowania praktyk lekarzy rodzinnych (PLR) i głównych problemów, z którymi borykają się lekarze rodzinni w naszym makroregionie. Uzyskana wiedza posłużyła nie tylko do zobrazowania obecnej kondycji PLR, ale również została wykorzystana w procesie szkolenia lekarzy rodzinnych. Badanie przeprowadzono metodą korespondencyjną. Objęto nim zarówno praktyki z dużych miast – 50, mniejszych miejscowości – 11, jak i ośrodki wiejskie – 39. W sumie przeanalizowano 100 praktyk LR.

Przeciętna dolnośląska PLR ma zadeklarowanych 2765 pacjentów – co daje odpowiednio około 1700 chorych przypadających na LR. Jest to liczba wystarczająca do funkcjonowania w obecnych realiach finansowych, ale praktyki większe mają lepsze możliwości inwestycyjne.

Tylko w jednym przypadku LR skarżył się na zbyt dużą liczbę zadeklarowanych pacjentów. Wszystkie ankietowane praktyki spełniły wymogi zawarte w kompetencjach LR w zakresie wykształcenia kadry lekarskiej. Większość praktyk spełniła również wymogi lokalowe, zalecające lokal o powierzchni minimum 75 m² dla praktyki indywidualnej, plus dodatkowo po 35 m² na każdego następnego partnera w praktyce grupowej. Większość z praktyk spełnia minimalne wymagania sprzętowe i lokalowe zawarte w kompetencjach LR. W wypowiedziach LR przewija się jednak niezadowolony z braku możliwości finansowych do poszerzenia istniejącej bazy sprzętowej PLR. Wśród innych bolączek wymieniane są problemy z jasnymi regułami kontraktowania usług medycznych, utrudniony dojazd do chorych (rozległy teren PLR, nieprzejezdne zimą drogi), brak

szybkiego dostępu do porad specjalistycznych – szczególnie w realiach ośrodków wiejskich.

Uzyskane wyniki obrazują rzeczywiste realia pracy dolnośląskich LR. Przeciętny polski lekarz rodzinny poświęca swojej praktyce 11 godzin dziennie. W tym czasie przyjmuje około 40 pacjentów i wykonuje 2 wizyty domowe. Jednocześnie poświęca czas niewdzięcznej biurokracji narzuconej przez Kasy Chorych (obecnie NFZ)

i obowiązujące przepisy prawno-skarbowe. W tych realiach należy docenić dążenie LR do doksztalcania i samokształcenia.

Sądzymy, że przedstawione dane będą ciekawym materiałem do przemyśleń zarówno dla lekarzy rodzinnych, jak i innych osób zainteresowanych rozwojem medycyny rodzinnej w Polsce. Oceniamy, że należy dalej prowadzić badania naukowe w tym kierunku.

Częstość występowania objawów zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) w populacji młodych, zdrowych osób w odniesieniu do wcześniejszych badań

JACEK STODÓŁKA¹, EWA TRZĘSICKA², AGNIESZKA PISULA², ELŻBIETA JACKOWSKA²

¹ Z Katedry Lekkoatletyki Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Z Zespołu Fizykoterapii, Balneoklimatologii i Masażu Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Obecnie bardzo często lekarze stawiają rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego, używając terminu IBS, będącego skrótem od angielskiej nazwy Irritable Bowel Syndrome. Charakterystycznymi objawami tej choroby są nawracające bóle brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia oraz zmiany konsystencji oraz częstości wypróżnień. Występuje u ludzi dorosłych na całym świecie i dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn, posiada również swój odpowiednik w wieku dziecięcym. Dolegliwości bywają niekiedy bardzo przykre, natomiast wyniki badań endoskopowych, radiologicznych i laboratoryjnych nie dają charakterystycznego obrazu choroby. Istnieje kilka teorii dotyczących etiologii tego

schorzenia, wciąż jednak nie zidentyfikowano konkretnej przyczyny. Dlatego też leczenie jest najczęściej objawowe i wymaga podejścia indywidualnego oraz połączenia kilku terapii, np. farmakoterapii z postępowaniem dietetycznym.

Celem pracy było zbadanie częstości występowania objawów IBS w populacji młodych i zdrowych osób oraz porównanie wyników z wcześniejszymi doniesieniami na ten temat.

Badaniami ankietowymi objęto grupę 544 osób, w tym 314 kobiet i 230 mężczyzn. Na podstawie tego badania można stwierdzić, iż częstość występowania zespołu jelita nadwrażliwego nie zmieniła się znacząco, a wyniki potwierdzają dotychczasowe informacje epidemiologiczne.

Wpływ preferencji żywieniowych na częstość występowania objawów zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) w populacji młodych, zdrowych osób w wieku 19–21 lat

JACEK STODÓŁKA¹, BARBARA NOWAK², EWA KRAWIECKA-JAWORSKA³, ELŻBIETA JACKOWSKA², AGNIESZKA PISULA²

¹ Z Katedry Lekkoatletyki Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Z Zespołu Fizykoterapii, Balneoklimatologii i Masażu Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

³ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS) jest bardzo częstym zaburzeniem czynnościowym jelit, a jego objawy są niekiedy bardzo przykre i w zna-

czący sposób zakłócają codzienną aktywność chorego. Etiologia zespołu nie jest jednoznacznie określona, panuje przekonanie, iż jest to choroba

pierwotnie psychiatryczna, a z drugiej strony uważa się, że jest to organicznie uwarunkowane zaburzenie funkcji przewodu pokarmowego. Wśród czynników nasilających jej objawy na pewno wyróżnić można dietę, do pokarmów najczęściej nasilających objawy zespołu jelita nadwrażliwego należą: pszenica, kukurydza, ziemniaki, cebula, czosnek, czekolada, produkty mleczne, jaja, orzechy i ryby.

Celem pracy było zbadanie wpływu preferen-

cji żywieniowych na częstość występowania objawów IBS. Badania w formie ankiety przeprowadzono na grupie 544 studentów AWF we Wrocławiu. W diecie osób z symptomami IBS częściej stwierdzono spożywanie takich produktów, jak: jasne pieczywo, orzeszki, chipsy, a mniej warzyw i owoców. Jednakże uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie sposobu odżywiania, który nasila objawy IBS, i wskazują na relatywną wartość zaleceń dietetycznych.

Analiza gęstości widmowej mocy sygnału HRV elektrokardiogramu w diagnostyce obturacyjnego bezdechu we śnie w grupie mężczyzn z zespołem metabolicznym – doniesienie wstępne

MACIEJ TAŻBIREK¹, SZYMON SKOCZYŃSKI¹, PIOTR PLATA¹, ARKADIUSZ GERTYCH², STANISŁAW PIETRASZEK², WIADYSŁAW PIERZCHAŁA¹

¹ Z Katedry i Kliniki Pneumonologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

² Z Instytutu Elektroniki, Zakładu Elektroniki Biomedycznej Politechniki Śląskiej w Gliwicach

Wiele dowodów badawczych wskazuje, że zespół bezdechu we śnie (ZBS) jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, będących jedną z najważniejszych przyczyn przedwczesnych zgonów. Wczesne rozpoznanie warunkujące skuteczne leczenie stanowi podstawę strategii ograniczenia kosztów społecznych ZBS. Zmiany fazowości akcji serca u chorych z zespołem bezdechu we śnie (ZBS) są tak charakterystyczne, że na ich podstawie można podejrzewać jego występowanie. Zmienność zatokowego rytmu serca (*heart rate variability* – HRV) stanowi wyraz dynamicznej równowagi między aktywnością układu sympatycznego i parasympatycznego. Analiza gęstości widmowej mocy (*Power Spectral Density* – PSD) sygnału pozwala na wyodrębnienie z obrazu sygnału HRV komponentów towarzyszących charakterystycznej zmianie rytmu występujących w zakresie niskich częstotliwości.

Celem pracy była ocena wykorzystania wzbogaconej analizy HRV w diagnostyce prze-

siewowej zespołu bezdechu we śnie w grupie 22 mężczyzn z zespołem metabolicznym (średnia wieku $47,71 \pm 10$, średni wskaźnik masy ciała – BMI $37,72 \pm 5,66$) z potwierdzonym badaniem polisomnograficznym i rozpoznaniem klinicznym. Średni wyniki Apnea+Hyponea Index $52,24 \pm 18,99$ SaO₂ min $59,2 \pm 12,89$ wskazywały na ciężką postać obturacyjnego zespołu we śnie. Kontrolę stanowiła grupa zdrowych ochotników. Zapis elektrokardiogramu metodą Holtera poddano analizie gęstości mocy przy użyciu programu MatLab. W grupie chorych z zespołem bezdechu we śnie stwierdzono wzrost gęstości mocy w przedziale 0,01–01 Hz w porównaniu do wyników grupy kontrolnej. Wykonane badania pozwalają przypuszczać, że wzbogacona analiza HRV zapisu EKG metodą Holtera może stanowić cenny element wstępnej diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu pozwalający na skrócenie czasu weryfikacji wstępnego rozpoznania.

