

The Polish Society of Family Medicine  
The Association of Friends of Family Medicine & Family Doctors

PL ISSN 1734-3402

# Family Medicine & Primary Care Review

Quarterly

2008

July–September

Vol. 10, No. 3

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

Indexed in:  
EMBASE/Excerpta Medica  
Index Copernicus 5.66 pts

## Komitet Naukowy

Prof. dr med. Dieter Adam (Monachium, Niemcy),  
Prof. dr med. Jiří Beneš (Praga, Czechy),  
Dr n. med. Luc van Berkestijn (Utrecht, Holandia),  
Dr hab. Jerzy Błaszczuk (Wrocław),  
Dr n. med. Stephan Böse-O'Reilly (Monachium, Niemcy),  
Dr Nilzete Liberato Bresolin (Florianopolis, Brazylia),  
Dr Walbia Salete Bittencourt Correa (Florianopolis, Brazylia),  
Prof. dr hab. Jerzy Czernik (Wrocław),  
Prof. dr med. George Freeman (Londyn, Wielka Brytania),  
Prof. dr med. Suleyman Görpelioğlu (Izmit, Turcja),  
Prof. dr med. Hans-Joachim Hannich (Greifswald, Niemcy),  
Prof. dr hab. Antonina Harłodzińska-Szymrka (Wrocław),  
Prof. dr hab. Wanda Horst-Sikorska (Poznań),  
Prof. dr med. Steinar Hunskaar (Bergen, Norwegia),  
Prof. dr hab. Andrzej Kiejna (Wrocław),  
Prof. dr hab. Jerzy Kołodziej (Wrocław),  
Prof. dr hab. Tadeusz Koziolec (Szczecin),  
Prof. dr hab. Piotr Kuna (Łódź),  
Dr n. med. Krzysztof Kuszewski (Warszawa),  
Prof. dr hab. med. Andrzej Kübler (Wrocław),  
Prof. dr med. Radoslav Kveder (Ljubljana, Słowenia),  
Prof. dr hab. Maciej Latański (Lublin),  
Prof. dr hab. Witold Lukas (Katowice),  
Prof. dr hab. Jerzy Łopatyński (Lublin),  
Prof. dr hab. Andrzej Mackiewicz (Poznań),  
Prof. dr med. Bengt Mattsson (Göteborg, Szwecja),  
Prof. dr hab. Zuzanna Morawska (Wrocław),  
Prof. dr med. John Noble (Boston, USA),  
Prof. dr med. Marc Nyssen (Bruksela, Belgia),  
Dr n. med. Patricia Owens (Liverpool, Wielka Brytania),  
Prof. dr hab. Leszek Paradowski (Wrocław),  
Sir Prof. Denis Pereira-Gray (Londyn, Wielka Brytania),  
Prof. dr hab. Tadeusz Plusa (Warszawa),  
Prof. dr hab. Andrzej Radzikowski (Warszawa),  
Prof. dr hab. Andrzej Rajewski (Poznań),  
Dr n. med. Lindsay Roberts (Balgowlah Heights, Australia),  
Prof. dr hab. Zbigniew Rudkowski (Wrocław),  
Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski (Gdańsk),  
Dr n. med. Hogne Sandvik (Bergen, Norwegia),  
Prof. dr hab. Janusz Siebert (Gdańsk),  
Dr n. med. Jaime Correia de Sousa (Matosinhos, Portugalia),  
Prof. dr hab. Andrzej Steciwko (Wrocław),  
Dr n. med. Loreta Strumylaite (Kaunas, Litwa),  
Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik (Kraków),  
Prof. dr hab. Zenon Szewczyk (Wrocław),  
Dr n. med. Andrzej Szpakow (Grodno, Białoruś),  
Prof. dr hab. Piotr Szyber (Wrocław),  
Prof. dr hab. Barbara Świątek (Wrocław),  
Prof. dr med. Vytautas Usonis (Wilno, Litwa),  
Prof. dr med. Irma Virjo (Tampere, Finlandia),  
Prof. dr hab. Kazimierz Wardyn (Warszawa),  
Dr n. med. Muharem Zildžic (Tuzla, Bośnia Hercegowina),  
Prof. dr hab. Zygmunt Zdrojewicz (Wrocław),  
Prof. dr hab. 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:** dr n. med. Jarosław Drobnik, dr n. med. Bartosz J. Sapiłak,  
dr n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas, dr hab. n. med. Katarzyna Życińska

## Adres Redakcji

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Akademia Medyczna we Wrocławiu,  
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław, tel. (071) 325-51-26, tel./fax (071) 325-43-41  
e-mail: [pmr@pmr.am.wroc.pl](mailto:pmr@pmr.am.wroc.pl) [www.familymedreview.org](http://www.familymedreview.org)  
**Osoba kontaktowa:** dr n. med. Donata Kurpas  
tel. (071) 326-68-75, e-mail: [pmr@pmr.am.wroc.pl](mailto:pmr@pmr.am.wroc.pl)

Kwartalnik jest współfinansowany przez PTMR i SPMRiLR

## Wydawca

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

**Biuro i prenumerata:** ul. Lelewela 4, pok. 325, 53-505 Wrocław  
tel./fax (071) 791-20-30, 0 601 77-47-33  
e-mail: [biuro@continuo.wroclaw.pl](mailto:biuro@continuo.wroclaw.pl) [www.continuo.wroclaw.pl](http://www.continuo.wroclaw.pl)  
**Osoba kontaktowa:** Jan Kuźma – Redaktor Wydawnictwa  
tel. (071) 791-20-30, e-mail: [wydawnictwo@continuo.wroclaw.pl](mailto:wydawnictwo@continuo.wroclaw.pl)

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

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: 2400 egz.

# Spis treści

Słowo wstępne – Andrzej Steciwko **327**

## PRACE ORYGINALNE

- 1\*** Anna Abramczyk • Uwarunkowania poziomu diagnostyki wśród chorych na cukrzycę na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej **329**
- 2\*** Zofia Babińska, Piotr Gutknecht, Piotr Bandosz, Małgorzata Pietrzykowska, Katarzyna Nowicka-Sauer, Barbara Trzeciak, Janusz Siebert • Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego w populacji wiejskiej – Program „Kiełpino” **335**
- 3\*** Zofia Babińska, Małgorzata Pietrzykowska, Piotr Gutknecht, Piotr Bandosz, Janusz Siebert • Rozpowszechnienie hiperhomocysteinemii w populacji wiejskiej – program „Kiełpino” **338**
- 4\*** Małgorzata Bannach, Grzegorz Przybylski, Ryszard Gołda, Mariola Rybka • Przyczyny opóźnień w rozpoznawaniu gruźlicy płuc wśród mieszkańców województwa kujawsko-pomorskiego **341**
- 5\*** Dorota Emilia Bielska, Małgorzata Chlabicz, Elżbieta Ołdak, Dorota Sienkiewicz • Preparaty mlekozastępcze w codziennej praktyce lekarzy rodzinnych w Białymstoku **345**
- 6\*** Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, Małgorzata Krawczyk, Marta Reiter, Anna Synakiewicz, Anna Szólkiewicz, Katarzyna Połczyńska, Danuta Sierota, Joanna Stefanowicz, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Balcerska • Trudności we wczesnym rozpoznawaniu guzów centralnego układu nerwowego u dzieci przed przyjęciem do ośrodka onkologicznego **349**
- 7\*** Nadia Bryl, Sebastian Dąbrowski, Michalina Marcinkowska, Wojciech Nosowicz, Wanda Horst-Sikorska: Ocena czynników wpływających na współpracę z pacjentem chorym na osteoporozę **353**
- 8** Maria Magdalena Bujnowska-Fedak, Dominika Reksa, Iwona Pirogowicz, Catherine E. Chronaki, Andrzej Staniszewski • Poglądy i potrzeby w zakresie telemedycyny i usług typu e-Health w opinii Polaków i Greków **356**
- 9\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Ewelina Grywalska, Agnieszka Kowal • Ocena stopnia uzależnienia od nikotyny oraz motywacji do zerwania z nałogiem wśród studentów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie **361**
- 10\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Ewelina Grywalska, Agnieszka Kowal, Janusz Schabowski • Preferencje zawodowe studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie **364**
- 11\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Agnieszka Kowal, Ewelina Grywalska, Janusz Schabowski • Czy specjalizacja z medycyny rodzinnej jest atrakcyjna? – opinia studentów medycyny **367**
- 12\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Grzegorz Szcześniak, Andrzej Nowakowski • Porównanie parametrów gospodarki lipidowej u pacjentów z nadmierną masą ciała i cukrzycą typu 2 leczonych bądź nieleczonych simwastatyną **370**
- 13\*** Irena Choroszy-Król, Magdalena Frej-Mądrzak, Dorota Teryks-Wołyniec, Grażyna Gościński, Monika Biernat, Aneta Nitsch-Osuch • Częstość wykrywania antygenów *Chlamydia trachomatis* z różnych materiałów biologicznych **373**
- 14\*** Magdalena Ciurysek, Renata Filip, Janusz Schabowski • Zachowania żywieniowe pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych **376**
- 15\*** Sebastian Dąbrowski, Nadia Bryl, Wanda Horst-Sikorska • Relacja pacjent–lekarz jako jeden z wymiarów jakości opieki w podstawowej opiece zdrowotnej **379**

---

\* Gwiazdką oznaczono artykuły opublikowane na płycie CD.

- 16\* Marek Derkacz, Iwona Chmiel-Perzyńska, Ewelina Grywalska, Agnieszka Kowal • Ocena zależności między średnimi wartościami ciśnienia tętniczego krwi a modyfikowalnymi czynnikami wpływającymi na jego wartość u osób nie otrzymujących leczenia hipotensyjnego **382**
- 17\* Marek Derkacz, Iwona Chmiel-Perzyńska, Agnieszka Kowal, Ewelina Grywalska • Czy korzystanie z telefonów komórkowych może szkodzić zdrowiu? **385**
- 18\* Marek Derkacz, Iwona Chmiel-Perzyńska, Agnieszka Kowal, Ewelina Grywalska • Dysfunkcje seksualne wśród młodych mężczyzn – wstydlivy problem w praktyce lekarza rodzinnego **388**
- 19\* Krzysztof Dobosz • Rehabilitacja u pacjentów z parkinsonizmem jako wyznacznikiem chorób cywilizacyjnych – ewaluacja usprawniania i jej wpływu na jakość życia wśród osób z dysfunkcją spowodowaną chorobą podstawową a niesprawnością motoryczną u pacjentów NZOZ „Ogrody” w Bydgoszczy **391**
- 20\* Krzysztof Dobosz, Paweł Rajewski • Choroby cywilizacyjne: ocena problemu alkoholowego za pomocą analizy konsumpcji spożywanych gatunków vs częstości spożywania u pacjentów NZOZ „Ogrody” w Bydgoszczy **394**
- 21\* Krzysztof Dobosz, Paweł Rajewski • Choroby cywilizacyjne a spożycie piwa, wina i wódki przez dorosłych pacjentów NZOZ „Ogrody” w Bydgoszczy **398**
- 22\* Krzysztof Dobosz, Paweł Rajewski • Występowanie otyłości brzusznej (trzewnej) jako wyznacznika chorób cywilizacyjnych u pacjentów NZOZ „Ogrody” w Bydgoszczy **402**
- 23\* Magdalena Frej-Mądrzak, Irena Choroszy-Król, Marek Elias, Dorota Teryks-Wołyniec, Aneta Nitsch-Osuch • Określenie charakteru chlamydialnej infekcji przez oznaczanie przeciwciał klasy IgG anty-cHSP60 u nieplodnych kobiet **405**
- 24\* Karolina Gazdecka-Szpecht, Anna Wawrzyniak, Liliana Celczyńska-Bajew, Wanda Horst-Sikorska • Ocena poziomu wiedzy lekarzy rodzinnych na temat raka piersi na podstawie badania ankietowego **408**
- 25\* Magdalena Gibas, Edyta Mądry, Henryk Witmanowski, Radosław Mądry, Agnieszka Adamczak-Ratajczak • Ocena wybranych parametrów zapalenia wewnątrznaczyniowego u pacjentów z dusznicą bolesną **411**
- 26\* Ryszard Gołda, Grzegorz Przybylski, Wojciech Józwicki, Jan Domaniewski, Małgorzata Wyszomirska, Jacek Michałkiewicz, Małgorzata Bannach • Krążące kompleksy immunologiczne w wybranych chorobach płuc **414**
- 27\* Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska • Internet jako nowe źródło informacji o profilaktyce zdrowotnej – opinie pacjentów i lekarzy **417**
- 28\* Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak • Rokowanie po osteoporotycznym złamaniu szyjki kości udowej u osób powyżej 75. roku życia **420**
- 29\* Małgorzata Hadzik-Błaszczak, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Niedożywienie szpitalne – głodzenie w krainie obfitości – w materiale własnym **424**
- 30\* Małgorzata Hadzik-Błaszczak, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Postępy żywienia klinicznego w Oddziale Klinicznym Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych – analiza wskazań i stosowanych metod **427**
- 31\* Łukasz Hak, Joanna Więckiewicz, Katarzyna Zorena, Jolanta Myśliwska, Małgorzata Myśliwiec, Agnieszka Brandt, Anna Balcerska • Komórki NK u pacjentów z cukrzycą typu 1 **430**
- 32\* Tomasz Halski, Urszula Halska, Rafał Kmiecik, Zenonia Jabłońska, Andrzej Steciwko • Zastosowanie elektrostymulacji i elektrostymulacji pod kontrolą elektromiografii (metoda ETS) w terapii nietrzymania moczu po prostatektomii **433**
- 33\* Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska • Aktywne wyszukiwanie osób obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jako

- element strategii wysokiego ryzyka – doświadczenia Poradni Lekarza Rodzinnego UM w Poznaniu **436**
- 34\*** Agnieszka Jama-Kmiecik, Irena Choroszy-Król, Dorota Teryks-Wołyniec, Andrzej Boznański, Iwona Wójcik, Aneta Nitsch-Osuch • Znaczenie laboratoryjnej diagnostyki przewlekłych chlamydialnych zakażeń układu oddechowego u dzieci **440**
- 35\*** Wanda Komorowska-Szczepańska, Barbara Trzeciak, Joanna Kwiatkowska, Janina Alekszewicz-Baranowska, Bartosz G. Trzeciak • Analiza poziomu wiedzy rodziców na temat postępowania z dzieckiem gorączkującym (w jęz. ang.) **444**
- 36\*** Wanda Komorowska-Szczepańska, Barbara Trzeciak, Joanna Kwiatkowska, Piotr Gutknecht, Bartosz G. Trzeciak • Analiza metod pomiaru temperatury ciała i interpretacji otrzymanych wyników przez rodziców wśród dzieci do 16. roku życia (w jęz. ang.) **447**
- 37\*** Małgorzata Kot, Małgorzata Lewandowska, Julia Kruk-Jeromin • Chirurgiczne leczenie opadnięcia powiek górnych **450**
- 38\*** Małgorzata Kowal, Magdalena Kowalska, Katarzyna Wójtowicz-Chomicz, Anna Zdanowska, Zofia Świąż, Dorota Żółkowska, Andrzej Borzęcki • Choroby alergiczne występujące u dzieci zamieszkałych w Warszawie **453**
- 39\*** Hanna Krauss, Natasza Balcer, Anna Jabłeczka, Zuzanna Chęcińska, Przemysław Sosnowski, Marek Malewski, Ewa Przygodzka • Ocena wiedzy i zachowań prozdrowotnych studentów pielęgniarstwa Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu **456**
- 40\*** Donata Kurpas, Justyna Ciągłewicz, Andrzej Steciwko • Miażdżyca tętnic kończyn dolnych – choroba nieznana? **462**
- 41\*** Donata Kurpas, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Pacjenci opieki podstawowej na Dolnym Śląsku **465**
- 42\*** Donata Kurpas, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Struktura zakładów i profil usług w ramach opieki podstawowej na Dolnym Śląsku **468**
- 43\*** Donata Kurpas, Grzegorz Janik, Andrzej Steciwko • Styl życia pacjentów po zawale mięśnia sercowego **472**
- 44\*** Donata Kurpas, Sylwia Klosek, Andrzej Steciwko • Poziom wiedzy mieszkańców Turawy na temat stwardnienia rozsianego **474**
- 45\*** Donata Kurpas, Krzysztof Łuczko, Andrzej Steciwko • Częstość zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów w wieku podeszłym – doniesienie wstępne **476**
- 46\*** Donata Kurpas, Mariola Wojtal, Andrzej Steciwko, Jarosław Drobnik • Dostępność do usług świadczonych przez lekarza rodzinnego jako wskaźnik jakości opieki podstawowej **479**
- 47\*** Donata Kurpas, Mariola Wojtal, Andrzej Steciwko, Jarosław Drobnik • Jakość usług medycznych świadczonych w opiece podstawowej w opinii pacjentów **483**
- 48\*** Donata Kurpas, Lidia Zięba, Andrzej Steciwko • Poziom wiedzy wśród pacjentów intensywnego nadzoru kardiologicznego na temat czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych **486**
- 49\*** Agnieszka Lewandowska, Anna Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Krytyczna ocena wskazań do powtórnej hospitalizacji chorych z rozpoznaniem zespołem jelita nadwrażliwego **488**
- 50\*** Marta Makara-Studzińska, Anna Koślak, Małgorzata Wołyniak • Ocena poziomu wiedzy i zachowań prozdrowotnych w zakresie chorób cywilizacyjnych wśród kobiet z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych **491**
- 51\*** Emilia Marcinkowska, Dorota Talarska, Magdalena Strugała • Charakterystyka pacjentów z otępieniem **494**

- 52\* Michalina Marcinkowska, Anna Wawrzyniak, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Nadia Bryl, Wanda Horst-Sikorska • Analiza wybranych klinicznych czynników złamania osteoporotycznego **498**
- 53\* Grażyna Mardarowicz, Agata Matej-Butrym, Grzegorz Szcześniak, Teresa Nicer • Prewencja metabolicznych chorób cywilizacyjnych w praktyce lekarza rodzinnego. Część II – potencjalne problemy implementacji **501**
- 54\* Agnieszka Mastalerz-Migas, Bogumiła Leśniewska–Dziembek, Bartosz J. Sapiłak • Syndrom wypalenia zawodowego wśród pielęgniarek **504**
- 55\* Agnieszka Mastalerz-Migas, Dagmara Pokorna-Kałowak, Agnieszka Muszyńska, Jarosław Drobnik, Bartosz J. Sapiłak, Andrzej Steciwko, Anna Szynol, Anna Cyran, Anna Daniel, Anna Górską, Katarzyna Gadomska • Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości wśród dzieci w wieku przedszkolnym w województwie opolskim **508**
- 56\* Agnieszka Mastalerz-Migas, Elżbieta Ościłowska, Andrzej Steciwko • Jakość życia osób w wieku podeszłym **511**
- 57\* Agnieszka Mastalerz-Migas, Iwona Zalasińska, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko, Dagmara Pokorna-Kałowak, Jarosław Drobnik, Bartosz J. Sapiłak, Katarzyna Gadomska, Anna Cyran, Anna Szynol, Wojciech Morisson, Karolina Idzik-Drwięga, Alicja Salera • Poziom glikemii a parametry funkcji nerek wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej – doniesienie wstępne **515**
- 58\* Agata Matej-Butrym, Janusz Schabowski • Wsparcie rodziny w przestrzeganiu zaleceń dietetycznych a stan wyrównania metabolicznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 – doniesienie wstępne **519**
- 59\* Anna Medyńska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Magdalena Naleśniak, Danuta Zwolińska • Ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek u chłopców z zastawką cewki tylnej **522**
- 60\* Piotr Michoń, Anna Sałacka, Karolina Kłoda, Iwona Hornowska, Lilia Kotkowiak, Jolanta Późniak • Najczęściej występujące postacie chorób układu moczowego i ich leczenie u pacjentów praktyki lekarza rodzinnego **525**
- 61\* Mariusz Miśkiewicz, Katarzyna Życińska, Tomasz Rusinowicz, Renata Krupa, Kazimierz A. Wardyn • Objawy choroby nowotworowej przewodu pokarmowego a częstość potwierdzeń endoskopowych **527**
- 62\* Mariusz Miśkiewicz, Katarzyna Życińska, Tomasz Rusinowicz, Renata Krupa, Kazimierz A. Wardyn • Objawy choroby refluksowej przełyku (GERD) a przepuklina rozworu przełykowego przepony – częstość potwierdzeń endoskopowych **531**
- 63 Agnieszka Muszyńska, Agnieszka Pawłowska-Pinkowska, Dagmara Pokorna-Kałowak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Hanna Roth, Andrzej Steciwko • Ocena przydatności szybkich testów CRP w ostrych infekcjach u dzieci **535**
- 64\* Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Analiza wyników egzaminów państwowych lekarzy kończących specjalizację z zakresu medycyny rodzinnej – doniesienie wstępne **539**
- 65\* Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas, Andrzej Bunio, Alina Orda, Wiesława Nahaczewska, Dagmara Pokorna-Kałowak • Parathormon i jego fragmenty 1–84 (CAP) i 7–84 (CIP) jako markery metabolizmu kostnego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami – doniesienie wstępne **543**
- 66\* Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas, Andrzej Bunio, Dagmara Pokorna-Kałowak, Jarosław Drobnik • Narażenie na nietypowe dla populacji ogólnej czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami **547**
- 67\* Barbara Nieradko-Iwanicka, Andrzej Borzęcki • Medycyna zapobiegająca starzeniu w opinii studentów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie **551**

- 68\*** Barbara Nieradko-Iwanicka, Andrzej Borzęcki • Stosowanie mineralnych i witaminowych suplementów diety przez europejskich i amerykańskich studentów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie **554**
- 69\*** Aneta Nitsch-Osuch, Lidia B. Brydak • Szczepienia przeciw grypie u dzieci w wieku 0–4 lata w Polsce w latach 2001–2006 **557**
- 70\*** Aneta Nitsch-Osuch, Sylwia Dyk, Anna Gąsiewska, Izabela Łukawska, Marcin Czarniecki, Anna Walencik, Monika Rogowska, Marta Rogowska, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Wiedza personelu medycznego (lekarzy i pielęgniarek) na temat szczepień u osób dorosłych (w jęz. ang.) **560**
- 71\*** Aneta Nitsch-Osuch, Sylwia Dyk, Anna Gąsiewska, Izabela Łukawska, Marcin Czarniecki, Anna Walencik, Monika Rogowska, Marta Rogowska, Kazimierz A. Wardyn, Katarzyna Życińska • Szczepienia ochronne u osób dorosłych – w opinii pacjentów i lekarzy **564**
- 72\*** Aneta Nitsch-Osuch, Anna Gąsiewska, Sylwia Dyk, Izabela Łukawska, Marcin Czarniecki, Anna Walencik, Monika Rogowska, Marta Rogowska, Kazimierz A. Wardyn • Analiza źródeł wiedzy rodziców na temat szczepień zalecanych u dzieci **568**
- 73\*** Aneta Nitsch-Osuch, Ewa Gyrczuk, Agnieszka Topczewska-Cabanek, Kazimierz A. Wardyn, Katarzyna Życińska, Irena Choroszy-Król • Czułość i swoistość szybkiego testu paciorkowcowego (Test Strep A®) u dzieci z zapaleniem gardła w praktyce ambulatoryjnej (w jęz. ang.) **572**
- 74\*** Aneta Nitsch-Osuch, Agnieszka Topczewska-Cabanek, Ewa Gyrczuk, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn, • Walidacja kwestionariusza autorskiego dotyczącego wiedzy i opinii studentów medycyny na temat problemu przemocy w rodzinie **575**
- 75\*** Aneta Nitsch-Osuch, Kazimierz A. Wardyn, Irena Choroszy-Król • Wyszczepialność przeciwko pneumokokom i grypie u osób w wieku powyżej 65. roku życia w latach 2004–2006 w Polsce **578**
- 76\*** Wojciech Nosowicz, Anna Wawrzyniak, Liliana Celczyńska-Bajew, Nadia Bryl, Wanda Horst-Sikorska • Wiedza lekarzy rodzinnych z zakresu badań przesiewowych i czynników ryzyka raka jelita grubego **581**
- 77\*** Grzegorz Opielak • Interwencje lekarskie jako skutek działania alkoholu **584**
- 78\*** Grzegorz Opielak • Zaburzenia psychiczne w praktyce lekarza pierwszego kontaktu **586**
- 79\*** Grzegorz Opielak, Marlena Sokół-Szawłowska, Anna Mosiołek • Zmiany cywilizacyjne a ryzyko samobójcze **588**
- 80\*** Grażyna Pachciarek, Liliana Celczyńska-Bajew, Wanda Horst-Sikorska • Skuteczność działań profilaktycznych dotyczących wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego podejmowanych w praktyce lekarza rodzinnego u chorych na nadciśnienie tętnicze **591**
- 81\*** Katarzyna Pawelec, Małgorzata Salamonowicz, Anna Ciechowicz • Trudności diagnostyczne zakażeń cewników centralnych u dzieci z chorobami nowotworowymi **594**
- 82\*** Beata Pawłowska, Aneta Perzyńska-Starkiewicz • Agresja u dzieci alkoholików z zaburzeniami odżywiania i bez zaburzeń odżywiania **597**
- 83\*** Beata Pawłowska, Aneta Perzyńska-Starkiewicz • Radzenie sobie ze stresem u dzieci alkoholików z zaburzeniami odżywiania i bez zaburzeń odżywiania **600**
- 84\*** Aneta Perzyńska-Starkiewicz, Beata Pawłowska • Depresja u dzieci alkoholików z zaburzeniami odżywiania i bez zaburzeń odżywiania **603**
- 85\*** Aneta Perzyńska-Starkiewicz, Beata Pawłowska • Zaburzenia nerwicowe u dzieci alkoholików z zaburzeniami odżywiania i bez zaburzeń odżywiania **606**

- 86\*** Dagmara Pokorna-Kaławak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Bartosz J. Sopilak, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku podeszłym **609**
- 87\*** Dagmara Pokorna-Kaławak, Agnieszka Pawłowska-Pinkowska, Bartosz J. Sopilak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Wyszczepialność szczepionkami skojarzonymi w Praktyce Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu **612**
- 88\*** Dagmara Pokorna-Kaławak, Bartosz J. Sopilak, Agnieszka Muszyńska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Monika Melon-Sopilak, Andrzej Steciwko • Nadciśnienie tętnicze u osób otyłych – charakterystyka grupy, preferencje terapeutyczne. Na podstawie badań ankietowych w poradniach POZ **615**
- 89\*** Anna Polaczek, Agnieszka Mastalerz-Migas, Ewa Polaczek • Jak uczniowie z przewlekłymi problemami zdrowotnymi oceniają swoją jakość życia? **618**
- 90\*** Grzegorz Przybylski, Aleksandra Gadzińska, Ryszard Gołda, Magdalena Pasińska, Małgorzata Bannach • Palenie tytoniu wśród chorych na astmę oskrzelową **621**
- 91\*** Paweł Rajewski, Piotr Rajewski, Karolina Waleśkiewicz, Krzysztof Dobosz • Analiza składowych zespołu metabolicznego według IDF u kobiet z cukrzycą typu 2 **624**
- 92\*** Paweł Rajewski, Piotr Rajewski, Karolina Waleśkiewicz, Krzysztof Dobosz • Mobbing – problem XXI wieku, ze szczególnym uwzględnieniem sytuacji pracowników służby zdrowia **627**
- 93\*** Magdalena Romanowska, Lidia B. Brydak • Rola nadzoru w walce z grypą **631**
- 94\*** Magdalena Romanowska, Iwona Nowak, Lidia B. Brydak • Aktywność wirusa grypy i innych wirusów zakażeń układu oddechowego w Polsce w sezonie epidemicznym 2007/2008 **638**
- 95** Anna Romańska, Bożena Mroczek, Beata Karakiewicz • Przemoc w rodzinie jako istotny problem medycyny rodzinnej **641**
- 96\*** Iwona Rotter, Ilona Kempaska, Katarzyna Żółtak-Bączkowska, Beata Karakiewicz, Bożena Mroczek, Ewa Baranowska • Ocena podejmowanych działań profilaktycznych przez studentki Pomorskiej Akademii Medycznej w zakresie rozpoznawania patologii sutka **648**
- 97\*** Iwona Rotter, Magdalena Niemir, Beata Karakiewicz, Katarzyna Żółtak-Bączkowska, Bożena Mroczek • Zapotrzebowanie na edukację zdrowotną u pacjentów z wyłonionym sztucznym odbytem **651**
- 98\*** Tomasz Rusinowicz, Małgorzata Olędzka-Oręziak, Andrzej Marszałek, Katarzyna Życińska, Irena Chlipała, Kazimierz A. Wardyn • Realizacja zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na podstawie analizy oznaczeń HbA<sub>1c</sub> **654**
- 99\*** Tomasz Rusinowicz, Małgorzata Olędzka-Oręziak, Andrzej Marszałek, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Czynniki wpływające na stopień wyrównania cukrzycy wyrażony stężeniem hemoglobiny glikowanej **657**
- 100\*** Mariola Rybka, Kornelia Kędziora-Kornatowska, Małgorzata Bannach, Grzegorz Przybylski • Formy opieki nad osobami starszymi i przewlekle chorymi w ramach ochrony zdrowia i pomocy społecznej **661**
- 101\*** Mariola Rybka, Kornelia Kędziora-Kornatowska, Małgorzata Bannach, Grzegorz Przybylski • Ocena jakości opieki pielęgniarskiej sprawowanej wobec chorych w wieku podeszłym **665**
- 102\*** Agata Sadowska, Piotr Gutknecht, Katarzyna Turczyńska, Barbara Trzeciak, Katarzyna Pasalska-Niewęglowska • Styl życia przyszłych lekarzy – studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku **668**
- 103\*** Anna Sałacka, Elżbieta Kędzierska, Grażyna Durska, Piotr Michoń • Ocena szczepień przeciwko *Streptococcus pneumoniae* w latach 2005–2007 w wybranej przychodni medycyny rodzinnej w Szczecinie **671**



- 104\*** Anna Sałacka, Lilia Kotkowiak, Iwona Hornowska, Jolanta Późniak, Piotr Michoń • Analiza czynników wpływających na wybór lekarza POZ dla dziecka w świetle badań ankietowych **673**
- 105\*** Bartosz J. Sopilak, Hanna Roth, Maciej Siankowski, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Objawy depresji, lęku i stres wśród studentów Akademii Medycznej we Wrocławiu – badania własne **675**
- 106\*** Mariusz Stępień, Krzysztof Kujawski, Anna Sierakowska-Fijałek, Jacek Rysz • Ocena przydatności przesiewowego badania kolonoskopowego w celu wykrywania raka jelita grubego i stanów przednowotworowych jelita grubego u pacjentów aglomeracji łódzkiej w wieku 50–70 lat **681**
- 107\*** Anita Sumiła, Leszek Bidzan • Różnice w postrzeganiu komunikacji wewnątrzrodzinnej przez pacjentów młodzieżowych hospitalizowanych psychiatrycznie **684**
- 108\*** Anita Sumiła, Leszek Bidzan • Różnice w postrzeganiu postaw rodzicielskich u pacjentów młodzieżowych hospitalizowanych psychiatrycznie **687**
- 109\*** Robert Susło, Jakub Trnka, Ewa Drela, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Kierunkowanie badania na obecność substancji odurzających w codziennej praktyce lekarskiej **690**
- 110\*** Robert Susło, Jakub Trnka, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Badanie histopatologiczne tkanek jako podstawa wnioskowania lekarskiego w przypadkach niewyjaśnionych zgonów **693**
- 111\*** Robert Susło, Jakub Trnka, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Specyfika stosowania systemów informatycznych w działalności usługowej, naukowej i dydaktycznej instytucji medycznych **696**
- 112\*** Grzegorz Szcześniak, Iwona Chmiel-Perzyńska, Marcin Skórski, Janusz Schabowski • Ocena czynników wpływających na realizację zaleceń lekarskich przez pacjentów z cukrzycą typu 2 **699**
- 113\*** Grzegorz Szcześniak, Marcin Skórski, Janusz Schabowski • Leczenie cukrzycy typu 2 na różnych poziomach opieki zdrowotnej **704**
- 114\*** Grzegorz Szcześniak, Barbara Żmurowska, Janusz Schabowski • Ocena korelacji między jakością życia i poczuciem niepełnosprawności a stopniem realizacji zaleceń lekarskich u pacjentów z cukrzycą typu 2 **707**
- 115\*** Anna Szynol, Agnieszka Nowak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Bartosz J. Sopilak • Stan wiedzy opolskich licealistów oraz studentów pielęgniarstwa na temat profilaktyki i powikłań zakażenia wirusem HPV **711**
- 116\*** Małgorzata Tartas, Grażyna Derewicz, Maciej Walkiewicz, Waldemar Budziński • Wypalenie zawodowe u pielęgniarek zatrudnionych w oddziałach o dużym obciążeniu fizycznym i psychicznym – hospicjum oraz chirurgii ogólnej **714**
- 117\*** Małgorzata Tartas, Halina Kołakowska, Maciej Walkiewicz, Waldemar Budziński • Wsparcie społeczne u pielęgniarek zatrudnionych w oddziałach o dużym obciążeniu fizycznym i psychicznym – psychiatrycznych oraz paliatywno-hospicyjnych **718**
- 118\*** Agnieszka Topczewska-Cabanek, Aneta Nitsch-Osuch, Irena Kornatowska, Karolina Lewandowska, Monika Sajkowska, Małgorzata Zmarzlik, Kazimierz A. Wardyn • Wiedza i opinia studentów na temat problemu przemocy w rodzinie – badanie ankietowe **722**
- 119\*** Barbara Trzeciak, Jolanta Szczepanowicz, Piotr Gutknecht, Katarzyna Nowicka-Sauer, Zofia Babińska, Zenobia Czuszyńska, Janusz Siebert • Zaburzenia depresyjne jako problem wśród młodzieży braniewskiego liceum ogólnokształcącego na tle badań młodzieży Gdańska i Koszalina **726**

- 120\*** Anna Wawrzyniak, Justyna Jurga, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Wojciech Nosowicz, Michalina Marcinkowska, Wanda Horst-Sikorska • Nikotynizm w populacji praktyki lekarza rodzinnego **730**
- 121\*** Małgorzata Wołyniak, Marta Makara-Studzińska, Anna Koślak • Poziom wiedzy na temat chorób cywilizacyjnych u kobiet z zaburzeniami nerwicowymi **733**
- 122\*** Katarzyna Wójtowicz-Chomicz, Małgorzata Kowal, Magdalena Kowalska, Izabela Kwapińska, Dorota Żółkowska, Andrzej Borzęcki • Audiomeryczne badanie słuchu u dzieci i młodzieży zamieszkałych na terenie Sandomierza **736**
- 123\*** Katarzyna Wójtowicz-Chomicz, Małgorzata Kowal, Magdalena Stadnik, Barbara Nieradko-Iwanicka, Andrzej Borzęcki • Palenie bierne – problem występujący wśród studentów medycyny **739**
- 124\*** Maja Zaraś-Andrzejewska, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn, Aneta Nitsch-Osuch • Pacjenci z objawami alarmowymi choroby nowotworowej – czujność onkologiczna w praktyce lekarza rodzinnego **742**
- 125\*** Katarzyna Zorena, Małgorzata Myśliwiec, Łukasz Hak, Karolina Rybarczyk, Ewa Malinowska, Dorota Raczyńska-Woźniak, Krystyna Raczyńska, Anna Balcerska, Jolanta Myśliwska • Właściwości proangiogenne czynnika martwicy nowotworu-alpha (TNF- $\alpha$ ) u dzieci z cukrzycą typu 1 **745**
- 126\*** Katarzyna Życińska, Renata Krupa, Kazimierz A. Wardyn, Ewa Puszkarska, Aneta Nitsch-Osuch, Zdzisław Życiński, Marcin Straburzyński • Ocena przyczyn niedokrwistości z niedoboru żelaza wśród pacjentów kierowanych przez lekarzy rodzinnych do szpitala **749**
- 127\*** Katarzyna Życińska, Mariusz Miśkiewicz, Kazimierz A. Wardyn, Renata Krupa, Tomasz Rusinowicz, Zdzisław Życiński, Aneta Nitsch-Osuch, Marcin Straburzyński • Zależność między zakażeniem *Helicobacter pylori* a leczeniem glikokortykosteroidami (w jęz. ang.) **752**
- 128\*** Katarzyna Życińska, Katarzyna Smalisz, Konrad Kuć, Sylwia Przybylska, Elżbieta Ryczak, Kazimierz A. Wardyn, Marcin Straburzyński • Porównanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i wartości eGFR w ocenie funkcji nerek **755**
- 129\*** Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn, Marcin Straburzyński, Renata Krupa, Tomasz Rusinowicz, Aneta Nitsch-Osuch • Zmiany w badaniu ogólnym moczu – znaczenie dla diagnostyki i terapii **758**

## PRACE POGLĄDOWE

- 130** Ryszard Andrzejak, Anna Affelska-Jercha, Aleksandra Steinmetz-Beck • Zasady postępowania w przypadkach podejrzenia choroby zawodowej **761**
- 131** Ryszard Andrzejak, Rafał Poręba • Nadciśnienie tętnicze odporne w świetle najnowszych wytycznych ESH/ESC **765**
- 132** Grażyna Bednarek-Tupikowska, Barbara Bucyk • Metaboliczne następstwa zespołu drobnotorbielkowatych jajników **769**
- 133** Grażyna Bednarek-Tupikowska, Krzysztof Tupikowski • Rola lekarza rodzinnego w rozpoznaniu pierwotnej nadczynności przytarczyc **775**
- 134** Wiktor Bednarz, Robert Olewiński, Dorota Mrozowska, Piotr Czopnik, Mateusz Głód • Wyniki leczenia chirurgicznego z wytworzeniem zbiorników jelitowych **782**
- 135** Marek Bołanowski • Wybrane aspekty kliniczne guzów neuroendokrynych **788**
- 136** Lidia B. Brydak • Profilaktyka i leczenie grypy **795**
- 137** Ryszarda Chazan • Astma 2008 w świetle raportu GINA **801**
- 138** Irena Choroszy-Król • Zakażenia *Chlamydia trachomatis* w praktyce lekarza rodzinnego **807**

- 139 Tomasz Czerniak, Izabela Zaleska • Zadania lekarza pierwszego kontaktu w sprawowaniu opieki medycznej nad dzieckiem zakażonym wirusem HIV **813**
- 140 Edward Czerwiński, Jolanta Osieleniec, Janusz Badurski, Ewa Marcinowska-Suchowierska, Iwona Czerwińska • Współczesna diagnostyka osteoporozy **821**
- 141 Arkadiusz Derkacz • Orzecznictwo w chorobach układu krążenia **830**
- 142 Jarosław Gruszka, Ernest Kuchar, Leszek Szenborn • Nużeńce i nużyca – co powinien wiedzieć lekarz rodzinny? **835**
- 143 Zygmunt Grzebieniak, Anil Kumar Agrawal, Wojciech Kielan, Jacek Winowski, Grzegorz Marek, Tomasz Grzebieniak • Rola lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w rozpoznawaniu i leczeniu raka jelita grubego **839**
- 144\* Wojciech Guzikowski • Wybrane zagadnienia niepłodności męskiej w praktyce lekarza rodzinnego **842**
- 145\* Ewa Gyrzczuk, Aneta Nitsch-Osuch, Kazimierz A. Wardyn • Szczepienia w walce z rakiem **845**
- 146 Agnieszka Ignatowicz, Jan Kornafel • Epidemiologia nowotworów złośliwych wczoraj i dziś **848**
- 147 Barbara Iwańczak • Eozynofilowe zapalenie przełyku u dzieci i dorosłych – nowe wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne XXI wieku **853**
- 148 Jerzy Jabłecki, Janusz Kaczmarzyk • Możliwości rekonstrukcji uszkodzeń urazowych oraz wad wrodzonych ręki na przykładzie materiału Pododdziału Replantacji Kończyn, Szpitala św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy **861**
- 149 Karina Jahnz-Różyk • Astma ciężka i trudna – leczenie anty-IgE **866**
- 150 Karina Jahnz-Różyk • Patogeny broni biologicznej – zakażenia patogenami biologicznymi a bezpieczeństwo państwa **870**
- 151 Renata Jankowska • Przewlekły kaszel – problem diagnostyczny i terapeutyczny **874**
- 152 Mirosław Jarosz, Wioleta Respondek • Otyłość – przyczyny i następstwa **879**
- 153 Jolanta Jasonek, Leszek Szenborn, Ernest Kuchar • Praktyczne aspekty rozpoznawania i leczenia najczęstszych chorób pasożytniczych **887**
- 154 Anna Jung • Diagnostyka różnicowa postaci zapalenia pęcherza moczowego u dzieci **893**
- 155 Katarzyna Kiliś-Pstrusińska • Moczenie nocne – niedoceniany problem u dzieci **897**
- 156 Katarzyna Kiliś-Pstrusińska • Nadciśnienie tętnicze pierwotne u dzieci: łagodne czy ciężkie? **903**
- 157 Donata Kurpas, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Wskaźniki jakości usług medycznych świadczonych dla pacjentów chorych przewlekle **908**
- 158 Roman Kurzbauer • Lekarz rodzinny wobec śmierci i umierania **911**
- 159 Roman Kurzbauer • Problemy dopingowania sportowego w praktyce lekarza rodzinnego **916**
- 160\* Katarzyna Lubos-Basińska, Lilla Pawlik-Sobecka, Irena Choroszy-Król, Andrzej Steciwko, Dorota Teryks-Wołyniec, Magdalena Frej-Mądrzak • Charakterystyka zakażeń układu moczowego wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* **921**
- 161 Krystyna Łoboz-Grudzień, Joanna Jaroch • Choroby serca u kobiet – różnice płci **928**
- 162\* Marta Makara-Studzińska, Alina Buczyjan • Otyłość jako choroba cywilizacyjna **935**
- 163\* Grażyna Mardarowicz • Prewencja metabolicznych chorób cywilizacyjnych w praktyce lekarza rodzinnego. Część I – Oczekiwania efektywnej strategii przez kardiologów i diabetologów **938**

- 164\*** Grażyna Mardarowicz, Janusz Schabowski • Rak jelita grubego – rola wywiadu rodzinnego w strategii prewencji w podstawowej opiece zdrowotnej **941**
- 165** Michał Matysiak • Zakażenia u pacjentów onkologicznych w praktyce lekarza rodzinnego **944**
- 166** Włodzimierz Mazur, Beata Logiewa-Bazger, Justyna Polok, Marek Beniowski • Wybrane aspekty aktualnych terapii przeciwwirusowych u chorych przewlekle zakażonych HBV (w jęz. ang.) **950**
- 167** Agnieszka Mazur, Jerzy Ziołkowski • Epidemiologia gruźlicy wieku dziecięcego **956**
- 168** Walentyna Mazurek • Depresja jako czynnik ryzyka powikłań sercowych u chorych na chorobę niedokrwienną serca **960**
- 169\*** Monika Melon-Sapilak, Bartosz J. Sapilak, Dagmara Pokorna-Kałowak, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Aktyna – ważne białko strukturalne komórek – czy, uczestniczy także w karcynogenezie i migracji komórek nowotworowych? **965**
- 170** Małgorzata Mulak, Marta Misiuk-Hojło, Karolina Dembska • Zespół suchego oka w przebiegu zmian ogólnoustrojowych **968**
- 171** Andrzej Mysiak • Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie wstrząsu kardiogenego **973**
- 172** Michał Myśliwiec • Zakażenia układu moczowego w praktyce lekarza rodzinnego **981**
- 173** Aneta Nitsch-Osuch, Kazimierz A. Wardyn • Indywidualny kalendarz szczepień u osób dorosłych **987**
- 174** Bernard Panaszek • Wpływ palenia tytoniu na przebieg naturalny astmy oskrzelowej – znany problem, nowe zadania diagnostyczne i terapeutyczne **994**
- 175** Bernard Panaszek, Zbigniew Machaj, Karolina Lindner, Jadwiga Radziejewska • Choroba przewlekła w podeszłym wieku – nowe zadania dla współczesnej medycyny **999**
- 176** Dariusz Patrzalek, Dariusz Janczak • Problemy w pozyskiwaniu narządów i tkanek do transplantacji w Polsce – czy i jaka jest rola do spełnienia dla lekarza rodzinnego **1005**
- 177\*** Iwona Pirogowicz, Elżbieta Gwiazda, Andrzej Steciwko • Rola lekarza rodzinnego w ocenie pacjentów ze wstępnymi stadiami choroby otępiennej **1009**
- 178** Maciej Piskunowicz, Wojciech Kosiak, Dominik Świętoń • Nowe technologie w obrazowaniu ultrasonograficznym – ich przydatność w gabinecie ultrasonograficznym lekarza rodzinnego **1014**
- 179** Tadeusz Płusa • Diagnostyka i obraz kliniczny zakażeń wywołanych przez patogeny broni biologicznej **1018**
- 180** Tadeusz Płusa • Postępy w antybiotykoterapii zakażeń układu oddechowego **1024**
- 181** Ryszard Podemski, Sławomir Budrewicz • Kliniczne aspekty ostrego niedokrwienia mózgu **1029**
- 182** Dorota Porycka, Marta Misiuk-Hojło • Współczesne postępowanie w jaskrze – leczenie zachowawcze czy chirurgiczne **1034**
- 183** Tomasz Rechberger, Andrzej Wróbel, Marta Kokot, Aleksandra Bartuzi • Toksyna botulinowa – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu zaburzeń czynnościowych pęcherza moczowego **1040**
- 184\*** Hanna Roth, Maciej Siankowski, Bartosz J. Sapilak, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Struktura i koncepcja opracowania kwestionariusza oceny jakości zdrowia środowiska studenckiego **1045**
- 185\*** Tomasz Rusinowicz, Kazimierz A. Wardyn • Chory ze stopą cukrzycową w praktyce lekarza rodzinnego **1048**

- 186** Adam Rzechonek, Jerzy Kołodziej, Marian Kołodziej • Przydatność wielowarstwowej tomografii komputerowej w chirurgicznym leczeniu raka płuca **1052**
- 187** Krzysztof Simon • Przydatność badań endoskopowych w diagnostyce i terapii chorób infekcyjnych **1061**
- 188** Krzysztof Simon, Monika Pazgan-Simon • Rak wątrobowo-komórkowy związany z zakażeniem HBV, HCV – czy nowe formy diagnostyki i leczenia zapewniają skuteczne leczenie szerszej populacji chorych? **1068**
- 189** Janina Słodkowska • Czy telepatologia może wspomagać lekarza rodzinnego? **1074**
- 190** Robert Susło, Jarosław Drobnik, Jakub Trnka • Stwierdzanie zgonu w praktyce lekarza rodzinnego **1080**
- 191** Robert Susło, Jakub Trnka, Jarosław Drobnik • Odmowa leczenia w przypadku lekarza rodzinnego **1086**
- 192** Leszek Szenborn • Rola lekarza pierwszego kontaktu w rozpoznawaniu zakażeń inwazyjnych u dzieci oraz we wdrożeniu wczesnego leczenia i profilaktyki **1091**
- 193** Joanna Śladowska-Kozłowska, Ryszard Grenda • Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży **1098**
- 194** Maciej Taźbirek, Władysław Pierzchała • Następstwa nieleczonego obturacyjnego zespołu bezdechu we śnie **1106**
- 195\*** Agnieszka Topczewska-Cabanek, Aneta Nitsch-Osuch, Ewa Gyrczuk, Kazimierz A. Wardyn • Suplementacja witaminą K noworodków i niemowląt – tak czy nie? (w jęz. ang.) **1112**
- 196\*** Agnieszka Topczewska-Cabanek, Aneta Nitsch-Osuch, Ewa Gyrczuk, Kazimierz A. Wardyn • Wcześniejsze wprowadzania glutenu u niemowląt – tak czy nie? **1115**
- 197** Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Zasady odpowiedzialności cywilnej lekarza i możliwości ubezpieczenia się od niej **1118**
- 198** Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Zasady posługiwania się receptami lekarskimi **1122**
- 199\*** Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas, Bartosz J. Sapiłak • Przykłady identyfikacji zagrożeń w miejscu pracy z użyciem wewnątrzzakładowego systemu przetwarzania informacji w praktyce lekarza rodzinnego **1126**
- 200** Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Relacje lekarz – przedstawiciel firmy farmaceutycznej **1129**
- 201\*** Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Rozpoznawanie nietypowych postrzałów w praktyce lekarzy pierwszego kontaktu **1134**
- 202\*** Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko, Bartosz J. Sapiłak • Wykrywanie obecności i zabezpieczanie nasienia ludzkiego jako praktyczna umiejętność lekarza rodzinnego **1137**
- 203** Krystyna de Walden-Gałuszko • Dobra komunikacja lekarza z chorym podstawą prawidłowej opieki **1139**
- 204** Wioletta Anna Zagórska, Jerzy Ziołkowski • Gruźlica a zapalenia płuc u dzieci **1146**
- 205** Romuald Zdrojowy, Bartosz Małkiewicz, Monika Bonczyk • Testosteron a choroby stercza **1150**
- 206** Mariusz Zimmer, Michał Pomorski, Anna Rosner-Tenerowicz • Rola endoskopii w diagnostyce i leczeniu niepłodności **1156**
- 207** Irena Zimmermann-Górska • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa – choroba nadal zbyt późno rozpoznawana **1162**

- 208** Jerzy Ziołkowski, Agnieszka Mazur, Marek Kulus, Julita Chądzyńska • Zapobieganie gruźlicy u dzieci – nowe szczepionki **1168**
- 209** Jolanta Ziółkowska • Orzekanie o niezdolności do pracy w chorobach płuc **1171**
- 210** Anna Zmarzły • Rozpoznawanie zaburzeń stanu odżywienia **1179**
- 211** Antoni Zwiefka, Ewa Wodoklis-Kaczyńska, Kazimierz Frączkowski • Redukcja ryzyka w diagnostyce i leczeniu w oparciu o system RIGHT **1186**
- 212** Ewa Żukowska-Szczechowska, Grzegorz Wystrychowski • Nefropatia cukrzycowa **1191**

### PRACE KAZUISTYCZNE

- 213\*** Anna Adamowicz-Salach, Gabriela Smoleńska-Sym, Jolanta Rybczyńska, Alicja Siwicka, Michał Matysiak, Justyna Spychalska, Sydonia Gołębiowska-Staroszczyk, Agata Sobocińska-Mirska, E. Zdebska • Wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna typu II – zbyt rzadko rozpoznawana w Polsce **1197**
- 214\*** Magdalena Gibas, Edyta Mądry • Leczenie żywieniowe w ostrym zapaleniu trzustki **1200**
- 215\*** Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Adam Wroński, Barbara Szymkowska-Faszczevska • Rola lekarzy rodzinnych we wczesnej diagnostyce sarkoidozy **1203**
- 216\*** Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Adam Wroński, Elżbieta Radiukiewicz • Uodpornianie przeciwko wzw typu B problemem lekarzy rodzinnych **1206**
- 217\*** Bogumił Kiss, Adam Wroński, Włodzimierz Bołtruczuk, Barbara Szymkowska-Faszczevska • Wczesna diagnostyka zespołu Angelmana zadaniem lekarzy rodzinnych **1209**
- 218\*** Joanna Kwiatkowska, Janina Aleszewicz-Baranowska, Wanda Komorowska, Janusz Siebert • Rodzinne występowanie choroby Bourneville'a-Pringle'a – opis przypadku **1212**
- 219\*** Małgorzata Lewandowska, Małgorzata Kot, Julia Kruk-Jeromin • Opóźnienie chirurgicznego leczenia opadnięcia powiek górnych **1215**
- 220\*** Agnieszka Obitko-Płudowska, Michał Matysiak • Zaburzenia hematologiczne w przebiegu nadciśnienia wrotnego sugerujące chorobę układu krwiotwórczego **1218**
- 221\*** Grzegorz Opielak • Ostre objawy psychiatryczne z powodu hipoglikemii **1221**
- 222\*** Aneta Perzyńska-Starkiewicz, Beata Pawłowska, Anna Wójcicka • Zaburzenia somatyzacyjne u osób doświadczających przemocy w rodzinie – opis przypadku **1223**
- 223\*** Grzegorz Przybylski, Jarosław Czerniak, Aleksandra Gadzińska, Małgorzata Bannach • Usunięcie ciała obcego z oskrzela u chorego z padaczką – analiza przypadku **1226**
- 224\*** Marek Rosłon, Kazimierz A. Wardyn • Wtórna niedoczynność kory nadnerczy u młodej chorej z cukrzycą typu 1 **1229**
- 225\*** Anna Sałacka, Iwona Hornowska, Lilia Kotkowiak, Grażyna Durska, Piotr Michoń • Jatrogeny zespół Cushinga w praktyce lekarza rodzinnego **1232**
- 226\*** Anna Susło, Agnieszka Lewandowska, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Trudności diagnostyczne w przypadku rozsiaanych oraz rzadkich nowotworów jamy brzusznej **1234**
- 227\*** Katarzyna Turczyńska, Wanda Komorowska, Zenobia Czuszyńska • Neuroborelioza u 13-letniej dziewczynki – opis przypadku **1237**

### VARIA

- 228** Zbigniew Rybak, Wojciech Rybak • Ambulatoryjne techniki małoinwazyjne wspomaganie farmakoterapią w leczeniu zaburzeń odpływu krwi żyłnej z kończyn dolnych **1239**
- 229** Jerzy Woy-Wojciechowski • Jan Paweł II i medycyna **1244**

# Contents

Foreword – Andrzej Steciwko **327**

## ORIGINAL PAPERS

- 1\*** Anna Abramczyk • The source of differentiation in diagnostics level among diabetic patients at the level of primary health care **329**
- 2\*** Zofia Babińska, Piotr Gutknecht, Piotr Bandosz, Małgorzata Pietrzykowska, Katarzyna Nowicka-Sauer, Barbara Trzeciak, Janusz Siebert • Metabolic syndrome prevalence in rural population – Kiełpino Program **335**
- 3\*** Zofia Babińska, Małgorzata Pietrzykowska, Piotr Gutknecht, Piotr Bandosz, Janusz Siebert • Hyperhomocysteinaemia prevalence in rural population – Kiełpino Program **338**
- 4\*** Małgorzata Bannach, Grzegorz Przybylski, Ryszard Gołda, Mariola Rybka • The cause of delays in recognizing of the pulmonary tuberculosis among the citizens of the voivodship of Kuyavia and Pomerania **341**
- 5\*** Dorota Emilia Bielska, Małgorzata Chlabicz, Elżbieta Ołdak, Dorota Sienkiewicz • Milk substitutes in everyday practice of family doctors in Białystok **345**
- 6\*** Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, Małgorzata Krawczyk, Marta Reiter, Anna Synakiewicz, Anna Szołkiewicz, Katarzyna Połczyńska, Danuta Sierota, Joanna Stefanowicz, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Balcerska • Difficulties in early diagnosis of tumors of the central nervous system in children before admission to department of oncology **349**
- 7\*** Nadia Bryl, Sebastian Dąbrowski, Michalina Marcinkowska, Wojciech Nosowicz, Wanda Horst-Sikorska • The assessment of factors affecting the doctor–patient cooperation in osteoporosis **353**
- 8** Maria Magdalena Bujnowska-Fedak, Dominika Reksa, Iwona Pirogowicz, Catherine E. Chronaki, Andrzej Staniszewski • Perception and needs concerning the use of telemedicine and e-health services in opinion of Polish and Greek **356**
- 9\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Ewelina Grywalska, Agnieszka Kowal • The assessment of nicotine dependence and motivation to stop using it in students of Medical University of Lublin **361**
- 10\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Ewelina Grywalska, Agnieszka Kowal, Janusz Schabowski • Professional preferences of students of Medical Faculty of Medical University of Lublin **364**
- 11\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Agnieszka Kowal, Ewelina Grywalska, Janusz Schabowski • Is specialization in family medicine attractive? – opinions of medical students **367**
- 12\*** Iwona Chmiel-Perzyńska, Marek Derkacz, Grzegorz Szcześniak, Andrzej Nowakowski • The comparison of lipid metabolism parameters in patients with excessive body mass and type 2 diabetes treated and untreated with simvastatin **370**
- 13\*** Irena Choroszy-Król, Magdalena Frej-Mądrzak, Dorota Teryks-Wołyniec, Grażyna Gościński, Monika Biernat, Aneta Nitsch-Osuch • The frequency of *Chlamydia trachomatis* antigen detection in various biological specimens **373**
- 14\*** Magdalena Ciurysek, Renata Filip, Janusz Schabowski • Patients' eating habits after heart surgeries **376**
- 15\*** Sebastian Dąbrowski, Nadia Bryl, Wanda Horst-Sikorska • Patient–doctor relationship as a factor of health care quality **379**

---

\* The articles published on a CD are marked with an asterisk.

- 16\*** Marek Derkacz, Iwona Chmiel-Perzyńska, Ewelina Grywalska, Agnieszka Kowal • The assessment of relations between mean values of blood tension and modifiable factors influencing its value in the group of patients not receiving hypotensive treatment **382**
- 17\*** Marek Derkacz, Iwona Chmiel-Perzyńska, Agnieszka Kowal, Ewelina Grywalska • May using mobile phones be harmful? **385**
- 18\*** Marek Derkacz, Iwona Chmiel-Perzyńska, Agnieszka Kowal, Ewelina Grywalska • Sexual dysfunctions of young men – embarrassing problem in general practitioner’s practice **388**
- 19\*** Krzysztof Dobosz • Evaluation of motor function rehabilitation program in patients with parkinsonism and influence of this intervention on quality of life as a determinant of civilization diseases in patients from NZOZ “Ogrody” (GP’s group family practice) in Bydgoszcz **391**
- 20\*** Krzysztof Dobosz, Paweł Rajewski • Civilization diseases: an assessment of the alcohol situation using analysis of consumed kind of alcohol versus incidence intake in patients from community health centre NZOZ “Ogrody” (GP’s group family practise) in Bydgoszcz **394**
- 21\*** Krzysztof Dobosz, Paweł Rajewski • Consumption of beer, wine and vodka as a determinant of civilization diseases in patients from community health centre NZOZ “Ogrody” (GP’s group family practice) in Bydgoszcz **398**
- 22\*** Krzysztof Dobosz, Paweł Rajewski • Prevalence of abdominal (visceral) obesity as a determinant of civilization diseases in patients from community health centre NZOZ “Ogrody” (GP’s group family practice) in Bydgoszcz **402**
- 23\*** Magdalena Frej-Mądrzak, Irena Choroszy-Król, Marek Elias, Dorota Teryks-Wołyniec, Aneta Nitsch-Osuch • Determination of chlamydial infection character through detecting IgG anti cHSP60 antibodies in infertile women **405**
- 24\*** Karolina Gazdecka-Szpecht, Anna Wawrzyniak, Liliana Celczyńska-Bajew, Wanda Horst-Sikorska • Estimation of General Physician’s knowledge on the subject of breast cancer based on questionnaire study **408**
- 25\*** Magdalena Gibas, Edyta Mądry, Henryk Witmanowski, Radosław Mądry, Agnieszka Adamczak-Ratajczak • Markers of inflammation in patients with stable angina pectoris **411**
- 26\*** Ryszard Gołda, Grzegorz Przybylski, Wojciech Józwicki, Jan Domaniewski, Małgorzata Wyszomirska, Jacek Michałkiewicz, Małgorzata Bannach • Circulating immune complexes in chosen lung diseases **414**
- 27\*** Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska • Internet as a new source of information about health promotion – patients’ and doctors’ opinions **417**
- 28\*** Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak • The prognosis after osteoporotic femoral fracture in elderly patients **420**
- 29\*** Małgorzata Hadzik-Błaszczyk, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Malnutrition during hospitalization – starvation – in the Welfare Worl-Down observation **424**
- 30\*** Małgorzata Hadzik-Błaszczyk, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Progress in clinical nutrition in Department of Family Medicine and Internal Medicine – analysis of indications and routes for nutritional support **427**
- 31\*** Łukasz Hak, Joanna Więckiewicz, Katarzyna Zorena, Jolanta Myśliwska, Małgorzata Myśliwiec, Agnieszka Brandt, Anna Balcerska • NK cells compartment in patients with type 1 diabetes **430**
- 32\*** Tomasz Halski, Urszula Halska, Roman Kmiecik, Zenonia Jabłońska, Andrzej Steciwko • The application of electrotherapy and Electromiographic Triggered Stimulation method in urinary incontinence after prostatectomy **433**



- 33\* Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Ewelina Gowin, Wanda Horst-Sikorska • An active searching for individuals at increased cardiovascular risk as an element of high risk strategy – experiences of General Practitioners' Practice of Poznań University of Medical Sciences **436**
- 34\* Agnieszka Jama-Kmiecik, Irena Choroszy-Król, Dorota Teryks-Wołyniec, Andrzej Boznański, Iwona Wójcik, Aneta Nitsch-Osuch • The role of laboratory diagnostics in chlamydial chronic respiratory tract infections in children **440**
- 35\* Wanda Komorowska, Barbara Trzeciak, Joanna Kwiatkowska, Janina Aleszewicz-Baranowska, Bartosz G. Trzeciak • Analysis of parents' level of knowledge of handling a febrile child **444**
- 36\* Wanda Komorowska, Barbara Trzeciak, Joanna Kwiatkowska, Piotr Gutknecht, Bartosz G. Trzeciak • Analysis of methods of checking body temperature and parents' interpretation of obtained results among children aged up to 16 **447**
- 37\* Małgorzata Kot, Małgorzata Lewandowska, Julia Kruk-Jeromin • Surgical treatment of blepharoptosis **450**
- 38\* Małgorzata Kowal, Magdalena Kowalska, Katarzyna Wójtowicz-Chomicz, Anna Zdąnowska, Zofia Świąż, Dorota Żółkowska, Andrzej Borzęcki • Prevalence of allergic diseases among children living in Warsaw **453**
- 39\* Hanna Krauss, Natasza Balcer, Anna Jabłeczka, Zuzanna Chęcińska, Przemysław Sosnowski, Marek Malewski, Ewa Przygodzka • Evaluation of knowledge and pro-health behaviour in students of Medical University in Poznań **456**
- 40\* Donata Kurpas, Justyna Ciągłewicz, Andrzej Steciwko • Atherosclerosis of lower limbs arteries – unknown illness? **462**
- 41\* Donata Kurpas, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Patients of primary care in Lower Silesia Region **465**
- 42\* Donata Kurpas, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Structure of centers and the scope of services in the framework of primary care in Lower Silesia **468**
- 43\* Donata Kurpas, Grzegorz Janik, Andrzej Steciwko • Lifestyle of patients after myocardial infarction **472**
- 44\* Donata Kurpas, Sylwia Klosek, Andrzej Steciwko • Knowledge level of inhabitants of Turawa on the subject of multiple sclerosis **474**
- 45\* Donata Kurpas, Krzysztof Łuczko, Andrzej Steciwko • Frequency of depressive disorders amongst patients in the advanced age – preliminary study **476**
- 46\* Donata Kurpas, Mariola Wojtal, Andrzej Steciwko, Jarosław Drobnik • Availability of services rendered by a family doctor as a sign of primary care quality **479**
- 47\* Donata Kurpas, Mariola Wojtal, Andrzej Steciwko, Jarosław Drobnik • Quality of medical services rendered in primary care in opinion of patients **483**
- 48\* Donata Kurpas, Lidia Zięba, Andrzej Steciwko • Knowledge level amongst patients of the intensive cardiological care on the subject of CVD risk factors **486**
- 49\* Agnieszka Lewandowska, Anna Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Critical assessment of repeated hospitalization indications in patients diagnosed with irritable bowel syndrome **488**
- 50\* Marta Makara-Studzińska, Anna Koślak, Małgorzata Wołyniak • Evaluation of the level of knowledge and pro-healthy behaviour in the field of civilization diseases among women with affective disorders **491**
- 51\* Emilia Marcinkowska, Dorota Talarska, Magdalena Strugała • The characteristics of patients with obesity **494**

- 52\*** Michalina Marcinkowska, Anna Wawrzyniak, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Nadia Bryl, Wanda Horst-Sikorska • Analysis of chosen clinical risk factors of osteoporotic fracture **498**
- 53\*** Grażyna Mardarowicz, Agata Matej-Butrym, Grzegorz Szcześniak, Teresa Nicer • Prevention of metabolic disorders in primary health care – barriers in implementation **501**
- 54\*** Agnieszka Mastalerz-Migas, Bogumiła Leśniewska–Dziembek, Bartosz J. Sapiłak • Professional burnout syndrome among nurses **504**
- 55\*** Agnieszka Mastalerz-Migas, Dagmara Pokorna-Kałwak, Agnieszka Muszyńska, Jarosław Drobnik, Bartosz J. Sapiłak, Andrzej Steciwko, Anna Szynol, Anna Cyran, Anna Daniel, Anna Górska, Katarzyna Gadomska • Overweight and obesity prevalence among early childhood children in Opole district **508**
- 56\*** Agnieszka Mastalerz-Migas, Elżbieta Ościłowska, Andrzej Steciwko • The quality of life of elderly people **511**
- 57\*** Agnieszka Mastalerz-Migas, Iwona Zalaśńska, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko, Dagmara Pokorna-Kałwak, Jarosław Drobnik, Bartosz J. Sapiłak, Katarzyna Gadomska, Anna Cyran, Anna Szynol, Wojciech Morisson, Karolina Idzik-Drwięga, Alicja Salera • Relationship between glycaemia and kidney function indicators among GPs' patients – preliminary report **515**
- 58\*** Agata Matej-Butrym, Janusz Schabowski • Family support in compliance with recommendations for diet and metabolic control in patients with type 2 diabetes – preliminary report **519**
- 59\*** Anna Medyńska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Magdalena Naleśniak, Danuta Zwolińska • Risk of the development of chronic kidney disease in boys with posterior urethral valve **522**
- 60\*** Piotr Michoń, Anna Sałacka, Karolina Kłoda, Iwona Hornowska, Lilia Kotkowiak, Jolanta Późniak • The most common types of urinary trucks diseases and their medical treatment basing on general practice **525**
- 61\*** Mariusz Miśkiewicz, Katarzyna Życińska, Tomasz Rusinowicz, Renata Krupa, Kazimierz A. Wardyn • Symptoms of alimentary tract neoplastic disease and the frequency of endoscopy confirmations **527**
- 62\*** Mariusz Miśkiewicz, Katarzyna Życińska, Tomasz Rusinowicz, Renata Krupa, Kazimierz A. Wardyn • Symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) and hiatal hernia – frequency of endoscopy confirmations **531**
- 63** Agnieszka Muszyńska, Agnieszka Pawłowska-Pinkowska, Dagmara Pokorna-Kałwak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Hanna Roth, Andrzej Steciwko • Usefulness of rapid CRP tests in acute infections in children **535**
- 64\*** Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • The analysis of central examinations' results received by doctors who finished the family medicine specialization – preliminary results **539**
- 65\*** Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas, Andrzej Bunio, Alina Orda, Wiesława Nahaczewska, Dagmara Pokorna-Kałwak • Parathormone and its fragments 1–84 (CAP) and 7–84 (CIP) as bone metabolism markers in hemodialysed patients with chronic renal failure – initial results **543**
- 66\*** Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas, Andrzej Bunio, Dagmara Pokorna-Kałwak, Jarosław Drobnik • Nontraditional cardiovascular risk factors in hemodialysed patients with chronic kidney disease **547**
- 67\*** Barbara Nieradko-Iwanicka, Andrzej Borzęcki • Anti-aging medicine in opinion of students of Medical University of Lublin **551**
- 68\*** Barbara Nieradko-Iwanicka, Andrzej Borzęcki • Mineral and vitamin diet supplement use by European and American students of Medical University of Lublin **554**

- 69\* Aneta Nitsch-Osuch, Lidia B. Brydak • Influenza vaccinations in children aged 0–4 years in Poland in 2001–2006 **557**
- 70\* Aneta Nitsch-Osuch, Sylwia Dyk, Anna Gąsiewska, Izabela Łukawska, Marcin Czarniecki, Anna Walencik, Monika Rogowska, Marta Rogowska, Kazimierz A. Wardyn • Knowledge concerning vaccinations in adults among medical professionals (physicians and nurses) **560**
- 71\* Aneta Nitsch-Osuch, Sylwia Dyk, Anna Gąsiewska, Izabela Łukawska, Marcin Czarniecki, Anna Walencik, Monika Rogowska, Marta Rogowska, Kazimierz A. Wardyn, Katarzyna Życińska • Immunizations in adults – in patients and physicians opinions **564**
- 72\* Aneta Nitsch-Osuch, Anna Gąsiewska, Sylwia Dyk, Izabela Łukawska, Marcin Czarniecki, Anna Walencik, Monika Rogowska, Marta Rogowska, Kazimierz A. Wardyn • Analysis of parents' sources of information concerning recommended vaccination of their children **568**
- 73\* Aneta Nitsch-Osuch, Ewa Gyrczuk, Agnieszka Topczewska-Cabanek, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn, Irena Choroszy-Król • Sensitivity and specificity of a rapid streptococcal test (Test Strep A®) in children with pharyngitis treated in an outpatient setting **572**
- 74\* Aneta Nitsch-Osuch, Agnieszka Topczewska-Cabanek, Ewa Gyrczuk, Kazimierz A. Wardyn, Katarzyna Życińska • Validation of authors'-designed questionnaire concerning knowledge and opinions of family violence among medical students **575**
- 75\* Aneta Nitsch-Osuch, Kazimierz A. Wardyn, Irena Choroszy-Król • Pneumococcal and influenza vaccine coverage in persons aged > 65 years in 2004–2006 in Poland **578**
- 76\* Wojciech Nosowicz, Anna Wawrzyniak, Liliana Celczyńska-Bajew, Nadia Bryl, Wanda Horst-Sikorska • The knowledge on colorectal cancer screening and risk factors among general practitioners **581**
- 77\* Grzegorz Opielak • Medical help due to action of alcohol **584**
- 78\* Grzegorz Opielak • Mental disorders in general medical practice **586**
- 79\* Grzegorz Opielak, Marlena Sokół-Szawłowska, Anna Mosiołek • Civilization changes and suicidal risk **588**
- 80\* Grażyna Pachciarek, Liliana Celczyńska-Bajew, Wanda Horst-Sikorska • Effectiveness of preventive activity of cardiovascular risk factors in patients with hypertension in family doctor's practice **591**
- 81\* Katarzyna Pawelec, Małgorzata Salamonowicz, Anna Ciechowicz • Diagnostic difficulties in catheter-related infections in children with neoplastic diseases **594**
- 82\* Beata Pawłowska, Aneta Perzyńska-Starkiewicz • Aggression in alcoholics' children with and without eating disorders **597**
- 83\* Beata Pawłowska, Aneta Perzyńska-Starkiewicz • Copying with stress in alcoholics' children with and without eating disorders **600**
- 84\* Aneta Perzyńska-Starkiewicz, Beata Pawłowska • Depression in alcoholics' children with and without eating disorders **603**
- 85\* Aneta Perzyńska-Starkiewicz, Beata Pawłowska • Neurotic disturbances in alcoholics' children with and without eating disorders **606**
- 86\* Dagmara Pokorna-Kałwak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Bartosz J. Sapiłak, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Hypertensive therapy in elderly people **609**
- 87\* Dagmara Pokorna-Kałwak, Agnieszka Pawłowska-Pinkowska, Bartosz J. Sapiłak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Conjugated vaccines immunization in the Family Doctor Practice **612**

- 88\*** Dagmara Pokorna-Kałowak, Bartosz J. Sapilak, Agnieszka Muszyńska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Monika Melon-Sapilak, Andrzej Steciwko • Hypertension among elderly – group characteristic and therapeutic preferences. Based on questionnaire studies in GP practices **615**
- 89\*** Anna Polaczek, Agnieszka Mastalerz-Migas, Ewa Polaczek • How do students with chronic diseases rate their quality of life? **618**
- 90\*** Grzegorz Przybylski, Aleksandra Gadzińska, Ryszard Gołda, Magdalena Pasińska, Małgorzata Bannach • Tobacco smoking in patients with bronchial asthma **621**
- 91\*** Paweł Rajewski, Piotr Rajewski, Karolina Waleskiewicz, Krzysztof Dobosz • Analysis of Metabolic Syndrome's components by IDF in the female with diabetes mellitus type 2 **624**
- 92\*** Paweł Rajewski, Piotr Rajewski, Karolina Waleskiewicz, Krzysztof Dobosz • Mobbing – the problem of XXI th century, with special regards medical workers **627**
- 93\*** Magdalena Romanowska, Lidia B. Brydak • Role of surveillance in combat against influenza **631**
- 94\*** Magdalena Romanowska, Iwona Nowak, Lidia B. Brydak • Activity of influenza virus and other viruses of respiratory tract infections in Poland in the epidemic season 2007/2008 **638**
- 95** Anna Romańska, Bożena Mroczek, Beata Karakiewicz • Domestic violence as a relevant problem in family medicine **641**
- 96\*** Iwona Rotter, Ilona Kempaska, Katarzyna Żółtak-Bączkowska, Beata Karakiewicz, Bożena Mroczek, Ewa Baranowska • The evaluation of prophylactic activities undertaken by students of Pomeranian Medical Academy connected with detection of breast pathology **648**
- 97\*** Iwona Rotter, Magdalena Niemir, Beata Karakiewicz, Katarzyna Żółtak-Bączkowska, Bożena Mroczek • The request for health education for ostomy patients **651**
- 98\*** Tomasz Rusinowicz, Małgorzata Olędzka-Oręziak, Andrzej Marszałek, Katarzyna Życińska, Irena Chlipała, Kazimierz A. Wardyn • Realization of Polish Diabetic Association recommendations on the basis of the analysis of the HbA<sub>1c</sub> tests **654**
- 99\*** Tomasz Rusinowicz, Małgorzata Olędzka-Oręziak, Andrzej Marszałek, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn • Factors affecting glycemetic control in patients with diabetes represented by glycated hemoglobin concentration **657**
- 100\*** Mariola Rybka, Kornelia Kędziora-Kornatowska, Małgorzata Bannach, Grzegorz Przybylski • Forms of care over elderly and chronic patients within health care system and social help **661**
- 101\*** Mariola Rybka, Kornelia Kędziora-Kornatowska, Małgorzata Bannach, Grzegorz Przybylski • Opinion on the quality of nursing care held in patients in advanced age **666**
- 102\*** Agata Sadowska, Piotr Gutknecht, Katarzyna Turczyńska, Barbara Trzeciak, Katarzyna Pasalska-Niewęglowska • Lifestyle of future doctors – 6<sup>th</sup> year medical students of Medical University of Gdansk **668**
- 103\*** Anna Sałacka, Elżbieta Kędzierska, Grażyna Durska, Piotr Michoń • Frequency of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in 2005–2007 basing on Family Medicine Care in Szczecin **671**
- 104\*** Anna Sałacka, Lilia Kotkowiak, Iwona Hornowska, Jolanta Późniak, Piotr Michoń • Parental decisions on choosing their newborn's primary care physicians **673**
- 105\*** Bartosz J. Sapilak, Hanna Roth, Maciej Siankowski, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Depression, anxiety and stress symptoms among students of Wrocław Medical University – own studies **675**

- 106\*** Mariusz Stępień, Krzysztof Kujawski, Anna Sierakowska-Fijałek, Jacek Rysz • Usefulness of screening colonoscopy to detect colorectal cancer and precancerous colorectal lesions in the patients aged between 50 and 70 years from Łódź conurbation **681**
- 107\*** Anita Sumiła, Leszek Bidzan • Differences in perception of intrafamilial communication in psychiatric hospitalized adolescents **684**
- 108\*** Anita Sumiła, Leszek Bidzan • Differences in perception of parental attitudes in psychiatric hospitalized adolescents **687**
- 109\*** Robert Susło, Jakub Trnka, Ewa Drela, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Medical examination profiling in cases of narcotic substances intoxication in medical practitioners' everyday practice **690**
- 110\*** Robert Susło, Jakub Trnka, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Microscopic examination of tissues as a basis of medical reasoning in cases of unknown cause deaths **693**
- 111\*** Robert Susło, Jakub Trnka, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Influence of service, scientific and teaching activities of medical institutions on their information systems **696**
- 112\*** Grzegorz Szcześniak, Iwona Chmiel-Perzyńska, Marcin Skórski, Janusz Schabowski • An assessment of factors affecting compliance of patients with type 2 diabetes **699**
- 113\*** Grzegorz Szcześniak, Marcin Skórski, Janusz Schabowski • Type 2 diabetes mellitus treatment on the different levels of medical care **704**
- 114\*** Grzegorz Szcześniak, Barbara Żmurowska, Janusz Schabowski • The assessment of correlation between quality of life and feeling of disability and adherence of doctors advice in type 2 diabetes patients **707**
- 115\*** Anna Szynol, Agnieszka Nowak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Bartosz J. Sapilak • Students' of Opole Nursing School and Opole secondary school students' knowledge of Human Papilloma Virus prophylaxis and complications **711**
- 116\*** Małgorzata Tartas, Grażyna Derewicz, Maciej Walkiewicz, Waldemar Budziński • The burn-out syndrome among nurses in hospice and surgical ward **714**
- 117\*** Małgorzata Tartas, Halina Kołakowska, Maciej Walkiewicz, Waldemar Budziński • Social support among nurses working in psychiatric and hospice ward **718**
- 118\*** Agnieszka Topczewska-Cabanek, Aneta Nitsch-Osuch, Irena Kornatowska, Karolina Lewandowska, Monika Sajkowska, Małgorzata Zmarzlik, Kazimierz A. Wardyn • The students' knowledge and opinion on the problem of violence in family – the questionnaire investigation **722**
- 119\*** Barbara Trzeciak, Jolanta Szczepanowicz, Piotr Gutknecht, Katarzyna Nowicka-Sauer, Zofia Babińska, Zenobia Czuszyńska, Janusz Siebert • Depressive disorders among high school students in Braniewo in comparison with studies conducted in Gdańsk and Koszalin **726**
- 120\*** Anna Wawrzyniak, Justyna Jurga, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Wojciech Nosowicz, Michalina Marcinkowska, Wanda Horst-Sikorska • The problem of nicotine in general practitioner's surgery **730**
- 121\*** Małgorzata Wołyński, Marta Makara-Studzińska, Anna Koślak • The level of knowledge about civilization diseases among women with neurotic disorders **733**
- 122\*** Katarzyna Wójtowicz-Chomicz, Małgorzata Kowal, Magdalena Kowalska, Izabela Kwapińska, Dorota Żółkowska, Andrzej Borzęcki • Audiometric examination of hearing children and youth living in the region of Sandomierz **736**
- 123\*** Katarzyna Wójtowicz-Chomicz, Małgorzata Kowal, Magdalena Stadnik, Barbara Nieradko-Iwanicka, Andrzej Borzęcki • Passive smoking – problem among students of medicine **739**

- 124\*** Maja Zaraś-Andrzejewska, Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn, Aneta Nitsch-Osuch • Patients with alarming symptoms of neoplastic diseases – onkological vigilance in family doctor practice **742**
- 125\*** Katarzyna Zorena, Małgorzata Myśliwiec, Łukasz Hak, Karolina Rybarczyk, Ewa Malinowska, Dorota Raczyńska-Woźniak, Krystyna Raczyńska, Anna Balcerska, Jolanta Myśliwska • Proangiogenic effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in diabetes mellitus children **745**
- 126\*** Katarzyna Życińska, Renata Krupa, Kazimierz A. Wardyn, Ewa Puskarska, Aneta Nitsch-Osuch, Zdzisław Życiński, Marcin Straburzyński • Assessment of iron deficiency anemia in factors patients referred to hospital by GPs **749**
- 127\*** Katarzyna Życińska, Mariusz Miśkiewicz, Kazimierz A. Wardyn, Renata Krupa, Tomasz Rusinowicz, Zdzisław Życiński, Aneta Nitsch-Osuch, Marcin Straburzyński • Association between *Helicobacter pylori* infection and glucocorticosteroid treatment **752**
- 128\*** Katarzyna Życińska, Katarzyna Smalisz, Konrad Kuć, Sylwia Przybylska, Elżbieta Ryczak, Kazimierz A. Wardyn, Marcin Straburzyński • Comparison between serum creatinine concentration and eGFR value in renal function assessment **755**
- 129\*** Katarzyna Życińska, Kazimierz A. Wardyn, Marcin Straburzyński, Renata Krupa, T. Rusinowicz, Aneta Nitsch-Osuch • Abnormalities of urine analysis – the role in diagnostic and therapeutic management **758**

## REVIEWS

- 130** Ryszard Andrzejak, Anna Affelska-Jercha, Aleksandra Steinmetz-Beck • Principles of management in occupational diseases suspecting **761**
- 131** Ryszard Andrzejak, Rafał Poręba • Resistant arterial hypertension in the new ESH/ESC guidelines **765**
- 132** Grażyna Bednarek-Tupikowska, Barbara Bucyk • The metabolic effects of polycystic ovary syndrome **769**
- 133** Grażyna Bednarek-Tupikowska, Krzysztof Tupikowski • The role of primary care physician in the diagnosis of primary hyperparathyroidism **775**
- 134** Wiktor Bednarz, Robert Olewiński, Dorota Mrozowska, Piotr Czopnik, Mateusz Głód • Results of surgical treatment with construction of ileal pouch **782**
- 135** Marek Bolanowski • Selected clinical aspects of neuroendocrine tumors **788**
- 136** Lidia B. Brydak • Prophylaxis and treatment of influenza **795**
- 137** Ryszarda Chazan • Asthma 2008 according to GINA guidelines **801**
- 138** Irena Choroszy-Król • *Chlamydia trachomatis* infections in practice of family physician **807**
- 139** Tomasz Czerniak, Izabela Zaleska • Tasks in medical management of HIV-infected child for general practitioner **813**
- 140** Edward Czerwiński, Jolanta Osieleniec, Janusz Badurski, Ewa Marcinowska-Suchowierska, Iwona Czerwińska • Novel diagnostics of osteoporosis **821**
- 141** Arkadiusz Derkacz • Work ability in heart diseases **830**
- 142** Jarosław Gruszka, Ernest Kuchar, Leszek Szenborn • *Demodex hominis* and *demodicosis* – what should general practitioner know? **835**
- 143** Zygmunt Grzebieniak, Anil Kumar Agrawal, Wojciech Kielan, Jacek Winowski, Grzegorz Marek, Tomasz Grzebieniak • The role of primary health care physician in diagnosis and treatment of colorectal cancer **839**

- 144\* Wojciech Guzikowski • Selected aspects of male sterility in the activity of general practitioner **842**
- 145\* Ewa Gyrczuk, Aneta Nitsch-Osuch, Kazimierz A. Wardyn • The vaccinations contra cancer **845**
- 146 Agnieszka Ignatowicz, Jan Kornafel • Cancer epidemiology yesterday and today **848**
- 147 Barbara Iwańczak • Eosinophilic esophagitis in children and adults: a new diagnostic and management challenge of the XXI century **853**
- 148 Jerzy Jabłecki, Janusz Kaczmarzyk • Possibilities of reconstruction of hand mutilations resulting from trauma and congenital defects on the basis of clinical material of Subdepartment of Replantation of Limbs, St Hedwig's Hospital in Trzebnica **861**
- 149 Karina Jahnz-Różyk • Severe and difficult asthma – treatment with anti-IgE **866**
- 150 Karina Jahnz-Różyk • Biological pathogens infections and national security **870**
- 151 Renata Jankowska • Chronic cough – a diagnostics and therapeutic problem **874**
- 152 Mirosław Jarosz, Wioleta Respondek • Obesity – causes and consequences **879**
- 153 Jolanta Jasonek, Leszek Szenborn, Ernest Kuchar • Practical aspects of the management of the most frequent parasitic infections **887**
- 154 Anna Jung • Clinical differentiation of the urinary bladder inflammation forms in children **893**
- 155 Katarzyna Kiliś-Pstrusińska • Nocturnal enuresis – the underestimated problem in children **897**
- 156 Katarzyna Kiliś-Pstrusińska • Primary hypertension in children: mild or severe? **903**
- 157 Donata Kurpas, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Quality indices of health care for the chronically ill **908**
- 158 Roman Kurzbauer • Family doctor practice in the face of disease and verge of death **911**
- 159 Roman Kurzbauer • Problem of sport doping in family doctor's practice **916**
- 160\* Katarzyna Lubos-Basińska, Lilla Pawlik-Sobecka, Irena Choroszy-Król, Andrzej Steciwko, Dorota Teryks-Wołyniec, Magdalena Frej-Mądrzak • The characteristics of urinary tract infections caused by *Chlamydia trachomatis* **921**
- 161 Krystyna Łoboz-Grudzień, Joanna Jaroch • Heart disease in women – sex differences **928**
- 162\* Marta Makara-Studzińska, Alina Buczyjan • Obesity as a civilization disease **935**
- 163\* Grażyna Mardarowicz • Prevention of metabolic disorders in primary health care. Part I – cardiologist's expectations of effective strategy **938**
- 164\* Grażyna Mardarowicz, Janusz Schabowski • Colorectal cancer – the role of family history in search strategy in primary health care **941**
- 165 Michał Matysiak • Infections in cancer patients and family doctor care **944**
- 166 Włodzimierz Mazur, Beata Logiewa-Bazger, Justyna Polok, Marek Beniowski • Some aspects of current antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B virus infection **950**
- 167 Agnieszka Mazur, Jerzy Ziołkowski • Epidemiology of pediatric tuberculosis **956**
- 168 Walentyna Mazurek • Depression as a risk factor of cardiac complications in patients with coronary heart disease **960**
- 169\* Monika Melon-Sapilak, Bartosz J. Sapilak, Dagmara Pokorna-Kałowak, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Actin – an important structural protein. Does it also take part in carcinogenesis and metastasis? **965**

- 170 Małgorzata Mulak, Marta Misiuk-Hojło, Karolina Dembska • Dry eye syndrome in systemic diseases **968**
- 171 Andrzej Mysiak • Modern view on etiopathogenesis and cardiogenic shock therapy **973**
- 172 Michał Myśliwiec • Urinary tract infection in the practice of family physician **981**
- 173 Aneta Nitsch-Osuch, Kazimierz A. Wardyn • Individual vaccination schedule in adults **987**
- 174 Bernard Panaszek • Impact of tobacco smoking on natural history of asthma – old problem, new diagnostic and therapeutic challenge **994**
- 175 Bernard Panaszek, Zbigniew Machaj, Karolina Lindner, Jadwiga Radziejewska • Chronic disease in the elderly – new tasks for current medicine **999**
- 176 Dariusz Patrzalek, Dariusz Janczak • Problems in organs and tissues obtaining for transplantation in Poland – is there any role to play for family doctor in the process? **1005**
- 177\* Iwona Pirogowicz, Elżbieta Gwiazda, Andrzej Steciwko • Family doctor's role in dealing with patients in mild dementia **1009**
- 178 Maciej Piskunowicz, Wojciech Kosiak, Dominik Świętoń • New technologies in ultrasound imaging – usefulness in family medicine practice **1014**
- 179 Tadeusz Płusa • Diagnostic and clinical picture of infections caused by pathogens of biological weapon **1018**
- 180 Tadeusz Płusa • Advances in antibiotic therapy in respiratory tract infections **1024**
- 181 Ryszard Podemski, Sławomir Budrewicz • Clinical aspects of acute cerebral ischemia **1029**
- 182 Dorota Porycka, Marta Misiuk-Hojło • Current management of glaucoma – pharmacotherapy or surgery **1034**
- 183 Tomasz Rechberger, Andrzej Wróbel, Marta Kokot, Aleksandra Bartuzi • Botulinum toxin – novel therapeutic option in the treatment of urinary tract dysfunction **1040**
- 184\* Hanna Roth, Maciej Siankowski, Bartosz J. Sapilak, Agnieszka Muszyńska, Andrzej Steciwko • Design and idea of the questionnaire validating students' quality of health **1045**
- 185\* Tomasz Rusinowicz, Kazimierz A. Wardyn • Patient with diabetic foot in General Practice **1048**
- 186 Adam Rzechonek, Jerzy Kołodziej, Marian Kołodziej • Multirow computed X-ray tomography in surgical treatment of lung tumors **1052**
- 187 Krzysztof Simon • The usefulness of endoscopic methods in diagnosis and therapy of infectious diseases **1061**
- 188 Krzysztof Simon, Monika Pazgan-Simon • Primary liver cancer caused by HCV, HBV – are the new diagnostics and therapeutic techniques useful to cure more patients? **1068**
- 189 Janina Słodkowska • Telepathology: can be a supportive tool for the family physician? **1074**
- 190 Robert Susło, Jarosław Drobnik, Jakub Trnka • Confirming death in family doctor practice **1080**
- 191 Robert Susło, Jakub Trnka, Jarosław Drobnik • Refusal of treatment in the case of family doctor **1086**
- 192 Leszek Szenborn • General practitioner's role in diagnosis, treatment and prophylaxis of bacterial invasive disease in children **1091**
- 193 Joanna Śladowska-Kozłowska, Ryszard Grenda • Metabolic syndrome in children and adolescents **1098**
- 194 Maciej Taźbirek, Władysław Pierzchała • Consequences of untreated obstructive sleep apnoea syndrome **1106**



- 195\* Agnieszka Topczewska-Cabanek, Aneta Nitsch-Osuch, Ewa Gyrczuk, Kazimierz A. Warydyn • Vitamin K supplementation in newborns and infants – yes or no? **1112**
- 196\* Agnieszka Topczewska-Cabanek, Aneta Nitsch-Osuch, Ewa Gyrczuk, Kazimierz A. Warydyn • The earlier initiation of gluten in infants' diet – yes or no? **1115**
- 197 Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Rules of the civil responsibility of the doctor and possibilities of the insurance himself from it **1118**
- 198 Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Rules of handling medical recipes **1122**
- 199\* Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas, Bartosz J. Sapilak • Examples of the identification of dangers in the work place using a system of information processing in the family doctor's practice **1126**
- 200 Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • Relationships between the doctor and the representative of the pharmaceutical company **1129**
- 201\* Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko • The diagnostics of non-typical shots in first contact doctor's practice **1134**
- 202\* Jakub Trnka, Robert Susło, Jarosław Drobnik, Andrzej Steciwko, Bartosz J. Sapilak • The detection of the presence and the preserving human sperm as practical competence of the family doctor **1137**
- 203 Krystyna de Walden-Gałuszko • Good communication between doctor and patient – base for proper care **1139**
- 204 Wioletta Anna Zagórska, Jerzy Ziolkowski • Tuberculosis and pneumonia in children **1146**
- 205 Romuald Zdrojowy, Bartosz Małkiewicz, Monika Bonczyk • Testosterone and prostatic diseases **1150**
- 206 Mariusz Zimmer, Michał Pomorski, Anna Rosner-Tenerowicz • The use of hysteroscopy in infertility treatment **1156**
- 207 Irena Zimmermann-Górska • Ankylosing spondylitis – disease still diagnosed too late **1162**
- 208 Jerzy Ziolkowski, Agnieszka Mazur, Marek Kulus, Julita Chądzyńska • Modern vaccines in prevention of *Mycobacterium tuberculosis* in children **1168**
- 209 Jolanta Ziolkowska • Medical certification in lung diseases **1171**
- 210 Anna Zmarzły • Assessment of nutrition disorders **1179**
- 211 Antoni Zwiefka, Ewa Wodoklis-Kaczyńska, Kazimierz Frączkowski • Risk reduction in diagnosis and treatment based on RIGHT system **1186**
- 212 Ewa Żukowska-Szczechowska, Grzegorz Wystrychowski • Diabetic nephropathy **1191**

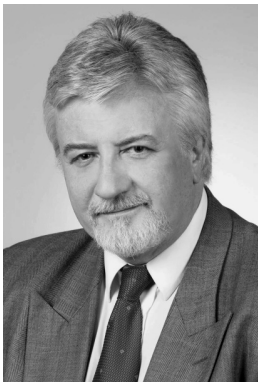
## CASE REPORTS

- 213\* Anna Adamowicz-Salach, Gabriela Smoleńska-Sym, Jolanta Rybczyńska, Alicja Siwicka, Michał Matysiak, Justyna Sychalska, Sydonia Gołębiowska-Staroszczyk, Agata Sobocińska-Mirska, E. Zdebska • The congenital dyserythropoietic anemia type II – too rarely recognized in Poland **1197**
- 214\* Magdalena Gibas, Edyta Mądry • Nutritional management in acute pancreatitis **1200**
- 215\* Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Adam Wroński, Barbara Szymkowska-Faszczevska • General practitioners' role in early diagnosis of sarcoidosis **1203**
- 216\* Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Adam Wroński, Elżbieta Radiukiewicz • Immunizing against hepatitis virus B is general practitioners' problem **1206**

- 217\*** Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Adam Wroński, Barbara Szymkowska-Faszczevska • Early diagnostics of Angelman's syndrome is general practitioners' task **1209**
- 218\*** Joanna Kwiatkowska, Janina Aleszewicz-Baranowska, Wanda Komorowska, Janusz Siebert • Familial Bourneville-Pringle disease – a case report **1212**
- 219\*** Małgorzata Lewandowska, Małgorzata Kot, Julia Kruk-Jeromin • Delay in surgical treatment of blepharoptosis **1215**
- 220\*** Agnieszka Obitko-Płudowska, Michał Matysiak • Hematological abnormalities in portal hypertension suggesting disease of hematopoietic system **1218**
- 221\*** Grzegorz Opielak • Acute psychotic disorders due to hypoglycemia **1221**
- 222\*** Aneta Perzyńska-Starkiewicz, Beata Pawłowska, Anna Wójcicka • Somatization disorders in patients experiencing family violence – case report **1223**
- 223\*** Grzegorz Przybylski, Jarosław Czerniak, Aleksandra Gadzińska, Małgorzata Bannach • Removal of the foreign body from bronchus in patient with epilepsy – case report **1226**
- 224\*** Marek Rosłon, Kazimierz A. Wardyn • Young woman with diabetes mellitus type 1 complicated by coexistence of secondary adrenal insufficiency **1229**
- 225\*** Anna Sałacka, Iwona Hornowska, Lilia Kotkowiak, Grażyna Durska, Piotr Michoń • Iatrogenic Cushing syndrome in family medicine care **1232**
- 226\*** Anna Susło, Agnieszka Lewandowska, Jarosław Drobnik, Agnieszka Mastalerz-Migas • Diagnostic problems in disseminated or rare abdominal cancers **1234**
- 227\*** Katarzyna Turczyńska, Wanda Komorowska, Zenobia Czuszyńska • Neuroborreliosis in 13 year old girl – case report **1237**

## VARIA

- 228** Zbigniew Rybak, Wojciech Rybak • Ambulant minimal invasive methods supported with pharmacotherapy in the treatment of venous outflow disturbances from lower legs **1239**
- 229** Jerzy Woy-Wojciechowski • John Paul II and medicine **1244**



## Słowo wstępne

Szanowni Państwo! Koleżanki, Koledzy!

Przekazywany Państwu zeszyt kwartalnika „Family Medicine & Primary Care Review” po raz kolejny zawiera wiele wartościowych pod względem merytorycznym prac oryginalnych, poglądowych i kazuistycznych z wielu dyscyplin i specjalności medycznych. Zwięzłość artykułów z zachowaniem ich regulaminowego układu strukturalnego stanowi duży walor naukowo-szkoleniowy.

Ich adresatami są lekarze rodzinni i lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, ale także inni specjaliści współpracujący z profesjonalistami opieki podstawowej. Artykuły zawierają aktualne standardy dotyczące postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, dotyczą także promocji zdrowia i profilaktyki chorób. Stanowią one potwierdzenie zasady, że jedynie efektywna współpraca lekarzy rodzinnych i specjalistów z innych dziedzin medycyny może prowadzić do właściwie funkcjonującej opieki podstawowej.

Ze względu na bardzo dużą liczbę artykułów nadesłanych do druku (129 prac oryginalnych, 83 poglądowe, 15 kazuistycznych oraz 2 w dziale Varia) Komitet Redakcyjny kwartalnika podjął decyzję o opublikowaniu całości tego zeszytu w formie elektronicznej na płycie CD (co nie wpłynie na punktację przyznawaną za opublikowanie artykułu na łamach naszego kwartalnika), natomiast w formie drukowanej została wydana większość prac poglądowych i część prac oryginalnych.

Jestem głęboko przekonany, że wiele z przedstawianych przez nas zagadnień okaże się przydatne w codziennej pracy zawodowej.

Pragnę serdecznie podziękować wszystkim Autorom i Współautorom za wysiłek włożony w przygotowanie poszczególnych artykułów, a Recenzentom, Komitetowi Redakcyjnemu oraz Wydawcy za wnikliwe uwagi merytoryczne i edytorskie.

Wydanie zeszytu 3/2008 naszego kwartalnika zbiega się w czasie z III Kongresem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu (18–21 września 2008 r.), mamy więc nadzieję, że artykuły w nim zawarte będą stanowił znakomite uzupełnienie tego doniosłego spotkania naukowo-szkoleniowego.

Życzę Państwu ciekawej i pożytecznej lektury.

Redaktor Naczelny  
Prezes Zarządu Głównego  
Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej  
Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Index Copernicus oraz z oddziałów informacji naukowych bibliotek głównych Akademii Medycznych i Uniwersytetów Medycznych – opublikowanie części artykułów w kolejnym numerze czasopisma „Family Medicine & Primary Care Review” w formie elektronicznej z zachowaniem ciągłej paginacji i ujęciem w drukowanej wersji spisu treści wszystkich artykułów nie ma wpływu na punktację przysługującą za publikację – artykuły umieszczone na płycie CD będą traktowane tak samo jak artykuły w wersji drukowanej.

**Na płycie CD znajdują się opublikowane artykuły oznaczone w spisie treści następującymi numerami (z podaniem strony):**

**1** (s. 329), **2** (s. 335), **3** (s. 338), **4** (s. 341), **5** (s. 345), **6** (s. 349), **7** (s. 353), **9** (s. 361), **10** (s. 364),  
**11** (s. 367), **12** (s. 370), **13** (s. 373), **14** (s. 376), **15** (s. 379), **16** (s. 382), **17** (s. 385), **18** (s. 388), **19** (s. 391),  
**20** (s. 394), **21** (s. 398), **22** (s. 402), **23** (s. 405), **24** (s. 408), **25** (s. 411), **26** (s. 414), **27** (s. 417), **28** (s. 420),  
**29** (s. 424), **30** (s. 427), **31** (s. 430), **32** (s. 433), **33** (s. 436), **34** (s. 440), **35** (s. 444), **36** (s. 447), **37** (s. 450),  
**38** (s. 453), **39** (s. 456), **40** (s. 462), **41** (s. 465), **42** (s. 468), **43** (s. 472), **44** (s. 474), **45** (s. 476), **46** (s. 479),  
**47** (s. 483), **48** (s. 486), **49** (s. 488), **50** (s. 491), **51** (s. 494), **52** (s. 498), **53** (s. 501), **54** (s. 504), **55** (s. 508),  
**56** (s. 511), **57** (s. 515), **58** (s. 519), **59** (s. 522), **60** (s. 525), **61** (s. 527), **62** (s. 531), **64** (s. 539), **65** (s. 543),  
**66** (s. 547), **67** (s. 551), **68** (s. 554), **69** (s. 557), **70** (s. 560), **71** (s. 564), **72** (s. 568), **73** (s. 572), **74** (s. 575),  
**75** (s. 578), **76** (s. 581), **77** (s. 584), **78** (s. 586), **79** (s. 588), **80** (s. 591), **81** (s. 594), **82** (s. 597), **83** (s. 600),  
**84** (s. 603), **85** (s. 606), **86** (s. 609), **87** (s. 612), **88** (s. 615), **89** (s. 618), **90** (s. 621), **91** (s. 624), **92** (s. 627),  
**93** (s. 631), **94** (s. 638), **96** (s. 648), **97** (s. 651), **98** (s. 654), **99** (s. 657), **100** (s. 661), **101** (s. 665),  
**102** (s. 668), **103** (s. 671), **104** (s. 673), **105** (s. 675), **106** (s. 681), **107** (s. 684), **108** (s. 687), **109** (s. 690),  
**110** (s. 693), **111** (s. 696), **112** (s. 699), **113** (s. 704), **114** (s. 707), **115** (s. 711), **116** (s. 714), **117** (s. 718),  
**118** (s. 722), **119** (s. 726), **120** (s. 730), **121** (s. 733), **122** (s. 736), **123** (s. 739), **124** (s. 742), **125** (s. 745),  
**126** (s. 549), **127** (s. 752), **128** (s. 755), **129** (s. 758).

## PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

## Poglądy i potrzeby w zakresie telemedycyny i usług typu e-Health w opinii Polaków i Greków

## Perception and needs concerning the use of telemedicine and e-health services in opinion of Polish and Greek

MARIA MAGDALENA BUJNOWSKA-FEDAK<sup>1, A-G</sup>, DOMINIKA REKSA<sup>1, D-F</sup>, IWONA PIROGOWICZ<sup>1, B, C</sup>, CATHERINE E. CHRONAKI<sup>2, A, B</sup>, ANDRZEJ STANISZEWSKI<sup>1, B, G</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

<sup>2</sup> Institute for Computer Science, FORTH, Heraklion, Crete, Greece

Kierownik: prof. Constantine Stephanidis

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** E-Health jest gwałtownie rozwijającą się w ostatnim dziesięcioleciu gałęzią medycyny, a liczba użytkowników Internetu do celów zdrowotnych z roku na rok rośnie. Usługi typu e-Health mogą obejmować elektroniczne kartoteki, elektroniczny rekord zdrowotny pacjenta (EHR), usługi zdrowotne on-line, usługi telemedyczne, portale informacyjne na temat zdrowia i inne.

**Cel pracy.** Celem pracy było określenie i porównanie potrzeb, postaw, poglądów oraz perspektyw rozwoju usług typu e-Health w społeczeństwie polskim i greckim.

**Materiał i metody.** Badanie przeprowadzono w ramach międzynarodowego projektu unijnego „WHO/e-Health Consumer Trends Survey”, program Public Health. Zrealizowano je w kwietniu 2007 r., na reprezentatywnej grupie 1000 mieszkańców (każdym kraju) w wieku 15–80 lat.

**Wyniki.** Badania wykazały, że liczba użytkowników korzystających z Internetu w celach zdrowotnych zwiększyła się w ciągu 2 lat istotnie zarówno w Polsce, jak i w Grecji. Ponad 60% respondentów zarówno w Grecji, jak i w Polsce wyraża chęć skorzystania z wizyty lekarskiej na odległość. Wykazano istotną różnicę dotyczącą chęci udostępniania dokumentacji medycznej między Polakami i Grekami, na niekorzyść Greków. Jednocześnie w obu krajach to ludzie młodzi i z wyższym wykształceniem chętniej udostępniają swoje dane. Potrzebę korzystania z dostępu do elektronicznego rekordu pacjenta (EHR) wyraża około 2/3 badanych w obu krajach. Bardziej chętni do zapłaty za usługę typu e-Health są Grecy, którzy posiadają bardziej sprywatyzowany system opieki zdrowotnej.

**Wnioski.** Rynek usług medycznych typu e-Health w Polsce i Grecji jest wciąż słabo rozwinięty, wymaga doinwestowania oraz regulacji prawnych, można jednak przypuszczać, że stanowi przyszłość sektora medycznego.

**Słowa kluczowe:** usługi e-Health, telemedycyna, badanie opinii publicznej Polaków i Greków.

**Summary** **Background.** E-Health is rapidly growing branch of medicine, and number of internet users seeking health information is increasing each year. E-Health services include electronic files, electronic health record (EHR), on-line health services, telemedicine services, internet portals offering health information and others.

**Objectives.** The aim of the study was defining and comparing needs, attitudes, opinions and perspectives of e-Health services development in Polish and Greek societies.

**Material and methods.** The study was conducted in the frame of the “WHO/e-Health Consumer Trends Survey” project, program Public Health. It was performed in April 2007 among representative sample of 1000 respondents (in each country) aged 15–80.

**Results.** The study showed that number of internet users seeking health information increased significantly during last 2 years. In Poland and Greece over 60% of respondents are willing to have medical tele-visits. The significant difference between Greeks and Polish was indicated in will of giving access to their medical data, to Greeks disadvantage. At the same time in both countries these were young and highly educated respondents who were willing to give access to their medial data. The need to access to EHR expressed about 2/3 of respondents in both countries. Greeks, who have the largely privatized healthcare system, are more willing to pay for e-health services than Polish do.

**Conclusions.** E-health services market is still underdeveloped in both Poland and Greece, it demands more investments and legal regulations, however it is the future of medical services.

**Key words:** e-Health services, telemedicine, Polish and Greek opinion poll.

E-Health (e-Zdrowie) jest gwałtownie rozwijającą się w ostatnim dziesięcioleciu gałęzią medycyny, która pozwala wykorzystać narzędzia nowoczesnej technologii w opiece zdrowotnej. Informatyka odgrywa dziś niezwykle istotną rolę w sektorze farmaceutycznym i medycznym, a jej udział w bezpośredniej opiece nad pacjentem zwiększa się z każdym rokiem we wszystkich krajach europejskich. Łączy się to ze zwiększającą się liczbą użytkowników Internetu, a także osób korzystających z Internetu w celach zdrowotnych [1, 2]. Należy zauważyć, że świadomość pacjentów, ich wiedza z zakresu medycyny oraz wymagania wobec lekarzy i ośrodków udzielających usług medycznych są niejednokrotnie kształtowane przez ogólnodostępne w sieci materiały informacyjne. Technologie informacyjno-komunikacyjne pozwalają także na oszczędność czasu zarówno lekarza, jak i pacjenta. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom pacjentów stworzono wiele platform internetowych szerzących informację medyczną, a coraz więcej ośrodków medycznych, włączając w to zakłady podstawowej opieki zdrowotnej, oferuje obecnie możliwość elektronicznej obsługi pacjenta, np. zdalnej rejestracji, dla lekarza z kolei znacznym ułatwieniem są odpowiednie aplikacje umożliwiające gromadzenie i dostęp do danych medycznych. Informatyzacja systemów opieki zdrowotnej jest konieczna również z powodu wzrastającej mobilności ludności, co niesie za sobą konieczność transportu danych medycznych „za pacjentem” i stawia poważne wyzwania dla zarządzających takimi danymi. Z tego powodu już od kilkunastu lat istnieją i są wdrażane projekty informatyzacji opieki zdrowotnej na terenie Unii Europejskiej. Usługi typu e-Health mogą obejmować elektroniczne kartoteki, elektroniczny rekord zdrowotny pacjenta (EHR), usługi zdrowotne on-line (elektroniczne wypisywanie recept, tele-konsultacje), usługi telemedyczne (tele-EKG, tele-spirometria), portale informacyjne na temat zdrowia, przenośne urządzenia służące do monitorowania stanu zdrowia (np. event recorders, loop-recorders) [3].

Celem oceny korzystania z tych usług przez mieszkańców Unii Europejskiej powstał projekt „WHO/European e-Health consumer trends survey” realizowany od 2004 roku na terenie 7 państw: Norwegii, Danii, Niemiec, Grecji, Portugalii, Łotwy i Polski., którego koordynatorem było Norweskie Centrum Telemedycyny (NST) w Tromsø. W Polsce badania zostały przeprowadzone przez Katedrę i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Celem badania było określenie w jakim stopniu obywatele poszczególnych państw korzystają z Internetu medycznego oraz technologii komunikacyjnych stosowanych w ochronie zdrowia [1,3–8]. W niniejszej pracy autorzy przedstawiają porów-

nianie szczegółowych wyników badań na terenie dwóch krajów Unii Europejskiej: Polski i Grecji.

## Cel pracy

Celem pracy było określenie i porównanie potrzeb, postaw, poglądów oraz perspektyw rozwoju usług typu e-Health w społeczeństwie polskim i greckim.

## Materiał i metody

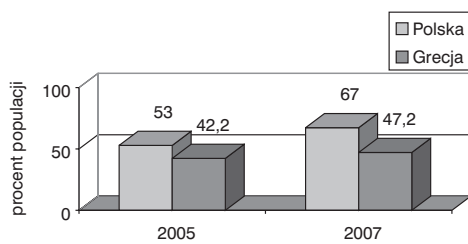
Badanie przeprowadzono w ramach międzynarodowego projektu unijnego „WHO/e-Health Consumer Trends Survey”, program *Community action programme for public health 2003–2008* [1, 8]. Grecję reprezentował Institute of Computer Science, FORTH (Foundation for Research and Technology) w Heraklionie na Krecie, a Polskę – Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Badanie zrealizowano w kwietniu 2007 r. w oparciu o specjalnie przygotowany kwestionariusz, identyczny dla obu krajów, mający formę profesjonalnego wywiadu telefonicznego (CATI), przeprowadzonego przez narodowe centra badania opinii publicznej – w Polsce był to Ośrodek Badania Opinii Publicznej TNS-OBOP w Warszawie. Zarówno w Polsce, jak i w Grecji badanie wykonano na losowej próbie 1000 mieszkańców, w wieku 15–80 lat. Respondentom zadano 3 zasadnicze pytania dotyczące ich poglądów, postawy i potrzeb w stosunku do usług e-Health:

- Czy jest Pan/Pani pozytywnie nastawiony do odbywania wizyt lekarskich za pośrednictwem komputera lub wideotelefonu? Jeśli tak, to czy zgodziłby się Pan/Pani zapłacić za tę usługę równowartość 10 euro.
- Czy zgodziłby się Pan/Pani udostępnić swoją dokumentację medyczną (EHR) przez Internet lekarzowi z innego miasta lub zagranicą celem postawienia właściwej diagnozy lub zaordynowania leczenia?
- Czy chciałby Pan/Pani korzystać z dostępu do swojej elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR) przez Internet? Jeśli tak, to czy zgodziłby się Pan/Pani zapłacić za tę usługę równowartość 30 euro w skali roku?

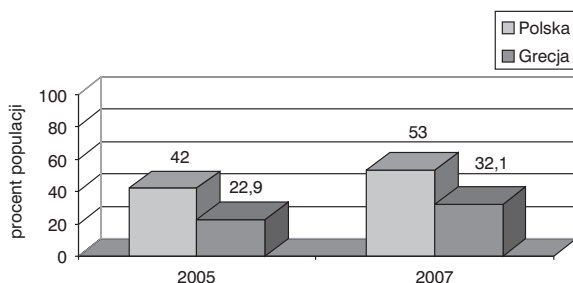
Analizy danych dokonano, wykorzystując pakiet statystyczny STATISTICA PL.

## Wyniki i dyskusja

Wykazano, że populacja osób korzystających z Internetu zwiększyła się w ciągu dwóch lat zarówno w Polsce, jak i w Grecji – o 14 i 5% odpowiednio (ryc. 1).



**Rycina 1.** Porównanie liczby użytkowników Internetu w Polsce i Grecji

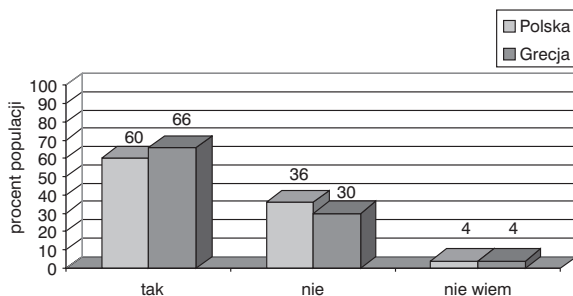


**Rycina 2.** Porównanie liczby osób korzystających z Internetu w celach zdrowotnych w Polsce i Grecji

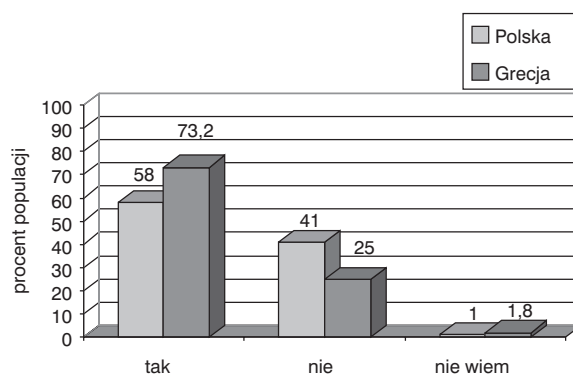
W obu krajach wzrosła także istotnie liczba osób korzystających z Internetu w celach zdrowotnych; o 11% w Polsce i o 9% w Grecji odpowiednio (ryc. 2).

Pytania dotyczące postawy badanych wobec konsultacji lekarskich na odległość wykazały, że Grecy są istotnie bardziej skłonni do idei leczenia na odległość ( $p = 0,0018$ ). Zarówno w grupie Polaków, jak i Greków kobiety okazały się bardziej skłonne do zastosowania tego rodzaju usług. Wśród Greków pozytywnie na pytanie o chęć skorzystania z wizyty lekarskiej na odległość przez Internet lub za pośrednictwem wideotelefonu odpowiedziało 66% respondentów, w Polsce – 60%, odpowiedzi „nie wiem” udzieliło 4% badanych w obu krajach (ryc. 3).

Interesujące jest, że najbardziej chętni do konsultacji lekarskich na odległość okazali się starsi pacjenci po 60 r.ż. (istotnie statystycznie jedynie wśród Polaków). Wśród polskich pacjentów zaobserwowano także dodatnią korelację między poczuciem choroby a pozytywnym nastawieniem do odbywania wizyt lekarskich na odległość.



**Rycina 3.** Pozytywne nastawienie do odbywania wizyty lekarskiej na odległość

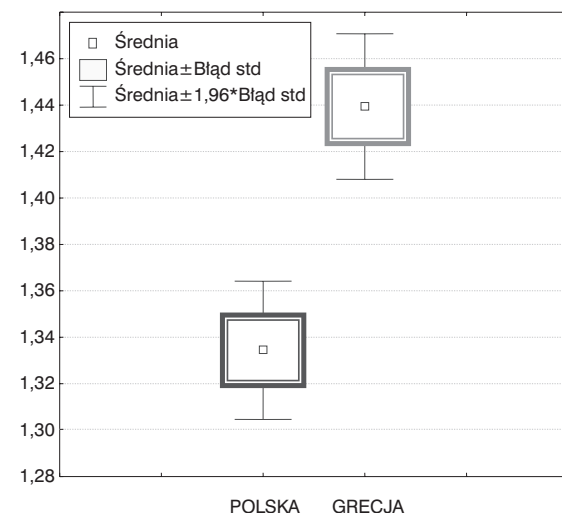


**Rycina 4.** Porównanie odpowiedzi na pytanie o chęć opłacania usługi związanej z wizytą lekarską na odległość

W przypadku pytań dotyczących odpłatności za usługę, okazało się iż Grecy są istotnie bardziej chętni do płacenia ( $p = 0,0004$ ) niż Polacy – aż 73% z nich zgodziłoby się zapłacić równowartość 10 Euro za tego typu usługę (ryc. 4). W Polsce odsetek ten nie był również mały i wyniósł 58%. Jednocześnie stwierdzono, że mężczyźni oraz wykształceni mieszkańcy dużych miast byli bardziej skłonni do zapłacenia za usługi e-Health (wykazano istotność dla Polaków oraz widoczną tendencję dla Greków).

Dodatnią korelację między skłonnością zapłaty za usługę a złym stanem zdrowia zaobserwowano tylko wśród Polaków.

Wykazano różnicę na bardzo wysokim poziomie istotności ( $p = 0,00000$ ) dotyczącą chęci udostępniania dokumentacji medycznej między Polakami i Grekami, na niekorzyść Greków, którzy okazali się znacznie bardziej nieufni wobec elektronicznego zabezpieczania danych (ryc. 5).



Porównanie średnich wśród odpowiedzi Polaków i Greków na pytanie o chęć udostępnienia dokumentacji medycznej lekarzowi na odległość, gdzie odpowiedź pozytywna = 1 punkt, odpowiedź negatywna = 2 punkty

**Rycina 5.** Porównanie odpowiedzi Polaków i Greków na pytanie o chęć udostępnienia medycznej dokumentacji elektronicznej lekarzowi na odległość



Wśród Polaków jedynie 6,3% użytkowników Internetu medycznego wyraziło obawy o poufność przekazywanych informacji [3, 4]. Jednocześnie w obu krajach to ludzie młodzi (15–39 lat) chętniej udostępnią swoje dane, podczas gdy najmniej chętni do tego są potencjalni pacjenci po 65 r.ż. Chęć udostępniania danych medycznych była dodatnio skorelowana ze stopniem wykształcenia – zarówno Polacy, jak i Grecy z wyższym wykształceniem istotnie chętniej udostępniłoby swoją dokumentację lekarską. Podobną tendencję zaobserwowano wśród osób pracujących i uczących się.

Istotną różnicę między oboma krajami zaobserwowano w grupie osób ciężko chorych – w Polsce osoby te są mniej chętne do udostępniania swoich danych, podczas gdy w Grecji osoby ze złym stanem zdrowia są bardziej chętne do udostępnienia dokumentacji medycznej. Najmniej chętni do udostępniania swojej dokumentacji okazali się emeryci. W Polsce zaobserwowano natomiast, że mężczyźni chętniej udostępniłoby swoje dane niż kobiety – czego nie wykazano w Grecji. W Grecji natomiast wykazano zależność między chęcią udostępniania danych a wielkością zamieszkiwanej miejscowości – im mniejsza miejscowość, tym mniej chętni byli Grecy do udostępniania swojej dokumentacji medycznej innym lekarzom i pracownikom służby zdrowia.

Oceniano także chęć korzystania z dostępu do elektronicznego rekordu pacjenta (EHR) [9], gdzie nie wykazano istotnych różnic między Polakami a Grekami. W obu krajach chęć do korzystania z tego typu usługi wyraziło około 66% badanych. Jednocześnie odnotowano dodatnią korelację między chęcią korzystania z dostępu do elektronicznej dokumentacji lekarskiej a wykształceniem oraz ujemną korelację z ciężkością choroby – im osoba bardziej czuje się chora, tym jest mniej chętna do dostępu do swojego EHR, a także ujemną korelację z wiekiem: im osoba starsza, tym mniej chętnie korzysta z dostępu do EHR przez Internet ( $p = 0,004$ ), najmniej chętni są emeryci. Za tę konkretną usługę, podobnie jak we wcześniejszych pytaniach, istotnie bardziej chętni do płacenia są Grecy, mieszkańcy miast ( $p = 0,025$ ). Prawdopodobnie wynika to z faktu, że Grecja jest jednak krajem bogatszym niż Polska (Grecja – PKB na głowę 17,677 Euro, wydatki na służbę zdrowia 10,1% PKB; Polska – PKB na głowę 8,788 Euro, wydatki na opiekę zdrowotną 6,2% PKB), pomimo kontrastów i dużych różnic społecznych, a jej system opieki zdrowotnej jest zdecydowanie bardziej sprywatyzowany. W Grecji zaledwie 42,8% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną jest pokrywane ze środków publicznych, dla porównania w Polsce – 69,3% [10].

W Polsce pomimo zachęcających wyników i ogólnej akceptacji społecznej nie ma wciąż od-

powiednich regulacji prawnych dotyczących wizyt on-line czy nawet konsultacji telefonicznych, co nie stwarza dobrej atmosfery dla rozwoju usług e-Zdrowia [11]. System usług e-Health jest prawdopodobnie jedną z najsłabiej rozwiniętych gałęzi serwisów internetowych w Polsce. Polscy użytkownicy mają dostęp do kilkunastu portali oferujących ogólne informacje zdrowotne i w większości są to portale komercyjne. Strony rządowe czy samorządowe są słabo wyposażone w narzędzia interaktywne, mają także dość skomplikowaną strukturę, która odstrasza przeciętnego użytkownika. Jednocześnie wciąż niewiele ośrodków zdrowia ma swoje strony internetowe, zwłaszcza umożliwiające tak pożądaną usługę, jak choćby rejestracja on-line – takie usługi oferują zazwyczaj placówki prywatne, jednak i tych nie jest zbyt wiele. Praktycznie niemożliwy jest także e-mailowy kontakt pacjenta z lekarzem rodzinnym i bardzo niewiele spośród nich posiada własne strony internetowe. W Grecji sytuacja jest podobna – wciąż brakuje publicznych portali dotyczących zdrowia – jednak niektóre z nich, nawet rządowe, zapewniają porady przez Internet, wsparcie psychologiczne czy monitorowanie pacjentów, np. na stronie The Hellenic Center for Infectious Disease Control at the Ministry of Health (KEEL) [12].

W Polsce funkcjonuje kilka aptek internetowych – sprzedają głównie leki dostępne bez recepty oraz suplementy diety i kosmetyki, istnieje jednak również możliwość realizacji recept. Zamówienie klienta jest realizowane dopiero po otrzymaniu oryginału recepty (pacjent musi niezwłocznie po złożeniu zamówienia wysłać ją listem (zwykłym, poleconym)) oraz jej poprawnej weryfikacji z zamówieniem. Zamówienia zawierające leki na receptę realizowane są tylko na terenie Polski i tylko za pośrednictwem firmy kurierskiej na zlecenie klienta; można je też odebrać osobiście. W Grecji natomiast prawo zabrania realizacji recept przez apteki internetowe, dlatego udzielają one jedynie informacji, a niektóre prowadzą sprzedaż internetową produktów pozaleczniczych, np. niektórych kosmetyków [12].

## Wnioski

1. Liczba użytkowników korzystających z Internetu w celach zdrowotnych zwiększyła się w ciągu 2 lat istotnie zarówno w Polsce, jak i w Grecji, przy czym bezwzględna przewaga Polski w tym zakresie nadal się utrzymuje.
2. Ponad 60% respondentów zarówno w Grecji, jak i w Polsce wyraża chęć skorzystania z wizyty na odległość, wydaje się więc, że jest to przydany i pożądaný sposób realizacji usług medycznych.

3. W Grecji, która jest krajem bogatszym oraz posiada bardziej sphywatyzowany sektor usług zdrowotnych, obywatele są bardziej skłonni zapłacić za wizytę lekarską na odległość, niemniej jednak nie można lekceważyć pozytywnej opinii w tej sprawie prawie 60% badanych w Polsce.
4. Bardziej skłonni do opłaty za usługi elektroniczne są mieszkańcy dużych miast i mężczyźni, co można skorelować z wysokością uzyskiwanych przez te grupy społeczne dochodów.
5. Chęć korzystania z dostępu do elektronicznego rekordu pacjenta (EHR) wyraża około 2/3 badanych w obu krajach – może być to użyteczna i powszechna forma gromadzenia i przechowywania danych medycznych.
6. Rynek usług medycznych typu e-Health w Polsce i Grecji jest wciąż słabo rozwinięty, wymaga doinwestowania oraz regulacji prawnych, można jednak przypuszczać, że stanowi przyszłość sektora medycznego.

## Piśmiennictwo

1. Andreassen H, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE et al. European citizens' use of e-Health services: A study of seven countries. *BMC Public Health* 2007; 7: 53.
2. Internet World Statistics. Dostępny na URL: <http://www.internetworldstats.com/> [cyt. kwiecień 2008].
3. Bujnowska-Fedak MM, Staniszewski A. *Potrzeby społeczeństwa polskiego w zakresie korzystania z Internetu medycznego i usług zdrowotnych typu e-Health na tle innych krajów europejskich*. [The needs of the Polish society concerning the use of medical Internet and e-Health services in the context of other European countries]. [W:] Steciwko A (red.). *Wybrane zagadnienia z medycyny rodzinnej*. Tom 12. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2008: 39–45, 127–133.
4. Bujnowska-Fedak MM, Staniszewski A, Steciwko A. A survey of Internet use for health purposes in Poland. *Jour Telemedic Telecare* 2007; 13(Suppl. 1): S1: 16–19.
5. Staniszewski A, Bujnowska-Fedak MM, Steciwko A. *Korzystanie z Internetu medycznego przez mieszkańców Polski w 2005 r. – badanie sondażowe*. [W:] Wróbel Z. (red.). *Zarządzanie i technologie informacyjne*. Tom 3. *Technologie informacyjne w medycynie*. Katowice: Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego; 2008 (w druku).
6. Staniszewski A, Bujnowska-Fedak MM. Korzystanie z Internetu medycznego i usług z zakresu e-Zdrowia w opinii publicznej Polaków w 2007 roku. *Przew Lek* 2008; 1(103): 287–289.
7. Chronaki CE, Kouroubali A, Stathopoulou A. Internet Use for Health and Illness in Greece: Preliminary Results of a European Study on e-Health Consumer Trends, *Archiv Hellenic Med Mag* 2007; 24(5): 440–457.
8. Kummervold PE, Chronaki CE, Lausen B et al. European e-Health trends 2005–2007. *Jour Med Internet Res* (submitted).
9. Chronaki CE, Voss V, Santana S, Prokosch U. e-Health Consumer Attitude on online Access to Personal Health Records. *Proceedings. E-Challenges* 2007; 24–26 October den Hague, NL.
10. OECD Health Data 2007: Statistics and indicators for 30 Countries. Dostępny na URL: <http://www.oecd.org/health/healthdata> [cyt. kwiecień 2008].
11. E-User – Public Online Services and User Orientation. Country Brief: Poland, August 2005. Dostępny na: URL: <http://www.euser-eu.org> [cyt. 17.01.2006].
12. E-Health country report for GREECE. Dostępny na URL: <http://www.euser-eu.org/> [cyt. 04.06.2008].

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maria Magdalena Bujnowska-Fedak  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
Tel.: (071) 326-68-76  
E-mail: mbujnowska@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

## Ocena przydatności szybkich testów CRP w ostrych infekcjach u dzieci

### Usefulness of rapid CRP tests in acute infections in children

AGNIESZKA MUSZYŃSKA<sup>1, 2, A-G</sup>, AGNIESZKA PAWŁOWSKA-PINKOWSKA<sup>2, B</sup>,  
DAGMARA POKORNA-KAŁWAK<sup>2, B, E</sup>, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS<sup>1-3, B</sup>, HANNA ROTH<sup>4, E</sup>,  
ANDRZEJ STECIWKO<sup>1, 3, G</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

<sup>2</sup> Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej AD-MED we Wrocławiu  
Kierownik: lek. med. Dagmara Pokorna-Kałwak

<sup>3</sup> Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu  
Rektor: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

<sup>4</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu  
Opiekunowie Koła i pracy: prof. dr hab. Andrzej Steciwko, dr n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas, lek. med. Agnieszka Muszyńska

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** W pracy poruszono problem przydatności szybkich testów CRP w ostrych infekcjach u dzieci w aspekcie podejmowania decyzji dotyczących włączenia antybiotykoterapii oraz przeanalizowano skuteczność leczenia objawowego i obserwacji.

**Materiał i metody.** Grupę badaną stanowiło 150 dzieci (76 chłopców – 51% i 74 dziewczynki – 49%), które zgłosiły się do lekarza rodzinnego z objawami ostrej infekcji. U każdego pacjenta przeprowadzono wywiad z opiekunem, badanie fizykalne oraz szybki test CRP (Nycocard Reader II). U dzieci z CRP  $\leq 10$  mg/l i brakiem cech zakażenia bakteryjnego w badaniu fizykalnym zalecano leczenie objawowe i obserwację. Następnie przeanalizowano, ile procent dzieci, u których nie zastosowano antybiotyku, wróciło do lekarza oraz u ilu z nich musiało zastosować antybiotyk po drugiej wizycie.

**Wyniki.** Ujemny wynik testu ( $\leq 8$  mg/l) otrzymano u 68% (102) badanych, a dodatni ( $> 8$  mg/l) u 32% (48). Antybiotykoterapię podczas pierwszej wizyty zastosowano u 27% (41) dzieci, 3% (5) skierowano do szpitala, u pozostałych 70% (104) zastosowano leczenie objawowe. Z grupy 104 dzieci, które nie otrzymały antybiotyku, na ponowną konsultację lekarską zgłosiło się 16 (15%, 11% z całej grupy badanej) i po ponownym badaniu lekarskim włączono antybiotyk u 9 z nich, a u 7 zalecono kontynuację leczenia objawowego.

**Wnioski.** 1. U większości dzieci z ujemnym wynikiem szybkiego testu CRP, jeśli nie ma w badaniu fizykalnym ewidentnych cech infekcji bakteryjnej, wdrożenie leczenia objawowego okazuje się skuteczne i wystarczające. 2. Konieczność ponownej konsultacji lekarskiej w grupie dzieci, które nie otrzymały antybiotyku, dotyczy małego odsetka pacjentów. 3. Szybkie testy CRP mogą przyczynić się do zmniejszenia liczby zapisywanych niepotrzebnie antybiotyków.

**Słowa kluczowe:** szybki test CRP, antybiotyki, dzieci.

**Summary** **Background.** The aim of this paper is to present the usefulness of rapid CRP tests in acute infections among children concerning their role in taking decision about antibiotic therapy. Moreover the study estimates the effectiveness of symptomatic therapy and observation.

**Material and methods.** The study group consisted of 150 children (76 boys – 51%; 74 girls – 49%), who came to family doctor with symptoms of acute infection. Every child was examined, the history with parents was taken and rapid CRP test was performed (Nycocard Reader II). Symptomatic treatment and observation were recommended to the children with CRP  $\leq 10$  mg/l and absence of symptoms of bacterial infection in physical examination. Afterwards the authors analyzed the percentage of children, who did not receive antibiotic and returned to doctor and to whom antibiotic must have been given after second visit.

**Results.** 68% (102) of children obtained negative result of rapid CRP test ( $\leq 8$  mg/l) and positive result ( $> 8$  mg/l) was observed in 32% (48) of them. Antibiotic therapy during first visit was administered to 27% (41) of children, 3% (5) were sent to a hospital and to 70% (104) symptomatic treatment and observation was advised. Among 104 children who did not receive antibiotic 16 (15%, 11% from all examined group) returned for another visit. After repeated physical examination only 9 of them were given antibiotic and in 7 the doctors recommended continuation of symptomatic treatment.

**Conclusions.** 1. In majority of children with negative rapid CRP test result and lack of evident manifestation of bacterial infection introduction of symptomatic therapy is an effective and sufficient treatment. 2. Small percentage of patients who did not get antibiotic needed to visit doctor another time. 3. Rapid CRP tests may help to reduce the number of unnecessary prescribed antibiotics.

**Key words:** CRP rapid test, antibiotics, children.

## Wstęp

Ostre infekcje stanowią główną przyczynę zgłaszania się dzieci do lekarza rodzinnego. Choć większość z nich ma podłoże wirusowe, często leczone są antybiotykami w obawie przed powikłaniami i rozwojem infekcji. Zastosowanie szybkich testów oznaczających stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w krwi włośniczkowej może ułatwić lekarzowi postawienie prawidłowej diagnozy, a tym samym włączenie właściwej terapii, bez narażenia pacjenta na szkodliwe następstwa zdrowotne, a budżetu państwa na straty związane z refundacją leków. Wykazano, że testy te wykazują wysoką skuteczność diagnostyczną oraz ich zastosowanie redukuje liczbę zapisywanych leków przeciwbakteryjnych, a tym samym koszty leczenia [1, 2].

## Cel pracy

Ocena przydatności szybkich testów CRP w ostrych infekcjach u dzieci w aspekcie podejmowania decyzji dotyczących włączenia antybiotykoterapii oraz analiza skuteczności leczenia objawowego i obserwacji.

## Materiał i metody

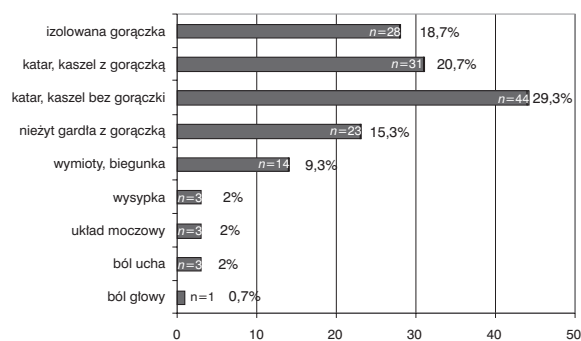
Grupę badaną stanowiło 150 dzieci (76 chłopców – 51% i 74 dziewczynki – 49%, śr. wiek  $4 \pm 3$  lata (1–17)), które zgłosiły się do lekarza rodzinnego z objawami ostrej infekcji. Lokalizację objawów infekcji przedstawia rycina 1. U każdego pacjenta przeprowadzono wywiad z opiekunem, badanie fizykalne oraz szybki test CRP (Nycocard Reader II) z krwi włośniczkowej, dostępny w gabinecie lekarza rodzinnego. Rozpoznanie oraz decyzja dotycząca włączenia antybiotyku lub leczenia objawowego była podejmowana każdorazowo na podstawie całości obrazu klinicznego. U dzieci z  $CRP \leq 10$  mg/l i brakiem ewidentnych cech zakażenia bakteryjnego w badaniu fizykalnym zalecano wyłącznie leczenie objawowe i obserwację. Następnie przeanalizowano, jaki odsetek dzieci, u których nie zastosowano antybiotyku, wróciło po kilku dniach do lekarza bez poprawy lub z nasilonymi objawami klinicznymi

oraz u ilu z nich musiano zastosować antybiotyku po drugiej wizycie.

## Wyniki

Średnie stężenie CRP wynosiło  $30 \pm 27$  (9–104) mg/l. Ujemny wynik testu ( $\leq 8$  mg/l) otrzymano u 68% badanych (102), a dodatni ( $> 8$  mg/l) u 32% (48). Najwięcej wyników dodatnich było w przedziale 10–20 mg/l (17). W badanej grupie u 3 dzieci stężenie CRP przekraczało 100 mg/l. Na podstawie całości obrazu klinicznego u 67% (101) postawiono rozpoznanie infekcji wirusowej, u 19% (28) infekcji bakteryjnej, a u 14% (21) etiologia była nierozpoznana. Antybiotykoterapię podczas pierwszej wizyty zastosowano u 27% (41) dzieci, 3% (5) skierowano do szpitala (kryterium: ciężki stan ogólny lub wysokie stężenie CRP), u pozostałych 70% (104) zastosowano leczenie objawowe, zalecono obserwację i ponowną konsultację lekarską w przypadku braku poprawy lub nasilenia objawów. Przedstawione wyniki z uwzględnieniem lokalizacji dominujących objawów podczas pierwszej wizyty zestawiono w tabeli 1.

Z grupy 104 dzieci, które nie otrzymały antybiotyku na ponowną konsultację lekarską (średnio po 3,5 dnia) zgłosiło się jedynie 16 (15%, 11% z całej grupy badanej). Po ponownym badaniu lekarskim włączono antybiotyk jedynie u 9 z nich, a u pozostałych 7 zalecono kontynuację leczenia objawowego (ryc. 2). Pierwotną lokalizację dominujących objawów u pacjentów wymagających ponownej konsultacji przedstawia tabela 2.



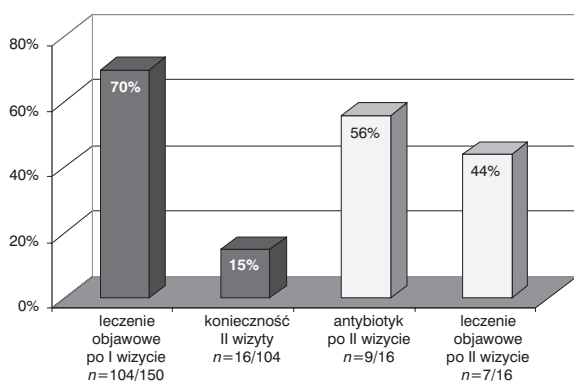
**Rycina 1.** Lokalizacja dominujących objawów infekcji  $n = 150$

Tabela 1. Wynik testu CRP, rozpoznanie i leczenie infekcji z uwzględnieniem lokalizacji dominujących objawów podczas pierwszej wizyty

	Liczba dzieci (%)	Wynik CRP			Rozpoznanie infekcji			Leczenie	
		ujemny (%)	dodatni (%)	śr. wśród dodatnich (mg/l) (zakres)	wirusowej (%)	bakteryjnej (%)	z nierozpoznaną etiologią (%)	antybiotyk (%)	objawowe (%)
Ból głowy	1 (0,7)	1 (100)	0	–	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Ból ucha	3 (2)	3 (100)	0	–	3 (100)	0	0	0	3 (100)
Układ moczowy	3 (2)	1 (33)	2 (67)	20 (9–31)	0	1 (33)	2 (67)	2 (67)	1 (33)
Wysypka	3 (2)	2 (67)	1 (33)	12	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33)	2 (67)
Wymioty, biegunka	14 (9,3)	8 (57)	6 (43)	29 (9–62)	9 (64)	1 (7)	4 (29)	4 (29)	10 (71)
Nieżyt gardła z gorączką	23 (15,3)	11 (48)	12 (52)	21 (9–81)	10 (43)	10 (43)	3 (14)	13 (57)	10 (43)
Katar, kaszel bez gorączki	44 (29,3)	41 (93)	3 (7)	20 (13–24)	40 (91)	1 (2)	3 (7)	3 (7)	41 (93)
Katar, kaszel z gorączką	31 (20,7)	20 (65)	11 (35)	41 (10–104)	21 (68)	7 (23)	3 (9)	11 (35) 2 – szpital	18 (58)
Izolowana gorączka	28 (18,7)	15 (54)	13 (46)	35 (8–101)	16 (57)	7 (25)	5 (18)	7 (25) 3 – szpital	18 (64)
Suma (% w całej grupie badanej)	150 (100)	102 (68)	48 (32)	–	101 (67)	28 (19)	21 (14)	41 (27)	104 (70)

Tabela 2. Pierwotna lokalizacja dominujących objawów oraz leczenie po drugiej wizycie u dzieci wymagających ponownej konsultacji, n = 16

Objaw	Liczba dzieci wymagających ponownej konsultacji (%)	Średnia liczba dni między I a II wizytą	Liczba dzieci, u których włączono antybiotyk podczas II wizyty (%)	Liczba dzieci, u których utrzymano leczenie objawowe podczas II wizyty
Ból ucha	1 (6)	3	1 (100)	0
Drogi moczowe	1 (6)	2	1 (100)	0
Wymioty, biegunka	1 (6)	3	0	1 (100)
Nieżyt gardła z gorączką	3 (19)	2,5	3 (100)	0
Katar, kaszel bez gorączki	7 (44)	3,5	4 (57)	3 (43)
Izolowana gorączka	3 (19)	4	0	3 (100)



Rycina 2. Konieczność powtórnej konsultacji lekarskiej oraz decyzja terapeutyczna po II wizycie

## Dyskusja

W badanej grupie dzieci dominowało rozpoznanie infekcji wirusowych (67%), szczególnie jeśli dominującym objawem były katar i kaszel z/lub bez gorączki (81%). Często antybiotyki są nadużywane w tej grupie pacjentów i stosowane „na zapas”. Nie zawsze obraz kliniczny jest jednoznaczny, a zastosowanie szybkich testów CRP może pomóc w postawieniu diagnozy oraz przekonaniu rodziców o braku konieczności natychmiastowego wdrażania antybiotykoterapii. Ujemny wynik testu zaobserwowaliśmy u 93% (41) dzieci z wymienionymi objawami bez gorączki i 65% (20) z gorączką. Antybiotykoterapię włączono w sumie u 14 dzieci z katarzem i kaszlem,

a leczenie objawowe u 59, z których wróciło 7. Po II wizycie włączono antybiotyk u 4 z nich.

Na szczególną uwagę zasługuje występowanie u dziecka izolowanej gorączki, bez innych objawów. Zaobserwowano, że jest to częsty powód zgłaszania się dzieci do lekarza lub do szpitalnej izby przyjęć, a ze względu na mnogość przyczyn postawienie rozpoznania jest często trudne [3, 4]. W naszej grupie badanych objaw ten występował u prawie 20% (28) dzieci. U 16 z nich rozpoznano infekcję wirusową, z których 15 miało CRP poniżej 8 mg/l. U 18 wdrożono leczenie objawowe i zalecono obserwację i tylko 3 z nich wymagało ponownej konsultacji lekarskiej. Po II wizycie i ponownym zbadaniu dziecka nie włączono antybiotykoterapii u żadnego z nich. Galetto-Lacour i wsp. [5] wykazali dużą skuteczność szybkich testów CRP w diagnostyce przyczyn izolowanej gorączki u dzieci do 3. roku życia, większą niż leukocytozy, podkreślając fakt krótkiego czasu na otrzymanie wyniku.

Wcześniejsze nasze obserwacje wykazały, że szybkie testy CRP mogą przyczynić się do redukcji liczby wypisywanych antybiotyków w ostrych infekcjach [6]. Nasuwało się jednak pytanie, czy pacjenci, u których test CRP był ujemny i obraz kliniczny nie wymagał antybiotykoterapii, nie wracali do lekarza po kilku dniach bez poprawy

lub z nasileniem dolegliwości. Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza konieczności II wizyty w badanej grupie dzieci wykazała, że wymagało jej jedynie 15% (16) małych pacjentów, u których wcześniej nie włączono antybiotyku. Podkreślić należy, że z tych 16 dzieci antybiotykoterapii po II wizycie wymagało jedynie 9, a u 7 nadal pozostawiono wyłącznie leczenie objawowe.

## Wnioski

1. U większości dzieci z ujemnym wynikiem szybkiego testu CRP, jeśli nie ma w badaniu fizykalnym ewidentnych cech infekcji bakteryjnej, wdrożenie leczenia objawowego okazuje się skuteczne i wystarczające.
2. Konieczność ponownej konsultacji lekarskiej w grupie dzieci, które nie otrzymały antybiotyku dotyczy małego odsetka pacjentów, co dowodzi braku potrzeby stosowania antybiotyków „na zapas”.
3. Szybkie testy CRP, stosowane w codziennej praktyce lekarskiej, mogą przyczynić się do zmniejszenia liczby zapisywanych niepotrzebnie antybiotyków oraz ułatwić postawienie właściwego rozpoznania na podstawie całości obrazu klinicznego.

## Piśmiennictwo

1. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, Lund ED, Brandslund I. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999; 45: 478–485.
2. Takemura Y, Ishida H, Saitoh H et al. Economic consequence of immediate testing for C-reactive protein and leukocyte count in new outpatients with acute infection. *Clin Chim Acta* 2005; 360: 114–121.
3. Pantell RH, Naber M, Lamar R, Dias JK. Fever in the first six months of life: risk of underlying serious infection. *Clin Pediatr* 1980; 19: 77–82.
4. Wright PF, Thompson J, McKee KT et al. Patterns of illness in the highly febrile young child: epidemiologic, clinical and laboratory correlates. *Pediatrics* 1981; 67: 694–700.
5. Galetto-Lacour A, Zamora S, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112: 1054–1060.
6. Muszyńska A, Steciwko A i wsp. Przydatność szybkich testów CRP (Nycocard II CRP) w codziennej pracy lekarza rodzinnego w aspekcie racjonalizacji wskazań do antybiotykoterapii w ostrych infekcjach. *Fam Med Prim Care Rev* 2007; 9(4): 998–1006.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Agnieszka Muszyńska  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
Tel.: (071) 32-66-873  
E-mail: aga.muszynska@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE ORYGINALNE • ORIGINAL PAPERS

## Przemoc w rodzinie jako istotny problem medycyny rodzinnej

## Domestic violence as a relevant problem in family medicine

ANNA ROMAŃSKA<sup>1, A-D</sup>, BOŻENA MROCZEK<sup>2, A, C-E</sup>, BEATA KARAKIEWICZ<sup>2, F, G</sup><sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Samodzielnej Pracowni Pielęgniarstwa Rodzinnego WNoZ Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Opiekun: dr n. hum. Bożena Mroczek

<sup>2</sup> Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Rodzinnego Wydziału Nauk o Zdrowiu

Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Beata Karakiewicz

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** Jednym z najwyraźniej zaznaczonych problemów społecznych XXI wieku w medycynie rodzinnej jest krzywdzenie dzieci, definiowane jako każde zamierzone i niezamierzone działanie osoby dorosłej, społeczności lub państwa wywierające szkodliwy wpływ na zdrowie i rozwój dziecka. Na krzywdzenie narażone są dzieci najmniejsze, a skutki przemocy pozostają na całe życie, dlatego profilaktyka przemocy domowej to istotne zadanie medycyny rodzinnej.

**Cel badań.** Ocena kompetencji pielęgniarek i położnych w zakresie profilaktyki przemocy wobec noworodka.

**Materiał i metody.** Badaniami sondażowymi objęto 175 osób, 37,14% położnych i 63,86% pielęgniarek zatrudnionych w oddziałach noworodkowo-położniczych województwa zachodniopomorskiego.

**Wyniki.** W pracy zawodowej 46,8% badanych miało kontakt z noworodkami krzywdzonymi emocjonalnie (42,8%), a 6,3% z molestowanymi seksualnie. Znajomością praw dziecka wykazało się 59% badanych, 71,5% odbyło szkolenie na temat profilaktyki. 37% wskazało status ekonomiczny rodziców, jako czynnik ryzyka dziecka krzywdzonego i czynnik zaburzący relacje z dzieckiem. Do budowania więzi emocjonalnej noworodka i rodziców 70% respondentów stosuje metodę kangurowania. Zgłoszenia urodzenia dziecka do POZ dokonuje 78% badanych. Kompetencje w zakresie ochrony noworodka przed przemocą posiada 25,71% badanych. Wykazano zależność między wiedzą a umiejętnościami w zakresie ochrony noworodka przed przemocą ( $\alpha > p = 0,00008$ ). Korelatem silniejszym w nabywaniu kompetencji są umiejętności.

**Wnioski.** 1. Badania wskazują na brak kompetencji pielęgniarek i położnych do wczesnej profilaktyki przemocy wobec noworodka. 2. Opieka medyczna nad noworodkiem w środowisku domowym i minimalizowanie czynników ryzyka przemocy, wymaga zgłaszania przez pielęgniarki/położne oddziałów szpitalnych faktu urodzenia dziecka do podstawowej opieki zdrowotnej i wielodyscyplinarnej współpracy w oparciu o opracowaną procedurę postępowania w przypadku podejrzenia zagrożenia noworodka przemocą.

**Słowa kluczowe:** przemoc domowa, medycyna rodzinna, noworodek, metoda kangurowania.

**Summary** **Background.** One of the most appalling social problems of the 21<sup>st</sup>-century family medicine is child abuse. It is defined as any action undertaken by an adult person, a community or a country, both deliberately and unintentionally, which has detrimental effects on a child's health and development. Especially the youngest children are in danger of maltreatment and its consequences stay for the rest of life. This is why the prevention of domestic violence is a crucial task of family medicine.

**Objectives.** The aim of the study was to assess nurses and midwives' competence to prevent newborn abuse.

**Material and methods.** Opinion poll involved 175 persons, 37.14% of midwives and 63.86% of nurses employed in neonatal and maternity wards in the West Pomeranian Region.

**Results.** In their professional work, 46.8% of the surveyed had contact with the newborns who were subject to emotional harassment (42.8%), and 6.3% with those sexually molested. About 59% of the respondents were familiar with children's rights; 71.5% attended training on abuse prevention. Some 37% pointed to parents' economic status as a risk of child-abusing and a factor disturbing parents-child relationship. Kangaroo Care was used by 70% of respondents to develop an emotional bond with a newborn baby. The fact of having a baby was reported to the basic health care institutions by 78% of the surveyed. The competence to protect a newborn against violence was gained by 25.71%. It was proved that there is the relation between knowledge and ability to protect a baby against violence ( $\alpha > p = 0.00008$ ). Skills were the stronger correlate in competence achievement.

**Conclusions.** 1. The study suggests that nurses and midwives lack competence to prevent newborn abuse. 2. To realize medical care of a newborn baby in family environment and minimize violence risk factors, nurses and midwives employed in hospital wards should follow a procedure for handling cases of suspected risk of newborn abuse and report the birth of a baby to the basic health care and multidisciplinary institutions.

**Key words:** domestic violence, family medicine, newborn, Kangaroo Care.

## Wstęp

Podjęcie celowych, jednolitych działań na rzecz zapobiegania przemocy w rodzinie zapewnia ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. uchwalona „w celu zwiększenia skuteczności przeciwdziałania przemocy w rodzinie oraz inicjowania i wspierania działań polegających na podnoszeniu świadomości społecznej w zakresie przyczyn i skutków przemocy w rodzinie”. W ten sposób nadano działaniom z zakresu przeciwdziałania przemocy w rodzinie ramy prawne [1].

W medycynie, psychologii i socjologii używa się terminu przemoc w rodzinie (*domestic violence*). Jest to termin na tyle ogólny, że przy uwzględnieniu wzajemnych relacji wewnątrzrodziny, wyróżnić można:

- przemoc rodziców wobec dziecka,
- przemoc wobec partnera w związku,
- wzajemna przemoc w parze,
- przemoc wobec osób starszych w rodzinie.

Według cytowanej ustawy, przemocą w rodzinie jest jednorazowe albo powtarzające się umyślne działanie lub zaniechanie naruszające prawa lub dobra osobiste osób, w szczególności narażające te osoby na niebezpieczeństwo utraty życia, zdrowia, naruszające ich godność, nietykalność cielesną, wolność, w tym seksualną, powodującą szkody na zdrowiu fizycznym lub psychicznym, a także wywołujące cierpienia i krzywdy moralne u osób dotkniętych przemocą [1].

Do przemocy domowej dojść może w każdej rodzinie, niezależnie od jej statusu społecznego i materialnego czy też poziomu wykształcenia członków rodziny.

Definicja Battered Children and Child Abuse, opracowana przez Zarząd Międzynarodowych Nauk Medycznych (CJOMS) i Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1974 r., wskazuje, iż „za maltretowanie dziecka uważa się każde zamierzone lub niezamierzone działanie osoby dorosłej, społeczeństwa lub państwa, które ujemnie wpływa na rozwój fizyczny lub psychospołeczny dziecka” [2].

Powyższa definicja została przyjęta w polskiej literaturze, przy czym pojęcia: maltretowanie, przemoc, nadużycie i krzywdzenie używane są zamiennie.

W badaniu problemu i profilaktyce przemocy oraz leczeniu skutków uwzględnia się na ogół trzy zasadnicze kryteria umożliwiające zrozumienie problemu, a mianowicie: rodzaj zachowania się sprawcy, jego intencje oraz skutki, jakie powoduje przemoc u ofiary. W przyjętych definicjach przemocy w rodzinie najczęściej zwraca się uwagę na:

- intencje sprawcy, który dąży do wyrządzenia krzywdy fizycznej, albo tak jego działania są postrzegane przez ofiarę,
- nieprzypadkowość aktów, które godzą w oso-

bistą wolność jednostki, przyczyniają się do fizycznej i psychicznej szkody osoby,

- zamierzone działania, wykorzystujące przewagę sił naruszające prawa i dobra osobiste, powodujące cierpienie i szkody [3–5].

Biorąc pod uwagę przejawy przemocy, wyróżnia się przemoc fizyczną, psychiczną, seksualną, ekonomiczną i zaniedbywanie. Dodatkowo wyodrębnia się znęcanie się nad ulubionymi zwierzętami domowymi i niszczenie własności jako kategorię przemocy [3]. Przy rozpoznawaniu czynników zagrożenia przemocą domową stosować można podejście psychiatryczne, socjologiczne bądź koncepcję integracyjną (wielowymiarową).

W podejściu psychiatrycznym uwzględnia się takie czynniki, jak np. poczucie własnej wartości i kompetencji społecznych, antisocjalne zaburzenia osobowości, nadużywanie alkoholu i innych środków odurzających oraz wczesnodziecięce mikrouszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i urazy głowy. Odpowiedzialność za przemoc w rodzinie ponosi osoba o patologicznej osobowości. Znęcanie się nad dziećmi i słabszymi członkami rodziny wynika z zaburzeń psychicznych sprawcy i jest niejednokrotnie jedyną manifestacją owych zaburzeń, wymagających w istocie pomocy psychiatrycznej [6]. Maltretujący rodzice sami doświadczyli zbyt surowego karania w dzieciństwie, a ich stosunek do własnych dzieci jest odzwierciedleniem stosunków panujących w rodzinie pochodzenia.

W podejściu socjologicznym czynnikiem osiowym w przypadku krzywdzenia dzieci jest środowisko, które kształtuje normy postępowania z dzieckiem, a system norm funkcjonujących w otoczeniu rodziny pozwala na stosowanie przemocy. Przemoc domowa staje się wartością nagradzającą, ponieważ pozwala na rozładowanie nagromadzonych kumulujących się stresów sytuacyjnych związanych z problemami egzystencjalnymi, takimi jak: złe warunki życiowe, niska kultura medyczna, bezrobocie, ubóstwo [5]. Dziecko postrzegane jest jako ciężar, nieszczęście, jest zapowiedzią większej nędzy.

Koncepcja integracyjna (wielowymiarowa) oparta została o sformułowany przez Gellesa model przyczyn złego traktowania dziecka, z uwzględnieniem sześciu podstawowych czynników, które przenikając się wzajemnie, stwarzają duże prawdopodobieństwo pojawienia się zachowań krzywdzących [3]. Pierwszy odnosi się do wczesnych doświadczeń rodziców rzutujących na kształtowanie osobowości, takich jak: wzrastanie w atmosferze przemocy, konieczności całkowitego podporządkowania się, braku szacunku dla drugiej osoby. Drugi dotyczy osobowości rodziców. Trzecim czynnikiem jest pozycja społeczna rodziców związana z brakiem wsparcia spo-



łecznego, wiek i płeć agresora. Kolejnym, czwartym czynnikiem są stresy sytuacyjne doświadczane przez rodzinę, takie jak: problemy ekonomiczne (nadmiar dzieci), małżeńskie (walka o autorytet rodzicielski). Ciągłe awantury, niemożność porozumienia się, oziębłość uczuciowa prowadzi do wzajemnej niechęci i niejednokrotnie nienawiści. Traktowanie przemocy jako wartości oraz subkultura przemocy są kolejnym czynnikiem wysokiego ryzyka złego traktowania dziecka. Ostatni czynnik dotyczy zdarzenia bezpośrednio wywołującego agresję, którym jest każde zdarzenie postrzegane przez agresora jako sytuacja trudna, uruchamiające bardzo silne emocje [7].

Analiza sytuacji, spełniających kryteria przemocy pozwala wprowadzić podstawowy podział jakościowy, który określa dwa zasadnicze oblicza przemocy i pomaga głębiej je zrozumieć. Rozróżnia się zatem przemoc gorącą i przemoc chłodną.

Przemoc gorąca charakteryzuje się złością, gniewem, agresją, furią. Towarzyszą jej w sposób naturalny ekstremalne formy ekspresji, takie jak: krzyki, głośne wyzwiska, rękoczynny, impulsywny zachowania, gwałtowne zadawanie bólu. U jej podstaw leży szczególny rodzaj furii, kumulującej się w sprawcy od wewnątrz, która domaga się ujścia z nieodpartą siłą, uniemożliwiającą często elementarną kontrolę nad swoim zachowaniem. Zazwyczaj pojawia się nagle i równie nagle zniką. Wraca jednak ponownie, w rytmie mniej lub bardziej systematycznym.

Przemoc chłodna pojawia się w kontekście działań podejmowanych w imię realizowania jakiegoś pozytywnego celu; może to być czyjeś dobro, przestrzeganie pewnych reguł, realizowanie jakiejś ideologii, wiary. W tej formie przemocy brak jest ekstremalnej ekspresji, jak w zachowaniach opisanych powyżej, ponieważ sprawca działa spokojnie, metodycznie i konsekwentnie, by osiągnąć cel.

## Rozpoznawanie przemocy wobec dziecka w rodzinie

Nieznana jest rzeczywista liczba dzieci krzywdzonych, dlatego też duża grupa dzieci krzywdzonych nie uzyskuje nigdy profesjonalnej pomocy. Zachowanie dziecka maltretowanego jest na tyle charakterystyczne, iż uważny obserwator może wykryć przypadek znęcania przez obserwację.

Przemoc domowa krzywdzi dzieci w dwojaki sposób, jako świadków przemocy i jako ofiary. Gdy dziecko jest świadkiem, wpływ przemocy domowej jest pośredni, gdy jest ofiarą przemocy – przejawia się w działaniu bezpośrednio skierowanym na dziecko. Dzieci mogą nie widzieć awantur i bicia matki, ale słyszą jej płacz, jęki, wyzwiska, widzą skutki przemocy: ślady krwi, siniaki, potargane ubrania, rozbite okulary, zdemolowane

mieszkanie, policjantów w domu. Czują atmosferę napięcia, lęk i obawy matki, kiedy sprawca wraca do domu. Bycie świadkiem przemocy wobec matki jest silnym urazem psychicznym, który wzrasta, jeżeli dzieci są nie tylko świadkami, ale i ofiarami przemocy. Przejawiają wtedy nasilone objawy zaburzeń emocjonalnych, szczególnie gdy przemoc ma charakter chroniczny [7, 9].

Engfer stwierdza, że znęcanie się nad dzieckiem do 3. roku życia powoduje zaburzenia rozwoju mowy, motoryki, procesów poznawczych, zdolności uczenia się, depresję, kompleks niższości, nadpobudliwość, zachowania kompulsywne, tiki i fobie [8]. Ta grupa dzieci musi być szczególnie chroniona przez pracowników instytucji, z którymi dziecko kontaktuje się najczęściej.

Lekarz rodzinny, pediatra w trakcie wizyty patronażowej, wizyty w poradni zwraca uwagę na stan odżywienia noworodka, jego stan zdrowia, ale również zwraca uwagę na relacje między matką (rodzicami) a noworodkiem czy niemowlęciem. Wspólnie z położną/pielęgniarką rodzinną określa deficyt wiedzy na temat pielęgnowania i wychowywania małych dzieci. Położna/pielęgniarka rodzinna ocenia wydolność opiekuńczo-pielęgnacyjną rodziny, rozpoznaje czynniki zagrożenia dziecka przemocą w rodzinie, określa cele opieki krótko- i długoterminowe. Pozyskuje do współpracy innych profesjonalistów działających na rzecz dzieci i rodziny. Gdy podejrzewa zagrożenie przemocą, wspólnie z lekarzem opracowuje i wdraża działania. W pracy lekarza rodzinnego, pediatry i pielęgniarki/położnej rodzinnej niezbędne są kompetencje w zakresie ochrony dziecka przed przemocą.

## Cel pracy

Celem badań prowadzonych w roku 2007 i 2008 była ocena kompetencji pielęgniarek i położnych we wczesnej profilaktyce przemocy wobec noworodka.

## Materiał i metody

Badaną grupę stanowiły położne i pielęgniarki czynnie pracujące w oddziałach noworodkowych na terenie województwa zachodniopomorskiego. Dobór osób do badań był celowo-losowy. Rozesłano 200 kwestionariuszy, z czego do analizy zakwalifikowano 175 prawidłowo wypełnionych (87,5% zwrotności). Badana populacja stanowi grupę reprezentatywną dla 169 pielęgniarek i 71 położnych zatrudnionych w oddziałach położniczo-noworodkowych w województwie zachodniopomorskim w 2007 r. (źródło: SIPiP).

Badane osoby to 37% położnych i 63% pielęgniarek w wieku od 22 do 58 lat, średnia wieku

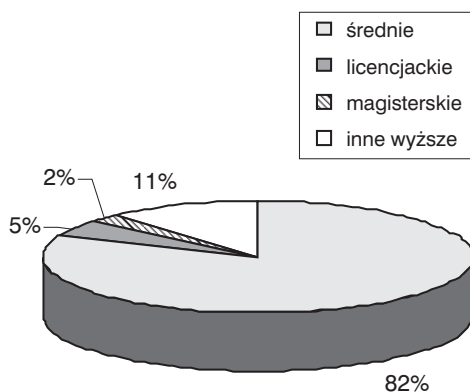
wynosiła 39,5 lat. Średni staż pracy w zawodzie wyniósł 17,7 lat, a w oddziale położniczo-noworodkowym – 15 lat. W badanej grupie 82% osób posiadało wykształcenie średnie, 4% wyższe zawodowe (licencjat), 2% – tytuł magistra pielęgniarstwa (ryc. 1).

Specjalizacje w dziedzinach pielęgniarstwa posiadało 4,5% badanych. W szpitalach powiatowych zatrudnionych było 35% badanych, 16% – w szpitalach miejskich, w szpitalach klinicznych 25%, a wojewódzkich – 24% (ryc. 2).

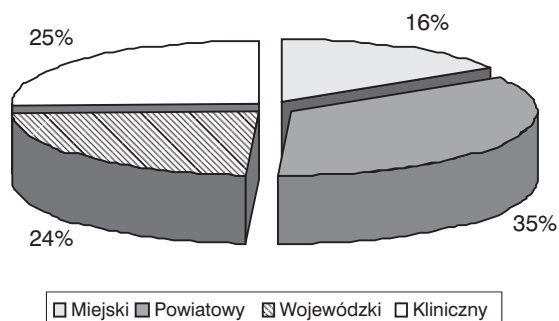
## Wyniki badań

W badaniach przyjęto, że kompetencje w zakresie profilaktyki przemocy w rodzinie oznaczają posiadanie kwalifikacji zawodowych (wiedza i umiejętności) poświadczonych dyplomem zawodowym pielęgniarki lub położnej oraz określone predyspozycje umożliwiające ochronę przed przemocą. W celu określenia kompetencji przyjęto podział na wiedzę i działanie (umiejętności i predyspozycje), poszukując odpowiedzi na pytanie, który korelat jest silniejszy.

Poziom wiedzy badanych określono na podstawie odpowiedzi na pytania dotyczące określenia przemocy domowej, form przemocy, zachowań rodziców wskazujących na stosowanie przemocy oraz aktów prawnych regulujących status dziecka (tab. 1).



Rycina 1. Wykształcenie badanej grupy



Rycina 2. Zatrudnienie badanej grupy

Tabela 1. Rozkład poziomów wiedzy wśród badanych

Poziom wiedzy	Zakres punktów	Liczba badanych	Odsetek badanych
Wysoki	13–18	109	62,3
Średni	7–12	55	31,4
Niski	0–6	11	6,3

W badanej grupie liczba punktów zaliczanych do poziomu wysokiego uzyskało 62,3% badanych, poziom średni – 31,43% i niski – 6,3%. Na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$  ( $\alpha > p = 0,00008$ ) wykazano zależność umiarkowaną między poziomem wiedzy badanych a poziomem umiejętności w zakresie ochrony noworodka przed przemocą (współ. kontyngencji wynosi 0,347968,  $V$  Cramera = 0,262452). Osoby z wysokim poziomem wiedzy wykazały się średnim i wysokim poziomem umiejętności.

Analizie statystycznej poddano zależność kompetencji pielęgniarek i położnych we wczesnej profilaktyce przemocy domowej od korelatów – wiedzy i umiejętności. W celu stwierdzenia, który korelat kompetencji jest silniejszy, wiedza czy umiejętności wykorzystano wartości współczynników zależności  $V$  Cramera (tab. 2).

Współczynnik zależności  $V$  Cramera dla wiedzy i kompetencji wynosi 0,457818, przy istotności  $p = ,00000$ , a dla umiejętności i kompetencji = 0,586884. Podobnie zachowuje się współczynnik kontyngencji dla obu cech.

Wynika stąd, że korelatem silniejszym w nabywaniu przez pielęgniarki i położne kompetencji do ochrony noworodka przed przemocą są umiejętności zawodowe.

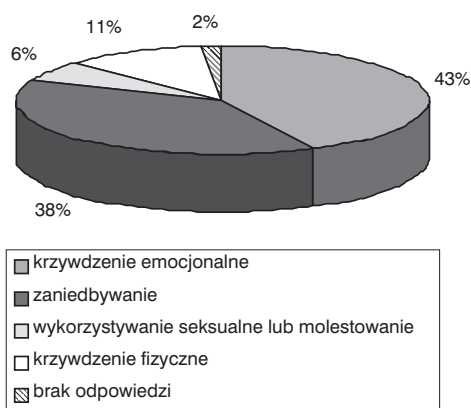
Zdecydowana większość 97% badanych podkreśla, że noworodek ze względu na swą niedojrzałość może być ofiarą przemocy, ponad połowa 53,2% badanych nigdy w pracy zawodowej nie miała kontaktu z noworodkiem maltretowanym. Z ogółu badanych 46,8% pielęgniarek i położnych spotkało się z noworodkiem krzywdzonym, w tym krzywdzonym emocjonalnie i zaniedbywanym (42,8%), maltretowanym fizycznie 10%, wykorzystywanym seksualnie – 6,3% (ryc. 3).

W badanej grupie 59% osób wykazuje się znajomością praw dziecka. Spośród 41% nieznających praw dziecka były pielęgniarki i położne pracujące w szpitalach powiatowych (17%), klinicznych (10%), wojewódzkich (11%) i miejskich (3%). W szkoleniu na temat profilaktyki przemocy wobec dziecka najmłodszego uczestniczyło 71,5% badanych.

W kolejnym pytaniu zadaniem badanych było określić czy wymienione zachowania rodziców i ich sytuacja ma wpływ na późniejsze relacje z dzieckiem (tab. 3).

Tabela 2. Umiejętności i kompetencje

Statystyka	Statystyka: umiejętności (kategorie 3) x kompetencje		
	Chi <sup>2</sup> Pearsona	df	ρ
Chi <sup>2</sup> Pearsona	60,2758	df = 2	ρ =,00000
Chi <sup>2</sup> NW	55,3795	df = 2	ρ =,00000
Fi	,586884		
Wsp. kontyngencji	,506154		
V Cramera	,586884		



Rycina 3. Formy krzywdzenia, z jakimi spotykały się badane osoby

Większość badanych (94%) uważa, że nieznamość psychicznych i fizycznych potrzeb dziecka, traktowanie dziecka przedmiotowo

i brak zainteresowania jego stanem zdrowia są czynnikami zaburzającymi relacje między rodzicami i dziećmi doprowadzającymi do narastania zachowań agresywnych. 89,7% badanych uważa, że poziom przygotowania do macierzyństwa, uczestniczenie w zajęciach szkoły rodzenia, stosowanie się do wskazówek personelu medycznego w zakresie opieki nad dzieckiem oraz karmienie piersią są wskaźnikami przygotowania rodziców do macierzyństwa i ojcostwa. 37% badanych uważa, że status ekonomiczny rodziny wpływa na relacje z dzieckiem, natomiast 51% – neguje taki wpływ. Wygląd zewnętrzny i higiena osobista rodziców zdaniem 46,3% badanych wpływa na relacje z dzieckiem. Zaniedbywanie ciąży jest czynnikiem wskazującym na zagrożenie dziecka przemocą w rodzinie w opinii 72% badanych. Największy pozytywny wpływ na późniejsze relacje z dzieckiem urodzonym

Tabela 3. Ocena wiedzy badanej grupy na temat zachowań rodziców wobec noworodka i ich wpływu na późniejsze relacje rodziców z dzieckiem

Lp.	Zachowanie rodziców wobec noworodka/wcześnieika	Tak		Nie		Nie wiem		Brak odp.	
		N	%	N	%	N	%	N	%
1.	Traktowanie noworodka przedmiotowo	165	94,3	4	2,3	2	1,1	4	2,3
2.	Nieznamość fizycznych i psychicznych potrzeb dziecka	166	94,9	4	2,3	2	1,1	3	1,7
3.	Brak zainteresowania stanem zdrowia dziecka	162	92,6	7	4	3	1,7	3	1,7
4.	Poziom przygotowania do macierzyństwa	142	81,1	16	9,1	12	6,9	5	2,9
5.	Chęć uczestniczenia w opiece nad noworodkiem	157	89,7	5	2,9	9	5,1	4	2,3
6.	Stosowanie się do wskazówek personelu medycznego w zakresie opieki nad noworodkiem/wcześnieikiem	143	81,7	15	8,6	14	8	3	1,7
7.	Status ekonomiczny rodziców	65	37	88	50,7	18	10	4	2,3
8.	Wygląd zewnętrzny i stan higieny rodziców	81	46,3	68	38,9	22	12,5	4	2,3
9.	Czas poświęcony na „kangurowanie” dziecka	140	81	13	7	20	11	2	1
10.	Karmienie piersią	155	88,7	17	9,7	1	0,6	2	1

przedwcześnie ma, zdaniem 81% badanych, metoda kangurowania dziecka.

40% badanych wskazało, że zgłoszenie pielęgniarki/położnej rodzinnej z zaleceniem pilnego przeprowadzenia wizyty patronażowej i udzielenia rodzicom wsparcia w sprawowaniu opieki nad dzieckiem jest jedynym najskuteczniejszym sposobem zapobiegania przemocy w rodzinie. Znajomość stosowanych procedur w przypadku zaobserwowania negatywnych zachowań matki bądź ojca wobec noworodka deklaruje 89% respondentek. Wśród wymienianych działań najczęściej wskazywano na: zgłoszenie do położnej/pielęgniarki rodzinnej z zaleceniem przeprowadzenia wywiadu środowiskowego i wczesnej wizyty patronażowej (40%), rozmowa i edukacja matki, a także zadbanie o bezpieczeństwo dziecka (22,8%), zgłoszenie do Miejskich Ośrodków Pomocy Rodzinie (20%), kontakt z psychologiem (8%), zgłoszenie do sądu rodzinnego – 5% i policji (2%) (ryc. 4).

## Dyskusja

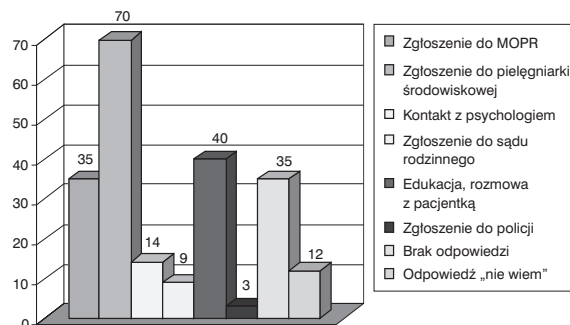
Sposób traktowania dziecka w rodzinie uzależniony jest od relacji między rodzicem a dzieckiem, relacji między wszystkimi członkami rodziny, szczególnie uzależniony jest od relacji wewnątrzmażeńskich. Galles i Straus stwierdzili, że przemoc wobec dziecka jest wynikiem zaburzenia wzajemnych interakcji między rodzicem a dzieckiem. Objawia się ono już od pierwszej chwili pojawienia się dziecka w rodzinie – brakiem zainteresowania niemowlęciem, nieobecnością kontaktu wzrokowego, małą wrażliwością na potrzeby dziecka, niepodejmowaniem prób interakcji, niską tolerancją na płacz, a później surowym karaniem dzieci starszych [10]. Szczególnie trudną sytuacją są narodziny wcześniaka oraz skrócenie ciąży, co może prowadzić do zakłócenia procesu tworzenia więzi emocjonalnej między dzieckiem a rodzicami [11].

Badane pielęgniarki i położne w zdecydowanej większości są przekonane, że noworodek sta-

je się ofiarą przemocy ze względu na swą niedojrzałość oraz brak znajomości potrzeb dziecka przez rodziców, zwłaszcza młodocianych, niedojrzałych, z niskim poziomem wykształcenia i niskimi kompetencjami społecznymi, w tym brakiem umiejętności radzenia sobie w sytuacjach trudnych. W pracy zawodowej prawie połowa z nich spotkała się z noworodkiem krzywdzonym – fizycznie, emocjonalnie, zaniedbywanym i molestowanym seksualnie. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych w 2005 i 2006 r. wśród nauczycieli, pielęgniarek rodzinnych i położnych rodzinnych, uczestniczek warsztatów na temat profilaktyki przemocy [12].

Jednym z istotnych czynników przemocy wobec dzieci, obok młodego wieku matki, niskiego poziomu wykształcenia, jest niski status ekonomiczny i izolacja społeczna rodziny. Dlatego też personel oddziałów noworodkowych powinien bezwzględnie ściśle współpracować z lekarzem rodzinnym, pediatrą, położną i pielęgniarką rodzinną, aby te środowiska, w których występuje choćby jeden z wymienionych czynników, objąć systematyczną opieką zmierzającą do wzrostu kompetencji rodzicielskich, ponieważ jest to w okresie noworodkowym i niemowlęcym jedyna forma ochrony dziecka przed przemocą. Mroczek, Popielarska, analizując przekazy medialne dotyczące przemocy w rodzinie, wykazały, że regiony, w których przemoc wobec dzieci występuje najczęściej wyróżniają się na tle kraju czynnikami sprzyjającymi występowaniu przemocy, tj. znaczną gęstością zaludnienia, niższym poziomem wykształcenia i kryzysem przemysłu wydobywczego, który doprowadził do bezrobocia strukturalnego, ubożenia rodzin [13]. W badaniach własnych szczególną uwagę zwrócono na interpretację statusu ekonomicznego, jako czynnika ryzyka dziecka krzywdzonego. Tylko jedna trzecia pielęgniarek/położnych jest przekonana, że status ekonomiczny rodziny wpływa na relacje rodziców z dzieckiem, natomiast aż 51% badanych uważa, że status ekonomiczny nie ma wpływu i tym samym nie stanowi zagrożenia dla dziecka. Takie stanowisko ankietowanych świadczy o braku wiedzy na temat czynników ryzyka dziecka krzywdzonego. Podobne wyniki badań wykazała Bąk, która przeprowadzała badania wśród pielęgniarek oddziałów niemowlęcych [14].

Lekarz rodzinny, pielęgniarki, położne rodzinne, lekarz ginekolog-położnik stanowią ważne ogniwo we wczesnej profilaktyce przemocy. Dlatego tak istotne jest właściwe realizowanie świadczeń zdrowotnych dotyczących rozpoznawania nowych środowisk oraz odwiedzin patronażowych u noworodka i dziecka. Mroczek w sondażu ulicznym przeprowadzonym na 198-osobowej grupie dorosłych Polaków wykazała, że świad-



**Rycina 4.** Działania profilaktyczne podejmowane przez respondentów w przypadku urodzenia dziecka z ciąży zaniedbanej

mość społeczna dotycząca świadczeń zdrowotnych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, w tym wizyt patronażowych, rozpoznania nowych środowisk, jest bardzo niska. Dorośli zdrowi Polacy nie wiedzą, w jakim celu podpisują deklarację do pielęgniarki/położnej rodzinnej, jakie świadczenia są realizowane przez tę grupę zawodową. Zaledwie 7% respondentów zna swoją pielęgniarkę rodzinną. Taki stan rzeczy znacznie utrudnia realizowanie świadczeń profilaktycznych oraz przeciwdziałanie przemocy wobec dziecka [13].

Badane pielęgniarki w większości deklarują znajomość procedur dotyczących profilaktyki krzywdzenia dzieci. Wśród wymienianych podejmowanych działań najczęściej wskazywano na: zgłoszenie do poradni lekarza rodzinnego, edukacja matki, zgłoszenie do Miejskich Ośrodków Pomocy Rodzinie, zgłoszenie do sądu rodzinnego i policji.

W cytowanych badaniach z 2005 i 2006 r. B. Mroczek tylko 15% pielęgniarek podejmowało zawsze interwencje w przypadku rozpoznania przejawów krzywdzenia dziecka. Ponad połowa badanych pielęgniarek (53,73%) i 13,6% położnych, mimo podejrzenia krzywdzenia dziecka, nigdy takiego działania nie podjęła. Jako powód niepodjęcia interwencji i nieudzielenia

dziecku pomocy jedna czwarta badanych podała, że nie wiedziała, jak mogłaby pomóc. Brak wiary w skuteczność jakichkolwiek działań pomocowych przejawiała co piąta badana osoba [12].

## Wnioski

1. Badania wskazują na brak kompetencji pielęgniarek i położnych do wczesnej profilaktyki przemocy wobec noworodka.
2. Opieka medyczna nad noworodkiem w środowisku domowym i minimalizowanie czynników ryzyka przemocy wymaga zgłaszania przez pielęgniarki/położne oddziałów szpitalnych faktu urodzenia dziecka do podstawowej opieki zdrowotnej i wielodyscyplinarnej współpracy w oparciu o opracowaną procedurę postępowania w przypadku podejrzenia zagrożenia noworodka przemocą.
3. Noworodek jest szczególnie narażony na zachowania agresywne ze strony rodziców, dlatego położna/pielęgniarka oddziałów szpitalnych i rodzina powinna dołożyć starań, aby pomóc rodzicom w nawiązaniu prawidłowych relacji z noworodkiem i wcześniakiem.

## Piśmiennictwo

1. Ustawa o przeciwdziałaniu przemocy w rodzinie z dnia 29 lipca 2005 r. Dz.U. 2005 r. nr 180, poz. 1493.
2. Mossakowska B. *Zespół maltretowanego dziecka*. W: Bińczycka J (red.). *Prawa dziecka – deklaracje i rzeczywistość*. Warszawa: Impuls; 1993: 106.
3. Pospiszyl K. Przemoc wobec dziecka – zarys teoretyczny koncepcji. *Psychologia Wychowawcza* 1989; 2: 154–165.
4. Sasal D. *Niebieskie karty*. Warszawa: Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych; 1998.
5. Straus MA. Measuring intrafamily conflict and violence: the conflict tactics scales. *J Mar Family* 1999; 41: 75–86.
6. Gil D. *Societal violence in families*. In: Eekelaar JM, Katz SN Editor. *Family violence*. Toronto: Butterworths; 1978: 14–33.
7. Galles RJ. *Through a sociological lens: social structure and family violence*. In: Gelles RJ, Loseke DR Editor. *Current controversies in family violence*. Newbury Park, CA: Sage; 1994: 31–46.
8. Engfer A, Schneewind KA. Causes and consequences of harsh parental punishment. *Child Abuse Neglect* 1982; 6: 129–139.
9. Akerman RJ, Pickering SE. *Zanim będzie za późno. Przemoc i kontrola w rodzinie*. Gdańsk: GWP; 2004.
10. Stocks T, Gelles RJ, Straus MA, Harrop JW. Feedback: Has family violence decreased? A reassessment of the straus and gelles data. *J Mar Family* 1988; Vol. 50, 2: 281–291. <http://www.ncjrs.gov/App/Publications/abstract.aspx?ID=117828> <http://www.ncjrs.gov/App/Publications/abstract.aspx?ID=117828>.
11. Sochocka L. Narodziny wcześniaka. *Mag Pielęgn Położn* 2007; 5: 35–36.
12. Mroczek B, Romańska A, Karakiewicz B et al. Kompetencje wybranych grup zawodowych w zakresie wczesnej profilaktyki przemocy wobec dziecka. *Fam Med Prim Care Rev* 2006; 8, 3: 701–707.
13. Mroczek B. *Profilaktyka zespołu dziecka krzywdzonego w praktyce pielęgniarki rodzinnej*. W: Mroczek B, Karakiewicz B (red.). *Dziecko przewlekle chore i niepełnosprawne w praktyce pielęgniarki rodzinnej*. Szczecin: Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie; 2007: 35–43.
14. Bąk-Buczek E. Nieletnie dziewczęta w grupach przestępczych. *Remedium* 2006; 4.

Adres do korespondencji:

Dr n. hum. Bożena Mroczek

Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Rodzinnego Wydziału Nauk o Zdrowiu PAM

ul. Żołnierska 48

71-240 Szczecin

Tel.: (091) 480-09-20

E-mail: b\_mroczek@data.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

**Na płycie CD znajdują się opublikowane artykuły oznaczone w spisie treści następującymi numerami (z podaniem strony):**

**144** (s. 842), **145** (s. 845).

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zasady postępowania w przypadkach podejrzenia choroby zawodowej

## Principles of management in occupational diseases suspecting

RYSZARD ANDRZEJAK<sup>E, F</sup>, ANNA AFFELSKA-JERCHA<sup>E, F</sup>, ALEKSANDRA STEINMETZ-BECKE<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Postępowanie orzecznicze dotyczące rozpoznania choroby zawodowej jest procesem trudnym i długotrwałym. W Polsce, aby stwierdzić chorobę zawodową, konieczne jest, by choroba ta figurowała w urzędowym wykazie chorób zawodowych, a symptomatologia musi odpowiadać następstwom działania czynnika szkodliwego występującego na stanowisku pracy. Urzędowy wykaz chorób zawodowych zawiera 26 pozycji, z wyszczególnionymi grupami chorób uznanymi za zawodowe. Podejrzenie choroby zawodowej może zgłosić pracodawca, pracownik lub lekarz. Procedura odwołania od orzeczenia choroby zawodowej jest przeprowadzana dwustopniowo. Praca stanowi zwięzłe omówienie zasad postępowania w przypadku podejrzenia choroby zawodowej. Omówiono sposób zgłaszania podejrzenia choroby zawodowej u pracownika, u którego podejrzewa się chorobę zawodową, lekarzy i placówki upoważnione do ich rozpoznawania, elementy procedury orzeczniczo-diagnostycznej, organy wydające decyzję administracyjną stwierdzającą chorobę zawodową oraz tryb odwoławczy.

**Słowa kluczowe:** choroba zawodowa, wykaz chorób zawodowych.

**Summary** Legal proceedings in case of occupational disease is a long-lasting procedure. Only disease or disability resulting from conditions of employment and disease which is published in official register of occupational diseases may be established as professional one. The official list of occupational diseases includes 26 groups of disabilities resulting from work place condition. The employee, employer and physician is entitled to submit the opinion on occupational diseases suspicion. The paper presents legal regulations relating to occupational diseases suspicion and statement and short presentation of rules concerning the notification and how to file an appeal against the decision on occupational disease.

**Key words:** occupational diseases, legal regulations, list of occupational diseases.

Pomimo coraz bardziej zaawansowanej wiedzy medycznej oraz doskonalenia warunków pracy rozpoznanie choroby zawodowej nie jest rzeczą prostą. Jest to bowiem pojęcie lekarsko-prawne, które w swej definicji zawiera warunki niezbędne do jej rozpoznania. Są to więc tylko takie choroby, które zostały „**ujęte w wykazie chorób zawodowych, jeżeli w wyniku oceny warunków pracy można stwierdzić bezspornie lub z wysokim prawdopodobieństwem, że choroba została spowodowana działaniem czynników szkodliwych dla zdrowia występujących w środowisku pracy albo w związku ze sposobem wykonywania pracy**” [1].

W 2006 r. na 3129 przypadków chorób zawodowych 24,4% przypadków stanowiły przewlekłe choroby narządu głosu, 21,3% – pylice płuc, 19,9% – choroby zakaźne lub pasożytnicze, 9,4%

– ubytek słuchu, 4,1% – choroby skóry, a 21,5% stanowiły pozostałe choroby zawodowe [2].

Tryb postępowania w przypadku podejrzenia choroby zawodowej oraz nowy wykaz chorób zawodowych zawierają dwa rozporządzenia, które weszły w życie w 2002 r. Są to:

- 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 19 sierpnia 2002 r. nr 132, poz. 1115),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 sierpnia 2002 r. w sprawie sposobu dokumentowania chorób zawodowych i skutków tych chorób (Dz.U. z 19 sierpnia 2002 r. nr 132, poz. 1121) [1, 3].

Przepisy te określają:

- sposób zgłoszenia podejrzenia choroby zawodowej u pracownika, u którego podejrzewa się chorobę zawodową,
- placówki upoważnione do ich rozpoznawania,
- procedurę orzeczniczo-diagnostyczną,
- organy wydające decyzję administracyjną stwierdzającą chorobę zawodową,
- tryb odwoławczy.

Wykaz chorób zawodowych, stanowiący załącznik do rozporządzenia, zawiera spis 26 chorób zawodowych z wyszczególnionymi w podpunktach ich rodzajami oraz czas, w jakim może nastąpić rozpoznanie choroby zawodowej od zakończenia pracy zawodowej. Są to:

- 1) zatrucia ostre albo przewlekłe lub ich następstwa wywołane przez substancje chemiczne wymienione w wykazie,
- 2) gorączka metaliczna,
- 3) pylice płuc,
- 4) choroby opłucnej lub osierdzia wywołane pyłem azbestu,
- 5) przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli, które spowodowało trwałe upośledzenie sprawności wentylacyjnej płuc,
- 6) astma oskrzelowa,
- 7) zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych,
- 8) ostre uogólnione reakcje alergiczne,
- 9) bysinoza,
- 10) beryloza,
- 11) choroby płuc wywołane pyłem metali twardej,
- 12) alergiczny nieżyt nosa,
- 13) zapalenie obrzękowe krtani o podłożu alergicznym,
- 14) przedziurawienie przegrody nosa wywołane substancjami o działaniu żrącym lub drażniącym,
- 15) przewlekłe choroby narządu głosu spowodowane nadmiernym wysiłkiem głosowym, trwającym co najmniej 15 lat,
- 16) choroby wywołane działaniem promieniowania jonizującego,
- 17) nowotwory złośliwe powstałe w następstwie działania czynników występujących w środowisku pracy, uznanych za rakotwórcze u ludzi,
- 18) choroby skóry wymienione w wykazie,
- 19) przewlekłe choroby układu ruchu wywołane sposobem wykonywania pracy,
- 20) przewlekłe choroby obwodowego układu nerwowego wywołane sposobem wykonywania pracy,
- 21) obustronny trwały ubytek słuchu spowodowany hałasem,
- 22) zespół wibracyjny,
- 23) choroby wywołane pracą w warunkach podwyższonego ciśnienia atmosferycznego,

24) choroby wywołane działaniem wysokich albo niskich temperatur otoczenia,

25) choroby układu wzrokowego wywołane czynnikami fizycznymi, chemicznymi lub biologicznymi,

26) choroby zakaźne lub pasożytnicze albo ich następstwa [1].

W Polsce nie można rozpoznać choroby zawodowej, jeżeli nie figuruje w wykazie. W większości krajów istnieją wykazy chorób zawodowych. W Europie jedynie w Szwecji i Holandii nie ma takich list, a rozpoznanie choroby zawodowej odbywa się po indywidualnej analizie każdego przypadku. Utworzona również została Europejska Lista Chorób Zawodowych rekomendowana przez Unię Europejską, zawierająca 92 pozycje oraz wykaz zaproponowany przez Międzynarodowe Biuro Pracy, zawierający 29 pozycji podstawowych oraz 27 uzupełniających. Austria, Dania, Finlandia, Luksemburg i Włochy posługują się listą otwartą. To znaczy, że w szczególnych przypadkach inne choroby mogą być uznane za chorobę zawodową, jeżeli spełniają odpowiednie kryteria [4].

Podejrzenie choroby zawodowej i jej rozpoznanie może nastąpić u pracownika lub byłego pracownika w okresie jego narażenia zawodowego oraz po jego ustaniu, w czasie, który został określony w wykazie chorób zawodowych.

Zgłoszenia podejrzenia choroby zawodowej może dokonać kilka osób. Są nimi:

- **pracodawca** zatrudniający pracownika, u którego podejrzewa się chorobę zawodową,
  - **lekarz, niezależnie od jego specjalizacji**, który podczas wykonywania zawodu powziął podejrzenie choroby zawodowej u pracownika,
  - **pracownik**, który podejrzewa, że występujące u niego objawy mogą wskazywać na taką chorobę (pracownik obecnie zatrudniony zgłasza podejrzenie za pośrednictwem lekarza sprawującego nad nim profilaktyczną opiekę zdrowotną),
  - **lekarz stomatolog**, który podczas wykonywania zawodu powziął podejrzenie wystąpienia u pacjenta choroby zawodowej,
  - **lekarz weterynarii**, który podczas wykonywania zawodu stwierdził u pracownika mającego kontakt z chorymi zwierzętami objawy mogące nasuwać podejrzenie choroby zawodowej.
- Były pracownik może zgłosić podejrzenie choroby zawodowej przez Państwowego Inspektora Sanitarnego lub lekarza, który skieruje go do Poradni Chorób Zawodowych.

Zgłoszenie podejrzenia choroby zawodowej dokonuje się na drukach, których wzory znajdują się w rozporządzeniu [3].

Lekarz zatrudniony w jednostce orzeczniczej, uprawniony do orzekania o rozpoznaniu choroby zawodowej lub o braku podstaw do jej rozpozna-



nia, musi spełniać wymagania kwalifikacyjne określone w przepisach w sprawie specjalizacji lekarskich niezbędnych do wykonywania orzecznictwa w zakresie chorób zawodowych [1].

W procedurze orzekania o chorobie zawodowej występuje dwustopniowy system odwoławczy.

W związku z tym jednostkami orzeczniczymi I stopnia są:

- 1) poradnie i oddziały chorób zawodowych wojewódzkich ośrodków medycyny pracy,
- 2) katedry, poradnie i kliniki chorób zawodowych akademii medycznych,
- 3) przychodnie i oddziały chorób zakaźnych poziomu wojewódzkiego – w zakresie chorób zawodowych zakaźnych i inwazyjnych,
- 4) jednostki organizacyjne zakładów opieki zdrowotnej, w których nastąpiła hospitalizacja – w zakresie rozpoznawania chorób zawodowych u pracowników hospitalizowanych z powodu wystąpienia ostrych objawów choroby.

Jednostkami orzeczniczymi II stopnia są:

- 1) od orzeczeń wydanych przez lekarzy zatrudnionych w jednostkach orzecznicznych, o których mowa w pkt. 1, 2 i 4, są przychodnie, oddziały i kliniki chorób zawodowych jednostek badawczo-rozwojowych w dziedzinie medycyny pracy (instytuty medycyny pracy),
- 2) od orzeczeń wydanych przez lekarzy zatrudnionych w jednostkach orzecznicznych, o których mowa w pkt. 3, są katedry, poradnie i kliniki chorób zakaźnych i inwazyjnych Akademii Medycznych, a w odniesieniu do gruźlicy także jednostki badawczo-rozwojowe prowadzące rozpoznawanie i leczenie gruźlicy.

Postępowanie orzecznicze dotyczące rozpoznania choroby zawodowej jest procesem trudnym i długotrwałym, szczególnie w sytuacji braku swoistości objawów choroby zawodowej. Rozpoczyna go przeprowadzenie dochodzenia epidemiologicznego, potwierdzającego, że czynnik etiologiczny występował w środowisku pracy w stopniu i w czasie mogącym wywołać określone objawy u pracownika. Stwierdzona choroba

musi być umieszczona w wykazie chorób zawodowych, a jej symptomatologia odpowiadać działaniu czynnika występującego na stanowisku pracy [5].

Lekarz orzekający wydaje orzeczenie lekarskie o rozpoznaniu choroby zawodowej lub o braku podstaw do rozpoznania choroby zawodowej na podstawie wyników przeprowadzonych badań lekarskich i pomocniczych, dokumentacji medycznej pracownika, dokumentacji przebiegu zatrudnienia oraz oceny narażenia zawodowego. Może również korzystać z dodatkowych informacji uzyskanych na żądanie od pracodawcy, lekarza sprawującego profilaktyczną opiekę zdrowotną nad pracownikiem, lekarza ubezpieczenia zdrowotnego lub innego lekarza prowadzącego leczenie tego pracownika oraz właściwego państwowego inspektora sanitarnego.

Orzeczenie o rozpoznaniu choroby zawodowej lub o braku podstaw do rozpoznania choroby zawodowej otrzymuje pracownik, jednostka kierująca oraz właściwy państwowy inspektor sanitarny. Na jego podstawie inspektor sanitarny wydaje decyzję stwierdzającą lub nie chorobę zawodową.

Pracownik, który nie zgadza się z treścią orzeczenia lekarskiego o rozpoznaniu choroby zawodowej lub o braku podstaw do rozpoznania choroby zawodowej, może wystąpić z wnioskiem o przeprowadzenie ponownego badania przez jednostkę orzeczniczą II stopnia. Wniosek o ponowne badanie składa się w terminie 14 dni od dnia otrzymania orzeczenia lekarskiego za pośrednictwem jednostki orzeczniczej I stopnia, zatrudniającej lekarza, który wydał orzeczenie. Zarówno pracownikowi, jak i pracodawcy przysługuje również odwołanie od decyzji Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego do organu II stopnia, jakim jest Wojewódzki Inspektor Sanitarny, którego decyzja jest ostateczna. Dalszym postępowaniem jest jedynie wniesienie skargi do Naczelnego Sądu Administracyjnego [1, 6–9].

## Piśmiennictwo

1. 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 dnia 19 sierpnia 2002 r. nr 132, poz. 1115, par. 2).
2. Strona internetowa Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi. Centralny Rejestr Chorób Zawodowych. Dostępny na URL: <http://www.imp.lodz.pl/organizacje/sytuacja.htm>.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 sierpnia 2002 r. w sprawie sposobu dokumentowania chorób zawodowych i skutków tych chorób (Dz.U. z dnia 19 sierpnia 2002 r. nr 132, poz. 1121).
4. Marek K. Nowelizacja wykazu chorób zawodowych. *Bezpiecz Pracy* 2004; 4: 16–18.
5. Byczkowska Z, Dawydzik L. *Medycyna w praktyce lekarskiej*. Łódź: Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy; 1999.
6. Marek K. *Choroby zawodowe*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
7. *Kodeks pracy*. Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. (tekst jednolity: Dz.U. z 1998 r. nr 21, poz. 94, z późn. zm.).

8. *Kodeks postępowania administracyjnego*. Ustawa z dnia 14 czerwca 1960 r. (tekst jednolity: Dz.U. z 2000 r. nr 98, poz. 1071, z późn. zm.).
9. *Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi*. Ustawa z dnia 30 sierpnia 2002 r. (Dz.U. z 2002 r. nr 153, poz. 1270, z późn. zm.).

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM  
ul. L. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
Tel.: (071) 784-25-21  
Fax: (071) 327-09-54  
E-mail: ryszard@chzaw.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Nadciśnienie tętnicze oporne w świetle najnowszych wytycznych ESH/ESC

## Resistant arterial hypertension in the new ESH/ESC guidelines

RYSZARD ANDRZEJAK<sup>E, F</sup>, RAFAŁ PORĘBA<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Oporne nadciśnienie tętnicze jest stanem klinicznym, w którym pomimo wdrożenia zmian stylu życia i stosowania trzech leków hipotensyjnych w odpowiednich dawkach, w tym leku moczopędnego, nie udaje się obniżyć ciśnienia skurczowego i rozkurczowego do wartości docelowych (SBP/DBP < 140/90 mm Hg oraz SBP/DBP < 130/80 mm Hg odpowiednio dla chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym oraz dla chorych na nadciśnienie tętnicze z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka). Przyjmuje się, że około 10% chorych na nadciśnienie tętnicze wykazuje oporność w leczeniu i częstość ta wzrasta wraz z wiekiem chorych. Wśród przyczyn opornego nadciśnienia tętniczego wyróżnia się brak prawidłowej optymalizacji leczenia, brak współpracy lub tylko częściową współpracę między chorym a lekarzem, czynniki egzogenne, niewykrytą przyczynę nadciśnienia wtórnego oraz czynniki biologiczne. W każdej sytuacji rozpoznania opornego nadciśnienia tętniczego należy rozważyć skierowanie chorego do specjalisty, ponieważ oporne nadciśnienie tętnicze często wiąże się z powikłaniami narządowymi. W aktualnych zaleceniach ESH/ESC z 2007 r. wskazuje się na potrzebę wykonania 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego w przypadku wykrycia prawdziwej oporności na stosowane leczenie.

**Słowa kluczowe:** oporne nadciśnienie tętnicze, optymalizacja leczenia, 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

**Summary** Resistant hypertension refers to a state when the systolic and diastolic blood pressure cannot be successfully decreased to the target values (SBP/DBP < 140/90 mm Hg and SBP/DBP < 130/80 mm Hg, respectively for individuals with uncomplicated arterial hypertension and for arterial hypertension from the group of high and very high risk), even though a patient changed a life style to more healthy habits and in the same time he or she was given three hypotensive agents in appropriate doses, including a diuretic drug. It is suggested that more or less 10% of people with hypertension have a disease resistant to treatment and the frequency increases with the age of patients. Inadequate treatment strategies (non-optimal), non-compliance with a patient, some exogenous and biological factors and the secondary reason of hypertension that was not diagnosed so far are the most common causes of resistant hypertension in different age groups. Each case of resistant hypertension should be consulted with a specialist, because this state often involves many organs. In the recent ESH/ESC guidelines 2007 it is recommended to perform 24-hour blood pressure monitoring in case a true resistant hypertension is suspected.

**Key words:** resistant hypertension, adequate treatment strategies, ambulatory blood pressure monitoring.

Artykuł stanowi przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego problematyki częstości i przyczyn występowania oraz zasad właściwego postępowania w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego (*resistant hypertension, refractory hypertension*). Zwrócono uwagę na ważniejsze, praktyczne zagadnienia dotyczące problematyki opornego nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo uwzględniono nowe aspekty omawianego problemu, zgodne z aktualnymi, najnowszymi zale-

ceniami ESH/ESC z 2007 r. dotyczącymi leczenia nadciśnienia tętniczego.

Częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego pozostaje w dodatkowej zależności liniowej z wiekiem chorych oraz podwyższonym ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych [1]. Nadciśnienie tętnicze dotyczy około 30% populacji osób starszych w wieku powyżej 60. r.ż. U około 10% chorych na nadciśnienie tętnicze nie udaje się osiągnąć zaleca-

nych wartości ciśnienia tętniczego, co związane jest z opornością na stosowane leczenie [2]. Wyniki dużych badań klinicznych nie są zgodne co do częstości występowania opornego nadciśnienia tętniczego. Zgodnie ze starszymi badaniami, oporne nadciśnienie tętnicze występuje z częstością od 5 do 18% [3]. W badaniu LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*), do którego włączono chorych na nadciśnienie tętnicze z przerostem lewej komory, jedynie u 26% badanych po roku agresywnego leczenia skurczowe ciśnienie tętnicze było mniejsze niż 140 mm Hg [4].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami ESH/ESC z 2007 r. nadciśnienie tętnicze można określić jako oporne na leczenie, jeśli pomimo wdrożenia zmian stylu życia i stosowania 3 leków hipotensyjnych w odpowiednich dawkach, w tym również leku moczopędnego, nie udaje się wystarczająco obniżyć ciśnienia skurczowego i rozkurczowego do wartości docelowych (SBP/DBP < 140/90 mm Hg oraz SBP/DBP < 130/80 mm Hg odpowiednio dla chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym oraz dla chorych na nadciśnienie tętnicze z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka) [5].

Częstą przyczyną nieskuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego jest nieprawidłowy dobór leków, stosowanych w nieodpowiednich dawkach, skomplikowany schemat ich przyjmowania oraz pomijanie długo działających leków moczopędnych [6]. Stosowanie leków o długim okresie działania zapewnia równomierne obniżanie ciśnienia tętniczego przy mniej wyrażonych objawach ubocznych, a poza tym zapewnia lepszą współpracę z chorym. Wydaje się to niezmiernie ważne, zwłaszcza wśród osób aktywnych zawodowo, dla których taki schemat leczenia nie zaburza pracy zawodowej. Należy zdecydowanie unikać stosowania leków krótko działających, które z jednej strony wymagają częstego podawania (3–4 razy dziennie), a jednocześnie powodują znaczne wahania ciśnienia tętniczego. Wyniki badań klinicznych wskazują, że u 2/3 chorych z nadciśnieniem tętniczym jeden lek nie wystarcza do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego [7]. Stąd też zgodnie z najnowszymi zaleceniami ESH/ESC z 2007 r. wskazane jest podawanie leków długo działających oraz gotowych połączeń lekowych możliwych do stosowania raz na dobę [5].

Przyczyną nieskuteczności stosowanego leczenia hipotensyjnego może być również brak prawidłowej współpracy między chorym na nadciśnienie tętnicze a prowadzącym leczenie lekarzem (*noncompliance*). Wyniki niektórych badań wskazują, że niewłaściwa współpraca chorego z lekarzem może występować z częstością od 30 do 50%. W populacji osób starszych z nadciśnie-

niem tętniczym zaleceń lekarskich skrupulatnie przestrzega około 50–60%, częściowo 30–40%, a całkowicie nie stosuje się do nich 5–10% chorych [8]. Niezrozumienie konieczności przyjmowania leków, leczenie chorób współistniejących, interakcje między stosowanymi lekami, pojawienie się efektów ubocznych działania leków mogą sprawić, że chory zrezygnuje z leczenia hipotensyjnego. U osób starszych, a zwłaszcza po 65. r.ż. należy również brać pod uwagę możliwość błędnego interpretowania zaleceń lekarskich, cechy osobowości chorego, upośledzenie pamięci, otępienie, zaburzenia funkcji poznawczych, a także pogorszenie się sprawności ruchowej [9]. Często chorzy przyjmują mniejsze dawki leków niż zalecane, albo zmieniają odstępy czasu przy ich stosowaniu. W grupie osób młodszych, aktywnych zawodowo, chorzy często pomijają zalecane dawki leków ze względu na charakter pracy oraz działania niepożądane związane z osłabianiem libido. Dlatego też w tej grupie chorych powinien być zalecany prosty schemat podawania leków hipotensyjnych, pozbawionych w miarę możliwości działań niepożądanych, najlepiej raz na dobę.

Do substancji egzogennych zmniejszających kontrolę ciśnienia tętniczego zalicza się niektóre leki, używki oraz alkohol. Spośród leków i używek są to najczęściej niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne środki antykoncepcyjne, środki sympatykomimetyczne zmniejszające obrzęk błon śluzowych i preparaty odchudzające, kofeina, kokaina, sterydy anaboliczne, kortykosteroidy, cyklosporyna, erytropoetyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz inhibitory MAO [10, 11]. Wpływ poszczególnych leków na wysokość ciśnienia tętniczego jest osobniczo zmienny. Większość chorych w odpowiedzi na te leki nie reaguje wzrostem ciśnienia tętniczego, jedynie niektóre osoby są szczególnie na nie wrażliwe.

W grupie osób starszych największy wpływ na pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego wydają się mieć NLPZ stosowane z powodu dolegliwości bólowych wywołanych zmianami zwyrodnieniowymi układu kostno-stawowego. Leczenie NLPZ osłabia działanie praktycznie wszystkich leków hipotensyjnych, gdyż zmniejszają one syntezę prostaglandyn o działaniu wazodylatacyjnym oraz hamują natriurezę, powodując retencję wody i sodu w organizmie. Przy przewlekłym, wieloletnim stosowaniu tych leków może dojść do uszkodzenia nerek z następczym wzrostem ciśnienia tętniczego i utrudnieniem uzyskania jego normalizacji [11].

W grupie młodych kobiet lekami pogarszającymi kontrolę ciśnienia tętniczego są zwłaszcza hormonalne środki antykoncepcyjne. Do wzrostu ciśnienia tętniczego w wyniku ich stosowania dochodzi z powodu insulinooporności przebiegającej z hiperinsulinizmem oraz zwiększenia aktyw-

ności układu renina–angiotensyna–aldosteron [1]. W grupie osób młodych chorych na nadciśnienie tętnicze istotny wydaje się również problem spożywania alkoholu. Wyniki większości badań wskazują, że alkohol powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Nadużywanie alkoholu może prowadzić do oporności w leczeniu nadciśnienia tętniczego nie tylko przez bezpośredni wpływ na wartości ciśnienia tętniczego, lecz także pośrednio przez brak prawidłowej współpracy między chorym a lekarzem [12].

W około 10% wszystkich przypadków opornego nadciśnienia tętniczego podwyższone ciśnienie tętnicze jest tylko jednym z elementów obrazu klinicznego innej choroby. Wtórne przypadki nadciśnienia tętniczego spotykane są najczęściej u ludzi młodych przed 30. r.ż. oraz u osób starszych po 50. r.ż. [13]. Wtórą przyczynę nadciśnienia tętniczego powinny sugerować takie czynniki, jak bardzo wysoki wzrost ciśnienia tętniczego, nagły początek nadciśnienia tętniczego oraz nadciśnienie tętnicze słabo reagujące na leczenie. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESH/ESC, wśród wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego wyróżnia się: pierwotny hiperaldosteronizm, przewlekłe choroby nerek, nadciśnienie tętnicze naczyniowo-nerkowe, guz chromochłonny, choroby tarczycy i przytarczyc, nadciśnienie tętnicze wywołane lekami lub innymi substancjami, przewlekłą terapię kortykosteroidami i zespół Cushinga, obturacyjny bezdech senny oraz koarktację aorty [5].

Pseudonadciśnienie jest zjawiskiem dość częstym u osób starszych, u których dochodzi do wzrostu sztywności naczyń. Związane jest z uzyskiwaniem podczas osłuchiwania zawyżonych wartości ciśnienia tętniczego. Stan ten może się przyczyniać do rozpoznawania opornego nadciśnienia tętniczego pomimo prawidłowego lub obniżonego ciśnienia tętniczego [14]. Brak zmian narządowych oraz objawy hipotensji u starszych osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego mierzonymi metodą osłuchową, u których rozpoznaje się oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze, w rzeczywistości jest pseudonadciśnieniem. Metodą ułatwiającą rozpoznanie tego zjawiska może być tak zwany manewr Oslera – możliwość wycucia tętna na

tętnicy ramiennej lub promieniowej mimo zaciśnięcia tętnicy ramiennej mankietem napompowanym do wartości wyższych niż wartość ciśnienia skurczowego [15].

Nadciśnienie tętnicze „białego fartucha” (*white coat hypertension, office hypertension*) jest zjawiskiem stwierdzanym u 20–30% chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze, u których, pomimo stwierdzanych w pomiarach przygodnych zwyżek ciśnienia tętniczego, obserwuje się prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego [16, 17]. Chorzy na nadciśnienie tętnicze białego fartucha mogą nie odnieść żadnych korzyści z wysiłków lekarza związanych z próbami obniżania ciśnienia tętniczego. Mogą być nawet narażeni na działania niepożądane niepotrzebnie przyjmowanych leków [18]. W aktualnych zaleceniach ESH/ESC z 2007 r. wskazuje się na potrzebę wykonania 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego w przypadku podejrzenia nadciśnienia tętniczego „białego fartucha” oraz celem wykrycia prawdziwej oporności na stosowane leczenie [5]. 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego przynosi dodatkowe korzyści, co związane jest z tym, że wartości ciśnienia tętniczego podczas rejestracji całodobowej pozostają w ścisłej zależności z powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego oraz z ryzykiem występowania powikłań sercowo-naczyniowych [19].

Dokonując pomiarów ciśnienia tętniczego, należy zawsze uwzględnić odpowiedni dobór szerokości mankieta w stosunku do obwodu ramienia – poduszka gumowa znajdująca się wewnątrz mankieta powinna obejmować co najmniej 80% obwodu ramienia. Zastosowanie u otyłych osób standardowego mankieta powoduje zawyżenie wartości ciśnienia tętniczego [5].

Podsumowując, należy stwierdzić, że w każdej sytuacji rozpoznania opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego należy rozważyć skierowanie chorego do specjalisty, ponieważ oporne nadciśnienie tętnicze często wiąże się z poważnymi powikłaniami narządowymi choroby nadciśnieniowej oraz gorszym rokowaniem w tej grupie chorych.

## Piśmiennictwo

1. Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant Hypertension. *Curr Hypert Rep* 2002; 4: 221–228.
2. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001; 14: 1263–1269.
3. Gifford RW, Tarazi RC. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1978; 88: 661–665.
4. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux R et al. One year of antihypertensive treatment in patients with LVH: the LIFE Study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 142–143.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–1463.

6. Grodzicki T. *Farmakoterapia*. W: Grodzicki T, Kocemba J (red.). *Nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym*. Gdańsk: Via Medica; 2000: 91–105.
7. Worz CR, Bottorf MB. Management of hypertension in the elderly. *J Am Soc Consult Pharmac* 1999; 1: 14–15.
8. Rudd P. Compliance with antihypertensive therapy: a shirring paradigm. *Cardiol Rev* 1994; 2: 230–240.
9. Kardas P, Ratajczyk-Pakalska E. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez osoby starsze – problem medyczny i społeczny. *Gerontom Pol* 2000; 2: 11–18.
10. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyklooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1–9.
11. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
12. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987; 9: 111–121.
13. Kaplan NM. *Nadciśnienie tętnicze*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1999; 345–367.
14. Zuschke CA, Pettyjohn FS. Pseudohypertension. *South Med J* 1995; 88: 1185–1190.
15. Hla K, Samsa G, Stoneking H et al. Observer variability of Osler's maneuver in detection of pseudohypertension. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 513–518.
16. Pickering TG. Blood pressure measurement and detection of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 31–35.
17. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
18. Lerman CE, Brody DS, Hui T et al. The white-coat hypertension response: prevalence and predictors. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 226–231.
19. Cuspidi C, Meani S, Salerno M et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 273–280.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM  
ul. L. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
Tel.: (071) 784-25-21  
Fax: (071) 327-09-54  
E-mail: ryszard@chzaw.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Metaboliczne następstwa zespołu drobnotorbielkowatych jajników

## The metabolic effects of polycystic ovary syndrome

GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA<sup>B, E, F</sup>, BARBARA BUCYK<sup>B, E, F</sup>

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Zespół drobnotorbielkowatych jajników (PCOS) jest najczęstszym schorzeniem endokrynologicznym wśród kobiet w wieku rozrodczym. Obecnie zgodnie z konsensem ustalonym w 2003 r. w Rotterdamie podstawę do rozpoznania zespołu stanowi występowanie 2 z 3 kryteriów: rzadkich owulacji lub ich braku, klinicznych i/lub biochemicznych cech hiperandrogenizmu oraz obrazu policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym. Wpływ na występowanie zespołu policystycznych jajników mają czynniki o charakterze genetycznym, jak i środowiskowym. W przebiegu tego schorzenia często dochodzi do otyłości oraz zaburzeń w zakresie gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej. Około 50% kobiet z zespołem PCO ma nadwagę lub jest otyła, większość przypadków stanowią pacjentki z brzuszny typem otyłości. Patogeneza zespołu PCO obejmuje zmiany w różnych szlakach metabolicznych. Główną rolę w kaskadzie patologii odgrywiają insulinooporność i hiperinsulinemia oraz nieprawidłowy metabolizm glukozy. Insulinooporność jest obecna u około 50–75% pacjentek z zespołem PCO. Zaburzenia metaboliczne prowadzą do wielu groźnych powikłań, którymi są: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, a także wzrasta ryzyko przerosłu i raka endometrium. Badania wykazały, iż zmiana stylu życia oraz zastosowanie odpowiedniej terapii normalizuje czynność wewnątrzwydzielniczą i metabolizm. Niniejsza praca przedstawia obecny stan wiedzy na temat metabolicznych następstw zespołu policystycznych jajników.

**Słowa kluczowe:** zespół policystycznych jajników, insulinooporność, otyłość.

**Summary** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered as the most frequent endocrine disorder women in reproductive age. According to the Rotterdam consensus criteria, PCOS is characterized by oligo- or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and polycystic ovaries in ultrasonography. Clinical expression is determined by genetic as well as environmental factors. There are often obesity and metabolic disorders connected with carbohydrate and adipose metabolism. Approximately 50% of women with PCOS are overweight or obese with abdominal fat distribution. It seems that insulin resistance, hyperinsulinism and abnormal metabolism of glucose play a critical role in the pathogenesis of PCOS. Insulin resistance is present in approximately 50–75% of women with PCOS. The metabolic disorders lead to dangerous complications: hypertension, diabetes mellitus t. 2, ischaemic heart disease, myocardial infarction and may be an increased risk of hypertrophy and endometrial carcinoma. The investigations demonstrated that the changes in lifestyle and use of proper medications could normalize endocrine system and metabolism. This paper introduces present knowledge concerning metabolic effects associated with PCOS.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, insulin resistance, obesity.

Zespół drobnotorbielkowatych (policystycznych) jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS) jest schorzeniem o uwarunkowaniach wieloczynnikowych, którego etiologia od chwili opisanego go w latach 30. ubiegłego wieku przez Steina-Leventhala jest nieustannie przedmiotem badań naukowców i klinicystów. Wśród kobiet w wieku rozrodczym PCOS jest najczęstszą chorobą układu endokrynologicznego powodującą niepłodność

i hiperandrogenizm. W latach 80. ubiegłego wieku zaobserwowano, że w patogenezie zespołu drobnotorbielkowatych jajników uczestniczy podwyższone stężenie insuliny i insulinooporność. W przebiegu tego zespołu często dochodzi do wystąpienia otyłości i zaburzeń w gospodarce węglowodanowej i tłuszczowej. Skłoniło to badaczy do zwrócenia uwagi nie tylko na hormonalne, lecz także na metaboliczne następstwa tego zespołu.

Częstość występowania zespołu PCO w wieku rozrodczym waha się, według różnych źródeł, od 6 do 10% [1], według innych od 5 do 7% [2, 3]. W niektórych opracowaniach zwraca się uwagę na różnicę w częstości występowania tego schorzenia w zależności od źródła – amerykańskiego lub europejskiego.

W badaniach europejskich częstość występowania tego zespołu jest około 2-krotnie wyższa [4, 5]. Wynika to z rozbieżności przyjętych kryteriów, według których rozpoznawano PCOS. Od 2003 r., po osiągnięciu konsensusu między Europejskim Towarzystwem Płodności (European Society for Human Reproduction ESHRE) a Amerykańskim Towarzystwem Medycyny Reprodukcyjnej (American Society of Reproductive Medicine ASRM), aby rozpoznać zespół PCO, muszą być spełnione 2 z 3 podstawowych kryteriów. Należą do nich:

- 1) brak lub rzadkie występowanie owulacji,
- 2) kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizacji,
- 3) obecność policystycznych jajników w obrazie USG. Jednocześnie wykluczając inną patologię, np. wrodzony przerost nadnerczy, guzy hormonalnie czynne wydzielające androgeny i zespół Cushinga [6].

Zespół PCO ma podłoże heterogenne. W powstaniu tej choroby nie bez znaczenia są zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, jak i środowiskowe. Istnieje wiele sugestii i dowodów na istotną komponentę genetyczną w etiopatogenezie tego schorzenia [7]. Stwierdzono rodzinną podatność na występowanie objawów charakteryzujących PCOS – blisko połowa sióstr kobiet chorych na PCOS ma podwyższone stężenie androgenów, a wśród nich 50% spełnia kryteria zakwalifikowania do grupy osób z zespołem policystycznych jajników [7, 8]. Jednak do dziś nie udało się jednoznacznie ustalić genu lub genów, których mutacje lub inne zmiany strukturalne mogłyby odpowiadać za wystąpienie choroby. Złożoność objawów oraz różnice osobnicze w obrazie klinicznym wskazują na zaangażowanie wielu szlaków metabolicznych, wynikających nie tylko z udziału warunkujących je genów, lecz także ze skomplikowanych przemian produktów tych genów [7].

Potencjalne mechanizmy biorące udział w powstawaniu PCOS obejmują m.in.: nieprawidłową steroidogenezę jajnikową, nieprawidłową stymulację jajników, wewnętrzne defekty tkanki jajnikowej, hiperandrogenizm nadnerczowy i jajnikowy, oporność na insulinę oraz nieprawidłową sekrecję insuliny. Patogeneza PCOS obejmuje zmiany w różnych szlakach metabolicznych. Analizowanych jest wiele genów odpowiedzialnych za przebieg poszczególnych etapów biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych –

geny warunkujące aktywność cytochromu P450 (CYP17, CYP11a), geny odpowiadające za działanie gonadotropin i hormonów wydzielanych przez gonady (ACTR1, ACTR2A-B, FS, INHA, INHBA-B, INHC, SHBG, LHCGR, FSHR, AR), za otyłość i regulację procesów energetycznych (OB, OBR, POMC, UCP2-3), za wydzielanie insuliny oraz jej działanie (IGF1, IGF1R, IGFBP1-3, INS VNRT, INSR, INSL, IRS1-2). Wiele badań wskazuje na nieprawidłowości zarówno w wydzielaniu, jak i działaniu insuliny u kobiet z PCOS. W etiopatogenezie zespołu należy zatem brać pod uwagę nieprawidłową funkcję genów odpowiedzialnych za te procesy. Dotyczyć to może zarówno genu receptora insulinowego, jak i genów postreceptorowego szlaku przekazywania sygnału [7].

Wśród środowiskowych czynników ryzyka zachorowania na PCOS na pierwszym miejscu należy wymienić otyłość, która według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w ostatnim dwudziestolecu znacząco wzrosła i stała się najczęstszą przyczyną problemów zdrowotnych na świecie [9]. Coraz częstszemu występowaniu otyłości na świecie może towarzyszyć znaczne zwiększenie zapadalności na PCOS.

Wpływ otyłości na kliniczną ekspresję PCOS jest złożony i wielokierunkowy. Otyłość z jednej strony wywiera wpływ na gospodarkę węglowodanową, zwiększając insulinooporność i powodując hiperinsulinemię, z drugiej zaś doprowadza do obniżenia płodności przez zaburzenie równowagi hormonów steroidowych w ustroju i powoduje nasilenie objawów hiperandrogenizacji [10]. Metaboliczną konsekwencją otyłości może być zespół metaboliczny (*metabolic syndrome* – MS), którego rozpoznanie obejmuje obecność 3 z 5 następujących kryteriów:

- 1) otyłość brzuszna, z obwodem talii powyżej 88 cm,
- 2) stężenie trójglicerydów we krwi powyżej lub równe 150 mg/dl,
- 3) stężenie cholesterolu HDL poniżej 50 mg/dl,
- 4) ciśnienie krwi powyżej lub równe 130/85 mm Hg,
- 5) stężenie glukozy na czczo 110–126 mg/dl i po obciążeniu 75 g glukozy 140–199 mg/dl [6, 11].

**Insulinooporność i wtórna hiperinsulinemia** są typowymi cechami zespołu PCO [12–15]. Odgrywają one główną rolę w patomechanizmie tego zespołu, a także leżą u podłoża późnych powikłań, szczególnie sercowo-naczyniowych. Insulinooporność definiowana jako zmniejszenie zależności od insuliny zużycia glukozy jest obecna nawet u ponad 50% pacjentek z PCOS. Częściej występuje u otyłych (ok. 70%) niż u szczupłych kobiet z tym zespołem. Hiperinsulinemia powoduje wzrost aktywności osi podwzgórze–przysad-



ka-nadnercza, co z kolei prowadzi do wzrostu wytwarzania i wzrostu stężenia w surowicy androgenów nadnerczowych. Zwiększone stężenie insuliny hamuje także wątrobową syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co powoduje zwiększone stężenie frakcji wolnego testosteronu. Na poziomie jajnika insulina może oddziaływać przez różne receptory: własne oraz dla insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (IGF-I). Efektami działania na jajnik podwyższonego stężenia insuliny są:

- 1) zwiększona liczba receptorów dla LH oraz dla IGF, co powoduje wzrost liczby androgenów [13–15],
- 2) zwiększona proliferacja komórek tekalnych [16],
- 3) wzrost aktywności 17 alfa-hydroksylazy oraz 17–20 lipazy [17, 18],
- 4) wzrost ekspresji dehydrogenazy 3 beta-OH steroidowej w komórkach ziarnistych [19, 20].

Zjawisko insulinooporności jest spowodowane defektem mięśni szkieletowych w zakresie wykorzystywania glukozy, jak i konkurencją kwasów tłuszczowych i glukozy w wykorzystaniu w celach energetycznych. Hiperinsulinemia w efekcie jako zjawisko wtórne do insulinooporności zwiększa osłabione zużycie glukozy. Gromadzone wnioski przez wielu badaczy potwierdzają, iż zwiększenie insulinooporności przez zmianę stylu życia lub zastosowanie leków normalizuje czynność wewnątrzwydzielniczą i metabolizm, prowadząc do wznowienia prawidłowych cykli menstruacyjnych i owulacji. Powyższe doniesienia spowodowały, iż wprowadzono do terapii PCOS leki obniżające poziom insuliny i poprawiające wrażliwość na insulinę, takie jak metformina czy tiazolidynediony [21].

U pacjentek z PCOS konsekwencją insulinooporności jest zwiększone ryzyko rozwoju nietolerancji glukozy. Według niektórych autorów cukrzyca u kobiet z PCOS występuje 10 razy częściej niż u kobiet bez tego zespołu [22, 23]. Inni badacze podają, że kobiety z oligomenorrhoea, u których w większości można spodziewać się zespołu PCO, są obciążone 2-krotnie większym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 niż kobiety miesiączkujące prawidłowo, a zwiększenie tego ryzyka nie zależy od masy ciała [24]. Ponadto u 20–30% stwierdza się upośledzoną tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) w dostnym teście tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT). Upośledzona tolerancja glukozy jest czynnikiem ryzyka rozwoju zarówno cukrzycy typu 2, jak i choroby sercowo-naczyniowej. Androgen Excess and PCOS Society opracowało wytyczne dotyczące nietolerancji glukozy u kobiet z zespołem PCO. Zaleca się przeprowadzenie już w chwili rozpoznania OGTT u wszystkich kobiet z tym zespołem, niezależnie od masy ciała. Bada-

nie to pozwala na rozpoznanie IGT lub jawnej cukrzycy typu 2. Ponadto wytyczne zalecają, by podstawą postępowania terapeutycznego mającego na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju IGT lub cukrzycy była modyfikacja stylu życia, polegająca na stosowaniu diety sprzyjającej redukcji masy ciała i regularnej aktywności fizycznej [25]. Wykazano, że dieta i wysiłek fizyczny były najskuteczniejszymi działaniami zmniejszającymi ryzyko cukrzycy u osób z IGT. Zwiększenie insulinooporności można również uzyskać przez zastosowanie leczenia farmakologicznego, które normalizuje czynność wewnątrzwydzielniczą i metabolizm, prowadząc do wznowienia cykli menstruacyjnych i owulacji. Stwierdzono, że interwencja farmakologiczna przez stosowanie metforminy może zmniejszyć ryzyko rozwoju cukrzycy u osób z rozpoznaną IGT [26, 27].

Następstwem insulinooporności i hiperinsulinemii u kobiet z PCO jest **większa częstość występowania u nich cukrzycy typu 2 lub zaburzeń tolerancji glukozy**. W grupie tych chorych współistnieje wiele czynników ryzyka cukrzycy, takich jak: otyłość, często wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 oraz zaburzenia działania insuliny (insulinooporność oraz dysfunkcja komórek B). Wykazano, że u pacjentek z zespołem PCO ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest 3–7-krotnie zwiększone [23, 28, 29]. Wiadomo, że insulinooporność i jej następstwa są przyczyną zwiększonej podatności na chorobę niedokrwinną serca u kobiet z zespołem PCO.

**Dyslipidemia**, obok zaburzeń tolerancji węglowodanów, jest drugim poważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z zespołem PCO. Obserwuje się wyższe stężenie LDL-cholesterolu i trójglicerydów oraz wskaźników miażdżycowych, które wyrażają stosunek cholesterolu w aterogennych frakcjach lipoprotein do jego stężenia w ateroprotekcyjnej frakcji HDL. Stężenia HDL-cholesterolu są niższe niż u zdrowych kobiet. Opiswane zaburzenia nasilają się szczególnie po menopauzie [5, 30].

**Upośledzona aktywność fibrynolityczna osocza**, stwierdzona w grupie z zespołem PCO, jest kolejnym czynnikiem pogarszającym ryzyko miażdżycy. Wśród kobiet z zespołem policystycznych jajników stwierdzono podwyższone stężenie PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu).

**Upośledzona jest także czynność wazodylatoryjna śródbłonna**, co objawia się niskim stężeniem czynników rozkurczających naczynia, a szczególnie tlenu azotu, oraz podwyższonym stężeniem endoteliny 1, która działa naczyniokurcząco, a także sprzyja procesom proliferacyjnym komórek mięśni gładkich w błonie wewnętrznej naczyń [31, 32].

**Stężenia cytokin prozapalnych i liczby leukocytów we krwi** w grupie kobiet z zespołem PCO

są podwyższone, świadczy to o nasileniu procesu zapalenia w obrębie komórek śródbłonna i przyczynia się do rozwoju miażdżycy. Stwierdzono podwyższone stężenia czynnika martwicy guzów alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukiny-6 (IL-6) oraz białka C-reaktywnego (CRP). Wysokie stężenie CRP wykazano zarówno u otyłych chorych z PCOS, jak i u tych z prawidłową masą ciała [31]. U chorych wykazano większą niż u zdrowych rówieśniczek liczbę krwinek białych w krwi obwodowej, co jak wiadomo także przyczynia się do zwiększonej zachorowalności na zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu [32].

Powikłaniami wymienionych zaburzeń metabolicznych są:

- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca typu 2,
- zespół metaboliczny,
- choroba niedokrwienna serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- zwiększona umieralność sercowo-naczyniowa,
- zwiększone ryzyko przerostu i raka endometrium.

**Nadciśnienie tętnicze** nie jest objawem zespołu PCO, a jedynie konsekwencją opisywanych powyżej zaburzeń metabolicznych pod postacią hiperinsulinemii, dyslipidemii i otyłości trzewnej. U młodych kobiet z zespołem PCO wartości ciśnienia nie różniły się znacząco od stwierdzanych w grupie zdrowych rówieśniczek. U kobiet starszych, szczególnie w okresie okołomenopauzalnym, długotrwale utrzymujące się zaburzenia metaboliczne sprzyjają rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Według danych z piśmiennictwa, 39% kobiet z PCOS ma nadciśnienie tętnicze w porównaniu z 11% w grupie bez PCOS. U młodych kobiet z zespołem PCO częściej stwierdzano występowanie chwiejnego nadciśnienia, które jak wiadomo, predysponuje do pojawienia się utrwalonego nadciśnienia w wieku późniejszym. Również występująca w zespole PCO otyłość predysponuje do wystąpienia nadciśnienia tętniczego [31]. Mechanizmy prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego wynikają też ze wzrostu aktywności układu sympatycznego, co prowadzi do wzrostu pojemności minutowej serca oraz zwiększenia oporu obwodowego. Podwyższone stężenie insuliny oddziałuje także na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), powodując wzrost naczynioskurczowego działania angiotensyny II i nerkowej reabsorpcji sodu i wody, co prowadzi w rezultacie do zwiększenia wolemii. Otyłości towarzyszy podwyższone stężenie leptyny, która uszkadza śródbłonek naczyń, a także wiadomo, że leptyna może bezpośrednio powodować skurcz naczyń krwionośnych oraz nasilać odkładanie wapnia w naczyniach. Prawdopodobnie stymuluje także proliferację komórek śródbłonna i aktywuje układ adrenergiczny, co powo-

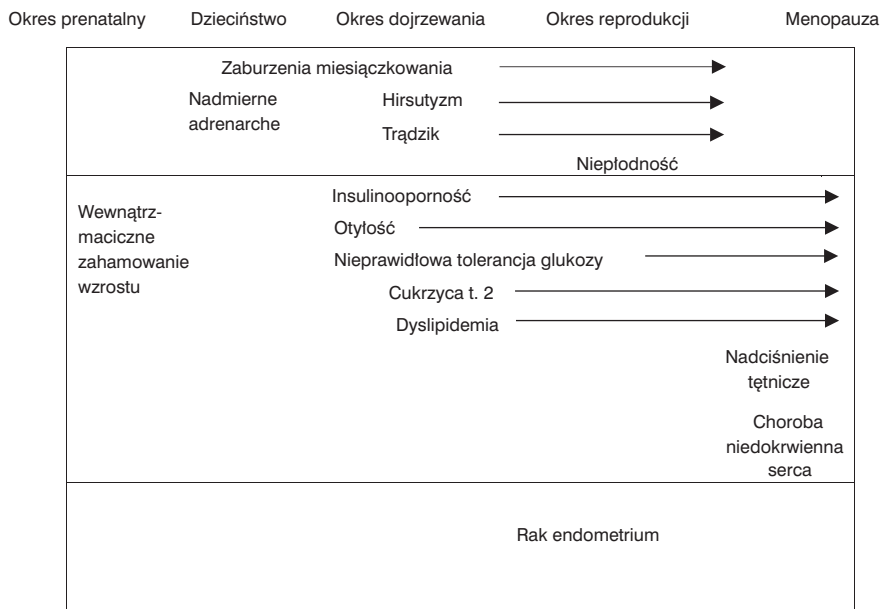
duje wzrost częstości akcji serca oraz zwiększenie objętości krwi krążącej, co skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego.

**Choroba niedokrwienna serca** jest typowym powikłaniem długotrwałych zaburzeń metabolicznych występujących u kobiet z zespołem PCO i stanowi główną przyczynę zgonów w tej grupie osób [33]. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia. Wykazano, iż hiperinsulinemia u kobiet z PCOS jest główną przyczyną większego ryzyka choroby niedokrwiennej, jednakże stwierdzono także, że również kobiety z PCOS i prawidłowymi stężeniami insuliny mają większe ryzyko choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z kobietami zdrowymi o podobnej masie ciała [33, 34]. U kobiet w średnim wieku niezależnymi czynnikami ryzyka są: obniżenie cholesterolu frakcji HDL oraz podwyższone stężenie trójglicerydów, mniejsze znaczenie ma natomiast podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL [33]. Wykazano, że leczenie nadciśnienia i zaburzeń przemian lipidowych w grupie z PCOS zmniejsza znacząco podwyższone ryzyko choroby niedokrwiennej serca.

Występująca u większości kobiet z PCOS otyłość znacząco zwiększa podwyższone już ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Najbardziej niekorzystnym typem otyłości występującym w grupie z PCOS jest otyłość typu trzewnego. Z ilością tkanki tłuszczowej znamienne koreluje stężenie leptyny w surowicy krwi. Badania dowodzą, że u kobiet z PCOS – otyłych, jak i tych z prawidłową masą ciała, stężenie leptyny jest znamienne wyższe w porównaniu z kobietami bez tego zespołu i z porównywalną masą ciała [32]. U chorych z PCOS otyłość nasila istniejącą w tym zespole insulinooporność i zwiększa ryzyko wystąpienia upośledzonej tolerancji cukru i cukrzycy typu 2.

**U chorych z zespołem PCO stwierdza się skłonność do przerostu błony śluzowej macicy i raka endometrium.** Współistnienie u tych chorych takich zaburzeń, jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, a także niepłodności, sprzyja proliferacji komórek błony śluzowej macicy i zwiększa ryzyko raka endometrium. Czynniki odpowiadającymi za to są hiperandrogenizm i hiperinsulinemia oraz względny hiperestrogenizm [4, 35].

Następstwa metaboliczne zespołu PCO pojawiają się po wielu latach trwania choroby, dlatego ważne jest jak najwcześniejsze rozpoznanie zaburzeń mogących w przyszłości prowadzić do poważnych powikłań. Jednym z wczesnych objawów sugerujących obecność hiperandrogenizmu pochodzenia jajnikowego jest pojawienie się przedwczesnego owłosienia łonowego u dziewczynek przed 8. rokiem życia [36]. Istnieją także doniesienia o zwiększonej zachorowalności na



**Rycina 1.** Naturalna historia zespołu PCO według Andre'a Dunaif „Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?” (wg [38])

zespół PCO u dziewcząt z niską urodzeniową masą ciała [37, 38]. Te dziewczynki powinny szczególnie bacznie być obserwowane pod kątem wystąpienia zespołu PCO. Konieczna jest wczesna diagnostyka i podjęcie odpowiednich działań behawioralnych i terapeutycznych, co może w przyszłości uchronić przed poważnymi skutkami sercowo-naczyniowymi zespołu PCO.

Kobiety w wieku rozrodczym z zespołem PCO powinny być leczone w celu zapewnienia występowania regularnych miesiączek, obniżenia stężenia androgenów oraz zmniejszenia insulinooporności. Standardem powinny być działa-

nia zmierzające do redukcji masy ciała (dieta, regularny wysiłek fizyczny). Postępowanie takie może przyczynić się do zmniejszenia zaburzeń metabolicznych i zapobiegać występowaniu insulinooporności, cukrzycy typu 2, dyslipoproteinemii, chorób sercowo-naczyniowych oraz chorób nowotworowych w okresie okołomenopauzalnym.

Naturalną historię zespołu policystycznych jajników, który według niektórych badaczy zaczyna się już w okresie prenatalnym i którego skutki mogą trwać całe życie, przedstawiono na rycinie 1.

## Piśmiennictwo

1. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897–1899.
2. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC et al. Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 713–719.
3. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Gynecol* 2002; 54: 97–114.
4. Meirou D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 63–75.
5. Jakiel G, Robak-Chołubek D, Tkaczuk-Włach J. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Prz Menopauz* 2006; 4: 265–269.
6. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
7. Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 285–293.
8. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3<sup>rd</sup> et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14956–14960.
9. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i–xii, 1–253.
10. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359–372.
11. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929–1935.
12. Bednarek-Tupikowska G, Jędrzejak J, Bolanowski M i wsp. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome treated with spironolactone. *Endokrynol Pol* 1991, 42: 39–46.
13. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535–582.

14. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6: 400–420.
15. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 894–902.
16. Dulęba AJ, Spaczyński RZ, Olive DL. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian theca-interstitial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 335–340.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617–623.
18. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev* 1988; 9: 295–318.
19. McGee E, Sawetawan C, Bird I, Rainey WE, Carr BR. The effects of insulin on 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in human luteinized granulosa cells. *J Soc Gynecol Investing* 1995; 2: 535–541.
20. Olszanecka-Glinianowicz M, Banaś M, Zahorska-Markiewicz B et al. Insulin resistance and serum concentrations of ovarian and adrenal androgen in obese women without additional disease and with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 921–926.
21. Skalba P, Dabkowska-Huć A. The metabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 960–963.
22. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–146.
23. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165–169.
24. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2421–2426.
25. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al. Position statement: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4546–4556.
26. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
27. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–297.
28. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–146.
29. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595–600.
30. Bednarek-Tupikowska G, Milewicz A, Bolanowski M et al. Lipid disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 1991; 42: 595–601.
31. Diamanti-Kandaraki E, Economou F. Stress in women: metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 54–62.
32. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A et al. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 385–395.
33. Grzechocińska B. Menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Prz Menopauz* 2005; 2: 34–37.
34. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150–156.
35. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989–993.
36. Ibáñez L, Potau N, Dunger D, de Zegher F. Precocious pubarche in girls and the development of androgen excess. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1261–1263.
37. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Recognition of a new association: reduced fetal growth, precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian dysfunction. *Ann Endocrinol* 2000; 61: 141–142.
38. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365–370.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM

ul. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel.: (071) 784-25-46

Fax: (071) 327-09-57

E-mail: tupikowska@epf.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Rola lekarza rodzinnego w rozpoznaniu pierwotnej nadczynności przytarczyc

## The role of primary care physician in the diagnosis of primary hyperparathyroidism

GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA<sup>1, B, E, F</sup>, KRZYSZTOF TUPIKOWSKI<sup>2, B, E, F</sup><sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Romuald Zdrojowy

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) polega na występowaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kostnego. Przyczyną choroby jest zwiększona sekrecja parathormonu (PTH) przez gruczolak, hiperplazję lub wyjątkowo raka przytarczyc. Większość przypadków PNP przebiega bezobjawowo jako asymptomatyczna hiperkalcemia lub objawy są bardzo nieznacznie nasilone i zaburzenie to wymaga jedynie obserwacji. W postaci objawowej choroba ma charakter wielonarządowy, a występujące objawy są nieswoiste, co często utrudnia i opóźnia rozpoznanie. Dotyczą one najczęściej nerek i dróg moczowych, objawiając się zwykle uporczywą kamicą nerkową. Rzadziej występują objawy kostne – najczęściej osteoporoza, złamania i torbiele kostne lub współistnieją objawy nerkowe i kostne. Występują także zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, jak uporczywa choroba wrzodowa, rzadziej zapalenie trzustki. Może występować nadciśnienie tętnicze, zaburzenia stawowe i mięśniowe, a także psychiczne. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie hiperkalcemii, hiperkalciurii, hipofosfatemii i podwyższonego stężenia PTH, a także często hiperfosfatazji. W ujawnieniu gruczolaka przytarczyc pomocne jest USG, tomografia komputerowa szyi i śródpiersia, rzadziej MRI, a zwłaszcza scyntygrafia przytarczyc. Jedynym skutecznym leczeniem jest operacyjne usunięcie zmienionych przytarczyc. Choroba nie rozpoznana i nie leczona prowadzi nieuchronnie do ciężkiej destrukcji narządów, głównie kości, niewydolności nerek, a także niekiedy do przełomu hiperkalcemicznego, który nierozpoznany wiedzie do zgonu. W rozpoznaniu PNP szczególna rola przypada lekarzowi rodzinemu, gdyż to od jego czujności diagnostycznej zależy może wczesne rozpoznanie choroby i dalsze losy chorego.

**Słowa kluczowe:** pierwotna nadczynność przytarczyc, hiperkalcemia, kamica nerkowa.

**Summary** Primary hyperparathyroidism is an endocrinopathy with disturbed calcium, phosphate and bone metabolism. The cause of PHPT is an increased secretion of parathyroid hormone due to solitary adenoma, hyperplasia or parathyroid cancer. Primary hyperparathyroidism is nowadays characterized most commonly either as an asymptomatic disorder with accompanying hypercalcemia or symptoms are evident but not intense. Full symptomatic form of PHPT is characterized usually by rich clinical multiorgan symptomatology: symptoms are atypical and unspecific; diagnosis tends to be challenging. Renal lithiasis is the most common complication of primary hyperparathyroidism. Skeletal manifestations – osteoporosis, fractures or bone cysts are less common. PHPT may manifest as gastrointestinal diseases: peptic ulcers, rarely pancreatitis; cardiovascular symptoms: hypertension, left ventricular hypertrophy; muscles and arthral dysfunction and psychiatric disturbances. Most important for recognition are hypercalcemia, hypercalciuria, hypophosphataemia and high parathormon serum concentration, frequently hyperphosphatasia. The most sensitive imaging examination is parathyroid scintigraphy, ultrasonography, computed tomography of neck and mediastinum, seldom magnetic resonance imaging. Parathyroidectomy is the only effective treatment. If the diagnosis is not established, PHPT may lead to hypercalcemic crisis, renal failure and death. In process of reaching the diagnosis of PHPT very important and particular role play primary care physicians. Early diagnosis and management depend on his diagnostic alertness.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, renal lithiasis.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP – *primary hyperparathyroidism*) jest chorobą ogólnoustrojową spowodowaną nadmiernym wydzielaniem parathormonu (PTH) przez jedną lub kilka przytarczyc, co powoduje hiperkalcemię, nadmierną resorpcję kości i często zaburzenia ze strony innych narządów.

Choroba ta występuje stosunkowo często, ale rzadko jest rozpoznawana we wczesnym okresie, a zwykle dopiero przy znacznie zaawansowanych zmianach w układzie moczowym i/lub kostnym. Większość przypadków PNP przebiega w postaci bezobjawowej hiperkalcemii jako tzw. asymptomatyczna PNP rozpoznawana najczęściej przypadkowo dzięki wykonywaniu oznaczeń stężenia wapnia we krwi. W jawnej postaci choroby może dochodzić do znacznej destrukcji kości i uszkodzenia nerek, niekiedy nawet do ich niewydolności, co łącznie może być przyczyną trwałego kalectwa. Późne rozpoznanie choroby ma wiele przyczyn. Objawy PNP są nieswoiste i mogą sugerować istnienie innych chorób. Najczęściej pacjenci z PNP zgłaszają się do lekarza rodzinnego z dolegliwościami ze strony różnych narządów, szczególnie nerek, układu kostno-stawowego i innych. Od postępowania lekarza pierwszego kontaktu zależą dalsze losy chorego. Często chorzy są leczeni objawowo przez różnych specjalistów, a zwłaszcza urologa lub nefrologa – z powodu uporczywej kamicy nerkowej i jej następstw, włącznie z niewydolnością nerek, albo trafiają do reumatologa lub ortopedy w związku z dolegliwościami kostno-stawowymi lub złamaniem kości, czasem do gastrologa lub chirurga z powodu uporczywych dolegliwości wrzodowych lub zapalenia trzustki. Bywa że pacjenci zgłaszają się do kardiologa z powodu nadciśnienia tętniczego albo zaburzeń rytmu, szczególnie bradykardii związanej z hiperkalcemią. Niekiedy szukają pomocy u neurologa lub psychiatry, gdy pojawią się objawy nerwowo-mięśniowe lub psychiczne będące następstwem przewlekłej hiperkalcemii lub przełomu hiperkalcemicznego.

Ponieważ PNP ma wiele „masek klinicznych” i zależnie od dominujących objawów chory może zasięgnąć porady wielu specjalistów, dlatego jest konieczna szeroka znajomość symptomatologii tej choroby. Każdy z tych specjalistów może powziąć podejrzenie PNP, co pozwoli na właściwe rozpoznanie i wczesne podjęcie leczenia. Przy obecnej organizacji ochrony zdrowia w Polsce lekarzom rodzinnym przypada szczególna rola w rozpoznawaniu PNP. Ważnym elementem w poprawieniu wykrywalności tej choroby jest upowszechnienie wykonywania oznaczeń stężenia wapnia i fosforanów we krwi, które mimo że są łatwo dostępne i stosunkowo tanie, to są zbyt rzadko wykonywane. Powinno się zawsze zba-

dać gospodarkę wapniowo-fosforanową u osób cierpiących na kamicę nerkową i/lub osteoporozę po złamaniach kości.

Warto także pamiętać o możliwości wystąpienia przełomu hiperkalcemicznego u chorych z długotrwałą nierozpoznaną hiperkalcemią. Około 20% przypadków hiperkalcemii jest następstwem PNP, 70% nowotworów. Chorzy z dużą hiperkalcemią trafiają do izby przyjęć w ciężkim stanie, odwodnieni, z zaburzeniami świadomości, a nie można u nich wykryć konkretnej przyczyny ich złego stanu. U chorego z PNP, w razie gdy dołączy się inna choroba, szczególnie gorączkowa lub inna prowadząca do odwodnienia, może wystąpić przełom hiperkalcemiczny, który jest zagrożeniem życia.

## Epidemiologia

W krajach, gdzie stężenia wapnia i fosforanów oznaczane są rutynowo, PNP jest jedną z najczęściej rozpoznawanych endokrynopatii i dotyczy 1–3‰ mieszkańców. Niektórzy podają, że częstość PNP wynosi 42 przypadki na 100 tys. osób i wzrasta do 4 na 1000 osób w grupie kobiet po 60. roku życia.

Częstość występowania PNP w Polsce jest trudna do określenia. Podaje się, że jest to od kilkunastu do 30 zachorowań na 100 tys. mieszkańców, co wskazuje, że choroba najpewniej u części chorych pozostaje nierozpoznana. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni, a szczyt zachorowań przypada między 3. a 6. dekadą życia.

Zalicza się tu także przypadki tzw. asymptomatycznej hiperkalcemii na tle utajonej PNP, gdzie hiperkalcemii nie towarzyszą jakiegokolwiek objawy kliniczne. Ocenia się, że w krajach cywilizowanych 85% pacjentów z PNP jest rozpoznawanych w okresie bezobjawowej hiperkalcemii, tj. bez objawów ze strony układu moczowego czy szkieletowego. W ostatnich latach znacząco wzrosła częstość rozpoznawania asymptomatycznej hiperkalcemii na tle PNP, dzięki wykonywanym w niektórych krajach przesiewowym badaniom stężenia wapnia w surowicy. Znacząco zmniejszyła się też liczba przypadków PNP rozpoznawanych w okresie, gdy zaszły już ciężkie zmiany kostne o typie *osteitis fibrosa cystica* czy dokonało się ciężkie uszkodzenie nerek. Tendencją taką widać także w naszym ośrodku. Przed laty do kliniki częściej byli kierowani pacjenci z ciężką destrukcją kośćca, u których wykluczono różne możliwe przyczyny licznych ognisk osteolitycznych, szczególnie nie stwierdzono choroby nowotworowej i jako jedną z ostatnich możliwości wysunięto podejrzenie PNP. Obecnie najczęściej rozpoznajemy PNP u osób z niewielkimi zmianami kostnymi,

zwykle w postaci osteoporozy. Również częściej lekarze rodzinni kierują chorych na badanie stężenia wapnia, np. po epizodzie kolki nerkowej, a także w przypadkach stwierdzenia złogów w drogach moczowych i nerkach w czasie badania USG. Można stwierdzić, że w ostatnich latach również w Polsce znacznie poprawiła się wykrywalność PNP we wczesnym okresie choroby, a także asymptomaticznej postaci. W związku z tym pojawiają się nowe problemy związane z ustaleniem kryteriów, których chorych należy kierować do leczenia operacyjnego. Mimo znacznej poprawy wykrywalności choroby w ostatnich latach wciąż trafiają do kliniki osoby z nierozpoznaną przez wiele lat PNP. Przykładem może być przypadek niedawno hospitalizowanej chorej z PNP, która nigdy nie była diagnozowana w tym kierunku, a choroba objawiała się uporczywą kamicią nerkową trwającą przez 40 lat i która doprowadziła do nefrektomii, dużych zwapnień i upośledzenia funkcji jedynej nerki oraz ciężkich powikłań kostnych ze złamaniami.

## Etiologia

Najczęstszą przyczyną PNP, bo w około 80% przypadków, jest gruczolak jednej przytarczycy, rzadziej kilku przytarczyc (4%). U około 15% występuje rozrost komórek głównych przytarczyc, a wyjątkowo rak przytarczyc (0,5–4%). Gruczolaki pojawiają się najczęściej w dolnych przytarczycach. PNP częściej występuje u osób, które w przeszłości z powodu innych schorzeń przeszły radioterapię okolicy szyi. PNP może być także składową co najmniej trzech endokrynopatii o występowaniu rodzinnym – zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (MEN I) i typu IIb (MEN IIb) i rodzinnej izolowanej nadczynności przytarczyc. Są one dziedziczone autosomalnie dominująco. W każdej z nich zwykle występuje przerost wszystkich przytarczyc. W zespole MEN I nadczynność przytarczyc współistnieje z guzem trzustki (gastrinoma, insulinoma), przysadki (najczęściej prolaktinoma lub somatotropinoma), a czasem także z guzem nadnerczy, tarczycy. W zespole MEN IIb chorobie przytarczyc towarzyszy rak rdzeniasty tarczycy i/lub guz chromochłonny rdzenia nadnercza.

Rozpoznanie PNP w przypadkach, gdy współistnieje ona z hormonalnie czynnymi guzami jako składowa zespołów MEN, jest szczególnie trudne, gdyż często na pierwszy plan wysuwają się objawy innych współistniejących endokrynopatii. Stwierdzenie PNP wymaga rozszerzenia diagnostyki hormonalnej w związku z możliwością współistnienia innych endokrynopatii składających się na zespół MEN, a także wymaga przebadania najbliższej rodziny chorego pod kątem PNP.

## Symptomatologia

Objawy kliniczne wynikają z nadmiernego wydzielania PTH, który nasila resorpcję kości i wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach, co w efekcie prowadzi do hiperkalcemii. PTH pobudza diurezę fosforanową, prowadząc do typowej dla PNP hipofosfatemii. Zwiększa syntezę witaminy D<sub>3</sub> w nerkach, co zwiększa wchłanianie wapnia z jelit i pogłębia istniejącą hiperkalcemię.

PNP może przebiegać całkowicie bezobjawowo i jak podano wyżej dotyczy to większości rozpoznawanych obecnie w krajach zachodnich przypadków tej choroby. Bezobjawowa hiperkalcemia nie przekracza zwykle 11 mg%, a rozpoznanie jest najczęściej przypadkowe, podczas rutynowo wykonywanych badań biochemicznych. Niektórzy podają, że niekiedy u osób z asymptomaticzną postacią PNP obserwuje się subtelne objawy – nieco mniejszą gęstość mineralną kości niż u ich rówieśników, nieswoiste objawy sercowo-naczyniowe, a szczególnie nadciśnienie tętnicze albo dyskretne zaburzenia ze sfery psyche, jak znużenie, rozdrażnienie, spadek libido.

Rzadko, zwłaszcza u chorych na raka przytarczyc, choroba może mieć przebieg burzliwy, doprowadzając szybko do przełomu hiperkalcemicznego.

W Polsce PNP jest rozpoznawana zwykle późno, w okresie znacznego uszkodzenia nerek i/lub kośćca. Objawy kliniczne choroby mogą dotyczyć jednego lub kilku układów jednocześnie: dróg moczowych i nerek, układu kostno-stawowego, pokarmowego, mózgu, mięśni, układu sercowo-naczyniowego oraz oka. Najczęściej choroba dotyczy jedynie układu moczowego, nieco rzadziej tylko kości, a w 11% występują jednocześnie objawy nerkowe i kostne.

**Objawy z dróg moczowych i nerek to:** moczówka nerkowa, kamica układu moczowego, rzadziej wapnica nerek (nefrokalcynoza). Hiperkalcemia powoduje upośledzenie zagęszczania moczu wskutek obniżenia wrażliwości receptorów cewkowych na działanie endogennego hormonu antydiuretycznego. „Nerka hiperkalcemiczna” objawia się poliurią, nycturią i polidypsją. Nadmiar PTH z guzka przytarczycy może uwalniać się w sposób stały lub epizodyczny, co powoduje, że hiperkalcemia, hiperkalciuria, wielomocz i wzmożone pragnienie mogą występować stale lub jedynie okresowo, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie. Jeśli występującej hiperkalciurii towarzyszy zmniejszenie objętości moczu lub czynniki sprzyjające zastojowi moczu dochodzi do wytrącania się kryształów soli wapniowych i tworzenia kamieni moczowych, najczęściej szczawianowo-wapniowych. Ponad 60% chorych z objawową PNP ma kamice dróg moczowych, która jest uporczywa, nawracająca,

często obustronna, bywa wielokrotnie leczona zabiegowo. Niekiedy bywa odlewowa, przebiegająca bez napadów kolki. Kamica powoduje typowe ciężkie powikłania, jak odmiedniczkowe zapalenie, a nawet niewydolność nerek. Odkładanie się złogów wapnia w zrębie nerkowym, wokół cewek, w ich ścianach powoduje wapnicę, która prowadzi do mocznicy. Jej wystąpienie zmienia biochemiczny obraz PNP, często uniemożliwiając jej rozpoznanie jako pierwotnej przyczyny. Gdy dołączy się niewydolność nerek, dochodzi do zmniejszenia syntezy witaminy D<sub>3</sub> i obniża się kalcemia, następuje retencja fosforanów, a więc na tym etapie nie stwierdza się już hiperkalcemii i hipofosfatemii, a nawet może być hipokalcemia i hiperfosfatemia. Ostatecznie uniemożliwia to rozpoznanie, czy istniejąca niewydolność nerek jest skutkiem czy też przyczyną nadczynności przytarczyc.

Biorąc pod uwagę, że nerkowa manifestacja występuje u większości chorych z objawową PNP, szczególna rola przypada urologom, którzy jako pierwsi mogą wysunąć podejrzenie i rozpoznać więcej niż połowę przypadków z objawową PNP. W związku ze wzrostem częstości rozpoznawania asymptomatycznej postaci choroby szacuje się, że obecnie kamica występuje jedynie u 15% przypadków PNP. Jednocześnie stwierdza się, że wśród wszystkich chorych z kamicą wapniową jedynie u 3–7% przyczyną jej jest PNP.

**Objawy kostne** PNP wynikają z pobudzenia osteoklastów i wtórnie osteoblastów przez nadmiar PTH. Ciężkie uszkodzenie kości rozpoznaje się coraz rzadziej (obecnie u ok. 10% chorych z PNP), co wiąże się ze wzrostem rozpoznawalności choroby we wcześniejszym okresie jej trwania. Najczęściej występuje osteoporoza, głównie w zakresie części korowej kości. W zaawansowanych przypadkach charakterystycznym objawem radiologicznym PNP jest resorpcja podokostnowa, która jest najlepiej widoczna w obrębie paliczków dłoni, których krawędzie wyglądają jakby były „pogryzione”. W kościach pokrywy czaszki mogą pojawić się liczne, drobne ogniska osteolityczne, które na zdjęciach RTG dają obraz „soli i pieprzu”. Nasiloną resorpcją kości prowadzi do powstania drobnych torbielek w kościach dłoni i nadgarstka oraz dużych torbieli w kościach długich, a także twarzoczaszki, miednicy, żeber. Może dojść do złamań patologicznych oraz deformacji kości. Niektóre torbiele wypełnione tkanką włóknistą, niekiedy resorbującymi się elementami krwi, są określane jako tzw. guzy brunatne. Klasyczna choroba kości w przebiegu zaawansowanej PNP, na którą składają się torbiele kostne, guzy brunatne, deformacje kości i złamania patologiczne, określana jako zwyrodnienie włóknisto-torbielkowate (*osteitis fibrosa cystica generalisata*, czyli choroby Recklinghau-

seny), występuje obecnie coraz rzadziej. Ze względu na wcześniejsze obecnie rozpoznanie znacznie częściej jedynym objawem kostnym PNP jest osteoporoza. U niektórych chorych występują także bóle stawów w związku z wapnieniem chrząstek stawowych.

Zmiany kostne w przebiegu PNP wymagają różnicowania z chorobami nowotworowymi kości lub częściej z przerzutami do kości, a także z osteoporozą pierwotną, osteoporozami wtórnymi, osteomalacją, dysplazją włóknistą kości, *neurofibromatosis*, chorobą Pageta, wtórną i trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc.

W diagnostyce zmian kostnych najbardziej pomocne są badania RTG dłoni, obojczyków i bolesnych okolic kości długich.

**Objawy z przewodów pokarmowego** są następstwem hiperkalcemii, która pobudza produkcję gastryny, co zwiększa kwasność soku żołądkowego. Dane o zwiększonej częstości występowania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u chorych z PNP są niepewne. Chorzy z PNP skarżą się na nudności, brak łaknienia, zaparcie. W zespole MEN I nadczynność przytarczyc może współistnieć z zespołem Zollingera–Ellisona i wtedy choroba wrzodowa jest typowym objawem. Hiperkalcemia sprzyja wystąpieniu zapalenia trzustki i kamicy trzustkowej. Ciężka hiperkalcemia może być przyczyną niedrożności porażonej jelit.

**Objawy mózgowie** PNP są następstwem hiperkalcemii. Stwierdza się pogorszenie koncentracji uwagi, sprawności umysłowej, obniżony nastrój, senność, zmiany osobowości. W cięższych przypadkach hiperkalcemii zaburzenia orientacji, świadomości aż do wystąpienia śpiączki. Opisano też ostre psychozy, a także nierozpoznane przypadki PNP długotrwale leczone psychiatrycznie, u których objawy całkowicie ustępowały po skutecznym leczeniu chirurgicznym PNP.

**Objawy mięśniowe** PNP charakteryzują się nużliwością, osłabieniem mięśni i „kaczkowatym chodem”, które ustępują po wyleczeniu choroby.

**Objawy sercowo-naczyniowe** w PHPT wynikają z hiperkalcemii, odkładania się fosforanów wapnia w ścianie naczyń i po części z uszkodzenia nerek. Częściej u chorych z PNP pojawia się nadciśnienie tętnicze, choć ostatnio niektórzy podają, że częstość nadciśnienia u osób z PNP nie jest większa niż w ogólnej populacji. Stwierdza się przerost i zwapnienia w mięśniu sercowym i zastawkach, bradykardię i skrócenie odstępu QT w zapisie EKG. Obserwowano chorą z wieloletnią PNP i bradykardią wymagającą wszczęcia rozrusznika, która ustąpiła po skutecznym leczeniu chirurgicznym PNP. Hiperkalcemia zwiększa siłę skurczu serca, a wyleczenie z PNP, szczególnie u ludzi starszych, może ujawnić objawy niewydolności krążenia.



**Inne nieswoiste objawy PNP** obejmują świąd skóry, zmiany w oku, tj. w rogówce, spojówce (keratopatia wstążkowa), soczewce (pseudocęma), a także częściej obserwuje się występowanie guzów dziąseł, tzw. nadziąsłaków (*epulis giganteocellularis*). Chorzy ci mogą zgłaszać się więc do dermatologa, okulisty czy stomatologa i od czułości diagnostycznej tych specjalistów zależą dalsze losy pacjentów i wczesne rozpoznanie.

## Diagnostyka

Najbardziej typowym objawem laboratoryjnym PNP jest hiperkalcemia, hipofosfatemia i podwyższone stężenie PTH. Niekiedy stężenia wapnia oscylują przy górnej granicy normy i konieczne jest powtarzanie tych oznaczeń, gdyż u części chorych zaburzenia te występują tylko okresowo. Podwyższone jest zarówno stężenie wapnia całkowitego, jak i zjonizowanego, przez co pomiary wapnia zjonizowanego nie mają tu przewagi nad oznaczeniem stężenia wapnia całkowitego. Często podwyższone jest też dobowe wydalanie Ca z moczem, które sięga ponad 250 mg u kobiet i powyżej 300 mg u mężczyzn.

Rzadziej stwierdza się hipofosfatemię lub stężenia fosforanów w dolnej granicy normy i podwyższone wydalanie fosforanów z moczem. Zachowanie się fosforanów zależy w znacznej mierze od diety i funkcji nerek. U tych, u których wystąpiła niewydolność nerek, dochodzi do zatrzymywania fosforanów i może nie być hipofosfatemii, hiperkalcemii i hiperkalciurii. Dlatego chorym podejrzanym o PNP należy także oznaczyć stężenia ciał azotowych we krwi. Obecność hipofosfatemii pozwala odróżnić PNP od innych chorób, głównie nowotworów, które też mogą powodować hiperkalcemię, ale stężenie fosforanów w surowicy jest wtedy prawidłowe lub podwyższone. Wyjątek stanowią nowotwory wydzielające peptyd PTH-podobny, który powoduje zaburzenia biochemiczne podobne do tych, jakie są w PNP. W przypadku zaawansowanych zmian kostnych w PNP podwyższone jest stężenie w surowicy fosfatazy alkalicznej, a szczególnie jej frakcji kostnej.

Stężenie PTH w surowicy jest podwyższone lub oscyluje w górnych granicach wartości prawidłowych, ale jeśli towarzyszy mu hiperkalcemia, to wskazuje jednoznacznie na rozpoznanie PNP. Jeśli hiperkalcemii towarzyszy podwyższone stężenie PTH, to pozwala to na rozpoznanie PNP i nie ma konieczności przeprowadzać diagnostyki różnicowej hiperkalcemii w kierunku nowotworowej jej przyczyny czy sarkoidozy lub innych schorzeń mogących przebiegać z hiperkalcemią (hiperfosfatazja).

U osób podejrzanych o PNP, u których stwierdza się prawidłową kalcemię i stężenie PTH, parametry te należy oznaczać wielokrotnie, szcze-

gólnie w okresie wystąpienia wielomoczu i wzmożonego pragnienia, które mogą świadczyć o pojawieniu się hiperkalcemii, która jak wiadomo upośledza zagęszczanie moczu. Wyjątkowo w praktyce endokrynologicznej przeprowadza się testy prowokacyjne, np. test Adamsa, który polega na ujawnieniu hiperkalcemii i hipofosfatemii po zastosowaniu hydrochlorotiazydu, który zmniejsza kalciurię i wodorotlenku glinu, który hamuje wchłanianie fosforanów.

## Różnicowanie hiperkalcemii

Hiperkalcemia może być następstwem wielu chorób, oprócz PNP. Najczęściej powodują ją przerzuty nowotworowe do kości (rak sutka, płuca, tarczycy, nerki, jajnika, gruczołu krokowego), rzadziej nowotwory pierwotnie powstające w kości (szpiczak mnogi, osteosarcoma), chłoniaki lub nowotwory wytwarzające ekotopowo PTH albo peptydy PTH-podobne (rak płuca, nerki, jajnika, trzustki, wątroby i jelita grubego). Rzadko przyczyną hiperkalcemii bywa zatrucie witaminą D<sub>3</sub>, A, podawanie tiazydów, węglańku litu, a także inne choroby, jak sarkoidoza, gruźlica, tyreotoksykoza, choroba Addisona i zespół mleczno-alkaliczny.

## Badania obrazowe

Rozpoznanie PNP wymaga ustalenia przyczyny choroby. Gruczolaki przytarczyc są zwykle małymi guzkami, rzadko wyczuwalnymi palpacyjnie, jedynie rak przytarczyc jest częściej dużym guzem, dostępnym palpacji. Wykonuje się badania obrazowe: USG szyi, TK i/lub MR szyi i śródpiersia oraz scyntyografię przytarczyc przy użyciu znacznika Tc<sup>99</sup>MIBI, który nadmiernie gromadzi się w obrębie gruczolaka, raka lub w hiperplastycznych przytarczycach. Żadne z tych badań nie ma znaczenia decydującego, uzupełniają się one wzajemnie. Przy niepowodzeniu badań lokalizacyjnych w niektórych ośrodkach chirurgicznych oznacza się stężenie PTH we krwi pobranej drogą cewnikowania naczyń żylnych ze spływu przytarczyc i ocenia się gradient stężeń PTH z próbek krwi pobranych na różnych poziomach, co pośrednio pozwala zlokalizować nadczynną przytarczycę.

Niekiedy przytarczycy mogą leżeć ekotopowo lub jest ich większa liczba, np. 6, co może być przyczyną braku efektu operacji. Nietypowe lokalizacje przytarczyc to okolica okołoprzytarczycowa, śródpiersie, wewnątrz tarczycy, w grasicy, w pobliżu tętnicy szyjnej i inne.

Celem oceny zaawansowania PNP wykonuje się zdjęcia RTG dłoni, obojczyków i bolesnych części kości długich, a także USG układu mocz-

wego dla ujawnienia obecności konkretnych ognisk zwapnień lub wapnicy nerek.

## Leczenie chirurgiczne

Jawna klinicznie PNP wymaga operacyjnego usunięcia gruczolaka, a w przypadku hiperplazji usunięcia  $3^{3/4}$  przytarczyc lub usunięcia wszystkich przytarczyc i wszczepienia części jednego gruczołu w okolicę przedramienia. Śródoperacyjne badanie jest mało przydatne w różnicowaniu między prawidłową przytarczycą a gruczolakiem lub przerostem gruczołu. Duża rola w ostatecznym postępowaniu przypada doświadczonemu chirurgowi, który śródoperacyjnie makroskopowo może zweryfikować wstępne rozpoznanie i ustalić zakres zabiegu. W przypadkach raka przytarczyc zabieg operacyjny jest rozległy i polega na usunięciu guza bez naruszania jego torebki w jednym bloku tkankowym wraz z układem chłonnym szyi po tej samej stronie. Operuje się także przypadki nawrotu i przerzutów raka przytarczyc, gdyż wykazano, że leczenie to daje dobre rezultaty i pozwala zwalczyć zwykle ciężką w tych przypadkach hiperkalcemię.

Efekty leczenia operacyjnego są najlepsze u chorych z gruczolakami przytarczyc. Wskaźnik wyleczeń jest oceniany nawet na 95%, ale zależy on w dużej mierze od doświadczenia zespołu operującego. Chirurgia przytarczyc jest trudną dziedziną, szczególnie ze względu na małe rozmiary gruczolów i możliwość nietypowego ich położenia, a także ze względu na możliwość występowania zwiększonej liczby przytarczyc. W przypadkach pierwotnego rozrostu przytarczyc efekty operacji często są gorsze niż u chorych z gruczolakiem. Szczególnie u osób z zespołami MEN częściej może dojść do odrostu pozostawionego fragmentu gruczołu, ponieważ istnieje u nich genetycznie uwarunkowana predyspozycja do wzrostu guza przytarczyc.

Problemem, który narasta w ostatnich latach wraz ze zwiększoną rozpoznawalnością postaci asymptomatycznych PNP, jest ustalenie optymalnych zaleceń co do sposobu postępowania w tych przypadkach. Osoby dotknięte tym zaburzeniem nie mają objawów klinicznych PNP lub objawy są bardzo subtelne, a więc nie mają motywacji do poddania się operacji, która zresztą często nie jest potrzebna. Uważa się, że bezwzględne wskazanie do paratyreoidektomii jest wtedy, gdy wielokrotnie stwierdza się hiperkalcemię powyżej 3 mmol/l, hiperkalciurię powyżej 400 mg/24 godz., zmniejszenie się gęstości kości poniżej dwóch odchyłeń standardowych w odniesieniu do zdrowych rówieśników, a także przebyte zapalenie trzustki lub występowanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Niektórzy autorzy uważają, że wszyscy

chorzy z PNP powinni być leczeni operacyjnie ze względu na większą utratę masy kostnej i zagrożenie chorobami sercowo-naczyniowymi. Dane na ten temat są wciąż niejednoznaczne.

Skuteczność przebytej paratyreoidektomii potwierdza pojawienie się w okresie pooperacyjnym hipokalcemii i tężyczki. Jest ona szczególnie nasilona u tych osób, u których występowały zaawansowane zmiany kostne i duży niedobór masy kostnej. Wzmoczone deponowanie związków wapnia w kościach nasila hipokalcemię i dlatego mogą się pojawić bardzo ciężkie napady tężyczkowe, co określa się jako zespół „głodnych kości”. W leczeniu stosuje się preparaty wapnia najpierw dożylnie, a następnie doustnie, często wraz z witaminą D<sub>3</sub>. Suplementację wapniową prowadzi się zwykle kilka miesięcy. Objawy kostne PNP stopniowo ustępują, torbiele kostne wypełniają się bezpostaciową tkanką kostną, jednak niektóre torbiele nie ulegają uwapnieniu i wymagają usunięcia chirurgicznego. Gęstość kości wzrasta, lecz nie uzyskują one pierwotnej wytrzymałości i nadal istnieje większe ryzyko złamań. Po zabiegu stopniowo zmniejsza się też ryzyko nawrotów kamicy nerkowej i stopniowo ustępują objawy PNP w zakresie innych narządów.

Jeśli po zabiegu utrzymuje się hiperkalcemia to przemawia za nieskutecznością operacji.

## Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne stosuje się jedynie jako przygotowanie do paratyreoidektomii lub u chorych, u których nie można przeprowadzić operacji lub operacja była nieskuteczna albo gdy pacjenci nie wyrażają zgody na zabieg. Stosuje się dietę ubogowapniową, bogatofosforanową i bogatosodową oraz doustnie fosforany (w dawce 1–2 g/dobę), gdyż hamują one wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym i syntezę aktywnej witaminy D<sub>3</sub>. Chory wymaga wnikliwej opieki, tj. systematycznej kontroli funkcji nerek, kaliemii i fosfatemii. Przy hiperfosfatemii może dochodzić do odkładania fosforanów wapnia w tkankach miękkich. Wszelkie stany prowadzące do odwodnienia (wymioty, biegunka czy choroba gorączkowa) mogą spowodować wystąpienie groźnego dla życia przełomu hiperkalcemicznego. Przy dużej hiperkalcemii doraźnie można stosować furosemid, który nasila kalciurię, a także pomocniczo leki hamujące resorpcję wapnia z kości, jak kalcytonina i bifosfoniany.

## Podsumowanie

W rozpoznawaniu PNP najważniejsza rola przypada lekarzowi rodzinemu. Optymalne by-

łoby rozpoznanie PNP we wczesnym okresie jej trwania i w przypadkach asymptotycznej hiperkalcemii. Uchroni to chorego przed wystąpieniem poważnego, często nieodwracalnego uszkodzenia kośćca, nerek i wielu ciężkich powikłań z przełomem hiperkalcemicznym włącznie. W związku z tym jest potrzebna znajomość

symptomatologii PNP i czujność diagnostyczna wśród lekarzy pierwszego kontaktu, a także u wielu specjalistów, szczególnie urologów.

Wskazane wydaje się także upowszechnienie oznaczeń stężenia wapnia i fosforanów we krwi jako rutynowego badania kontrolnego u osób diagnozowanych z różnych przyczyn.

## Piśmiennictwo

1. Bednarek-Tupikowska G, Tołłoczko T, Tupikowski W et al. Coexistence of parathyroid carcinoma and non-medullary carcinoma of the thyroid: a case study. *Med Sci Monit* 2001; 7: 448–456.
2. Bednarek-Tupikowska G, Sidorowicz A, Bohdanowicz-Pawlak A. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (MEN I) – opis dwóch przypadków. *Endokrynol Pol* 1998; 48: 131–139.
3. Burch W. *Endokrynologia*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1996: 222.
4. Delbridge LW, Younes NA, Guinea AI et al. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962–1996: indications and outcomes. *Med J Aust* 1998; 168: 153–156.
5. Hartwig W. *Choroby przytarczyc*. *Endokrynologia kliniczna*. Hartwig W (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1984: 431–496.
6. Lewiński A. *Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym uwzględnieniem patologii przytarczyc*. W: *Zarys endokrynologii klinicznej*. Pawlikowski M (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996, 104–133.
7. Mariette C, Pellissier L, Combemale F et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks. Arch Surg* 1998; 383: 174–179.
8. Miller RW. Delayed effects of external radiation exposure: a brief history. *Radiat Res* 1995; 144(2): 160–169.
9. Mollerup CL, Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. *World J Surg* 1999; 23: 173–175.
10. Okamoto T, Gerstein HC, Obara T. Psychiatric symptoms, bone density and non-specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. *Endocr J* 1997; 44: 367–374.
11. Piovesan A, Molineri N, Casasso F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 321–328.
12. Porat A, Sherwood LM. *Disorders of mineral homeostasis and bone*. In: *Clinical Endocrinology*. Kohler PO Editor John Wiley & Sons; 1986: 377–399.
13. Potts JT jr. *Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders*. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine II*. Eleventh Edition. McGraw-Hill Book Company 1987.
14. Sandelin K, Auer G, Bondeson L et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992; 16: 724–731.
15. Schantz A, Castelman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600–605.
16. Shen W, Duren M, Morita E et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996; 131: 861–867.
17. Shoback D, Marcus R, Bikle D, Strewler G. *Metabolizm składników mineralnych i choroby metaboliczne kości*. W: *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Greenspan FS, Gardner DG, Lewiński A (red.). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2004: 296–325.
18. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG et al. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2275–2285.
19. Stefanelli T, Abela C, Frank H et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106–112.
20. Tołłoczko T. *Podstawy chirurgii endokrynologicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1978: 131–149.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, prof. nadzw.  
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM  
ul. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
Tel.: (071) 784-25-46  
Fax: (071) 327-09-57  
E-mail: tupikowska@epf.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Wyniki leczenia chirurgicznego z wytworzeniem zbiorników jelitowych

## Results of surgical treatment with construction of ileal pouch

WIKTOR BEDNARZ<sup>E, F</sup>, ROBERT OLEWIŃSKI<sup>E, F</sup>, DOROTA MROZOWSKA<sup>E, F</sup>, PIOTR CZOPNIK<sup>E, F</sup>, MATEUSZ GŁÓD<sup>E, F</sup>

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Dawiskiba

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest, obok choroby Leśniowskiego-Crohna, najczęściej rozpoznawanym schorzeniem z grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit. W większości przypadków podstawą leczenia WZJG jest postępowanie zachowawcze, jednak wobec jego nieskuteczności interwencja operacyjna staje się niezbędna u 20–45% chorych. „Złotym standardem” leczenia chirurgicznego WZJG stała się proktokolektomia odtwórcza, która polega na resekcji całej okrężnicy i odbytnicy, wytworzeniu zbiornika jelitowego z końcowego odcinka jelita krętego oraz jego zespoleniu z odbytem wykonywanym szwem staplerowym lub ręcznie. Operacja ta dzielona jest zwykle na dwa lub trzy etapy. Postępowanie takie zapewnia radykalne usunięcie całego objętego procesem chorobowym jelita grubego, przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznej drogi pasażu treści jelitowej, i umożliwia ostatecznie powrót pacjenta do pełnej aktywności życiowej. Proktokolektomia odtwórcza znajduje również zastosowanie w przypadku innych schorzeń jelita grubego, przede wszystkim w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej. Analiza danych dotyczących 146 chorych z WZJG operowanych w latach 1994–2007 w I Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu potwierdza, że proktokolektomia odtwórcza jest bezpieczną metodą leczenia chirurgicznego, natomiast przeważająca większość pacjentów jest zadowolona z uzyskanych odległych wyników czynnościowych.

**Słowa kluczowe:** wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rodzinna polipowatość gruczolakowata, proktokolektomia odtwórcza.

**Summary** Ulcerative colitis (UC), together with Crohn’s disease, is the most commonly diagnosed variant of inflammatory bowel diseases. In majority of cases UC is managed conservatively, however failure of conservative treatment necessitates surgery in 20–45% of patients. Currently the “golden standard” of surgical treatment of UC is restorative proctocolectomy consisting of removal of whole colon and rectum, construction of “J”-shaped ileal pouch and its anastomosis with anus performed either by stapled or hand-sewn suture. The whole procedure consists usually of three or two stages. This approach offers radical removal of whole diseased large bowel with preservation of natural way of intestinal passage and enables patients to return to their normal life activities. Restorative proctocolectomy is also used in other large bowel pathologies, including, first of all, familial adenomatous polyposis. Analysis of data of 146 consecutive patients who between 1994 and 2007 underwent restorative proctocolectomy in the 1st Department of General, Gastroenterological and Endocrine Surgery, Medical Academy in Wrocław, confirmed that this procedure is safe and the majority of patients is satisfied with the late functional outcome.

**Key words:** ulcerative colitis, familial adenomatous polyposis, restorative proctocolectomy.

Choroby zapalne jelit (nieswoiste zapalenia jelit; ang.: *inflammatory bowel diseases* – IBD) to grupa schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, o nieokreślonej jednoznacznie etiologii, których pojawieniu się sprzyja nałożenie czynników środowiskowych na osobnicze predyspozycje genetyczne. Do chorób zapalnych jelit należą: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, nieokreślone zapalenie

okrężnicy oraz mikroskopowe zapalenie jelit (zapalenie kolagenowe i limfocytarne).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), obejmujące niemal wyłącznie okrężnicę i odbytnicę (z wyjątkiem postaci przebiegających z całkowitym zajęciem okrężnicy i końcowego odcinka jelita krętego, tzw. *backwash ileitis*), dotyczy błony śluzowej jelita grubego i szerzy się w sposób ciągły od każdorazowo zajętej odbytni-

cy do proksymalnych części okrężnicy, w wielu przypadkach obejmując całe jelito grube (*pancolitis*).

Zarówno wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jak i choroba Leśniowskiego-Crohna dotyczą w większości przypadków ludzi młodych, mających dopiero wkroczyć w życie zawodowe, bądź będących w wieku produkcyjnym, którym przewlekła choroba, uciążliwe leczenie i częste hospitalizacje w istotny sposób zakłócają aktywność życiową i zawodową. Dodatkowo w ostatnich 10 latach zaobserwowano znaczny wzrost zachorowalności u dzieci w wieku 14–17 lat. Wszystkie te dane wskazują na rosnący wymiar społeczny chorób zapalnych jelit [1].

W leczeniu zachowawczym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się wiele leków o działaniu przeciwzapalnym z kortykosteroidami i pochodnymi kwasu acetylosalicylowego na czele i lekami immunosupresyjnymi w drugim rzucie leczenia. Leczenie wspomagające to odpowiednie zalecenia dietetyczne, antybiotyki, probiotyki, próby leczenia nikotyną [2].

Postępowanie zachowawcze oparte w dużej mierze na podawaniu wysokich dawek kortykosteroidów w ostrym rzucie WZJG jest nieswoiste, głównie objawowe, poza niektórymi kierunkami celowanego leczenia biologicznego. Około 20–45% chorych na WZJG wymaga w ciągu swojego życia operacji. Zabieg polega na wycięciu jelita grubego. Każdorazowo powinna być wykonana pełna kolektomia, bez oszczędzania proksymalnej, niezmięnionej w niektórych przypadkach, części okrężnicy. Pozostawienie fragmentu jelita grubego skutkuje nieuniknionym nawrotem choroby.

Kolektomia ma zapewnić radykalne wyleczenie, pozbawić chorego ogniska zapalnego, chronić przed krwawieniem, utratą białka i elektrolitów, nie dopuścić do rozwoju raka jelita grubego, którego ryzyko jest wielokrotnie wyższe w długotrwałym *colitis ulcerosa* w porównaniu z ogółem populacji. Usunięcie jelita grubego definitywnie pozbawia pacjenta choroby, jednak na ogół wiąże się z koniecznością wyłonienia czasowej ileostomii. W ostatnich dziesięcioleciach chirurdzy wprowadzali i udoskonalali metody operacyjne pozwalające na przywrócenie naturalnej drogi pasażu, zadowalającą kontrolę procesu defekacji i poprawę jakości życia przez minimalizowanie konieczności pozostawiania stałej przetoki kałowej. Już w 1969 r. Kock wytworzył wewnątrzbrzuszny zbiornik z jelita krętego, który pacjent opróżniał na własne życzenie, mając kontrolę nad wypróżnieniami. W 1978 r. Parks i Nicholls skonstruowali zbiornik z jelita biodrowego w kształcie litery S, który zespolili z odbytem powyżej linii zwieraczy (*ileal pouch-anal anastomosis*), a w 1980 r. Utsunomiya niezależnie zastoso-

wał podobny zbiornik w kształcie litery J. Narodziła się nowa technika operacyjna – proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem ileo-analnym, pozwalająca u większości chorych na powrót do normalnej aktywności życiowej [3, 4].

Wskazania do leczenia operacyjnego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego można podzielić na pilne i elektywne. Perforacja okrężnicy, masywny krwotok, toksyczne rozdęcie okrężnicy, niedrożność przewodu pokarmowego wymagają wykonania kolektomii ze wskazań życiowych w trybie nagłym. Również *colitis fulminans*, w którym stan pacjenta pogarsza się mimo intensywnego leczenia zachowawczego (4–7 dni leczenia), wymaga zakwalifikowania chorego do pilnej kolektomii [5].

U wielu chorych wieloletni przebieg choroby, brak reakcji na leczenie lub jego nietolerancja, albo podejrzenie nowotworu skutkują zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia operacyjnego w trybie planowym. Według większości autorów kolektomia ze wskazań wybiórczych konieczna jest w przypadku:

- częstych nawrotów choroby,
- całkowitego lub prawie całkowitego zajęcia jelita grubego,
- przewlekłego inwalidztwa spowodowanego chorobą,
- powikłań miejscowych (zwężenia, polipy rze-kome),
- opóźnienia rozwoju fizycznego u młodzieży,
- stwierdzenia lub podejrzenia raka albo jako prewencja nowotworu przy pojawieniu się dysplazji (dysplazja występuje u 10–20% chorych z chorobą trwającą > 10 lat),
- nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie zachowawcze, ze steroidoopornością i steroidozależnością włącznie,
- braku współpracy pacjenta w procesie leczenia,
- ciężkich manifestacji pozajelitowych WZJG [5, 6].

Ważne jest, aby decyzji o leczeniu chirurgicznym nie odkładać w nieskończoność i nie doprowadzić do wyniszczenia pacjenta i konieczności operowania go w ciężkim stanie. Odpowiednie odżywienie, wyrównanie niedoborów i w miarę dobry stan chorego zwiększa szansę na prawidłowy przebieg około- i pooperacyjny oraz gojenie rany.

„Złotym standardem” leczenia chirurgicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stała się w ostatnich latach zaproponowana przez Parksa i Nichollsa proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem zbiornikowo-odbytowym (*ileal pouch-anal anastomosis* – IPAA) z wykorzystaniem zaproponowanego przez Utsunomiya zbiornika jelitowego „J”. Technika ta wymaga postępowania dwu- lub trzyetapowego, z czasowym wyłonieniem odbarczającej ileostomii pętlowej [4, 7].

Znacznym ułatwieniem dla operującego chirurga stała się w ciągu ostatnich kilkunastu lat możliwość wykorzystania aparatów do szwu mechanicznego – staplerów. Wytworzenie zbiornika jelitowego odbywa się obecnie najczęściej z użyciem dwóch staplerów typu „linear cutter” (GIA) o długości 80–90 mm. Wytworzony w ten sposób zbiornik ma długość około 12–15 cm i objętość 180–250 ml, co zapewnia optymalny efekt czynnościowy. Zespolecie zbiornikowo-odbytowe wykonywane jest obecnie w odległości około 1–1,5 cm od linii zębatej. Jest to możliwe dzięki wykorzystaniu staplera liniowego (CEEA), zwykle o średnicy 31 mm. Alternatywą dla zespolenia zbiornikowo-odbytowego z użyciem staplera jest zespolenie jednowarstwowym szwem ręcznym z dostępu przez odbyt uzupełnione mukozektomią odbytu.

Alternatywą dla proktokolektomii odtwórczej jest kolektomia z zespoleniem ileorektalnym, wykonywana u niektórych chorych. Wskazaniami do tego zabiegu są:

- brak zgody chorego na wyłonienie stomii,
- wiek pacjenta,
- słabe napięcie zwieraczy odbytu,
- planowe odroczenie resekcji odbytnicy [8].

Większość badaczy, jak również autorzy pracy, zgodna jest co do tego, że czynnościowe wyniki wytworzenia zbiornika jelitowego są wyraźnie gorsze u chorych operowanych po 50. roku życia. U starszych pacjentów preferowaną metodą postępowania operacyjnego jest więc kolektomia z zespoleniem ileorektalnym, choć w określonych i uzasadnionych przypadkach proktokolektomię odtwórczą można wykonywać także u pacjentów w starszym wieku.

Warunkiem do przeprowadzenia kolektomii z zespoleniem ileorektalnym jest wykluczenie nasilonych zmian zapalnych, a zwłaszcza zmian nowotworowych w odbytnicy. Groźba nowotworzenia pozostaje jednak realna przez cały okres życia pacjenta. Tak więc wybór tej metody operacyjnej wymaga wnikliwych badań kontrolnych pod kątem rozwoju raka odbytnicy.

W szczególnych przypadkach, przy nisko zlokalizowanym raku jelita grubego, w przebiegu WZJG albo stwierdzeniu słabego napięcia zwieraczy odbytu, kiedy wątpliwe jest dobre funkcjonowanie zbiornika jelitowego z pełną kontrolą procesu defekacji, odstępuje się od odtwarzania ciągłości przewodu pokarmowego i pozostaje przy proktokolektomii z końcową ileostomią sposobem Brooke’a. Pozostawienie terminalnej dobrze uformowanej ileostomii pozwala na jej prawidłową pielęgnację i daje lepszy funkcjonalnie efekt niż odtworzenie naturalnej drogi pasażu przy uszkodzonych zwieraczach. Konieczność pozostawienia trwałej ileostomii istnieje czasem również po powikłaniach chirurgicznych prokto-

kolektomii odtwórczej, wymagających kolejnych reoperacji [3].

Nie ma natomiast obecnie uzasadnienia dla historycznych zabiegów w postaci cekostomii, transversostomii czy ileostomii jako sposobów odbarczenia jelita grubego. Nie należy również we WZJG wykonywać tzw. małych resekcji czy częściowych kolektomii, ze względu na zbyt duże ryzyko nawrotu choroby [3].

Postępowanie chirurgiczne w przypadku proktokolektomii odtwórczej jest dwu- lub trzyetapowe. Leczenie trzyetapowe wykonuje się najczęściej, gdy chory jest w złym stanie ogólnym, z masywnym procesem zapalnym, często z towarzyszącym intensywnym krwawieniem i wyniszczeniem. Składa się ono w pierwszym etapie z kolektomii z zamknięciem odbytnicy sposobem Hartmanna, z wyłonieniem końcowej ileostomii sposobem Brooke’a. Po około 9–12 miesiącach, wykorzystywanych na uzupełnienie niedoborów, poprawę stanu odżywienia i ogólnej kondycji, następuje drugi etap leczenia: usunięcie odbytnicy, wytworzenie zbiornika z jelita krętego i jego zespolenie z mankietem odbytnicy z mukozektomią lub bez oraz wyłonienie odbarczającej, pętlowej ileostomii powyżej zbiornika jelitowego. Ileostomię zamyka się w trzecim etapie operacji, po około trzech miesiącach [3, 9].

Dwuetaapowe postępowanie możliwe jest wtedy, gdy operowany ze wskazań elektywnych pacjent jest w dość dobrym stanie ogólnym, co wiąże się z lepszymi warunkami gojenia zespolenia i większą tolerancją długiego zabiegu. Pierwszy i drugi etap postępowania trzyetapowego wykonuje się jednocześnie, a następnie po około trzech miesiącach zamyka odbarczającą ileostomię [3, 9].

Wielu autorów sugeruje dziś jednoetapowe przeprowadzanie proktokolektomii odtwórczej, bez wyłaniania odbarczającej ileostomii. Donoszą oni o podobnych wynikach funkcjonalnych i liczbie powikłań septycznych, przy mniejszej liczbie powikłań w postaci niedrożności zrostowej oraz krótszym czasie hospitalizacji w grupie chorych bez ileostomii w porównaniu z grupą, u której wykonano odbarczenie. Procedura jednostopniowa jest jednak zarezerwowana dla wybranej grupy chorych: bez cech niedożywienia, nieleczonych steroidami i wówczas, gdy jakość zespolenia zbiornikowo-odbytowego nie budzi jakichkolwiek zastrzeżeń. Niewielu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełnia te kryteria, a więc jednoetapowa proktokolektomia odtwórcza nie jest wykonywana często [9, 10].

Popularność małoinwazyjnych technik operacyjnych sprawiła, że w ostatnich latach coraz więcej ośrodków wykonuje proktokolektomię odtwórczą z dostępu laparoskopowego z ręczną asystą [11, 12].

Jakkolwiek wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowi obecnie najczęstsze wskazanie do proktokolektomii odtwórczej, zabieg ten wykonywany jest także w przypadku innych schorzeń. Należą do nich:

- rodzinna polipowatość gruczolakowata (*familial adenomatous polyposis* – FAP),
- wielogniskowy rak jelita grubego,
- *colitis indeterminans*,
- choroba Hirschprunga,
- ciężkie przewlekłe zaparcie.

Szczególnym wskazaniem do proktokolektomii odtwórczej jest rodzinna polipowatość gruczolakowata. Ze względu na praktycznie stuprocentową zapadalność na raka jelita grubego w tej grupie chorych profilaktyczna resekcja jelita grubego zalecana jest już w drugiej lub, najdalej, w trzeciej dekadzie życia. Wytworzenie zbiornika jelitowego, a więc zachowanie naturalnej drogi pasażu treści jelitowej, umożliwia tym bardzo młodym pacjentom powrót do normalnej aktywności życiowej bez stygmatu przebytego rozległego zabiegu resekcyjnego. W tej grupie chorych szczególnie często wykonuje się dwu-, a nawet jednoetapową proktokolektomię odtwórczą, co jest uzasadnione ze względu na zwykle bardzo dobry stan ogólny pacjentów z FAP oraz planowy charakter operacji [8, 13].

Śmiertelność związana z proktokolektomią odtwórczą waha się na poziomie 0–2% i zwykle jest związana z powikłaniami septycznymi, zakrzepowymi lub krwotocznymi. Wśród innych powikłań chirurgicznych wyróżnia się powikłania wczesne, pojawiające się w okresie około- i pooperacyjnym i późne, występujące po miesiącach i latach. Powikłania wczesne to przede wszystkim powikłania septyczne związane z nieszczelnością zespolenia (2,9–6,4%) i powstawaniem ropni w miednicy mniejszej (1,3–7,3%) oraz krwawienie ze zbiornika (3,8%) lub krwawienie do jamy otrzewnowej, a także zakażenie rany pooperacyjnej (5,8%). Powikłania późne to najczęściej:

- zaburzenia funkcjonowania zbiornika jelitowego, głównie zapalenie zbiornika jelitowego (*pouchitis*) – pojawiające się okresowo nawet u 50% operowanych chorych i przebiegające z nieakceptowalną liczbą wypróżnień,
- upośledzenie funkcji zwieraczy, skutkujące nietrzymaniem stolca i wiatrów (do 19%), które zwykle poprawia się w miarę upływu czasu od operacji (znaczne nietrzymanie stolca wśród 391 pacjentów po IPAA utrzymywało się na poziomie 9,3% po 3 miesiącach od zamknięcia odbarczającej ileostomii i 0% po 120 miesiącach, a niewielkie nietrzymanie stolca występowało u 17,3% po 3 miesiącach i 16,6% po 120 miesiącach),
- zwężenie zespolenia zbiornikowo-odbytowego (10,7–14%),

- przetoki ze zbiornika do sąsiednich narządów (pęcherz moczowy, pochwa) (4,2%) lub skóry (przetoki okołoodbytnicze) (5,2%),
- niedrożność przewodu pokarmowego (11,7–25,3%),
- późne powikłania septyczne,
- przepuklina w bliźnie pooperacyjnej (4,3%),
- zaburzenia funkcji seksualnych (3% mężczyzn) i płodności (40% kobiet po IPAA ma trudności z zajściem w ciążę),
- nowotworzenie (do 4%) [3, 6, 14–16].

Należy podkreślić, że pomimo wymienionych powikłań oraz zagrożeń związanych z wykonywaniem proktokolektomii odtwórczej zabieg ten jest bezpieczny (przy założeniu wykonywania go w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu w chirurgii kolorektalnej) i dobrze akceptowany przez chorych, którzy w przeważającej większości przypadków są zadowoleni z jego wyników [17]. Większość z chorych poddałaby się proktokolektomii odtwórczej po raz drugi. Ostateczny wynik czynnościowy wytworzenia zbiornika jelitowego to 3–6 wypróżnień na dobę, w tym 0–1 wypróżnienia w ciągu nocy, pełna kontrola funkcji zwieraczy i możliwość odróżnienia konieczności oddania stolca od gazów jelitowych [16]. Wynik ten udaje się osiągnąć u przeważającej większości chorych i jest on, jak się wydaje, akceptowalną ceną za wyleczenie pacjenta z ciężkiej i znacznie ograniczającej codzienną aktywność choroby lub prawie stuprocentowego (w przypadku FAP) ryzyka rozwoju nowotworu jelita grubego.

Należy także podkreślić, że poddane proktokolektomii odtwórczej kobiety zachowują w przeważającej większości wypadków prawidłową płodność i po zajściu w ciążę mogą rodzić siłami natury [18].

W obszarze zainteresowań zespołu I Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej od wielu lat znajduje się leczenie chirurgiczne nieswoistych zapaleń jelit. Pierwszą proktokolektomię odtwórczą wykonano w Klinice w 1994 r. Zespolenie zbiornikowo-odbytowe wykonywano początkowo techniką jednowarstwowego szwu ręcznego, natomiast obecnie standardem stało się zespolenie z wykorzystaniem sztaplera okrężnego z podwójną linią zszywek techniką Knighta i Griffina. Do wytworzenia zbiornika jelitowego „J” wykorzystywane są dwa staplery liniowe GIA (80 lub 90 mm).

W latach 1994–2007 w I Klinice Chirurgii zabiegowi proktokolektomii odtwórczej poddano łącznie 148 chorych w wieku 14–60 lat. W przypadku 124 chorych wskazaniem do operacji było wrzodziejące zapalenie jelita grubego, 12 chorych operowano z powodu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej, zaś pozostałych 12 – z powodu *colitis indeterminans*. W grupie chorych

z WZJG 40 osób (32,2%) operowano ze wskazań nagłych, w przypadku pozostałych pacjentów operacje miały charakter planowy. W przypadku dwóch chorych operowanych planowo z powodu WZJG, śródoperacyjnie stwierdzono obecność gruczolakoraka okrężnicy, który nie był wcześniej rozpoznany.

W celu przeprowadzenia analizy odległych wyników leczenia chirurgicznego operowanych chorych podzielono na dwie grupy:

- zespolenie jednowarstwowym szwem ręcznym z mukozektomią odbytnicy – 22 chorych (14,9%) – grupa I,
- zespolenie szwem mechanicznym (stapler okrężny) około 1 cm powyżej linii zębatej – 126 chorych (85,1%) – grupa II.

U wszystkich pacjentów wytwarzano zbiornik jelitowy „J” o objętości 180–250 ml. We wszystkich przypadkach zespolenie zbiornikowo-odbytowe zabezpieczano na 3–4 miesiące pętlową ileostomią.

Wybór mukozektomii odbytu i zespolenia szwem ręcznym podyktowany był w przypadku chorych z WZJG obecnością masywnych zmian zapalnych, natomiast w przypadku chorych z FAP – licznymi polipami gruczolakowatymi w dystalnej części odbytnicy. W przypadku dwóch chorych pierwotny plan wykonania zespolenia ręcznego musiał być zarzucony ze względu na trudne warunki techniczne i brak możliwości wystarczającej mobilizacji jelita biodrowego – u tych chorych ostatecznie wykonano zespolenie szwem staplerowym. Wykonanie zespolenia staplerowego możliwe było we wszystkich przypadkach. Należy podkreślić, że wykorzystanie staplera okrężnego skraca całkowity czas trwania operacji o około 30–45 minut.

W żadnej z operowanych grup chorych nie doszło do zgonów w okresie okołooperacyjnym. Odległy wynik czynnościowy (oceniany po upływie 3–6 miesięcy od likwidacji pętlowej ileostomii i przywrócenia naturalnej drogi pasażu treści jelitowej) wyrażony liczbą oddawanych w ciągu doby stolców był praktycznie identyczny w obu grupach i wynosił:

- grupa I – od 2 do 6,
- grupa II – od 2 do 7.

W grupie II odnotowano jeden przypadek nieprzytrzymania stolca.

Rodzaj i odsetek powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym był zbliżony w obu prezentowanych grupach i wynosił, odpowiednio dla grupy I i II:

- zakażenie rany pooperacyjnej: 2 (9,1%) vs 11 (8,7%),
- krwawienie wewnątrzbrzuszne wymagające pilnej laparotomii: 0 vs 4 (3,1%),
- nieszczelność zespolenia zbiornikowo-odbytowego wymagająca likwidacji zbiornika

i wytworzenia końcowej ileostomii: 0 vs 1 (0,8%),

- zakażenie układu moczowego: 2 (9,1%) vs 14 (11,1%),
- zapalenie płuc: 1 (4,4%) vs 7 (5,4).

Rodzaj i odsetek późnych powikłań leczenia chirurgicznego był także zbliżony w obu prezentowanych grupach chorych i wynosił, odpowiednio:

- zwężenie zespolenia zbiornikowo-odbytowego: 1 (4,4%) vs 10 (7,9%),
- niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego wymagająca laparotomii: 1 (4,4%) vs 4 (3,2%),
- zapalenie zbiornika jelitowego (tzw. *pouchitis*): 2 (10%) vs 22 (17,5%),
- przetoka zbiornikowo-pochwowa: 0 vs 2 (1,6%),
- przetoka zbiornikowo-skróna: 0 vs 2 (1,6%).

Przedstawione dane odzwierciedlają między innymi dobrze znany i wielokrotnie podnoszony w literaturze fakt, że zespolenia szwem mechanicznym cechują się większą podatnością na powstawanie zwężeń. W prezentowanym materiale wszystkie zwężenia zespolenia zbiornikowo-odbytowego powstały przed likwidacją pętlowej ileostomii i zostały z sukcesem poddane mechanicznemu poszerzeniu przed przywróceniem naturalnej drogi pasażu treści jelitowej. Podobne zwężenia powstające po likwidacji ileostomii należą do rzadkości.

Do powstania przetok zbiornikowo-pochwowych doszło u dwóch młodych pacjentek o szczególnie wąskich miednicach, które przed zabiegiem nie rodziły dzieci. Fakt ten uzasadnia zachowanie szczególnej staranności podczas wykonywania zespolenia staplerowych u takich pacjentek [19]. W obu przypadkach leczenie chirurgiczne przetok zbiornikowo-pochwowych zakończyło się sukcesem.

Dwa przypadki przetok zbiornikowo-skrónych odzwierciedlają znany problem występujących niekiedy trudności w jednoznacznym rozróżnieniu histologicznym między poszczególnymi postaciami chorób zapalnych jelit. Pojawienie się przetok zbiornikowo-skrónych uzasadnia ostateczne rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna u chorych operowanych pierwotnie z rozpoznaniem WZJG [20].

Wszyscy operowani w I Klinice Chirurgii chory pozostają pod stałą regularną kontrolą kliniczną i endoskopową. Przeważająca większość operowanych chorych jest zadowolona z osiągniętego wyniku leczenia.

## Wnioski

1. Przedstawione dane uzasadniają istotną rolę, jaką zajmuje chirurgia w leczeniu wrzodzieją-



cego zapalenia jelita grubego, zwłaszcza wobec braku możliwości radykalnego leczenia farmakologicznego.

2. Proktokolektomia odtwórcza wykonywana przez doświadczonego chirurga jest bezpieczną metodą leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz rodzinnej polipowatości gruczolakowatej, której głównymi zaletami są radykalność oraz zachowanie naturalnej drogi pasażu treści jelitowej.
3. W miarę upływu czasu, zwiększania się do-
- świadczenia zespołów chirurgicznych oraz wydłużającego się okresu pooperacyjnej obserwacji chorych, widoczny jest stały wzrost odsetka chorych operowanych ze wskazań planowych.
4. Preferowaną metodą zespolenia zbiornikowo-odbytwego jest zespolenie szwem mechanicznym (staplerowym), jakkolwiek zespolenie jednowarstwowym szwem ręcznym jest rozwiązaniem alternatywnym, które może być uzasadnione w określonych przypadkach.

## Piśmiennictwo

1. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102–6108.
2. Forbes A, Nehra V, Kelly DG. *Medical treatment*. In: Nicholls RJ, Dozois RR Editors. *Surgery of the colon and rectum*. Churchill Livingstone; 1997: 571–591.
3. Bednarz W, Olewiński R, Wojczys R et al. Ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis or familial adenomatous polyposis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1101–1105.
4. McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP et al. Review article: restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow-up – a guide for gastroenterologists. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10): 895–909.
5. Tsujikawa T, Andoh A, Sakaki M et al. Operative indications for patients with refractory or severe ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(65): 1470–1473.
6. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(1): 20–28.
7. McGuire BB, Brannigan AE, O'Connell PR. Ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 2007; 94(7): 812–823.
8. Soravia C, Klein L, Berk T et al. Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(8): 1028–1033.
9. Sugeran HJ, Sugeran EL, Meador JG et al. Ileal pouch-anal anastomosis without ileal diversion. *Ann Surg* 2000; 232(4): 530–541.
10. Farpuk R, Pemberton JH. Surgical options in ulcerative colitis. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 85–94.
11. Maartense S, Dunker MS, Slors JF et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; 240: 984–991.
12. Plasencia LD, Gonzalez IA, Lopez-Tomasetti Fernandez EM et al. Restorative proctocolectomy with ileoanal pouch: the role of laparoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 420–428.
13. Church J, Burke C, McGannon E et al. Risk of rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(9): 1175–1181.
14. Michelassi F, Lee J, Rubin M et al. Long-term functional results after ileal pouch-anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg* 2003; 238: 433–445.
15. Fazio VW, Ziv Y, Church JM et al. Ileal pouch-anal anastomosis complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 120–127.
16. Bach SP, Mortensen NJ. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3288–3300.
17. Selvaggi F, Giuliani A, Sciaudone G et al. Quality of life in patients with ileal pouch for ulcerative colitis. *Chir Ital* 2004; 56(2): 239–246.
18. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(7): 1127–1135.
19. Tsujinaka S, Ruiz D, Wexner SD et al. Surgical management of pouch-vaginal fistula after restorative proctocolectomy. *J Am Coll Surg* 2006; 202(6): 912–918.
20. Brown CJ, Maclean AR, Cohen Z et al. Crohn's disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(8): 1542–1549.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Wiktor Bednarz

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM

ul. Skłodowskiej-Curie 66

50-369 Wrocław

Tel.: (071) 784-21-62

E-mail: bednarz@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Wybrane aspekty kliniczne guzów neuroendokrynych

## Selected clinical aspects of neuroendocrine tumors

MAREK BOLANOWSKI<sup>B, D-F</sup>

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Guzy neuroendokryne układu pokarmowego (GEP NET) są rzadkimi nowotworami charakteryzującymi się zdolnością do wytwarzania, magazynowania i wydzielania hormonów i amin biogennych. W ostatnich latach, w wyniku zastosowania nowych, bardziej czułych metod diagnostycznych stwierdza się znaczny wzrost wykrywalności tych guzów. Przedstawiono charakterystykę kliniczną guzów oraz możliwości diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z guzami neuroendokrynymi układu pokarmowego. W diagnostyce biochemicznej obok swoistych markerów istotne jest oznaczanie chromograniny A. Lokalizację oraz ocenę wielkości zmian umożliwiają badania endoskopowe, ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych pozwala uwidocznic guzy, w leczeniu których możliwe jest zastosowanie analogów somatostatyny. Leczeniem z wyboru guzów GEP NET jest postępowanie operacyjne. W przypadku niemożności całkowitego usunięcia chirurgicznego zmiany nowotworowej, jako postępowanie wspomagające, często wykorzystywane jest leczenie cytoredukcyjne, polegające na zmniejszeniu masy nowotworu około 90%. Analogi somatostatyny stosuje się w leczeniu guzów neuroendokrynych z receptorami dla somatostatyny, są one też lekami z wyboru w leczeniu przełomu rakowiaka. Chemioterapia znajduje zastosowanie w określonych przypadkach niskozróżnicowanych guzów trzustki. Technika radioizotopowa jest wykorzystywana od wielu lat, głównie w leczeniu paliatywnym guzów GEP NET.

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokryne, diagnostyka, leczenie.

**Summary** Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors are rare neoplasms characterized by ability to production, storage and secretion of hormones and biogenic amines. Recently, due to the application of new, more sensitive diagnostic methods, significant increase in these tumors incidence was noticed. Clinical characteristics of tumors and diagnostic as well as therapeutic possibilities in patients harboring gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors were presented. In the biochemical diagnostics besides specific tumor markers, chromogranin A assay is essential. Visualization of tumor mass is possible using endoscope, ultrasound examination, computed tomography or magnetic resonance imaging. Somatostatin receptor scintigraphy reveals visualization of tumors applicable for somatostatin analogs therapy. The treatment of choice in GEP NET is surgery. When total surgical removal of tumor is impossible, cytoreductive therapy with reduction of 90% of neoplastic mass could be advantageous. Somatostatin analogs are to be applied when neuroendocrine tumors possess somatostatin receptors, it is a treatment of choice in carcinoid crisis, too. Chemotherapy is given in certain cases of low-differentiated pancreatic tumors. Radioisotope techniques are useful in the palliative therapy of GEP NETs, mainly.

**Key words:** neuroendocrine tumors, diagnostics, therapy.

Guzy neuroendokryne układu pokarmowego (ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors* – GEP NET) są heterogenną grupą nowotworów wywodzących się z komórek rozlanego układu neuroendokrynego, rozproszonych w układzie pokarmowym i trzustce. NET są rzadkimi nowotworami charakteryzującymi się zdolnością do syntezy, magazynowania i uwalniania hormonów i amin biogennych. Około 70% tych nowotworów to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP), stanowiące 2% wszystkich nowotworów

przewodu pokarmowego. Są one w większości złośliwe, jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza (tab. 1). Zapadalność na NET wynosi do 30 przypadków na 1 000 000 mieszkańców rocznie, ze szczytem w 6. dekadzie życia. Występują z niewielką przewagą u kobiet, najczęstszymi z nich są rakowiaki (ok. 50% wszystkich GEP), następnie insulinoma, gastrinoma, VIP-oma [1–3].

Tabela 1. Cechy charakterystyczne guzów neuroendokrynych GEP

Rodzaj guza	Częstość występowania (wśród guzów GEP) [%]	Objawy kliniczne	Złośliwość [%]
Rakowiak	50	flush, biegunka, bóle brzucha, skurcz oskrzeli, zmiany zastawkowe prawej części serca	90
Insulinoma	15	zespół hipoglikemiczny, osłabienie, drżenia, zaburzenia zachowania	10
Gastrinoma	5	nawracająca choroba wrzodowa żołądka, biegunki	55
Glukagonoma	2	nekrolityczny rumień wędrujący, łagodna cukrzyca, zakrzepica	80
VIP-oma	1	ciężka wodnista biegunka, hipokalemia, achlorhydria	80
Somatostatinoma	1	stolce tłuszczowe, kamica pęcherzyka żółciowego	50
Guzy nieczynne	≈30	objawy niecharakterystyczne, żółtaczka mechaniczna	70

Zmodyfikowano (wg [1, 3, 20]).

Guzy GEP mogą być czynne bądź nieczynne wydzielniczo. Mogą wydzielać aminy biogenne, hormony eutopowe, lecz także ectopowe (np. rakowiak oskrzela wydzielający hormon uwalniający hormon wzrostu – GHRH objawiający się akromegalią lub wydzielający kortykotropinę – ACTH, powodujący zespół Cushinga). Mogą występować sporadycznie lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (ang. *multiple endocrine neoplasia*) MEN-I i MEN-II [1, 4, 5].

Objawy kliniczne zależą od substancji wydzielanych przez guzy. Są to najczęściej objawy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania serotoniny, innymi wydzielanymi substancjami mogą być ACTH, histamina, dopamina, neurotensyna, substancja P, kalikreina, prostaglandyny i tachykiny. Guzy GEP rzadko (< 1%) manifestują się nieprawidłową glikemią (hipo- lub hiperglikemią), chorobą wrzodową, osutką skóry. Są one w większości złośliwe (z wyjątkiem insulinoma), jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza. Mogą dawać przerzuty drogą krwi i chłonki do wątroby, kości, węzłów chłonnych. Przerzuty do kości i wątroby są najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów, przeżycie 5-letnie osiąga mniej niż 50% tych chorych. Niekorzystne rokowniczo są ponadto wiek powyżej 50. r.ż., płeć męska, lokalizacja zmiany w trzustce bądź jelicie grubym, wielkość zmiany i głębokość penetracji tkanek, obecność objawów klinicznych, szczególnie zespołu rakowiaka, w chwili rozpoznania. Podobnie, rokowanie pogarszają niemożność leczenia operacyjnego, duże stężenie markerów aktywności choroby (chromograniny A, kwasu 5-hydroksyindolooctowego – 5-HIAA, kalcytoniny, ga-

stryny, ACTH) oraz wysokie wartości wskaźników proliferacyjnych [1, 2, 6, 7].

## Rakowiak

Rakowiaki, tradycyjnie klasyfikuje się na podstawie ich pochodzenia embrionalnego: z proksymalnego (*foregut* – układ oddechowy, grasica, żołądek, dwunastnica, trzustka); środkowego (*midgut* – jelito cienkie, wyrostek robaczkowy, wstępnica) oraz dystalnego (*hindgut* – poprzecznicznica, esica, odbytnica) odcinka cewy jelitowej. Rakowiaki są najczęściej umiejscowione w ścianie jelita, trzustce, wyrostku robaczkowym, poza tym w okrężnicy, odbytnicy, żołądku, dwunastnicy, płucu, oskrzeli, jajniku czy grasicy. Często pierwszymi sygnałami rakowiaka są objawy związane z obecnością przerzutów. Guzy wielkości < 1 cm dają przerzuty w 15%, podczas gdy rakowiaki większe niż 2 cm – nawet w 95%. Objawy mogą występować epizodycznie, zwykle mija około 10 lat od pierwszych symptomów klinicznych do właściwego rozpoznania choroby. Zespół objawów rakowiaka występuje u mniej niż 10% chorych z rakowiakiem, częściej w guzach jelita cienkiego. Najnowsza klasyfikacja proponuje ograniczenie stosowania określenia rakowiaka wyłącznie do guzów wydzielających serotoninę, wywodzących się ze środkowego odcinka cewy jelitowej (*midgut*) [6–8].

## Zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka to grupa objawów klinicznych towarzyszących obecności rakowiaka

i związanych z wydzielaniem serotoniny. Serotonina (5-HT) jest syntetyzowana z tryptofanu, przez prekursor 5-HTP, a jej metabolitem jest kwas 5-hydroksyindoloctowy (5-HIAA) – oznaczany w moczu. Gdy serotonina i inne produkty są wydzielane do krążenia wrotnego, podlegają metabolizmowi wątrobowemu i nie dochodzi do wystąpienia ogólnych objawów klinicznych. Natomiast, gdy wystąpią przerzuty do wątroby, lub ognisko pierwotne znajduje się w oskrzeli albo jajniku, objawy zespołu rakowiaka są bardziej zaznaczone. Są to: zaczerwienienie skóry (*flush*), biegunka, zmiany zastawkowe w prawej części serca, skurcze mięśni, teleangiektazje, obrzęki, sinica, objawy bronchospastyczne, bóle brzucha, miopatia, sapanie, pigmentacja skóry, objawy stawowe (tab. 2) [1, 6, 8].

Przełom rakowiaka to zagrożające życiu powiększenie rakowiaka (najczęściej typu *foregut* i *midgut*) w postaci spadku ciśnienia tętniczego, tachyarytmii, świszczącego oddechu, zaczerwienienia skóry i zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego. Może wystąpić samoistnie lub częściej w następstwie znieczulenia ogólnego, interwencji chirurgicznej, leków (chemioterapia, radiofarmaceutyki), powodujących nagłe uwolnienie dużej ilości amin do krążenia ogólnego [1, 8].

Biegunka w przebiegu zespołu rakowiaka ma charakter wydzielniczy, stolec ma dużą objętość. Utrzymuje się pomimo zaprzestania przyjmowania posiłków i wdrożenia żywienia pozajelitowego. Ustępowanie biegunki po antagonistach receptora  $H_2$  kieruje podejrzenie na zespół Zollingera-Ellisona, hipokalcemia i kwasica metaboliczna występują w guzach typu VIP-oma. Poza tym biegunka może być objawem raka rdzeniastego tarczycy, nerwicy, wydzielającego polipa odbytnicy czy wynikać z użycia środków przeczyszczających [8].

Zaczerwienienie skóry w zespole rakowiaka ma dwójaki charakter. W przebiegu rakowiaków typu *midgut* obecny jest *flush* barwy od słabioróżowej do czerwonej obejmujący twarz i górę

klatki piersiowej do linii brodawek sutkowych. Czynnikiem prowokującym może być alkohol, pokarm zawierający tyraminę (sery pleśniowe, ciasto, czekolada, czerwone wino). Później zaczerwienienie skóry pojawia się i bez prowokacji pokarmem. Jest efemeryczne, utrzymuje się kilka minut, występuje kilka razy dziennie i zwykle nie pozostawia trwałych przebarwień. Natomiast *flush* w przebiegu rakowiaków typu *foregut* jest bardziej intensywny, purpurowy w odcieniu, utrzymuje się dłużej (godzinami), obejmuje tułów i kończyny górne, pozostawia teleangiektazje. Skóra kończyn może być sinicza, nos ma charakter guzowaty (*rhinophyma*), skóra twarzy jest pogrubiała, przypomina wyglądem obraz trądu lub akromegalii. Zaczerwienienie skóry nie musi być objawem rakowiaka, podobne objawy mogą powodować menopauza, rak rdzeniasty, guz chromochłonny, atak paniki, autonomiczna neuropatia cukrzycowa i mastocytoza [8].

U 10–20% pacjentów z zespołem rakowiaka rozwija się blaszkowate zgrubienie endokardium, zastawek serca, przedsionków i komór. Zmiany patologiczne dotyczą głównie prawej części serca. Blaszkki miażdżycowe i włóknienie endokardium powodują niedomykalność zastawki trójdziennej, stenozę zastawki pnia płucnego i falę zwrotną krwi. Choroby serca w przebiegu rakowiaka, a szczególnie niewydolność serca jest główną przyczyną zgonu pacjentów z rakowiakiem. Zmiany w sercu w przebiegu rakowiaka należy różnicować z objawami niewydolności prawokomorowej (duszność, obrzęki, wodobrzusze, osłabienie) [1, 8].

## Charakterystyka kliniczna guzów czynnych hormonalnie

Insulinoma – najczęstszy wyspiak trzustki (około 1 na 1 000 000 rocznie) – wywodzi się z komórek beta wysp trzustkowych, wydziela insulinę, powoduje hipoglikemię, osłabienie, drżenie, utraty świadomości, zaburzenia widzenia, poty, kołatania serca, dziwaczne zachowanie. Ujawnia się w każdym wieku, najczęściej w przedziale 30–60 lat. Rzadko cechuje się złośliwym przebiegiem (10%), w takim samym odsetku może występować mnoho, może wchodzić w skład zespołu MEN-I. Zwykle (80%) ma wielkość < 2 cm, duże guzy (> 4 cm) sugerują możliwość raka. Podstawą rozpoznania insulinoma jest hipoglikemia na czczo (< 45 mg/dl), stężenie insuliny > 6  $\mu$ j/ml, peptydu C > 0,2 nmol/l, proinsuliny > 20 pmol/l. Proporcja stężeń insuliny ( $\mu$ j/ml) do glukozy (mg/dl) wynosi fizjologicznie < 0,25, zaś wartość > 0,3 świadczy o hiperinsulinizmie. Aby ustalić rozpoznanie, często przeprowadza się próbę głodową, wówczas hipoglikemia wystę-

Tabela 2. Częstość występowania objawów klinicznych zespołu rakowiaka

Kliniczne objawy zespołu rakowiaka	[%]
Napadowe zaczerwienienie twarzy	94
Biegunka	79
Choroby serca	53
Skurcze brzucha	51
Teleangiektazje	25
Sapanie	19
Pelagra	7
Zapalenie stawów	7

Zmodyfikowano (wg [1, 6, 8]).

puje najczęściej w czasie pierwszych 18 godzin, a u większości przed upływem 48 godzin [9, 10].

Gastrinoma – guz trzustki lub dwunastnicy wydzielający gastrynę – powoduje nadkwasotę, manifestuje się nawracającą chorobą wrzodową żołądka i biegunką (zespół Zollingera-Ellisona). W 5% przypadków występuje w nietypowych lokalizacjach. Może wydzielać ACTH, prowadząc do zespołu Cushinga. W 1/3 przypadków gastrinoma wchodzi w skład zespołu MEN-I, wówczas przebieg jest łagodniejszy. Sporadycznie występujące gastrinoma bywają w 40–80% złośliwe, częściej w umiejscowieniu trzustkowym. Rozpowszechnienie skutecznych leków przeciwrzodowych spowodowało zmianę naturalnego przebiegu choroby i utrudniło rozpoznawanie zespołu. Klasycznym kryterium rozpoznania zespołu jest iloraz BAO/MAO > 0,6 [11, 12].

VIP-oma – wywodzi się z komórek autonomicznego układu nerwowego, może być zlokalizowany w trzustce, układzie nerwowym lub nadnerczach. U dorosłych często jest duży (> 3 cm) i ma złośliwy przebieg, umiejscowienie guza w układzie nerwowym częściej występuje u dzieci, wiąże się z mniejszą złośliwością. Wydzielanie wazoaktywnego polipeptydu jelitowego VIP (ang. *vasoactive intestinal polypeptide*) powoduje uporczywą wodnistą biegunkę, hipokaliemię, achlorhydrię – zespół Verner-Morrisona [11].

Glukagonoma – wyspiak wywodzący się z komórek alfa prowadzi do nekrolitycznego rumienia skóry o charakterze pełzającym okolicy ust, pośladków i genitalii, łagodnej cukrzycy, utraty masy ciała i częstych epizodów zatorowo-zakrzepowych. Zwykle są to duże guzy (> 5 cm), rozpoznawane w stadium przerzutów do wątroby. Bywa przyczyną depresji, zwłaszcza u kobiet [13].

Inne rzadkie guzy wydzielają somatostatynę, neurotensynę, ghrelinę, polipeptyd trzustkowy (PP) czy inne substancje, np.: ACTH, GHRH, parathormon, kalcytoninę, enteroglukagon, cholecystokininę, neurokininy itp. Guzy niewydzielające (nieczynne hormonalnie) mogą dawać niecharakterystyczne objawy: bóle brzucha, żółtaczkę mechaniczną, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego [1, 8, 14].

## Klasyfikacja histopatologiczna

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała następującą klasyfikację histopatologiczną guzów NET:

- 1) wysoko zróżnicowany guz neuroendokrynny,
  - podtyp 1.A. o łagodnym przebiegu,
  - podtyp 1.B. o przebiegu łagodnym lub potencjalnie złośliwym,
- 2) wysoko zróżnicowany rak neuroendokrynny (o niskiej złośliwości),

- 3) nisko zróżnicowany rak neuroendokrynny (rak drobnokomórkowy, o wysokiej złośliwości).

Różnicowanie opiera się na cechach mających istotne znaczenie prognostyczne i determinujących wybór optymalnej terapii. Są to umiejscowienie, wielkość guza, aktywność proliferacyjna, angioginowazyjność, naciekanie pni nerwowych, obraz histoformatywny guza. W kolejnych latach klasyfikacja ta została uzupełniona o morfologiczne kryteria narządowe, stopień zaawansowania klinicznego (TNM), stopień dojrzałości histologicznej (*grading*) oraz stopień zaawansowania klinicznego (*staging*) [7, 15].

## Diagnostyka laboratoryjna

### Swoiste markery guzów neuroendokrynnych

Różne typy komórek czynnych hormonalnie guzów wydzielają swoiste peptydy, aminy biogenne i hormony, które mogą być wskaźnikami użytecznymi w diagnostyce i monitorowaniu leczenia tych nowotworów. Bezpośredni pomiar ich stężeń pozwala ustalić diagnozę i pośrednio szacować wielkość guza. Niektóre guzy mogą wydzielać jednocześnie kilka hormonów, a ich stężenia mogą się zmieniać w przebiegu choroby i pod wpływem terapii. W rozpoznawaniu zespołu rakowiaka najbardziej użytecznym badaniem jest wydalanie 5-HIAA w moczu. Falszywie dodatnie wyniki oznaczeń można zaobserwować u chorych z zespołami złego wchłaniania. Badanie może natomiast dać wyniki ujemne u pacjentów z rakowiakiem oskrzeli i żołądka (*foregut*), u których często brak jest dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych. W wątpliwych przypadkach przydatne może być oznaczenie stężenia serotoniny we krwi [7, 16].

### Nieswoiste markery guzów neuroendokrynnych

W diagnostyce guzów NET wykorzystywane są również nieswoiste markery, takie jak: chromogranina A (CgA), neuronospecyficzna enolaza (NSE) oraz podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Te ostatnie są też wykorzystywane w diagnostyce hormonalnie nieczynnych guzów GEP. Chromograniny (oznaczane jako A, B i C) są białkami wytwarzanymi, magazynowanymi i uwalnianymi z tkanek neuroendokrynnych. Najwyższe stężenia CgA wykazano u chorych z rakowiakiem z przerzutami i innymi guzami GEP. W interpretacji wyników CgA należy jednak wziąć pod uwagę to, że czułość i swoistość oznaczeń waha się odpowiednio między 10–100% oraz 68–100%. CgA jest natomiast ważnym markerem w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia guzów GEP oraz niezależnym

czynnikiem prognostycznym przeżycia u chorych z rakowiakiem typu *midgut*. Innym istotnym wskaźnikiem oceny stopnia złośliwości guzów GEP jest antygen CA-19. W praktyce klinicznej jest zalecana ocena stężenia CgA w odniesieniu do innych wskaźników charakterystycznych dla danego zespołu, np. 5-HIAA (w zespole rakowiaka) czy gastryny (w gastrinoma). Guzy nieczynne hormonalnie mogą być diagnozowane z wykorzystaniem oznaczeń CgA oraz dodatkowo takich wskaźników, jak PP czy  $\alpha$ -hCG [1, 7, 17].

### Badania obrazowe służące umiejscowieniu GEP NET

W diagnostyce obrazowej NET znajdują zastosowanie badania endoskopowe (gastroduodenoskopia, kolonoskopia, endoskopia kapsułkowa, enteroskopia dwubalonowa), ultrasonografia (w tym endoskopowa), tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz scyntygrafia receptorów somatostatyny. Wybór optymalnej metody diagnostycznej uzależniony jest od sytuacji klinicznej. W rakowiakach zlokalizowanych w sercu niezbędne jest badanie echokardiograficzne. Nie należy lekceważyć możliwości wykorzystania badania radiologicznego klatki piersiowej do uwidocznienia przerzutów do płuc. Znaczna część guzów NET ma dużą liczbę receptorów somatostatyny i dlatego możliwe jest uwidocznienie ich za pomocą analogu somatostatyny – oktreotydu znakowanego indem 111 (*Octreo-Scan*®). Metoda ta jest szczególnie skuteczna w obrazowaniu guzów typu gastrinoma, glukagonoma, nieczynnych guzów trzustki i rakowiaka. W porównaniu z badaniami radiologicznymi scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych izotopowo jest metodą czulszą, szczególnie w poszukiwaniu ogniska pierwotnego [7, 12, 18].

## Możliwości terapeutyczne

### Leczenie chirurgiczne

Leczeniem z wyboru guzów GEP NET jest leczenie operacyjne. W większości przypadków całkowite usunięcie chirurgiczne zmiany nowotworowej jest jednak niemożliwe ze względu na zaawansowanie procesu chorobowego. Jako postępowanie wspomagające często wykorzystywane jest leczenie cytotoredukcyjne, polegające na zmniejszeniu masy nowotworu około 90%. W postępowaniu paliatywnym możliwe jest leczenie przerzutów, żółtaczk mechanicznej, niedrożności przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego i przeciwbólowe, mające na celu poprawę jakości życia chorych. Wy-

biórcza embolizacja i chemoembolizacja tętnic wątrobowych mogą stanowić skuteczne uzupełnienie leczenia operacyjnego [1, 20, 21, 22].

## Farmakoterapia. Bioterapia

### Analogi somatostatyny

Przełomem w leczeniu objawowym hormonalnie czynnych guzów GEP NET stało się zastosowanie analogów somatostatyny, szczególnie postaci o przedłużonym działaniu. Somatostatyna ma wielokierunkowy wpływ na przewód pokarmowy przez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, m.in. insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, a także hamowanie jego motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrostu i różnicowania tkanek. Somatostatyna i jej analogi (oktreotydy i lanreotydy) wywierają swoje biologiczne działanie poprzez wiązanie się z receptorami i są wykorzystywane do opanowania objawów klinicznych zależnych od nadmiernej sekrecji hormonów wydzielanych przez guzy GEP z ekspresją receptorów somatostatynowych typu 2 i 5. Zastosowanie analogów somatostatyny poprawiło znacznie rokowanie w zespole rakowiaka. Preparaty oktreotydu, zarówno krótko-, jak i długo działające, skutecznie kontrolują objawy napadowych zaczerwienień skóry, tzw. *flush*, biegunek oraz zmniejszają wydalanie 5-HIAA u chorych z zespołem rakowiaka. Poprawę objawów klinicznych po zastosowaniu oktreotydu LAR lub lanreotydu obserwowano u 30–85% chorych, a obniżenie stężeń markerów guza w około 50% przypadków. Wykazano jednak niewielki wpływ takiego leczenia na zmniejszenie masy guza. Badania z zastosowaniem analogów o przedłużonym działaniu potwierdziły regresję guza jedynie w 5% przypadków, natomiast stabilizację wzrostu guza u 40–80% chorych. Analogi somatostatyny są też lekami z wyboru w leczeniu przełomu rakowiaka [2, 8, 23, 24].

### Interferon $\alpha$

Przeciwnowotworowe działanie interferonu alfa (INF- $\alpha$ ) polega na bezpośrednim wpływie na proliferację, apoptozę, różnicowanie i angiogenezę. INF- $\alpha$  działa również immunomodulująco oraz indukuje procesy włóknienia w przerzutach, głównie do wątroby. Wyniki przeprowadzonych badań u chorych z rakowiakiem i guzami GEP umiejscowionymi w trzustce dowodzą, że przeciętna odpowiedź biochemiczna i opanowanie objawów klinicznych wynosi odpowiednio 40–70% oraz 44%, przy czym wpływ na zmniejszenie masy guza występuje tylko w 11% [2, 25].

## Chemioterapia

Większość guzów NET słabo reaguje na chemioterapię. Leczenie cytotoksyczne (m.in. 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna) jest standardem u chorych z guzami neuroendokrynymi trzustki, natomiast jest mniej skuteczne u chorych z rakowiakiem. Różne rodzaje chemioterapii były dotychczas podawane w dobrze zróżnicowanych guzach GEP z niewielką skutecznością, szczególnie w rakowiakach. Chemioterapia nie może być więc leczeniem pierwszego rzutu u chorych z guzami GEP, powinna być zarezerwowana dla przypadków z zaawansowaną postacią choroby, przede wszystkim dla niskozróżnicowanych guzów trzustki [1, 2, 7].

## Leczenie radioizotopowe

Technika radioizotopowa jest wykorzystywana od wielu lat, głównie w leczeniu paliatywnym guzów GEP. Początkowo stosowano radioizotop  $^{131}\text{I}$ -MIBG i  $^{125}\text{I}$ -MIBG, uzyskując około 30% odpowiedź na taką terapię u chorych z rakowiakiem. W ostatnich latach wprowadzono do leczenia

nie również znakowane radioizotopami analogi somatostatyny:  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotyd i  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC. Efekt terapeutyczny znakowanego indemu analogu  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu obejmuje częściową remisję, a przede wszystkim stabilizację pierwotnie zaawansowanego procesu nowotworowego. Oparty na oktreotydzie radionuklid  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC, emitujący promieniowanie  $\beta$ , wiąże się z receptorami somatostatyny typu 2 i 5, dając wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia i złagodzenie dolegliwości chorych z guzami NET [7, 26].

## Inne możliwości farmakoterapii

W leczeniu objawowym insulinoma przydatne są diazoksyd i streptozotocyna – zmniejszające wydzielanie insuliny i skutecznie zapobiegające hipoglikemii. Wydzielanie kwasu solnego w zespole Zollingera-Ellisona mogą skutecznie zmniejszyć inhibitory pompy protonowej i leki blokujące receptory histaminowe  $\text{H}_2$ , a leki przeciwbiegunkowe, indometacyna i lit mogą być przydatne w leczeniu biegunki w przebiegu VIP-oma [1, 8].

## Piśmiennictwo

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
2. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
3. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 29–36.
4. Bolanowski M, Schopohl J, Marciniak M et al. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 188–192.
5. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 209–214.
6. Öberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 38–45.
7. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41–56.
8. Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F, Moattari AR. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol* 1989; 28: 389–402.
9. Tso AWK, Lam KSM. Insulinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000; 7: 83–86.
10. Zatońska K, Bolanowski M. Hipoglikemia jako problem diagnostyczny. *Adv Clin Exp Med* 2003; 12: 369–373.
11. Krassowski J. Endokryne guzy trzustki. *Nowa Klin* 1999; 6: 878–882.
12. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk A i wsp. Guzy endokryne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 68–86.
13. van Beek AP, de Haas ERM, van Vloten WA et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 531–537.
14. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE et al. Somatostatinomas, pomas, neurotensinomas. *Semin Oncol* 1987; 14: 263–281.
15. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 13–27.
16. Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62(Suppl. 1): 33–38.
17. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 644–652.
18. Bolanowski M, Jarzab B, Handkiewicz-Junak D i wsp. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego

- kowego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 87–96.
19. Caplin M, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 425–426.
  20. Ahlman H, Wangberg B, Jansson S et al. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62(Suppl. 1): 59–68.
  21. Ruzzniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000; 62(Suppl. 1): 79–83.
  22. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 437–444.
  23. Velin SV, Janson ET, Sundin A et al. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 107–112.
  24. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 687–693.
  25. Buscombe JR, Ćwikła JB, Caplin ME et al. Long-term efficacy of low activity meta-<sup>[131I]</sup>iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969–976.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM

ul. Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel.: (071) 784-27-40

Fax: (071) 327-09-57

E-mail: bolan@endo.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Profilaktyka i leczenie grypy

## Prophylaxis and treatment of influenza

LIDIA B. BRYDAK<sup>1, 2, A-F</sup>

<sup>1</sup> Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. Lidia B. Brydak

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Wardyn

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Mimo że grypa dziesiątkowała i dziesiątkuje populację ludzką, powodując nie tylko zachorowania rocznie do około 20% populacji, powikłania, zgony do 1 mln, ale również wywołuje wymierne skutki ekonomiczne w zależności od sezonu epidemicznego, i tak np. według danych z USA sięgające od 76 mld do 167 mld dolarów, to niechętnie korzysta się nie tylko z profilaktyki przeciwko grypie, lecz także z możliwości leczenia. W związku z prawdopodobieństwem przyjscia pandemii grypy powinno się zwiększyć wyszczepialność populacji. W Polsce zużycie szczepionki przeciwko grypie jest na bardzo niskim poziomie, a w sezonie 2007/2008 osiągnęło wartość jeszcze niższą, tj. 5,6%, w porównaniu z kilkoma poprzednimi sezonami.

**Słowa kluczowe:** grypa, szczepionki, leki antygrypowe, powikłania pogrypowe.

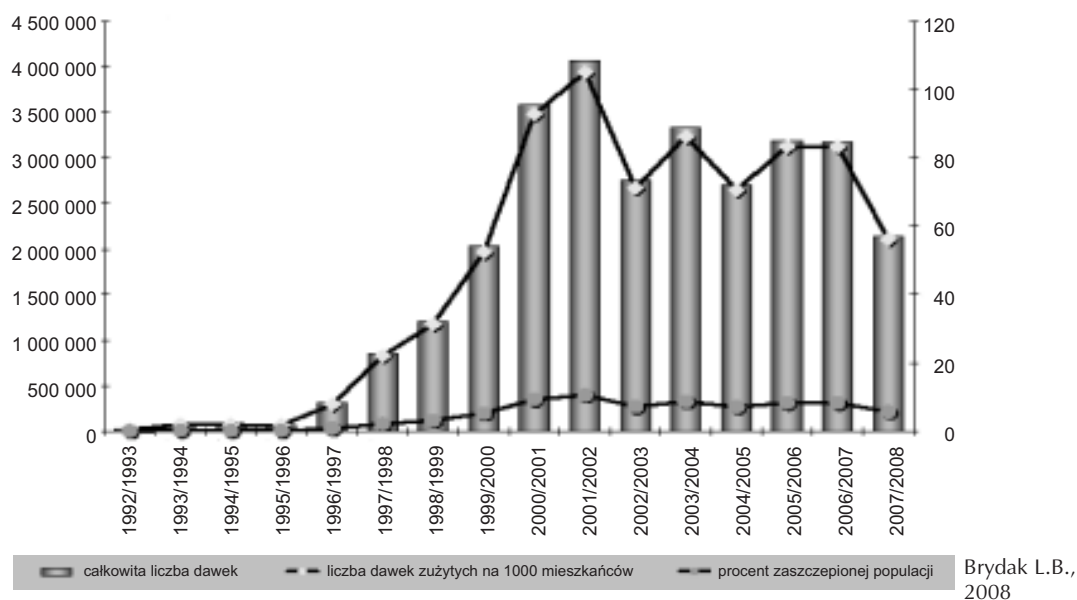
**Summary** Influenza decimated and still decimates human population causing illnesses up to 20% of the total population every year, complications and deaths up to 1 million of people as well as economic losses which in the USA range from 76 billion to 167 billion of dollars, depending on the epidemic season. Despite the above facts, one reluctantly uses prophylaxis against influenza and specific treatment of influenza illness. Taking into consideration the probability of the outbreak of the next influenza pandemic influenza vaccination rates should be increased. In Poland, the percentage of persons who vaccinate against influenza is very low, and in the epidemic season 2007/2008 this rate was even lower and amounted to 5.6% when compared with the last few epidemic seasons.

**Key words:** influenza, vaccines, anti-influenza drugs, post-influenza complications.

Grypa dziesiątkowała populację ludzką już od zarania dziejów [1, 2]. Epidemie grypy rejestrowane są co sezon epidemiczny z różnym nasileniem, a dane, jakie posiadamy, zależą jedynie od systemu zgłaszania, który w wielu krajach powinien ulec znacznej poprawie [3–6]. Czy możemy eradykować grypę? Nie, grypa jest zoonozą, występuje nie tylko w populacji ludzkiej, ale również w świecie zwierzęcym, dlatego też jest tak zmienna [2, 7]. Możemy natomiast walczyć z grypą – ale tego nie czynimy. WHO oraz 15 Międzynarodowych Towarzystw Naukowych apeluje o zwiększenie wskaźnika wyszczepialności populacji świata przeciwko grypie sezonowej [2, 8]. Należy podkreślić, że grypa, czy prawdopodobieństwo przyjscia pandemii grypy, to nie jest problem medialny [5, 6, 8–10]. Obecnie pojawienie się *ptasiej grypy* zostało zarejestrowane w 15 krajach

w świecie. Zmarło z powodu powikłań ponad 60% ludzi zakażonych wirusem *ptasiej grypy*, w tym również i na kontynencie europejskim straty ekonomiczne z powodu zakażeń wśród drobiu i ptactwa dzikiego sięgają miliardów euro [6–9]. Grypa nie respektuje granic państwowych, nie potrzebuje ani paszportu, ani wiz, ani opłaty za transport. Co w tej sytuacji można zrobić, jak zabezpieczyć populację? Otóż przede wszystkim należy wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie stwarza grypa sezonowa [2, 5, 6, 11].

WHO apelowało i nadal apeluje o wzrost szczepień przeciwko grypie w świecie. W wielu krajach pozostaje to bez echa. WHO zalecało, aby do 2006 r. zaszczepić przeciwko grypie przynajmniej 50% populacji ludzi starszych, a do 2010 r. przynajmniej 75%. W Polsce natomiast w sezonie 2006/2007 zostało zaszczepionych je-



Brydak L.B., 2008

Rycina 1. Zużycie szczepionki przeciwko grypie w Polsce w sezonach epidemicznych 1992/93–2007/08 (wg [2])

dynie 13,44% ludzi w podeszłym wieku. Natomiast w sezonie 2007/2008 zużycie szczepionki przeciwko grypie w całej populacji kraju spadło z 8,3 do 5,6%, co przedstawiono na rycinie 1.

Istnieje wiele przyczyn słabego rozpowszechniania szczepień przeciwko grypie (tab. 1).

Korzyści ze szczepień są jednoznaczne, nie tylko w aspekcie zabezpieczenia przed powikłaniami, zgonem czy w aspekcie ekonomicznym (tab. 2). Jak wykazały bowiem najnowsze badania przeprowadzone przez Gioia C. i wsp., sezonowe szczepienie przeciwko grypie jest zdolne podwyższyć odporność przez przeciwciała neutralizujące przeciwko *ptasiej grypie* A/H5N1/ u dużej liczby badanych [2, 12]. Szczepienie przeciwko sezonowej grypie może zwiększyć krzyżową reakcję odporności przeciwko niespokrewnionemu szczepowi odpowiedzialnemu za

śmiertelne infekcje u ludzi, tj. *ptasi* szczep wirusa grypy A/Hongkong/156/97.

Można to wyjaśnić, sięgając do hipotezy, że starsi ludzie, chociaż nie byli uprzednio wystawieni na działanie A/H5N1/, mogli uzyskać odporność przez uprzednie zakażenia „przypominające”, wywołane przez krążące szczepy wirusa grypy [4, 11]. Taka sytuacja nastąpiła podczas najtragiczniejszej pandemii grypy *hiszpanki* w latach 1918–1919, kiedy to największą liczbę zgonów zarejestrowano w grupie ludzi młodych [4].

Istnieje wiele działań, w wyniku których możemy zwiększyć odsetek osób szczepionych przeciwko grypie w każdym sezonie epidemicznym, co przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Korzyści zdrowotne i ekonomiczne sezonowych szczepień przeciwko grypie (wg [2])

**Przez zmniejszenie:**

- transmisji zakażenia w populacji ludzi
- częstości hospitalizacji i zgonów, zwłaszcza osób z grup wysokiego ryzyka
- częstości występowania związanych z grypą chorób układu oddechowego
- częstości występowania powikłań pogrypowych
- częstości występowania zaostrzeń chorób już istniejących
- liczby porad lekarskich osób z wszystkich grup wiekowych
- częstości występowania zapalenia ucha środkowego u dzieci
- absencji chorobowych u dorosłych
- absencji chorobowych u dorosłych w wyniku opieki nad chorym dzieckiem
- wykorzystywanie zasobów ochrony zdrowia, w tym zużycie np. antybiotyków itp.

Brydak LB, 2007

Tabela 1. Przyczyny słabego rozpowszechnienia szczepień przeciwko grypie (wg [1, 2])

- Niedostateczna wiedza o powikłaniach pogrypowych, kosztach powikłań nie tylko w indywidualnych przypadkach, lecz także w skali całego kraju
- Lęk przed niepożądanymi objawami ubocznymi szczepień
- Oczekiwanie, że szczepienie powinno zabezpieczyć przed wszystkimi infekcjami górnych dróg oddechowych, podczas gdy samych wirusów dróg oddechowych jest ponad 200 typów
- Niedostateczna wiedza o rodzajach szczepionek przeciwko grypie
- Konieczność szczepienia co sezon epidemiczny
- Brak refundacji za szczepionkę (dotyczy jedynie niezamożnej części społeczeństwa)

Brydak LB, 1998

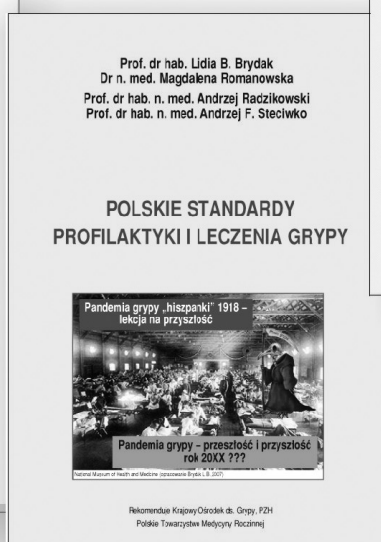
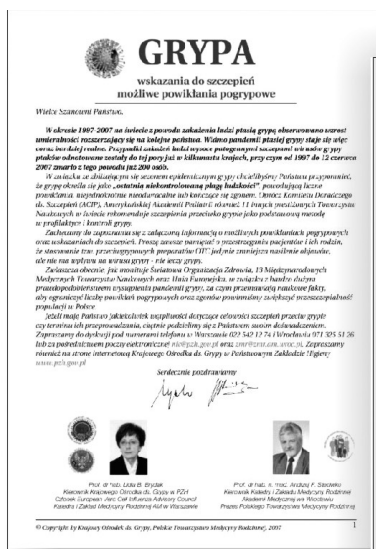
Tabela 3. Działania mogące zwiększyć odsetek zaszczepionych osób przeciwko grypie sezonowej (wg [2])

- Większa akceptacja tej formy profilaktyki przez lekarzy
- Wprowadzenie Narodowego Programu Profilaktyki Grypy
- Stosowne zapisy w warunkach polis ubezpieczeń zdrowotnych
- Edukowanie społeczeństwa na temat nowych danych dotyczących efektywności szczepień, kosztów bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciwko grypie
- Wprowadzenie refundacji kosztów szczepienia przeciwko grypie dla niektórych grup podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych
- Oferowanie pacjentom szczepienia przeciwko grypie przez cały sezon epidemiczny, zgodnie z rekomendacją ACIP z 2000–2008 r.
- Zwiększenie liczby szczepionek podawanych przez świadczeniodawców ochrony zdrowia, a także inne podmioty
- Podawanie szczepionki pacjentom hospitalizowanym podczas rutynowych wizyt u lekarza
- Szczepienie w: zakładach pracy, przedszkolach, szkołach, wyższych uczelniach, centrach handlowych, aptekach itp.
- Zwiększenie odsetka zaszczepionych osób przebywających w zakładach opieki stacjonarnej, np. domach spokojnej starości i innych placówkach przewlekłej opieki medycznej oraz personelu tych zakładów
- Szczepienie pracowników ochrony zdrowia i innych osób pozostających w kontakcie z osobami obciążonymi zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu grypy, co pozwala uniknąć dodatkowych wizyt u lekarza
- Zaproszenia pisemne lub telefoniczne wysyłane przez przychodnie lekarskie o konieczności szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza osób z grupy podwyższonego ryzyka
- Prowadzenie szczepień w innych miejscach przed sezonem zachorowań na grypę
- Opracowanie planów poprawy dostępności i infrastruktury pozwalających na zaszczepienie większej liczby osób niż w poprzednim sezonie epidemicznym – **Biuro Polityki Zdrowotnej/16 Prezydentów Miast**

Brydak LB, 2007

Niezależnie od przedstawionych działań, jakie mogą być podjęte przez odpowiednie instytucje, od wielu lat Krajowy Ośrodek ds. Grypy włącza się bardzo aktywnie w działalność na rzecz zdrowia publicznego, wydając materiały edukacyjne w postaci [2, 13] *Listu do Lekarzy* (pierwsze

wydanie w 2003 r.), broszury informacyjnej dla lekarzy oraz ulotki informacyjnej dla związanych i nie związanych z medycyną ludzi [14–16]. Czerstonowocowe opracowanie w postaci *Listu do Lekarzy* zawiera przypomnienie o konieczności zastosowania profilaktyki przeciwko grypie przez



Brydak LB, 2007

Rycina 2. Materiały edukacyjne – od lewej *List do Lekarzy*, broszura dla lekarzy, ulotka informacyjna dla pacjentów (wg [2])

szczepienia, omawia najczęstsze powikłania pogrypowe, aktualne zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień oraz możliwości badań diagnostycznych w kierunku 7 wirusów oddechowych, ze szczególnym uwzględnieniem grypy. Na rycinie 1 przedstawiono od lewej – pierwszą stronę *Listu do Lekarzy*, w środku – broszurę dla lekarzy *Polskie Standardy Profilaktyki i Leczenia Grypy*, z prawej strony – pierwszą stronę ostatniego wydania ulotki informacyjnej dla pacjentów na temat grypy [17–19]. Są to wydania z 2007 r.

*List do Lekarzy* autorstwa Prof. dr hab. Lidii B. Brydak i Prezesa Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, kierownika Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu – Prof. dr hab. Andrzeja F. Steciwki jest wydawany już od kilku lat. Najnowsze wydanie będzie dostępne w wrześniowym numerze *Terapii* w 2008 r. [20]. Niezależnie od *Listu do Lekarzy*, Krajowy Ośrodek ds. Grypy w latach 2004–2007 przygotował 23-stronicową broszurę zawierającą podstawowe

informacje niezbędne nie tylko dla lekarzy rodzinnych, ale również dla lekarzy innych specjalności pt. „Grypa ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości” autorstwa: Prof. dr hab. Lidii B. Brydak i mgr Magdaleny Machały, a obecnie dr Magdalena Romanowskiej [15, 16, 18]. W sezonie 2007/2008 przedstawicielki Krajowego Ośrodka ds. Grypy – Prof. dr hab. Lidia B. Brydak i dr Magdalena Romanowska zaprosiły do współpracy Prezesa Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, kierownika Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu – Prof. dr hab. Andrzeja F. Steciwko oraz lekarza rodzinnego – Prof. dr hab. Andrzeja Radzikowskiego, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii dla woj. mazowieckiego, kierownika Kliniki Gastroenterologii i Żywienia Dzieci AM w Warszawie [19]. Przygotowano *Polskie Standardy Profilaktyki i Leczenia Grypy*. Broszura dla świata medycznego w postaci *Polskich Standardów Profilaktyki i Leczenia Grypy* stanowi 27-stronicowe opraco-

**Tabela 4. Badania przeprowadzone w Krajowym Ośrodku ds. Grypy przy współpracy z klinicystami, dotyczące odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciwko grypie (wg [1, 2])**

Dzieci
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dzieci w wieku 6–35 m.ż., 3–8 lat, 9–12 lat, 13–20 lat</li> <li>– Dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (OBL), szczepione w różnym okresie od zakończenia leczenia</li> <li>– Dzieci z hemofilią ciężką i lekką</li> <li>– Dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną</li> <li>– Dzieci z kłębkowym zapaleniem nerek</li> <li>– Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek poddane ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, hemodializie oraz z przewlekłą niewydolnością nerek szczepione jednorazowo i dwukrotnie</li> <li>– Dzieci zakażone HIV</li> <li>– Dzieci po splenektomii szczepione w grupach wieku 0–5 lat, 6–10 lat, 11–15 lat, ≥ 16 r.ż. (<b>rozprawa doktorska</b>)</li> <li>– Dzieci z niedokrwistością aplastyczną</li> <li>– Dzieci z astmą</li> <li>– Dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit</li> </ul>
Dorośli
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dorośli w wieku 21–30 lat, 31–40 lat, 41–50 lat, 51–64 lat, &gt; 64 lat (<b>rozprawa doktorska</b>)</li> <li>– Skoszarowani studenci Wojskowej Akademii Medycznej</li> <li>– Pacjenci przewlekle chorzy</li> <li>– Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną</li> <li>– Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek</li> <li>– Pacjenci po allogenicznym transplatacji nerek</li> <li>– Pacjenci zakażeni HIV z różnymi poziomami CD4, z objawami AIDS i bez objawów</li> <li>– Pacjenci z nowotworem piersi</li> <li>– Pacjenci z nowotworem tarczycy</li> <li>– Pacjenci z astmą (<b>część rozprawy doktorskiej</b>)</li> <li>– Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (<b>część rozprawy doktorskiej</b>)</li> <li>– Pacjenci z grupy młodych i seniorów (<b>rozprawa doktorska</b>)</li> <li>– Dorośli zdrowi, służby państwowe</li> <li>– Pacjenci z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi</li> <li>– Pacjenci z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi (<b>rozprawa doktorska</b>)</li> <li>– Pacjenci z toczeniem (<b>rozprawa doktorska</b>)</li> <li>– Pacjenci z pierwotnymi układowymi zapaleniami naczyń: ziarniniakowatością Wegenera (<b>część pracy habilitacyjnej</b>)</li> </ul>

Brydak LB, 2007

wanie uaktualnione i rozszerzone, w którym zawarto podstawowe informacje niezbędne w praktyce lekarza każdej specjalności. Omawiane wydania w 2008 r. zostały uaktualnione.

Materiały te były drukowane w każdym sezonie epidemicznym, rozdawane na kongresach, zjazdach oraz rozsyłane do lekarzy różnych specjalności. Drukowanie tych materiałów było możliwe dzięki zaangażowaniu ludzi dobrej woli w walce z tym groźnym patogenem.

Inną z form działalności na rzecz zdrowia publicznego były badania przeprowadzone w Krajowym Ośrodku ds. Grypy przy współpracy z klinicystami w grupach podwyższonego ryzyka, gdzie oceniano odpowiedź humoralną na szczepienia przeciwko grypie [2]. Autorka chciałaby tymi wynikami przekonać Czytelników niniejszego artykułu do zwiększenia szczepień przeciwko grypie, jednocześnie przytaczając wypowiedź C.T. Scotta, który w 1926 r. powiedział: „*Komentarze są dowolne, fakty są święte*”.

Autorka chciałaby dodać, że prace te zostały uznane przez zachodnie autorytety medyczne, gdyż opublikowano je w czasopismach będących na liście Filadelfijskiego Instytutu Informacji Naukowej, mających *impact factor*.

W tabeli 4 przedstawiono listę badań przeprowadzonych w Krajowym Ośrodku ds. Grypy przy

współpracy z klinicystami w grupach podwyższonego ryzyka, gdzie oceniano odpowiedź humoralną na szczepienie przeciwko grypie [1, 2].

Jednym z celów tego rodzaju badań jest przeniesienie środowiska medycznego o zasadności szczepień przeciw grypie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka oraz wprowadzenie dodatkowych rekomendacji w Polsce, zwłaszcza dla tych grup. Wyniki tych badań zaowocowały pięcioma rozprawami doktorskimi i częścią w rozprawie habilitacyjnej.

Mimo że wiele państw ma opracowane plany na wypadek wystąpienia pandemii grypy, to zdaniem nie tylko Prof. R. Webstera, jesteśmy całkowicie nieprzygotowani do pandemii, z którą to wypowiedzią należy się całkowicie zgodzić [8]. Na świecie, jak dotąd, nie zgromadzono wystarczającej liczby leków antygrypowych, a to co jest wystarczy na jeden dzień [8, 10]. Szczególnie musimy być przygotowani do wyprodukowania wystarczających ilości szczepionek i posiadania leków antygrypowych [21]. Należy również zadbać o zmagazynowanie wystarczającej ilości antybiotyków przeciw wtórnym zakażeniom. Kraje bogate, jak i agendy międzynarodowe, powinny sobie zdawać sprawę, że także w ich interesie leży wzmocnienie międzynarodowego nadzoru nad grypą w aspekcie przygotowań do pandemii grypy [6, 8, 10, 21].

## Piśmiennictwo

1. Brydak LB. *Grypa i jej profilaktyka*. Wyd. 2. Poznań: TerMedia; 2004:1–272.
2. Brydak LB. *Grypa. Pandemia grypy – mity czy realne zagrożenie*. Wyd. 3. 2008 (w druku).
3. World Health Organization. *Terms of Reference for National Influenza Centres*. Dostępny na URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/TORNICs.pdf>.
4. World Health Organization. *The role of National Influenza Centre (NICs) during Interpandemic, Pandemic Alert and Pandemic Periods*. Interim document, May 2007: 1–13.
5. World Health Organization, Dept. of Communicable Disease Surveillance and Response. *WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics*. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5, Global Influenza Programme, WHO, Geneva, Switzerland, 2005.
6. WHO strona internetowa.
7. Webster RG. *Origin of epidemic and pandemic influenza viruses*. 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, 13–16 September, 1997, USA.
8. Webster RG. *H5N1 influenza continuing evolution and spread*. Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008: Integration from knowledge to Control, 23–25 January 2008, 11–12, Bangkok, Thailand.
9. Fedson Vaccine Study Group (MIVSG). *The second European Influenza Conference in Malta*. 2005. Biuletyn ESWI.
10. Fedson DS. *Confronting the next pandemic with generic agents: can it be done?* Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008: Integration from knowledge to Control, 23–25 January 2008, 62–63, Bangkok, Thailand.
11. Peiris M, Gyan Y. *Why surveillance of animal influenza viruses?* Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008: Integration from knowledge to Control, 23–25 January 2008, 22–23, Bangkok, Thailand.
12. Gioia C, Castilletti C, Tempestilli M. *Cross-subtype immunity against avian influenza in persons recently vaccinated for influenza*. *Emerging Infectious Dis* 2008; 14 1: 121–228.
13. Brydak LB. *List do Lekarzy*. *Przew Lek* 2003; 7/8: 4–6.
14. Brydak LB. *Grypa – problem zdrowia publicznego*. *Prakt Lek Zesz spec* 2007: 461–272.
15. Brydak LB, Machała M. *Grypa nie kontrolowana plaga*. Wyd. 1. Warszawa: Warsaw Voice SA; 2005:1–8.
16. Brydak LB, Machała M. *Zaszczep się przeciwko grypie aby uniknąć tragedii, jaka spotkała naszych dziadków*. Wyd. 1. Warszawa: Warsaw Voice SA; 2005: 1–20.
17. Brydak LB, Romanowska M. *Grypa ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości*. Wyd. 3. Warszawa: Warsaw Voice SA; 2007: 1–16.

18. Brydak LB, Romanowska M. *Grypa ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości*. Wyd. 4. Warszawa: Warsaw Voice SA; 2008 – w druku.
19. Brydak LB, Romanowska M, Radzikowski A, Steciwko AF. *Polskie standardy profilaktyki i leczenia grypy*. Wyd. 3. Warszawa: Warsaw Voice SA; 2007: 1–20.
20. Brydak LB, Steciwko AF. List do Lekarzy. *Terapia* 2008 (w druku).
21. WHO scientific consultation. Options for the use of human H5N1 influenza vaccines and WHO H5N1 vaccine stockpile, Geneva 1–3 October 2007.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Lidia B. Brydak

Krajowy Ośrodek ds. Grypy

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny

ul. Chocimska 24

00-791 Warszawa

Tel.: (022) 542-12-74

E-mail: nic@pzh.gov.pl, lbrydak @pzh.gov.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Astma 2008 w świetle raportu GINA

## Asthma 2008 according to GINA guidelines

RYSZARDA CHAZAN<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii  
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
 Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
 E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Astma jest chorobą heterogenną, która powstaje w wyniku odpowiedzi immunologicznej na podstawowe antygeny. Przewlekły proces zapalny jest odpowiedzialny za powstanie przebudowy, która charakteryzuje się zwiększeniem masy komórek mięśniowych, przerostem komórek kubkowych i włóknieniem podnabłonkowym. Wystąpienie objawów astmy mogą indukować alergen, wysiłek, hiperwentylacja, inhalacje roztworów izotonicznych, zażywanie aspiryny innych substancji biologicznie czynnych oraz infekcje wirusowe, wszystkie mogą stymulować produkcję pozapalnych cytokin. Opracowane wytyczne w 2007 r. są uaktualnieniem wytycznych publikowanych w latach 1991, 1997 i 2002, który wprowadza nowe strategie monitorowania objawów astmy.

**Słowa kluczowe:** astma, fenotyp, polimorfizm.

**Summary** Asthma is a heterogeneous disease, the pathology which is a result of improper immune responses to usual antigens. The chronic inflammatory response is the underlying cause of airway remodeling characterized by increased smooth muscle mass, goblet cell hyperplasia and sub epithelial fibrosis. It is known that asthma is provoked by allergens, exercise, hyperventilation and inhalation of non-isotonic aerosols, aspirin, many other substances and respiratory viruses. All of them stimulate the production of pro-inflammatory cytokines. The revised guidelines 2007 which update the complete asthma guidelines published in 1991, 1997 and 2002 introduced novel strategies to monitor asthma symptoms.

**Key words:** asthma, phenotype, polymorphism.

Definicja astmy zaproponowana w dokumencie GINA 2007 r. (Global Initiative for Astma) [1] podkreśla złożoność patogenezy, która determinuje obraz kliniczny choroby. Jak wynika z licznych obserwacji, obraz kliniczny astmy jest bardzo różnorodny i często osobniczo zmienny. Wiemy jednak, że pod pozornie tym samym obrazem klinicznym kryją się różne czynniki sprawcze i odmienna patogeneza.

W każdym przypadku występowanie astmy wiąże się nierozłącznie z toczącym się w drogach oddechowych procesem zapalnym, nadreaktywnością mięśni gładkich oskrzeli i ich obturacją.

Z tych też względów, pomimo upływu lat, nie udało się precyzyjnie określić definicji astmy, która ma stale charakter opisowy. Z jednej strony uwzględnia proces zapalny i udział w nim wielu komórek układu immunologicznego, a z drugiej – zmiany czynnościowe dróg oddechowych, które są w różnym stopniu z sobą powiązane.

Poznanie ludzkiego genomu pomogło wprawdzie w ustaleniu lokalizacji kilku genów odpo-

wiedzialnych za wzrost ryzyka zachorowania na astmę, jednak ostatnio podkreśla się bardzo znaczny udział czynników środowiskowych w rozwoju choroby, również astmy u dzieci [2].

Należy podkreślić, że wiele dzieci, u których rozwija się astma, nie ma rodzinnego wywiadu chorób alergicznych, a również rodzice chorzy na astmę mają zdrowe dzieci.

Fenotyp w biologii to zespół wszystkich dostrzegalnych cech organizmu, który jest wynikiem współdziałania czynników dziedzicznych oraz środowiskowych.

Uwzględniając zatem różnorodność czynników środowiskowych oraz różne predyspozycje genetyczne, można mówić o różnych fenotypach astmy [3]. Obecnie przyjęty podział astmy na postać atopową i nieatopową najlepiej odzwierciedla te różnice.

Astma atopowa to postać choroby związana z występowaniem atopii, czyli dziedzicznie uwarunkowanej predyspozycji do produkcji przeciwciał w klasie IgE i choć czynniki sprawcze są róż-

ne, jest to zawsze astma alergiczna. Alergeny, choć mogą być różne, łączą się z przeciwciałami o wysokim powinowactwie (FcRII) na powierzchni komórek tucznych w obecności immunoglobuliny E (IgE) i inicjują degranulację komórek i uwolnienie mediatorów reakcji alergicznej.

Bardziej różnorodną fenotypowo jest astma nieatopowa. Może to być astma wywołana wysiłkiem (EIA – *exercise-induced asthma*), nietolerancją NLPZ (AIA – *aspirin-induced asthma*) czy czynnikami infekcyjnymi (AI infective asthma). W astmie nieatopowej, w wyniku dużej ekspozycji na alergen, może również dochodzić do wytworzenia przeciwciał, czyli typowej reakcji alergicznej, tak się dzieje w przypadku alergenów zawodowych, leków czy środków kontrastowych.

Oczywiście podział na astmę atopową, tzw. IgE-zależną, i nieatopową, IgE-niezależną, z założenia jest sztuczny. Występowanie zjawiska atopii, czyli dziedzicznej predyspozycji do zwiększonej produkcji przeciwciał klasy IgE pod wpływem kontaktu z alergenem, które jest cechą astmy atopowej, nie jest równoznaczne z rozpoznaniem choroby. Zjawisko atopii dotyczy około 25–30% osób, a na astmę choruje około 5–7% osób dorosłych. Jednocześnie stwierdzenie atopii wcale nie wyklucza rozpoznania astmy nieatopowej. Największe trudności zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne dotyczą astmy indukowanej przebyłym procesem zapalnym, najczęściej zakażeniem wirusowym, oraz astmy u kobiet, zwłaszcza w okresie okołomenopauzalnym.

W związku z faktem, że nawet fenotypu astmy nie udało się dokładnie określić, należy raczej mówić o zespole objawów, a nie jednej konkretnej chorobie.

Rozwój technik wizualizacyjnych morfometrycznych i immunocytochemicznych umożliwił poznanie dokładnej lokalizacji toczącego się procesu zapalnego u chorych na astmę. Nie udało się jednak określić związku przyczynowego między stopniem nasilenia procesu zapalnego w drogach oddechowych oraz stopniem klinicznej ciężkości astmy.

**Zgodnie z zaleceniem GINA (aktualizacja 2007 r.)** odchodzi się dzisiaj od podziału astmy przewlekłej na łagodną, umiarkowaną i ciężką, podziału według stopnia ciężkości choroby, i zastępuje podziałem, który uwzględnia stopień kontroli choroby. Stary podział stanowi nadal podstawę do randomizowania chorych podczas prowadzenia badań klinicznych oraz analizy otrzymanych wyników.

Narzędzia do oceny stopnia kontroli są szeroko dostępne i sprawdzone, a zasada postępowania bardzo prosta. Na pierwszej wizycie ocenia się stopień kontroli choroby, ustala leczenie, które jest weryfikowane przy kolejnych wizytach. Przy stabilnym obrazie choroby po trzech miesią-

cach można zmniejszyć dawki stosowanych leków, natomiast przy braku kontroli leczenie powinno być zintensyfikowane.

Żeby uznać że astma jest całkowicie kontrolowana, muszą być spełnione cztery warunki: nie występują żadne objawy, badania czynnościowe układu oddechowego są prawidłowe, aktywność życiowo nie podlega żadnym ograniczeniom i nie ma skutków niepożądanych stosowanych leków.

Zasady leczenia astmy według GINA 2007 r. opierają się na pięciu stopniach leczenia.

Leczenie astmy przewlekłej zwykle rozpoczyna się od stosowania kortykosteroidów wziewnych w GKS, w średniej dawce w monoterapii lub małej dawce w GKS w połączeniu z LABA. W przypadku nieuzyskania pełnej kontroli zwiększa się dawkę, dodaje lek anty-LT, LABA lub teofilinę. Jeśli nie uzyskujemy kontroli, stosujemy GKS doustnie, a u osób z astmą IgE zależną należy też rozważyć leczenie omalizumabem (humanizowanym przeciwciałem anty-IgE).

Dzisiaj nikt już nie neguje wzajemnych interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w rozwoju astmy [4].

Jednak wzajemne ich powiązanie jest niezwykle trudne ze względu na udział wielu miejsc genowych odpowiedzialnych za rozwój astmy, a również zmieniających się czynników środowiskowych [5].

Jak się okazało, miejsca genetyczne (loci), którym przypisuje się jakikolwiek związek z fenotypem astmy, zajmują znaczną część ludzkiego genomu [6].

Jednym z najwcześniej i najlepiej poznanych miejsc genowych, powiązanych z rozwojem astmy, jest region w chromosomie piątym 5q. W nim znajdują się geny, m.in. dla interleukin: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-28, GM-CSF, CD-14, LTC-4S (syntazy leukotrienu LTC-4) oraz receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznego ( $\beta_2$ AR) oraz glukokortykosteroidowego (GKR).

Badania genetyczne pozwalają nie tylko na poznanie genu i jego lokalizacji, ale również jego właściwości biologicznych. Defekty genowe identyfikuje się na ogół przez badanie poszczególnych produktów genowych (tzn. jego naturę lub ilość) albo konsekwencje nieprawidłowego produktu genowego (fenotyp – tzn. obserwowane cechy charakterystyczne).

Do sposobów badania fenotypu należy zaliczyć: wywiad i badanie fizykalne, testy biochemiczne (aktywność enzymatyczna, ruchliwość elektroforetyczna białek), wykrywanie antygenów, badania cytogenetyczne oraz analizę molekularną (polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych – RLFP, PCR, mikromacierze DNA i oligonukleotydowe).

Astma jest chorobą fenotypowo niejednorodną, co w znacznym stopniu utrudnia prawdopo-



dobieństwo znalezienia genów wpływających na rozwój choroby.

**Zgodnie z ostatnimi rekomendacjami zawartymi w dokumencie GINA 2007 r.** zaleca się poszukiwanie markerów genetycznych dla atopii, nadreaktywności oskrzeli, równowagi komórek Th<sub>2</sub>/Th1 oraz mediatorów zapalenia alergicznego.

W ciągu ostatnich lat opisano wiele polimorfizmów genowych, tzn. istnienia dwóch lub więcej alleli danego genu, które mogą kodować różne odmiany tej samej cechy.

Blisko 400 genom przypisuje się związek z rozwojem astmy [7]. Większość dotychczas opisanych polimorfizmów dotyczy pojedynczego nukleotydu (SNP – *single nucleotide polymorphism*). Polimorfizm pojedynczego nukleotydu może być wynikiem inercji (wstawienia pojedynczego nukleotydu), delecji (braku pojedynczego nukleotydu) oraz substytucji (zastąpienia jednego nukleotydu innym nukleotydem).

Opisano związek między występowaniem polimorfizmu jednej z kluczowych pozapalnych cytokin IL-4 a stężeniem IgE i występowaniem nadreaktywności i gorszych wskaźników badań czynnościowych układu oddechowego u chorych na astmę. Nie udowodniono jednak powiązania polimorfizmu IL-4 z występowaniem astmy.

Wykazano, że razem z występowaniem nadreaktywności dziedziczny się skłonność do produkcji zwiększonej liczby IgE, a geny odpowiedzialne za nadreaktywność, które znajdują się na chromosomie 5q, są blisko miejsc odpowiedzialnych za regulację wytwarzania IgE.

Jednak nadreaktywność oskrzeli występuje we wszystkich postaciach astmy, również w tzw. nieatopowej czy niealergicznej. Występuje u osób, u których testy skórne są ujemne, a poziom IgE prawidłowy.

Wiadomo, że również zakażenie wirusowe może u chorych na astmę nasilać reaktywność mięśni gładkich oskrzeli. Zakażenie wirusowe może spowodować pojawienie się nadreaktywności również u osób bez przewlekłej patologii płucnej. Fakt ten został zauważony po raz pierwszy przez Empey, a w 1976 r. potwierdzono wieloma badaniami [8].

Częste infekcje układu oddechowego przebyte w dzieciństwie zalicza się od dawna do istotnych czynników ryzyka wystąpienia astmy. Szczególnie dużo uwagi poświęcono wirusowi RS, który wywołuje zapalenia oskrzelików u małych dzieci. W znaczącej liczbie przypadków przebyte w dzieciństwie zapalenia oskrzelików o tej etiologii wiąże się z wystąpieniem nadreaktywności oskrzeli (nawet po kilku latach od zachorowania) oraz indukowaniem wystąpienia atopii. Wirus RS i wirus paragrypy mają zdolność pobudzania produkcji swoistych przeciwciał w klasie IgE. Znamienne częściej u tych osób, niż w grupie kon-

trolnej, występuje astma w późniejszym okresie życia. Zauważono, że infekcja wirusowa u dzieci obciążonych genetycznie (alergia atopowa u obojga rodziców) może torować drogę dla rozwoju choroby alergicznej. W ciągu ostatnich lat odkryto, że glikoproteina G na kapsydzie wirusa RS stymuluje odpowiedź immunologiczną z przewagą komórek Th<sub>2</sub>, komórek odpowiedzialnych za zapalenie alergiczne u chorych na astmę atopową. Patomechanizm wystąpienia nadreaktywności w wyniku zakażenia wirusowego jest złożony. Wirusy zwiększają reaktywność mięśni gładkich oskrzeli w wyniku zniszczenia nabłonka oddechowego, uwalniania cytokin i mediatorów zapalnych oraz indukcji zapalenia neurogenego i uwalniania neuropeptydów [9].

Wielu badaczy wskazuje na podobieństwo reakcji zapalnej IgE-zależnej powstającej w wyniku prowokacji alergenowej i tej indukowanej przez wirusy oddechowe [10].

Wirusy indukują odpowiedź komórkową i humoralną, przeważa jednak odpowiedź komórkowa.

Bardziej udokumentowany jest związek polimorfizmu genów kodujących receptor dla IL-4 (IL-4R). Wykazano, że kilkanaście polimorfizmów receptora IL-4 może mieć znaczenie w rozwoju astmy i atopii. Jeden z wariantów polimorfizmu receptora IL-4 wiąże się z pobudzeniem aktywności czynnika transkrypcyjnego STAT6 (Signal Transducers and Activators of Transcription), białka, które bierze udział w przekazywaniu informacji do jądra komórkowego i aktywacji transkrypcji genów [11].

Duże znaczenie dla rozwoju astmy ma z pewnością polimorfizm genu interleukiny 13.

Ekspresja IL-13 koreluje ze wskaźnikami czynności płuc. IL-13 razem z łańcuchem IL-4R $\alpha$  aktywuje STAT6, nasila syntezę IgE, a polimorfizm genów kodujących IL-13 i IL-4R zwiększa kilkakrotnie ryzyko wystąpienia astmy w porównaniu z osobami bez polimorfizmów [12].

Miejsce genowe na chromosomie jedenastym (11q), gdzie znajduje się gen łańcucha  $\beta$  receptora Fc $\epsilon$  RI, receptora o wysokim powinowactwie dla IgE, również wpływa na fenotyp astmy. Jego polimorfizmy wiążą się z rozwojem atopii oraz nadreaktywnością oskrzeli niezależnie od atopii. Nie do końca został jednak potwierdzony związek polimorfizmu z rozwojem astmy, sugeruje się natomiast jego udział w powstawaniu astmy aspirynowej [13].

Na chromosomie 11 zlokalizowany jest również gen z rodziny T-bet. Wykazano, że czynnik transkrypcyjny T-bet, który jest produktem tego genu, kontroluje subpopulację komórek Th po okresie noworodkowym. Niedobór tego czynnika wyzwała objawy astmy. Obecność T-bet jest niezbędna dla podjęcia przez stymulowane limfocy-

ty Th produkcji IFN- $\gamma$ . Eksperymentalna ekspresja T-bet na limfocytach Th<sub>2</sub> spowodowała zaprzestanie produkcji cytokin zapalnych: IL-4 i IL-5, a komórki podejmowały produkcję IFN- $\gamma$ . Czynnikiem transkrypcyjnym T-bet może zatem zmieniać profil zróżnicowanych limfocytów z Th<sub>2</sub> na Th<sub>1</sub>.

W chromosomie dwudziestym (2p) zidentyfikowano gen ADAM 33 (A Desintegrin and Metalloprotease) również powiązany z występowaniem astmy i nadreaktywności. Gen ADAM 33 jest odpowiedzialny za kodowanie błonowej metaloproteiny enzymu, który wykazuje działanie proteolityczne i dodatkowo wpływa na uwalnianie czynników wzrostowych. Dużą ekspresję tego genu wykazują fibroblasty i komórki mięśni gładkich dróg oddechowych. Polimorfizmy ADAM 33 mogą prowadzić do zaburzenia funkcji jego produktów, mogą być odpowiedzialne za przebudowę dróg oddechowych [14].

Szeroko rozpowszechnione białka receptorów TLR (Toll-like receptor) są jednymi z kluczowych cząsteczek biorących udział w generowaniu odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na czynniki środowiskowe. Proces ten odbywa się przez aktywację komórek i stymulację produkcji przeciwciał [15].

TLR i ligandy TLR są powiązane z występowaniem i przebiegiem astmy. Podwyższony poziom liposacharydów, które są ligandami TLR<sub>4</sub>, ujemnie koreluje z występowaniem astmy. CpG oligodeoksy-nukleotydy, który jest ligandem TLR<sub>9</sub>, był stosowany z różnym skutkiem w leczeniu modelowej astmy myszy i szczurów. Naturalny ligand TLR<sub>7</sub> cząsteczka pochodzenia wirusowego, a także syntetyczne związki farmakologiczne z grupy amidazochinolonów ligandy TLR<sub>7</sub> i TLR<sub>8</sub> hamują ostrą alergiczną modelową reakcję astmatyczną u myszy. Zastosowanie syntetycznego (TLR)-<sub>7/8</sub> ligandu (S28463) hamuje napływ komórek zapalnych do BALF oraz do przestrzeni w pobliżu dróg oddechowych i przestrzeni okołonaczyniowej, zmniejsza poziom cytokin zarówno Th<sub>2</sub>, jak i Th<sub>1</sub>-zależnych. W wyniku prowokacji alergenowej obniża się produkcja IL-4, IL-5, IL-9 oraz IL-6, również produkcja IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  oraz chemokiny CXCL-1 ulega, ale tylko nieznacznie, natomiast znacznie spada produkcja IFN- $\gamma$ . Kontynuacja leczenia za pomocą ligandu TLR-<sub>7/8</sub> zapobiega rozwojowi remodelingu hiperplazji komórek kubkowych i mięśni gładkich [16].

Największe problemy z rozpoznaniem astmy dotyczą **astmy wczesnodziecięcej**. W pierwszym numerze „Allergy” z 2008 r. opublikowano dokument przeznaczony dla lekarzy pediatrów i lekarzy rodzinnych, który uwzględni historię naturalną, patofizjologię astmy dziecięcej oraz rekomendacje rozpoznawania choroby i leczenia [17].

Raport jest częścią programu PRACTALL, który stanowi owoc wspólnej pracy grupy eksper-

tów powołanych przez towarzystwa naukowe: EAACI i AAAAI w celu stworzenia jednolitych zaleceń postępowania u dzieci chorych na astmę w Europie i Ameryce.

We wczesnym okresie dziecięcym występuje nadwrażliwość na alergeny wewnętrzne, składniki kurzu, dopiero w okresie późniejszym – rozwija się nadwrażliwość na pyłki roślin i pleśnie. Często też w tym okresie występuje powysiłkowy skurcz oskrzeli (EIA).

Skuteczność tzw. leków kontrolujących przebieg choroby, zwłaszcza sterydów, leków przeciwleukotrienowych, krotonów, wskazują na znaczenie zapalenia w patogenezie EIA. Powysiłkowy skurcz oskrzeli występuje nie tylko u chorych na astmę. Stwierdza się go u chorych na inne przewlekłe choroby układu oddechowego, a także u osób zdrowych. Krótkotrwały wysiłek powoduje zwykle rozkurcz oskrzeli, jednak wysiłek przewlekły trwający powyżej 15 minut może doprowadzić do skurczu oskrzeli zwykle kilka minut po zaprzestaniu wysiłku.

Rozpoznanie astmy wczesnodziecięcej jest ciągle bardzo trudne. Jest ono najbardziej prawdopodobne wówczas, gdy objawy obturacji oskrzeli występują często lub są o bardzo ciężkim przebiegu, a jednocześnie wykluczono inne schorzenia prowadzące do obturacji oraz stwierdzono czynniki ryzyka rozwoju astmy (np. atopia). Ostatecznym kryterium rozpoznania jest jednak odpowiedź na leki przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela.

Od pewnego czasu kwestionowano wiele działań prewencyjnych, które były stosowane u dzieci w celu zapobieżenia rozwojowi astmy, zwłaszcza skuteczność eliminacji, tzw. czynników przyczyniających się do rozwoju astmy u dzieci [18].

Za zalecenia nieuzasadnione uznano m.in. diety eliminacyjne u kobiet w ciąży, diety hipoalergiczne matek karmiących czy profilaktykę farmakologiczną u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry. Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy u dzieci > 4 r.ż. jest alerggia pokarmowa, która jest najczęstszą postacią alergii we wczesnym okresie życia.

Za bardzo ważne zalecenie uznano ograniczenie ekspozycji na dym tytoniowy, zarówno w życiu płodowym, jak i po urodzeniu. Palenie podczas ciąży zwiększa czterokrotnie ryzyko chorób przebiegających ze świszczącym oddechem oraz dwukrotnie ryzyko rozwoju astmy.

Wiemy, że czynniki, które nawet w niewielkim stopniu wpływają na rozwój płuc w okresie płodowym oraz we wczesnym miesiącach życia, mogą wpływać na stan płuc w późniejszym okresie życia. Palenie papierosów przez rodziców, zwłaszcza matkę, jest związane z mniejszą pojemnością płuc u ich dzieci. Dzieci biernie palą-

ce mają też wyższy poziom IgE, większą nadreaktywność oskrzeli, większą zmienność PEF. Palenie papierosów jest uważane za niezależny czynnik ryzyka rozwoju astmy.

Osoby chore na astmę, zwłaszcza mężczyźni, osoby wysokie, palące, mają z wiekiem większy spadek wartości FEV<sub>1</sub> niż pozostałe osoby. Palenie papierosów i astma mają jednak addycyjny, ale niepotęgujący się wpływ na spadek FEV<sub>1</sub> [19]. Zwracają też uwagę, że częstsze zachorowania na astmę w pierwszej dekadzie życia dotyczą chłopców, natomiast wśród nastolatków częściej chorują dziewczęta, zwłaszcza te z nadwagą i wczesną menstruacją. W większym stopniu te różnice zaznaczają się w częstości występowania atopii. Chłopcy w wieku 13 lat częściej niż dziewczynki mają dodatnie testy skórne na wszystkie alergeny. Z nadwrażliwością na kurz domowy i alergen kota wiąże się obserwowany u chłopców częstszy wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. Nadreaktywność u dzieci nieatopowych stwierdza się tylko wówczas, gdy badania czynnościowe są nieprawidłowe, natomiast u dzieci atopowych – nadreaktywność obserwuje się również przy prawidłowych wynikach badań spirometrycznych.

Od dawna obserwowano, że niektóre kobiety chore na astmę mają zaostrzenie objawów w okresie przed- i w czasie miesiączki. Przedmiesiączkowe pogorszenie astmy obserwuje się u 30–40% kobiet. Przyczyna nie jest wyjaśniona. Proces ten określa się jako *perimenstrual asthma* (PMA). W przeprowadzonym badaniu prospektywnym dotyczącym obserwacji objawów choroby w okresie okołomiesiączkowym okazało się, że u wielu kobiet dochodzi w tym okresie do wystąpienia objawów, na których występowanie wcześniej nie zwracały uwagi [20].

Badania *in vitro* wykazują, że progesteron zwiększa produkcję IL-1 i IL-5, natomiast estradiol – zwiększa wytwarzanie IFN- $\gamma$ . Komórki zapalne mają na swojej powierzchni receptory dla estrogenów i progesteronu, nie do końca jednak wiadomo, jaka jest ich ekspresja na poszczególnych komórkach. Stwierdzono, że u kobiet chorych na astmę w górnych drogach oddechowych ekspresja receptorów dla estrogenów i progesteronu występuje tylko na powierzchni komórek tucznych. Spadek poziomu progesteronu przed miesiączką może ułatwiać degranulację komórek tucznych i uwalnianie histaminy [21].

## Piśmiennictwo

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention revised 2007 [www.gina.asthma.org](http://www.gina.asthma.org).
2. Illi S, Lau S, Niggeman B et al. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763–770.
3. Kiley J, Smith R, Noel P. Astma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 19–23.

Kontrowersyjną i wymagającą dalszych obserwacji jest teoria higieniczna rozwoju astmy. Jak wiemy, przebyte zakażenia mogą z jednej strony chronić przed rozwojem astmy przez zmianę liczby komórek Th<sub>2</sub> produkujących cytokiny prozapalne na korzyść komórek Th<sub>1</sub> produkujących INF- $\gamma$ , ograniczając w ten sposób rozwój alergicznego zapalenia. Z drugiej jednak strony zakażenia, zwłaszcza wirusowe oraz zakażenia związane z udziałem bakterii atypowych, często są czynnikiem indukującym rozwój choroby, są również przyczyną zaostrzeń w przebiegu astmy. Z ostatnich obserwacji wynika, że przed rozwojem astmy chroni też zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* [22].

W późnych latach 90. ubiegłego stulecia zaobserwowano, że z astmą związana jest otyłość [23]. W następnych latach potwierdzono, że otyłość jest czynnikiem ryzyka astmy, nie jest natomiast czynnikiem ryzyka występowania nadreaktywności [24].

Związek otyłości z astmą jest nie do końca jasny. Bierze się pod uwagę wiele mechanizmów: w tym refluks, wyższe ciśnienie wewnątrztorakalne, styl życia (dieta, brak ruchu) oraz czynniki socjoekonomiczne.

## Podsumowanie

Astma, jak się wydaje, jest bardziej zespołem chorobowym, niż chorobą, którą charakteryzują różne fenotypy.

O ujawnieniu choroby decyduje interakcja czynników genetycznych i środowiskowych. Osoby o tym samym fenotypie mogą mieć odmienną predyspozycję genetyczną.

Wiadomo, że osoby z silnymi markerami genetycznymi nie muszą zachorować na astmę, jeśli nie dojdzie u nich do ekspozycji alergicznej, a jednocześnie osoby ze słabymi markerami genetycznymi – mogą ujawnić objawy choroby przy silnej ekspozycji alergicznej.

Wyodrębnienie fenotypów pośrednich, do których zaliczono: występowanie alergii, nadreaktywności lub zapalenia, pozwala wprowadzić na znalezienie markerów genetycznych dla tak zdefiniowanych fenotypów, co jednak nie znaczy, że są one swoiste dla astmy. Polimorfizmy genów dla poszczególnych cytokin ich receptorów czynników wzrostu i innych substancji biologicznie czynnych są wspólne dla wielu różnych jednostek chorobowych.

4. Martinez FD. Gene-environment interactions in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 26–31.
5. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 274–278.
6. Heintzman A, Deichmann K. Genes for atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 387–392.
7. Countopoulos-Ioannidis DG, Kauri IN, Ioannidis JP. Genetic predisposition to asthma and atopy. *Respiration* 2007; 74: 8–12.
8. Piippo-Savolainen E, Karpilä M, Remes S. Adult asthma after non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants: Subgroup analysis of the 20 year-prospective follow-up study. *Pediatric International* 2007; 49: 190–195.
9. Gern JE, Iris R, Grindle KA et al. Relationship of upper and lower airway cytokines. In outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2226–2231.
10. Avila PC, Abishegamagen JA, Wing H et al. Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 923–932.
11. Zhang W, Zhang X, Qiu D et al. IL-4 receptor genetic polymorphisms and asthma in Asian population. *Respir Med* 2007; 101: 186–190.
12. Howard TD, Koppelman GH, Xu J et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4R $\alpha$  and IL13 in Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 230–236.
13. Kim SH, Bae JS, Holoway JW et al. A polymorphism of NMS4A2 (-109T>C) encoding the  $\beta$ -chain of the high affinity immunoglobulin E receptor Fc $\epsilon$ R1 $\beta$  is associated with susceptibility to aspirin-intolerant asthma. *Clin Exper Allergy* 2006; 36: 877–883.
14. Van Erdevegh P, Lille RD, Dupuis J et al. Association of ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418: 426–430.
15. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335–376.
16. Camateros P, Tamaoaka M, Hassan M et al. Chronic asthma induced airway remodeling is prevented by Toll-like receptor-7/8 ligand S28463. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1241–1249.
17. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a practical consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34.
18. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma ARIA update. *Allergy* 2005; 60: 112–115.
19. Jacek AJ, Palmer LJ, Kicic et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109–114.
20. Handler MH, Schuldheisz WS, Philips BA et al. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms pulmonary function and beta<sub>2</sub> receptors. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 224–234.
21. Zhao XI, Mc Ker G, Dong Z et al. Expression of estrogen and progesterone receptors by mast cells alone but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax* 2001; 56: 205–211.
22. *Helicobacter pylori* may protect children asthma. *Exper Rev Clin Immunol* 2007; 3: 845–847.
23. Shaheen SO, Sherna JA, Montgomery SM. Birth weight body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396–402.
24. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk factor for asthma and wheeze but not for airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56: 4–8.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii WUM

ul. Banacha 1a

02-977 Warszawa

Tel.: (022) 599-25-62

E-mail: rchazan@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zakażenia *Chlamydia trachomatis* w praktyce lekarza rodzinnego*Chlamydia trachomatis* infections in practice of family physicianIRENA CHOROSZY-KRÓL<sup>A, B, E, F</sup>Zakład Nauk Podstawowych Wydziału Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Irena Choroszy-Król**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** W artykule przedstawiono charakterystykę zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis*, ze szczególnym uwzględnieniem terapii zakażeń ostrych i ich powikłań w poszczególnych grupach pacjentów. Opisano także przebieg zakażeń układu moczowo-płciowego u ludzi, w tym znaczenie chlamydii w przypadkach reaktywnego zapalenia stawów, wpływie tych bakterii na niepłodność u obojga płci oraz rolę tych drobnoustrojów w schorzeniach przewlekłych u dorosłych i dzieci. Przedstawiono również schematycznie mechanizm odpowiedzialny za powstawanie poronień i porodów przedwczesnych u kobiet w ciąży. Zwrócono także uwagę na rangę tych patogenów w różnych zespołach chorobowych. Treści zawarte w niniejszej pracy mogą być pomocne w skierowaniu pacjenta przez lekarza rodzinnego na specjalistyczne badania w kierunku *C. trachomatis* i prowadzenie właściwej terapii.

**Słowa kluczowe:** *Chlamydia trachomatis*, zakażenia, leczenie.

**Summary** In the present study the characteristics of infections caused by *Chlamydia trachomatis*, with particular consideration of the treatment for acute infections and their complications in different group of patients are presented. The authors referred the course of genitourinary tract infections in humans, including: the role of *C. trachomatis* in reactive arthritis, the influence of these bacteria on the occurrence of infertility in both sexes as well as their significance in chronic infections in adults and children. The mechanism responsible for the miscarriage and a preterm delivery in pregnant women was also schematically described in the study. The exceptional status of these pathogens in pathogenesis of different diseases was also exposed. The contents of this study may be helpful for the family physicians in referring a patient to the diagnostic examinations for *Chlamydia trachomatis* and in conducting an adequate therapy.

**Key words:** *Chlamydia trachomatis*, infections, treatment.

Pierwsze dane dotyczące zakażeń chlamydiami pochodzą sprzed wielu wieków przed naszą erą (Chiny – 27 w. p.n.e., Egipt – 19 w. p.n.e., Grecja – 5 w. p.n.e., Rzym – 1 w. p.n.e.). Już w papiirusie z Ebers pojawia się pierwszy opis schorzenia oka prowadzący do bliznowatych zmian. Wówczas zostało ono określone jako „szorstkie oko” – jaglica w 60 r. n.e. przez lekarza z Sycylii – Pedoniusza Diaskarydesa. Do Europy jaglica trafiła pod koniec XVII wieku. Pierwsze wzmianki dotyczące objawów zapalnych w obrębie cewki moczowej – „wyciek z ciała” – pochodzą z Księgi Kapłańskiej Starego Testamentu [1]. Drobnoustrój *Chlamydia trachomatis* w postaci wtrętów cytoplazmatycznych wykryli uczestnicy ekspedycji naukowej Halberstradter i Prowazek w 1907 r. w wymazach ze spojówek zwierząt i ludzi chorych na jaglicę [1–3]. Początkowo chlamydie były traktowane ja-

ko pierwotniaki lub wirusy, dopiero w latach 70. ubiegłego wieku zostały zaliczone do bakterii Gram-ujemnych. Dziś wiadomo, że są to drobnoustroje systematycznie zaliczane do bakterii, posiadające jednak cechy zarówno bakterii, jak i wirusów [4–6].

Nazwa „chlamydia” pochodzi od greckiego słowa *chlamys* lub *chlamydos* – płaszcz, na podobieństwo którego wtręty cytoplazmatyczne wytwarzane przez bakterie otaczają jądro komórki gospodarza [1]. Chlamydie są dużą grupą drobnoustrojów namnażających się wyłącznie w żywych komórkach eukariotycznych. Są to bezwzględnie pasożyty wewnątrzkomórkowe, niezdolne do samodzielnej syntezy ATP (energetycznie zależne od komórki gospodarza).

Ściana komórkowa tych drobnoustrojów ma budowę podobną do bakterii Gram(-) (zawiera mniej

peptydoglikanu, który pozbawiony jest kwasu mureminowego). Chlamydie mają wspólny antygen grupowy i unikatowy, wewnątrzkomórkowy cykl rozwojowy z dwiema postaciami morfologicznymi. Poszczególne gatunki różnią się między sobą wieloma cechami fenotypowymi i chorobotwórczością [7, 8]. Dotychczas różnicowanie gatunków odbywało się na podstawie kształtu ciała elementarnego (EB), antybiotyko-wrażliwości i homologii DNA.

## Zakażenia układu moczowo-płciowego u mężczyzn

### Nierzeźączkowe zapalenie cewki moczowej (NGU)

Zakażenia *C. trachomatis* stwierdza się:

- u około 25–60% przypadków NGU u heteroseksualnych mężczyzn,
- u homoseksualistów występują one rzadziej (ok. 10%),
- u chorych z nasilonymi objawami stanowi 75% [2].

Kryterium diagnostyczne NGU:

- stwierdzenie 4–5 leukocytów wielojądrazystych w wymazach z cewki moczowej barwionych metodą Grama,
- oznaczanie liczby PMN w osadzie moczu 10–20 w polu widzenia,
- oznaczanie w moczu aktywności enzymów leukocytarnej; esterazy leukocytarnej, elastazy PMN i mieloperoksydazy [4].

Okres inkubacji NGU:

- wynosi 7–21 dni,
- obserwowana jest znaczna rozpiętość w okresie inkubacji choroby od 3 dni do 5,5 miesiąca,
- 3–7 tygodni – w znacznej grupie chorych.

Przebieg kliniczny ma charakter podostrej i skąpoobjawowy; NGU o etiologii chlamydialnej charakteryzują:

- miernie nasilone dolegliwości dysuryczne (pieczenie, świąd, ból w cewce moczowej, związane zwykle z częstym oddawaniem moczu),
- wyciek z cewki moczowej, umiarkowany, pojawiający się często z rana (tzw. objaw kropli rosy porannej) o charakterze wodnistym, śluzowym, śluzowo-ropnym, rzadko ropnym [2, 4].

### Porzeźączkowe zapalenie cewki moczowej (PGU)

- u mężczyzn z GU, średnio u 20–30% stwierdza się jednoczesne zakażenie *C. trachomatis*,
- PGU rozpoznaje się, gdy u pacjentów leczonych z powodu GU utrzymują się nadal lub pojawiają się ponownie po krótkim okresie bezobjawowym dolegliwości ze strony cewki moczowej [19, 20],
- w przypadku PGU chlamydie wykrywa się w wyższym odsetku niż w NGU (44–87%).

### Zwężenie cewki moczowej

- do zwężenia cewki moczowej dochodzi najczęściej u chorych z NGU o długim, przewlekłym i nawrotowym przebiegu (2–4%); w sytuacji niewłaściwego lub zbyt późnego włączenia leczenia,
- objawy związane ze zwężeniem cewki moczowej występują częściej u chorych z PGU niż z NGU [2, 4].

### Zapalenie najądrzy

- występuje ono u 1–3% chorych z NGU o etiologii *C. trachomatis*, najczęściej zajęciu ulega jedno najądrze chociaż zdarza się również zapalenie obustronne,
- z objawów klinicznych dominują ostry ból w okolicy najądrza, często uniemożliwiający chodzenie, ból podbrzusza, gorączka i złe samopoczucie,
- badaniem przedmiotowym stwierdza się obrzęk, tkliwość najądrza oraz ucieplenie i zaczerwienienie skóry worka mosznowego,
- chlamydie są przyczyną ponad 2/3 przypadków ostrego zapalenia najądrzy u młodych aktywnych seksualnie mężczyzn < 35. r.ż.,
- u mężczyzn starszych głównymi czynnikami etiologicznymi zapalenia są pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*,
- chlamydialne zapalenie najądrzy może prowadzić do częściowej lub całkowitej niedrożności kanalików wyprowadzających nasienie i do upośledzenia płodności [1, 4, 13].

### Zapalenie gruczołu krokowego

- u pacjentów z niebakteryjnym zapaleniem stercza, chlamydie stwierdza się w EPS od 0 do 34%, w nasieniu – do 56% przypadków,
- u chorych z chlamydialnym *prostatitis* obserwuje się obecność markerów stanu zapalnego (PMN), zwiększoną aktywność elastazy granulocytarnej, obniżenie poziomu kwasu cytrynowego, będącego wykładnikiem funkcji wydzielniczej stercza,
- objawy podmiotowe w CP są nieznaczne i wielokrotnie uchodzą uwagi chorego,
- pacjenci skarżą się na lekkie bóle w trakcie oddawania moczu,
- tępy ból w kroczu lub w okolicy tylnego odcinka cewki moczowej [20],
- bóle te promieniują w kierunku jąder lub pachwin, a także w kierunku okolicy krzyżowej,
- pacjenci skarżą się na bolesne wzwody członka lub ból pojawiający się w momencie wytrysku.

### Niepłodność

- wpływ chlamydii na upośledzenie płodności u mężczyzn nie został ostatecznie rozstrzygnięty,
- CZN może prowadzić do częściowej lub całkowitej niedrożności kanalików wyprowadzających, a następnie do zmniejszenia ilości nasienia,

- w CZN obserwuje się obniżoną liczbę i nieprawidłową budowę plemników,
- obecność zakażenia w pęcherzykach nasennych i w gruczole krokowym wywołuje zwiększoną produkcję śluzu oraz zmianę pH, a dalej osłabienie ruchu plemników [6, 12, 14].

#### Zakażenia układu moczowo-płciowego u kobiet

- zakażenie *C. trachomatis* UMP u kobiet w okresie aktywności seksualnej stwierdzane jest znacznie częściej niż innymi czynnikami STD. Ze względu na skąpo- lub bezobjawowy przebieg infekcji (40–75%), jak również brak swoistych objawów klinicznych, zakażenie często nie jest rozpoznawane,
- infekcje serotypami D-K *C. trachomatis* u kobiet zwykle dotyczy równocześnie kilku miejsc anatomicznych: szyjki macicy, cewki moczowej i odbytnicy [5, 6, 17].

Zakażenia UMP u kobiet charakteryzują się bogatą i różnorodną symptomatologią.

#### Zapalenie szyjki macicy

- najczęstsza postać zakażeń *C. trachomatis*, które ze względu na powinowactwo do nabłonka walcowatego ma charakter *endocervicitis*,
- zakażona szyjka macicy umożliwia szerzenie się zakażenia drogą wstępującą, a także może stanowić źródło zakażenia dla partnerów seksualnych oraz noworodków,
- odsetek wykrywania bakterii u kobiet z ZSM wynosi 20–40%, a w postaciach z towarzyszącą nadżerką – 50–80%,
- ZSM charakteryzuje się przekrwieniem i obrzękiem błony śluzowej tarczy szyjki oraz występowaniem śluzowo-ropnej wydzieliny,
- zmianom zapalnym u 20% kobiet towarzyszy nadżerka części pochwowej szyjki macicy, łątwo krwawiąca przy dotyku [5–7, 12],
- w chlamydialnym zapaleniu szyjki macicy w obrazie kolposkopowym stwierdza się występowanie nietypowej strefy regeneracyjnej na tarczy części pochwowej oraz ektopię brodawkową,
- w obrazie histologicznym ogniskowe nacieki limfocytarne w podścielisku nabłonka płaskiego w postaci tzw. grudek chłonnych,
- badanie cytologiczne u kobiet CZSM wykazuje cechy stanu zapalnego i zmiany patologiczne jąder komórek metaplastycznych,
- w rozmazie wydzieliny z szyjki macicy obserwuje się zwiększoną liczbę PMN > 20 w polu widzenia mikroskopu świetlnego [16, 17].

#### Zapalenie cewki moczowej – zespół cewkowy

- zakażeniu szyjki macicy może towarzyszyć infekcja cewki moczowej bądź też zakażenie dotyczy wyłącznie cewki,
- zakażenie *C. trachomatis* tylko cewki moczowej u kobiet przebiega w postaci tzw. zespołu

cewkowego, który charakteryzuje się objawami dysurycznymi, częstomoczem oraz leukocyturią i ujemnymi wynikami rutynowych badań bakteriologicznych moczu,

- badaniem przedmiotowym stwierdza się zaczerwienienie i obrzęk ujścia zewnętrznego cewki moczowej oraz obecność śluzowo-ropnej lub śluzowej wydzieliny,
- zespół cewkowy dotyczy zwykle partnerek seksualnych mężczyzn z NGU o etiologii *C. trachomatis*,
- częstość jego występowania w tej grupie kobiet ocenia się na 30% [9, 10].

#### Zapalenie pochwy

- wyjątkowo rzadko, w granicach 4% stwierdza się objawy zapalenia pochwy w przebiegu zakażenia *C. trachomatis*,
- dotyczy ono kobiet przestrojonych hormonalnie po amputacji narządu rodnego,
- oraz dziewcząt przed okresem pokwitania [2, 4].

#### Zapalenie gruczołu Bartholina

- rzadką lokalizacją zakażenia *C. trachomatis* stanowi przewód wyprowadzający gruczołu Bartholina, który w wyniku zamknięcia światła prowadzi do wytworzenia ropnia gruczołu,
- gruczoł ulega wówczas obrzękowi i powiększeniu [2, 4],
- pojawia się ból w okolicy zajętego gruczołu, nasilający się przy wykonywaniu ruchów.

#### Zapalenie tkanki okołowątrobowej (zespół Fitz-Hugh-Curtisa)

- zapalenie jajowodów o etiologii *C. trachomatis*, powikłane zapaleniem otrzewnej oraz okołowątrobowej tkanki łącznej (*perihepatitis*) stanowi triadę zespołu Fitz-Hugh-Curtisa,
- około 70% przypadków tego zespołu jest związanych etiologicznie z zakażeniem *C. trachomatis*,
- charakterystyczny dla tego zespołu jest obraz laparoskopowy, który w ostrej fazie *perihepatitis* wykazuje cechy przekrwienia powierzchni wątroby i otrzewnej oraz złogi włóknika,
- natomiast w stadium przewlekłym typowe zrosty pomiędzy przednią powierzchnią wątroby i ścianą brzucha, przypominające struny wiolinowe [2, 4].

#### Powikłaniem chlamydialnego zapalenia jajowodów u młodych seksualnie aktywnych kobiet może być również:

- zapalenie okołowystopkowe,
- zapalenie okołokątnicze,
- rozlane zapalenie otrzewnej z towarzyszącym wodobrzuszem [5, 6, 13].

#### Zapalenie gruczołów Skene'ego

- gruczoły przycewkowe (Skene'ego), podobnie jak uchyłki przycewkowe, wysłane są nabłonkiem walcowatym, co czyni je podatnymi na zakażenie chlamydiami,

- zakażenia tych gruczołów przez chlamydie należą jednak do rzadkości,
- w przypadku ich zakażenia obserwuje się w ujściu zewnętrznym gruczołów Skenego niewielką ilość śluzowo-ropnej lub ropnej wydzieliny,
- zakażeniu towarzyszy bolesność w okolicy zewnętrznego ujścia cewki moczowej oraz dysuria [2, 4].

#### **Zespół śródmiąższowego zapalenia kanalików nerkowych i jagodówki (TINU)**

- zespół TINU jest rzadkim zespołem chorobowym, opisanym w 1990 r. przez Stuppa i wsp.,
- występuje głównie u kobiet,
- w opisanym przypadku tego zespołu stwierdzono serologiczne dowody zakażenia *C. trachomatis* [2].

#### **Zakażenie kobiety ciężarnej**

- zakażenie *C. trachomatis* UMP kobiety ciężarnej może być przyczyną patologicznego przebiegu ciąży i stanowić zagrożenie dla płodu, noworodka i matki,
- z zakażeniem *C. trachomatis* kobiety ciężarnej związane są również takie powikłania, jak:
  - porody przedwczesne,
  - ciąża obumarła,
  - przedwczesne pęknięcie błon płodowych,
  - niska waga urodzeniowa noworodka,
  - zakażenie okołoporodowe noworodka [5, 6, 12, 15].

#### **Mechanizm odpowiedzialny za powstawanie poronień i porodów przedwczesnych**

- związany jest z fosfolipazą A2 i uruchamianą przez nią kaskadą kwasu arachidowego,
- lizosomy komórek błon płodowych zawierają wysokie stężenia fosfolipazy A2, która jest prekursorem syntezy prostaglandyn,
- uszkodzenie lizosomów komórek doczesnej lub owodni w wyniku zakażenia *C. trachomatis* pobudzają syntezę prostaglandyn, które z kolei wyzwalają czynność skurczową macicy, doprowadzając do poronień lub porodów przedwczesnych,
- niebezpieczeństwo dla kobiety ciężarnej zakażonej *C. trachomatis* stanowi zapalenie endometrium po porodzie lub cięciu cesarskim, które może doprowadzić do krwotoku z jamy macicy lub do posocznicy, zapalenia jajowodów i otrzewnej oraz niepłodności wtórnej [2, 4].

#### **Zakażenia u noworodków i dzieci**

- do zakażenia noworodka najczęściej dochodzi w czasie przechodzenia przez kanał rodny, chociaż opisane zostały przypadki infekcji chlamydialnych u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego,
- zapalenie spojówek – najczęstsza postać kliniczna – to wtętowe zapalenie spojówek, które stanowi 18–50% przypadków,

- objawy kliniczne występują między 5.–14. dniem po porodzie i mogą mieć różne nasilenie, od zakażenia bezobjawowego do ciężkiego ropnego zapalenia,
- choroba rozpoczyna się pojawieniem śluzowej wydzieliny, która powoli przybiera charakter ropny. Powieki ulegają obrzękowi [12].

#### **Zapalenie spojówek**

- spojówki są zaczerwienione,
- stopniowo procesem zapalnym objęta jest spojówka całej gałki ocznej,
- występuje brodawkowaty przerost, głównie w obrębie tarczki powieki górnej,
- powikłaniem jest bliznowacenie spojówek i wakuolizacja rogówki,
- niekiedy zapaleniu spojówek towarzyszy zapalenie błony śluzowej nosa lub zapalenie ucha środkowego; u dzieci starszych do zakażenia spojówek dochodzi prawdopodobnie przez przeniesienie bakterii za pośrednictwem brudnych rąk czy używanych wspólnie z rodzicami ręczników [2, 4].

#### **Zapalenie płuc**

- zakażenie chlamydialne u noworodków w 3–20% przypadków może przebiegać w postaci śródmiąższowego zapalenia płuc,
- rozwija się ono między 2.–16. tygodniem życia dziecka,
- ponad 95% przypadków ma przebieg bezgorączkowy,
- z objawów klinicznych dominuje: tachykardia, przyśpieszony oddech oraz krztuścopodobny napadowy kaszel z niewielką ilością wydzieliny,
- zmniejszony apetyt i utrata masy ciała,
- przebieg zwykle jest łagodny z tendencją do przewlekania się,
- choć opisywane są też ciężkie postaci, w obrazie radiologicznym płuc często stwierdza się rozedmę i śródmiąższowe nacieki zapalne,
- we krwi obwodowej – eozynofilię i hiperimmunoglobulinemię,
- w około 50% przypadków CZP towarzyszy lub poprzedza go wtętowe zapalenie spojówek.
- niezdiagnozowane oraz nieleczone lub nieprawidłowo leczone CZP u noworodków może doprowadzić do trwałej destrukcji układu oddechowego,
- obserwowano też przewlekłą niewydolność oddechową u noworodków, niemowląt i starszych dzieci związaną z zakażeniem *C. trachomatis*,
- przyczyną tych patologicznych zmian było wewnątrzmaciczne zakażenie chlamydialne i zapalenie błon płodowych [2, 4, 12].



**Inne zakażenia u dzieci**

Zakażenia *C. trachomatis* noworodków i starszych dzieci mogą dotyczyć również:

- pochwy,
- odbytnicy,
- ucha środkowego,
- jamy nosowo-gardłowej,
- zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych,
- u dzieci starszych – zapalenie mięśnia sercowego – dowody serologiczne,
- związek zakażeń *C. trachomatis* z zespołem nagłej śmierci niemowląt (SIDS).

**Inne zakażenia u mężczyzn i kobiet**

- wtęrotowe zapalenie spojówek,
- zapalenie spojówek występujące u osób dorosłych towarzyszy najczęściej zakażeniu UMP, do zakażenia dochodzi przez autoinfekcję,
- przebieg infekcji ma charakter podostrej,
- okres wylęgania CZS wynosi od kilku dni do kilku tygodni,
- w obrazie klinicznym dominuje: łzawienie, przekrwienie spojówek, światłowstręt, niezbyt nasilony obrzęk powiek oraz obecność śluzowo-ropnej wydzieliny,
- CZS nie powoduje ślepoty, chociaż obserwowano w jego przebiegu powikłania w postaci łuszczki lub owrzodzeń rogówki [2, 4, 17].

**Odczynowe zapalenie stawów (OZS)**

- OZS jest to zapalenie rozwijające się w wyniku infekcji umiejscowionej poza obrębem stawów, charakteryzuje się ono:
  - ostrym przebiegiem, zajęciem mniej niż 10 stawów, występowaniem głównie w obrębie kończyn dolnych,
  - ustępowaniem w okresie 1–18 miesięcy,
  - brakiem zmian destrukcyjnych w obrazie radiologicznym,
  - rzadkim współwystępowaniem objawów ze strony układu nerwowego i sercowo-naczyniowego,
- zespół Reitera obserwuje się u 1–3% mężczyzn chorych na NGU; cechą charakterystyczną tradycyjnie pojmowanego zespołu Reitera jest triada objawów, która obejmuje:
  - odczynowe zapalenie stawów,
  - zapalenie spojówek,
  - zapalenie cewki moczowej,
- czynnikiem zakaźnym najczęściej wywołującym OZS (ok. 80%) jest *C. trachomatis*,
- zakażenie chlamydiami obserwuje się u ponad 50% osób z zespołem SARA, do których zalicza się także zmiany stawowe występujące w zespole Reitera,
- pacjenci z OZS mają podwyższone stężenie przeciwciał IgG zarówno w surowicy, jak i w płynie stawowym,
- w niektórych przypadkach OZS udało się wy-

kryć EB *C. trachomatis* w płynie stawowym oraz w błonie maziowej,

- OZS w zespole Reitera dotyczy najczęściej dużych stawów kończyn dolnych: kolanowego, skokowego oraz stawów śródstopia,
- proces chorobowy obejmuje zazwyczaj kilka stawów, podczas gdy zajęcie tylko jednego stawu obserwuje się u około 10% pacjentów,
- w trakcie badania stwierdza się obrzęk, bolesność oraz ograniczenie ruchomości w obrębie zajętego stawu; skóra w ich okolicy jest zwykle zaczerwieniona i ucieplona,
- wielu pacjentów z zespołem Reitera skarży się na bóle w okolicy krzyżowo-lędźwiowej,
- u 2/3 z nich stwierdza się w scyntygrafii zmiany kręgosłupowe typu *sacroilitis*,
- u co czwartego pacjenta, szczególnie w przypadkach o ciężkim przebiegu, zmiany kręgosłupowe mają cechy *spondyloarthritis* [18].

**Leczenie niepowikłanych zakażeń *C. trachomatis***

- doksycyklina doustnie 100 mg 2 × dz. przez 7 dni,
- azytromycyna doustnie 1 g jednorazowo alternatywnie,
- erytromycyna doustnie 500 mg 4 × dz. przez 7 dni,
- klarytromycyna doustnie 250 mg 2 × dz. lub 500 mg 1 × dz. przez 7 dni,
- roksyromycyna doustnie 150 mg 2 × dz. przez 7 dni,
- ofloksacyna doustnie 400 mg 1 × dz. przez 7 dni [1, 11].

**Leczenie kobiet w ciąży i w okresie laktacji**

- erytromycyna doustnie 500 mg 4 × dz. przez 7 dni,
- azytromycyna doustnie 1 g jednorazowo,
- amoksylicyna doustnie 500 mg 3 × dz. przez 7–10 dni [3].

**Leczenie noworodków i niemowląt**

- erytromycyna (zawiesina) doustnie 40–50 mg/kg/m.c./dobę w 4 dawkach podzielonych przez 10–14 dni,
- azytromycyna (zawiesina) doustnie 10 mg/kg/m.c./dobę jednorazowo przez 3 dni.

**Leczenie zapalenia najądrzy, gruczołu krokowego, zespołu Reitera, zapalenia odbytnicy**

- doksycyklina doustnie 100 mg 2 × dz. przez 10–21 dni,
- erytromycyna doustnie 500 mg 4 × dz. przez 1–21 dni,
- azytromycyna doustnie 500 mg 1 × dz. przez 3 dni (po 10 dniach kurację powtórzyć),
- klarytromycyna doustnie 250 mg 2 × dz. lub 500 mg 1 × dz. przez 10–21 dni,

- roksytromycyna doustnie 150 mg 2 × dz. przez 10–21 dni,
  - ofloksacyna doustnie 400 mg 1 × dz. przez 10–21 dni [2, 11, 12, 20].
- Leczenie zapalenia narządów miednicy mniejszej o etiologii *C. trachomatis***
1. doksycyklina doustnie 100 mg 2 × dz. przez 14 dni,
  2. erytromycyna doustnie 500 mg 4 × dz. przez 14 dni,
  3. azytromycyna doustnie 500 mg 1 × dz. przez 3 dni (po 10 dniach kurację powtórzyć),
  4. klarytromycyna doustnie 250 mg 2 × dz. lub 500 mg 1 × dz. przez 10–21 dni,
  5. roksytromycyna doustnie 150 mg 2 × dz. przez 10–21 dni,
  6. ofloksacyna doustnie 400 mg 2 × dz. przez 14 dni + cefalosporyna (*i.m.*, *i.v.*) przez 14 dni,
  7. metronidazol (*p.o.*, *i.v.*) przez 14 dni [2, 4, 20].

## Piśmiennictwo

1. Weber JT, Johnson RE. New Treatment for *Chlamydia trachomatis* genital infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl. 1): 66–71.
2. Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska I. *Chlamydia trachomatis* – zakażenia u ludzi. Wrocław: Volumed; 2000.
3. Schillinger JA, Kissinger P, Calvet H. Patient-delivered partner treatment with Azithromycin to prevent repeated *Chlamydia trachomatis* infection among women. *Sex Transm Dis* 2003; 30(1): 49–56.
4. Mroczkowski TF. *Choroby przenoszone drogą płciową*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006.
5. Choroszy-Król I, Gryboś M, Frej-Mądrzak M i wsp. *Chlamydia trachomatis* w stanach zapalnych, przednowotworowych i nowotworowych narządów płciowych u kobiet. *Adv Clin Exp Med* 2005; 14, 4A: 193–196.
6. Choroszy-Król I, Gryboś M, Frej-Mądrzak M i wsp. Wpływ infekcji *Chlamydia trachomatis* na prokreację. *Adv Clin Exp Med* 2005; 14, 4A: 241–245.
7. Choroszy-Król I, Murawski M, Pawlik L et al. Incidence of chlamydial uterine cervix infections in South-West Poland in the period of 1996–2004. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(3): 427–433.
8. Bednorz R, Apoznański W, Choroszy-Król I et al. *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(4): 637–643.
9. Lubos-Basińska K, Steciwko A, Choroszy-Król I i wsp. Zakażenia układu moczowego wywołane przez *Chlamydia trachomatis* wśród pacjentów leczonych u lekarzy rodzinnych. *Fam Med Prim Care Rev* 2007; 9(1): 42–47.
10. Lubos-Basińska K, Steciwko A, Choroszy-Król I i wsp. Zakażenia *Chlamydia trachomatis* – czy zawsze towarzyszą im objawy? *Fam Med Prim Care Rev* 2007; 9(2): 209–213.
11. Lubos-Basińska K, Steciwko A, Choroszy-Król I i wsp. Leczenie zakażeń układu moczowego wywołanych przez *Chlamydia trachomatis*. *Fam Med Prim Care Rev* 2007; 9(2): 214–219.
12. Bartnicki J, Choroszy-Król I. Zakażenie *Chlamydia trachomatis* u ciężarnych i noworodków – diagnostyka i leczenie. *Ginekol Położn* 2007; 2(4): 51–54.
13. Ostaszewska I, Zdrodowska-Stefanow B, Darewicz B et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in epididymitis. Part II: Clinical diagnosis. *Med Sci Monit* 2000; 6(6): 1119–1121.
14. Juszczyk J, Samet A. Zakażenia układu moczowo-płciowego wywołane przez *Chlamydia trachomatis*. *Antybiotykoter Zakaż* 2003; 2: 28–33.
15. Azenabor AA, Kennedy P, Balistrere S. *Chlamydia trachomatis* infection of human trophoblast alters estrogen and progesterone biosynthesis: an insight into role of infection in pregnancy sequelae. *Int J Med Sci* 2007; 4(4): 223–231.
16. Vergara MRC, Marin AJ, Alonso LR et al. *Chlamydia trachomatis* genital infection: Immunity and prospects for vaccine development. *Immunologia* 2005; 24(3): 298–312.
17. Steciwko A, Chmielewski T, Kuźmińska E i wsp. Badania w kierunku *Chlamydia trachomatis* w populacji ludzi w podeszłym wieku. *Pol Med Rodz* 2002; 4(2): 255–258.
18. Świerkot J, Choroszy-Król I, Marczyńska-Gruszecka K i wsp. Rola badań diagnostycznych w identyfikacji zakażeń *Chlamydia trachomatis* w reaktywnych zapaleniach stawów. *Pol Arch Med Wew* 2003; 1(7): 711–718.
19. Bielecki R, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I i wsp. Rola zakażeń *Chlamydia trachomatis* w patologii męskiego narządu moczowo-płciowego. *Przew Lek* 2004; 61(3): 170–176.
20. Skerk V, Schanwald S, Krhen I et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21(5): 457–462.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Irena Choroszy-Król

Zakład Nauk Podstawowych Wydziału Zdrowia Publicznego AM

ul. Chałubińskiego 4

50-368 Wrocław

Tel.: (071) 784-00-76

E-mail: irechor@mbio.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zadania lekarza pierwszego kontaktu w sprawowaniu opieki medycznej nad dzieckiem zakażonym wirusem HIV

## Tasks in medical management of HIV-infected child for general practitioner

TOMASZ CZERNIAK<sup>B, D-F</sup>, IZABELA ZALESKA<sup>B, D-F</sup>Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Leszek Szenborn

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Opieka nad pacjentami zakażonymi HIV jest sprawowana między innymi przez lekarzy rodzinnych. Wyzwaniem dla lekarzy jest olbrzymia różnorodność i złożoność problemów medycznych, dotyczących tej grupy pacjentów. Ze względu na rosnącą liczbę zakażeń HIV istnieje potrzeba podnoszenia wiedzy na ten temat wśród pracowników służby zdrowia oraz ustalenia przejrzystych standardów kompleksowej opieki medycznej. W niniejszym opracowaniu przedstawiono praktyczne informacje na temat epidemiologii, patofizjologii i przebiegu klinicznego zakażenia HIV u dzieci. Zwrócono uwagę na problem zapobiegania odmatczynym zakażeniom HIV, podkreślając konieczność rozpowszechnienia badań przesiewowych kobiet w wieku prokreacyjnym. Szczegółowo omówiono symptomatologię zakażenia HIV u dzieci, akcentując obowiązek uwzględniania tej etiologii w rozpoznaniu różnicowym nieswoistych objawów. Przybliżono problemy związane z przewlekłym monitorowaniem stanu zdrowia dzieci przyjmujących leki antyretrowirusowe, takie jak: postępowanie w przypadku incydentalnych infekcji, działania niepożądane i interakcje leków. Przedstawiono informacje na temat programu szczepień ochronnych dzieci zakażonych HIV. W prezentacji powyższych zagadnień zaakcentowano rolę ścisłej współpracy lekarzy rodzinnych ze specjalistami w dziedzinie HIV/AIDS.

**Słowa kluczowe:** HIV, dzieci, lekarz rodzinny.

**Summary** Medical management of HIV-infected patients is held among others by family doctors. Vast diversity and complexity of medical issues, concerning this group of patients is challenging for practitioners. With regard to increasing number of HIV infections, education on this subject in health-care workers and establishing clear standards of complex medical care is required. This paper presents practical information concerning epidemiology, pathophysiology and clinical course of HIV-infection in children. The problems related to prevention of mother-to-child HIV transmission were taken into consideration and the necessity of wide-spread screening of women in reproductive age was emphasized. The symptomatology of pediatric HIV infection was precisely described, pointing out the obligation of taking this etiology into account in differential diagnosis of non-specific symptoms. The issues of long-term monitoring of health status of children treated with antiretrovirals were introduced, such as: management of incidental infections, drugs adverse effects and interactions. The information concerning vaccination schedule of HIV-infected children was also provided. Role of close cooperation between family doctors and specialists was pointed in all presented topics.

**Key words:** HIV, children, family doctor.

## Wstęp

Specjalizacja lekarza rodzinnego, ze względu na bardzo szeroki zakres kompetencji w opiece nad pacjentami, wymaga nabycia wiedzy w zakresie różnych problemów medycznych. Często są to zagadnienia charakteryzujące się dużą złożonością, potrzebą ścisłej współpracy ze specjalistami i indywidualizacji opieki medycznej wobec poszczególnych pacjentów. Przedmiotem rozważań niniejszego opracowania jest zakażenie HIV u dzieci jako

problem dotyczący lekarzy rodzinnych. Autorzy stawiają sobie za zadanie przybliżenie pożytecznej wiedzy na temat rozpoznawania, przebiegu i leczenia choroby, ostrych i przewlekłych problemów medycznych związanych z zakażeniem, a także towarzyszących zagadnień psychospołecznych. Aby kompleksowa opieka nad tą grupą pacjentów była skuteczna i zgodna z międzynarodowymi standardami postępowania, potrzebne jest z pewnością określenie zasad współdziałania lekarzy rodzinnych oraz specjalistów chorób zakaźnych na tym polu.

## Epidemiologia zakażeń HIV u dzieci

Zarówno w świadomości społecznej, jak i w opinii wielu lekarzy, zakażenie HIV wydaje się pozostawać problemem marginalizowanym. Tymczasem dane epidemiologiczne informują o stałej dynamice występowania nowych zakażeń, zarówno w skali globalnej, jak i lokalnej. Wśród ponad 11 tysięcy osób do tej pory zakażonych HIV w Polsce odnotowano około 140 zachorowań u dzieci [1]. Te liczby nakazują traktować zakażenie HIV jako realny problem w praktyce lekarskiej. W wymienionej powyżej całkowitej liczbie zdecydowana większość dzieci (powyżej 90%) zakażyła się drogą wertykalną. Ograniczenie częstości zakażeń odmatczynych stanowi w ostatnich latach główny cel na drodze do opanowania epidemii zakażeń HIV w populacji dziecięcej. W krajach rozwiniętych grupą szczególnie narażoną na zakażenie jest młodzież [2]. Profil dróg zakażenia w tej grupie w przybliżeniu odpowiada populacji dorosłej (zakażenia na drodze kontaktów seksualnych oraz dożyłnej narkomanii), a rosnący odsetek zakażeń wśród młodzieży jest zapewne pochodną takich zjawisk, jak rozpowszechnienie środków psychoaktywnych oraz liberalizacja obyczajowości seksualnej. W analizach epidemiologicznych zwraca również uwagę obserwowana od wielu lat w województwie dolnośląskim najwyższa zapadalność na zakażenie HIV w skali kraju (średnio 3,8 zakażeń na 100 000 osób/rok w okresie 2000–2004) [1]. Można się spodziewać, że zagadnienie HIV/AIDS będzie w kolejnych latach narastającym wyzwaniem zarówno dla specjalistów chorób zakaźnych, jak i dla lekarzy rodzinnych.

## Problem odmatczynych zakażeń HIV

Ze względu na podstawowe znaczenie transmisji wertykalnej w epidemiologii zakażenia HIV u dzieci istnieje stała konieczność podnoszenia standardów profilaktyki, co jest zadaniem interdyscyplinarnym, wymagającym zaangażowania położników, neonatologów, lekarzy rodzinnych/pediatrów oraz specjalistów chorób zakaźnych.

Wśród zakażonych HIV kobiet, które z różnych powodów nie zostały objęte procedurami profilaktycznymi, całkowite ryzyko przeniesienia zakażenia na potomstwo u dzieci nie karmionych piersią ocenia się na 15–30%. W przypadku karmienia naturalnego ryzyko to wzrasta do 20–45% [3].

Strategia zapobiegania transmisji wertykalnej, opracowana przez Światową Organizację Zdrowia, opiera się na maksymalnym ograniczeniu czynników ryzyka przez: profilaktykę antyretrowirusową ciężarnej i noworodka, właściwe prowadzenie porodu (w uzasadnionych przypad-

kach kwalifikacja do planowego cięcia cesarskiego) oraz zakaz karmienia piersią. Zastosowanie się do powyższych zasad pozwala obniżyć ryzyko transmisji zakażenia do 1–2% [4]. Znaczenie profilaktyki udowodniono również w badaniach przeprowadzonych w Polsce. W ośrodku warszawskim w okresie 1994–2005 wykazano 20% całkowite ryzyko transmisji wertykalnej HIV, przy czym przy zastosowaniu profilaktyki matki i noworodka ryzyko to wynosiło 4%, a w przypadku braku profilaktyki: 46% [5].

Najistotniejszym ograniczeniem w prowadzeniu skutecznej profilaktyki odmatczynych zakażeń HIV jest problem niewystarczającej diagnostyki przesiewowej w kierunku HIV u kobiet w wieku prokreacyjnym. Winę za taki stan rzeczy ponosi niestety środowisko lekarskie. Wśród pacjentów Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, u których rozpoznano zakażenie HIV, aż w 91% (21/23) przypadków odmatczynych zakażeń HIV rozpoznanie choroby u dziecka poprzedzało diagnozę matki [6], a większość kobiet w tej grupie nie wiedziała o możliwości wykonania testu przesiewowego. Naprzeciw potrzebie eliminowania takich sytuacji wychodzi polskie prawodawstwo, zgodnie z którym lekarz sprawujący opiekę nad kobietą w ciąży jest obowiązany poinformować ją o dostępności badania w kierunku zakażenia HIV, roli tego badania w profilaktyce zakażenia u noworodka oraz przeprowadzić przed wykonaniem badania odpowiednie poradnictwo [7]. Niestety, częstość wykonywania takich testów pozostaje niewielka.

Niska wykonywalność badań przesiewowych może być związana z błędnym przekonaniem lekarzy o istnieniu „grup ryzyka” oraz niewielkim narażeniu na zakażenie wśród kobiet pozornie zdrowych i niepodejmujących zachowań powszechnie uznawanych za ryzykowne (np. stosowanie dożylnych narkotyków). Tymczasem w ostatnich latach do ponad 70% zakażeń HIV w Polsce dochodzi drogą kontaktów heteroseksualnych. Wykazano ponadto paradoksalnie zwiększone ryzyko przeniesienia zakażenia na dzieci wśród kobiet niebędących narkomankami. Wynika to z tego, że w grupie osób stosujących dożylnie narkotyki częściej podejrzewa się zakażenie HIV, a w związku z tym proponuje się diagnostykę i w porę stosuje metody zapobiegania [2].

Odpowiedzialność za wdrażanie dobrej praktyki w kwestii badań przesiewowych spoczywa na ginekologach-położnikach oraz na lekarzach rodzinnych, a udzielenie stosownych informacji pacjentowi powinno być elementem wizyt lekarskich w okresie poprzedzającym koncepcję oraz we wczesnym okresie ciąży. Przekonanie lekarza o zasadności wykonania badania, a także podkreślenie rutynowości takiego testu, są istotnymi elementami poradnictwa, przełamującymi nieufność

pacjentki wobec rodzaju sugerowanego badania. Warto poinformować pacjentkę o możliwości wykonania badania przesiewowego w Punktach Anonimowego Testowania zlokalizowanych w większości większych miast w Polsce, gdzie badanie zostanie przeprowadzone w warunkach szanujących prawa pacjenta, a także zostanie udzielona kompetentna informacja w zakresie poradnictwa przed- i potestowego.

Identyfikacja zakażenia ciężarnej daje możliwość zastosowania skutecznej profilaktyki. Według obowiązujących w Polsce rekomendacji od pierwszej doby życia noworodka stosuje się leki antyretrowirusowe przez 4–6 tygodni; stosuje się od 1 do 3 leków antyretrowirusowych w zależności od sytuacji klinicznej. Lekami stosowanymi w profilaktyce noworodka są: zydowudyna (Retrovir), lamiwudyna (EpiVir), newirapina (Viramune), lopinawir z ritonawirem (Kaletra). Wskazania do rozszerzonej profilaktyki noworodka dotyczą sytuacji, gdy matka nie stosowała leków ARV w trakcie ciąży bądź leczenie to było nieskuteczne, poród przedłużał się powyżej 4 godzin lub wiązało się z dodatkowymi obciążeniami (np. krwawienie, amniotomia, kleszcze, próżnościąg) [8].

Obecnie prowadzone są liczne badania nad skutecznością leków antyretrowirusowych w postępowaniu profilaktycznym [9], co pozwala przypuszczać, że przekonania na temat postępowania z noworodkiem będą nadal ewoluowały, a ich zmiany będą skutkowały modyfikacjami obowiązujących rekomendacji. Z punktu widzenia lekarza rodzinnego, istotne jest zwrócenie uwagi na następujące problemy:

- 1) konieczność regularnego podawania leków w ciągu pierwszych 4 lub 6 tygodni życia,
- 2) możliwe działania niepożądane leków (zwłaszcza niedokrwistość związana ze stosowaniem zydowudyny, stanowiącej stałą składową profilaktyki),
- 3) konieczność modyfikacji dawkowania leków wraz ze zmianą masy ciała dziecka.

Te aspekty powinny być rozpatrzone na wizycie patronażowej w 1. miesiącu życia.

Z podstawowych badań dodatkowych w większości przypadków wystarczająca jest kontrola morfologii krwi, z uwzględnieniem

ewentualnych wskazań do rozszerzenia diagnostyki w przypadku występowania niepokojących objawów. Korekta dawek przyjmowanych leków na podstawie aktualnej masy ciała może zostać przeprowadzona przez lekarza rodzinnego na podstawie obowiązujących, dostępnych w sieci WWW rekomendacji [8] lub kontaktu konsultacyjnego z ośrodkiem doświadczonym w prowadzeniu leczenia antyretrowirusowego. Zadaniem lekarza rodzinnego jest również zobligowanie rodziców pacjenta do zgłoszenia się do ośrodka specjalistycznego między 4. i 6. tygodniem życia dziecka, gdyż w tym okresie muszą zostać przeprowadzone szczegółowe badania etiologiczne oraz ocena licznych parametrów laboratoryjnych. Ponowne badania specjalistyczne niemowlęcia są wykonywane po ukończeniu 3. miesiąca życia. Zgodnie z obowiązującymi procedurami diagnostycznymi [8], dopiero na tym etapie uzyskuje się wiążącą informację na temat wykluczenia lub potwierdzenia zakażenia dziecka. Lekarz rodzinny powinien otrzymać pełną informację na temat postępowania z pacjentem w ośrodku specjalistycznym, ma również możliwość konsultacji na każdym etapie opieki nad pacjentem.

## Patofizjologia zakażenia HIV u dzieci

Zakażenie HIV prowadzi do stopniowej regresji odporności komórkowej na drodze złożonych mechanizmów molekularnych. Stopień zaawansowania immunologicznego dla poszczególnych grup wiekowych wyrażony spadkiem liczby limfocytów CD4 najdokładniej definiuje klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia [16].

Istotną cechą charakteryzującą przebieg zakażenia u dzieci jest znacznie większa w porównaniu z populacją dorosłą dynamika choroby. Układ immunologiczny dziecka charakteryzuje wysoka liczba limfocytów pomocniczych, co w połączeniu z niedojrzałością mechanizmów obronnych tych komórek stwarza możliwość szybkiej replikacji wirusa HIV i skutkuje nagłą progresją objawów klinicznych, co wykazano

Tabela 1. Klasyfikacja immunologiczna w zakażeniu HIV u dzieci (WHO)

Stopień zaawansowania niedoboru odporności	Wartość CD4 zależnie od wieku			
	≤ 11 mies. (%)	12–35 mies. (%)	36–59 mies. (%)	≥ 5 lat (kom./mm <sup>3</sup> )
Bez niedoboru	> 35	> 30	> 25	> 500
Umiarkowany niedobór	30–35	25–30	20–25	350–499
Zaawansowany niedobór	25–29	20–24	15–19	200–349
Ciężki niedobór	< 25	< 20	< 15	< 200 lub < 15%

w licznych badaniach [10–13]. Objawy definiujące AIDS w pierwszych dwóch latach życia rozwija 40% pacjentów zakażonych wertykalnie [14]. Objęcie dziecka zakażonego HIV właściwą kompleksową opieką medyczną już w pierwszym roku życia daje szansę na prawidłowy rozwój psychofizyczny bez objawów choroby [5]. W obliczu faktu niedostatecznej wykrywalności zakażeń w populacji kobiet, na lekarzach rodzinnych i pediatrach spoczywa zadanie rozpoznawania zakażeń wśród dzieci na podstawie objawów klinicznych.

## Symptomatologia zakażenia HIV u dzieci

Kluczem do skutecznego postępowania w zakażeniu HIV u dzieci jest wczesne rozpoznanie. Wyniki leczenia antyretrowirusowego zależą bowiem bezpośrednio od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoczęcia farmakoterapii. Niestety, objawy występujące u dzieci zakażonych HIV, ze względu na ich nieswoisty charakter, najczęściej nie pozwalają na postawienie szybkiego i jednoznacznego rozpoznania [2, 5]. U większości pacjentów w chwili postawienia diagnozy istnieje konieczność włączenia terapii antyretrowirusowej ze względu na obecność poważnych objawów klinicznych lub immunologicznych. Wśród pacjentów Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych Akademii Medycznej we Wrocławiu aż w 40% przypadków rozpoznanie zakażenia HIV nastąpiło poza okresem niemowlęcym, z czego w połowie przypadków między 5. a 10. rokiem życia, a 68% pacjentów w chwili rozpoznania prezentowało zaawansowany lub ciężki niedobór odporności [6]. W podobnej analizie, dotyczącej największej w Polsce grupy pacjentów, 26% rozpoznań postawiono u dzieci powyżej 3. roku życia; wykazano również związek późnej diagnozy z zaawansowaniem klinicznym i immunologicznym choroby [15].

Wobec powyższych faktów, nie sposób przecenić roli lekarzy rodzinnych w możliwie wczesnym rozpoznawaniu zakażenia HIV u dzieci na podstawie prezentowanych objawów klinicznych. Istnieją dwie ogólnie dostępne klasyfikacje precyzyjnie opisujące bogatą symptomatologię HIV/AIDS u dzieci: klasyfikacja CDC z 1994 r. i klasyfikacja WHO z 2006 r. [16].

Praktyka kliniczna pokazuje, że objawy obserwowane we wczesnym etapie zakażenia są mało charakterystyczne. W badaniach Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych wśród wczesnych objawów najczęściej obserwowano uogólnioną limfadenopatię, hepatosplenomegalię oraz wykładniki zapalenia wątroby, zmiany w obrazie krwi obwodowej (zwłaszcza niedokrwistość i małopłytko-

wość), a także ciężkie zakażenia bakteryjne występujące w wywiadzie jako pojedynczy incydent. Najczęstszym objawem zaawansowanego zakażenia były nawracające zapalenia płuc [6].

U dzieci największe znaczenie w symptomatologii zakażenia HIV mają infekcje towarzyszące nabytemu niedoborowi odporności. Około 20% chorób definiujących AIDS występujących u dzieci stanowią zakażenia, wśród przyczyn których dominują patogeny bakteryjne (*Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*, gronkowce, paciorkowce, *Haemophilus influenzae*), a najczęstszymi postaciami klinicznymi są: zapalenia płuc, bakteriemia, sepsa, a także zakażenia nieinwazyjne o nietypowym i ciężkim przebiegu, takie jak: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia skóry i tkanki podskórnej [17]. Wśród pacjentów ośrodka warszawskiego wykazywano dużą częstość infekcji, takich jak: nawracające zapalenia płuc, ciężkie zapalenia oskrzeli, biegunki, a wśród ciężkich zakażeń oportunistycznych najczęściej rozpoznawano gruźlicę [18].

Zakażeniu HIV często towarzyszy niedożywienie, zwłaszcza w krajach o niższym statusie społecznym. W populacji dzieci hinduskich cechy niedożywienia stwierdzano u 56,7% pacjentów [13]. W krajach rozwiniętych stosunkowo rzadko dochodzi do ciężkich postaci zespołu wyniszczenia, definiowanego jak utrata powyżej 10% masy ciała [17].

Powyższa analiza wykazuje niesłychaną różnorodność manifestacji klinicznych zakażenia HIV u dzieci, co stwarza zrozumiałe trudności diagnostyczne. Ważne jest jednak, aby wobec niecharakterystycznych objawów (a zwłaszcza zespołów objawów), a także nietypowej manifestacji schorzeń o znanym przebiegu klinicznym, zawsze uwzględniać zakażenie HIV w diagnostyce różnicowej. Każdy pacjent, u którego istnieje podejrzenie zaburzeń odporności, powinien zostać skierowany do poradni specjalistycznej.

## Kompleksowa opieka nad pacjentem zakażonym HIV

Zadania w zakresie leczenia antyretrowirusowego, monitorowania skuteczności terapii, działań niepożądanych leków oraz ogólnego stanu zdrowia pacjentów realizowane są przez ośrodki specjalistyczne we współpracy z lekarzami rodzinnymi. Pacjent leczony antyretrowirusowo, jak każdy inny, nieuchronnie będzie korzystał z pomocy lekarza rodzinnego, zwłaszcza w sytuacji wystąpienia infekcji, w związku z czym lekarz praktykujący w podstawowej opiece zdrowotnej musi w razie jakichkolwiek wątpliwości mieć możliwość szerokich konsultacji z ośrodkiem specjalistycznym prowadzącym pacjenta.

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna w zakażeniu HIV u dzieci (WHO)

**1. Stopień zaawansowania klinicznego**

- bez objawów
- przewlekła uogólniona limfadenopatia

**2. Stopień zaawansowania klinicznego**

- hepatosplenomegalia
- *papular pruritic eruptions* (zmiany skórne grudkowe ze świądem)
- rozległy mięczak zakaźny
- grzybica paznokci
- nawracające owrzodzenia jamy ustnej
- *lineal gingival erythema* (LGE) (brzeżne zaczerwienienie dziąseł)
- zapalenie kącików ust
- powiększenie ślinianek przyusznych
- półpasiec
- bezobjawowe limfocytarne zapalenie płuc (*lymphocytic interstitial pneumonitis* – LIP)
- nawracające lub przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych (zapalenie ucha środkowego, wyciek z ucha, zapalenie zatok)

**3. Stopień zaawansowania klinicznego**

- średniego stopnia niedożywienie bez dodatkowej przyczyny, niedostatecznie odpowiadające na standardowe leczenie
- przewlekła biegunka bez dodatkowej przyczyny ( $\geq 14$  dni)
- gorączka bez dodatkowej przyczyny, przerywana lub stała, trwająca powyżej 1 mies.
- kandydoza jamy ustnej występująca powyżej 2 miesiąca życia
- leukoplakia włochata jamy ustnej
- ostre martwicze wrzodziejące zapalenie dziąseł lub przyzębia
- brzeżny przerost dziąseł (*lineal gingival hyperplasia*)
- ciężkie nawracające zapalenia płuc
- rozległe i zlewne brodawki skórne
- mięczak zakaźny z wykwitami o dużych rozmiarach i nietypowej morfologii
- przewlekła choroba płuc związana z HIV (także rozstrzenie oskrzeli)
- objawowe limfocytarne zapalenie płuc (LIP)
- niedokrwistość ( $< 8$  g/dl) i/albo granulocytopenia ( $< 500/\text{mm}^3$ ) bez dodatkowej przyczyny
- małopłytkowość ( $< 50$  K/ $\text{mm}^3$ ) bez dodatkowej przyczyny trwająca powyżej 1 mies.

**4. Stopień zaawansowania klinicznego**

- zespół wyniszczenia lub ciężkie niedożywienie bez dodatkowej przyczyny, niedostatecznie odpowiadające na standardowe leczenie
- ciężkie nawracające infekcje bakteryjne (z wyjątkiem zapalenia płuc)
- opryszczka błon śluzowych lub skóry trwająca powyżej 1 mies.
- gruźlica pozapłucna
- mięsak Kaposiego
- kandydoza przełyku
- toksoplazmoza OUN (poza okresem noworodkowym)
- HIV-encefalopatia
- zakażenie CMV (*retinitis* lub postać narządowa z wyjątkiem wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, poza okresem noworodkowym)
- kryptokokoza pozapłucna
- rozsiane grzybnice endemiczne (np. histoplazmoza, kokcydioidomykoza)
- kryptosporydioza
- izosporoza
- rozsiane zakażenie prątkami niegruźliczymi
- kandydoza tchawicy, oskrzeli lub płuc
- trzewne zakażenie HSV
- nabyta przetoka odbytu związana z HIV
- chłoniak OUN lub B-komórkowy
- postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML)
- kardiomiopatia lub nefropatia związana z HIV
- mięsak gładkokomórkowy i inne guzy lite związane z HIV

Należy tu stwierdzić, że postępowanie lecznicze w typowych problemach infekcyjnych wieku dziecięcego u pacjentów z łagodnym niedoborem odporności lub bez takiego niedoboru (a taki status charakteryzuje zdecydowaną większość leczonych antyretrowirusowo dzieci) nie różni się od postępowania z pacjentami, którzy nie są obciążeni przewlekłymi schorzeniami. W podstawowej opiece zdrowotnej pacjenci zakażeni HIV w większości sytuacji wymagają stosowania standardowych, obecnie rekomendowanych leków o sprawdzonej skuteczności. Interakcje leków antyretrowirusowych z lekami stosowanymi w pediatrii są rzadkie. Dotychczas nie wykazano istotnych (np. wymagających modyfikacji dawek) interakcji między stosowanymi u dzieci lekami antyretrowirusowymi a następującymi często wykorzystywanymi lekami: antybiotyki (penicyliny, cefalosporyny, makrolidy), leki antyhistaminowe (klemastyna, cetyryzyna, loratadyna), mukolityki (ambroksol, bromheksyna), leki przeciwgorączkowe i przeciwzapalne (paracetamol, ibuprofen). W kwestiach budzących wątpliwości należy rozważyć konsultację w ośrodku specjalistycznym.

Ważnym punktem opieki nad dzieckiem żyjącym z HIV jest monitorowanie rozwoju psychofizycznego [19]. Nieprawidłowości mogą być związane z naturalnym przebiegiem zakażenia oraz z działaniami niepożądanymi leków antyretrowirusowych. Ocena parametrów psychofizycznych również wymaga optymalnej współpracy lekarza rodzinnego i ośrodka specjalistycznego. Podczas każdej wizyty lekarskiej przeprowadzanej w ramach podstawowej opieki zdrowotnej powinno się dokonywać oceny podstawowych parametrów fizycznych (masa ciała, wzrost) w oparciu o normy centylowe. Aspektem niezwykle pożądanym, choć często trudno osiągalnym, jest zapewnienie regularnej opieki psychologa dziecięcego, dysponującego odpowiednimi metodami i doświadczeniem w ocenie rozwoju psychicznego dziecka. Istotne są również informacje na temat funkcjonowania pacjenta w środowisku społecznym: domowym, przedszkolnym, szkolnym; obecność sygnałów sugerujących zjawiska patologiczne w rodzinach (przemoc domowa, narkomania, alkoholizm). Należy pamiętać o poszanowaniu zdefiniowanych praw pacjenta żyjącego z HIV, przede wszystkim równouprawnienia w dostępie do opieki zdrowotnej oraz prawa do zachowania w tajemnicy informacji o zakażeniu [20].

Wszelkie dane pozyskane przez lekarza rodzinnego mogą mieć ogromne znaczenie dla skuteczności długofalowej opieki nad pacjentami. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń w pracy z pacjentami zakażonymi HIV zauważa się, że pacjenci ze względu na przewlekły charakter opieki mogą ulegać znużeniu i w różnym

stopniu rezygnować z konsekwentnego realizowania zaleceń lekarskich, dotyczących przede wszystkim systematyczności w przyjmowaniu leków antyretrowirusowych, ale również ogółu zachowań prozdrowotnych. Dlatego też uważa się, że wielką zasługą i rolą lekarzy rodzinnych współuczestniczących w opiece nad dziećmi zakażonymi HIV jest ustawiczne wzmacnianie siły zaleceń sformułowanych przez specjalistów chorób zakaźnych.

## Działania niepożądane leków antyretrowirusowych

Leczenie antyretrowirusowe charakteryzuje się występowaniem licznych działań niepożądanych, zarówno wczesnych, jak i długofalowych. Wśród najczęstszych działań niepożądanych tych leków najczęściej obserwuje się: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka, bóle w jamie brzusznej), niecharakterystyczne wysypki, bóle głowy, przewlekłe zmęczenie. Do rzadszych objawów należą: uszkodzenie wątroby, zapalenie trzustki, obwodowa neuropatia [17]. Niektóre leki są związane ze swoistymi działaniami niepożądanymi. W praktyce częstymi przykładami są: niedokrwistość i granulocytopenia związane ze stosowaniem zydowudyny (Retrovir), objawy ze strony OUN (np. wytwórcze czy depresyjne) u pacjentów stosujących efawirenz (Stocrin) czy też ciężkie reakcje alergiczne w początkowym okresie stosowania newirapiny (Viramune) lub abakawiru (Ziagen) [14]. Diagnostyka pod kątem potencjalnych działań niepożądanych terapii HAART jest istotnym elementem okresowych wizyt kontrolnych pacjentów w ośrodku specjalistycznym, objawy te mogą jednakże wystąpić na każdym etapie leczenia, co zobowiązuje lekarza rodzinnego do ich znajomości w podstawowym zakresie i uwzględniania przy interpretacji objawów prezentowanych przez pacjenta.

Wśród istotnych działań niepożądanych wiele uwagi poświęca się lipodystrofii, definiowanej jako zespół objawów przebiegających z obwodową utratą podskórnej tkanki tłuszczowej na twarzy, kończynach i pośladkach, a także centralnym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha i karku [8]. Progresa tych objawów jest tak szybka, że są rozpoznawane już u dzieci w wieku 4 lat. W badaniach dotyczących dzieci, u których leki antyretrowirusowe stosowano średnio przez 4 lata, odsetek objawowej lipodystrofii wynosił 22,5%, ponadto zaobserwowano ścisły związek występowania tego objawu ze stosowaniem określonych leków: stawudyny (Zerit), didanozyny (Videx) oraz lopinawiru z ritonawirem (Kaletra). Odnotowano również występowanie zaburzeń w lipidogramie bez klinicznych ob-



jawów lipodystrofii u 87% pacjentów leczonych antyretrowirusowo [21]. Poza niekorzystnym efektem estetycznym lipodystrofii, stanowiącym problem zwłaszcza dla pacjentów dorastających, najpoważniejsze konsekwencje zaburzeń lipidowych dotyczą wczesnego rozwoju miażdżycy i powiązanych powikłań sercowo-naczyniowych.

Możliwości zapobiegania progresji objawów lipodystrofii u dzieci są ograniczone ze względu na brak wiarygodnych danych na temat stosowania u dzieci leków poprawiających profil lipidowy (statyny, fibryny). Według zaleceń ekspertów, do podstawowych metod profilaktycznych należy: stosowanie diety niskotłuszczowej i niskowęglowodanowej oraz propagowanie zdrowego trybu życia z odpowiednią dla wieku aktywnością fizyczną [8]. Są to z pewnością cele, których realizacja w największym stopniu musi odbywać się w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej, chociażby w postaci podejmowanych przy okazji wizyt lekarskich działań edukacyjnych i motywujących.

## Program szczepień ochronnych

Strategia szczepień opracowana dla dzieci zakażonych HIV oraz dzieci urodzonych z zakażonych matek zakłada pełną refundację rozszerzonego kalendarza szczepień, który jest realizowany w ośrodkach specjalistycznych [8]. Różnice w porównaniu ze standardowym kalendarzem szczepień są istotne. Program umożliwia szczepienia skojarzonymi szczepionkami przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i HiB, szczepienia przeciwko inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym i meningokokowym, wirusom grypy, ospy wietrznej i brodawczaka ludzkiego. Refundacja wymienionych szczepień poza ośrodkiem specjalistycznym nie jest obecnie możliwa, wobec czego rodzice decydujący się na szczepienia dziecka w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w miejscu zamieszkania powinni według wskazówek lekarza rodzinnego na własny koszt uzupełnić rekomendowane szczepienia.

U pacjentów zakażonych HIV wykazywano skuteczność standardowych szczepień (przeciw-

ko grypie, odrze, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B), porównywalną z tą osiąganą w zdrowej populacji. Ze względu na specyfikę tej grupy pacjentów, zagrożonej w większym stopniu powikłaniami wymienionych zakażeń, postuluje się monitorowanie odpowiedzi poszczepiennej i jej wzmacnianie przez dodatkowe dawki [22]. U pacjentów zakażonych HIV zaleca się odstępianie od szczepienia OPV. U dzieci matek HIV<sup>+</sup>, u których odstąpiono od szczepienia BCG w okresie noworodkowym, w przypadku wykluczenia zakażenia należy uzupełnić to szczepienie przed ukończeniem 12. miesiąca życia [8].

Z całą stanowczością należy podkreślić, że przeciwwskazania do szczepień są w tej grupie pacjentów bardzo rzadkie, a ich nieuzasadnione odroczenie, zwłaszcza w pierwszym roku życia, może skutkować ciężkimi i powikłanymi infekcjami. Jedyne zastrzeżenie dotyczy szczepionek żywych (odra, świnka, różyczka, ospa wietrzna), które są przeciwwskazane tylko u pacjentów z głębokim niedoborem odporności [8].

## Podsumowanie

Specjaliści zajmujący się problematyką HIV od lat postulują konieczność podnoszenia wiedzy na ten interdyscyplinarny temat wśród personelu medycznego [2]. Autorzy niniejszego opracowania starali się przedstawić zagadnienie w wymiarze potrzebnym do sprawowania podstawowej opieki zdrowotnej nad pacjentami żyjącymi z HIV. Do najważniejszych zadań lekarza rodzinnego należą:

- 1) podnoszenie jakości działań profilaktycznych w celu ograniczenia częstości odmatczyń zakażeń HIV,
- 2) właściwe rozpoznawanie objawów sugerujących zakażenie HIV i traktowanie testowania w tym kierunku jako elementu rutynowego rozpoznania różnicowego w opiece pediatrycznej,
- 3) współpraca w długofalowej opiece nad pacjentem żyjącym z HIV z uwzględnieniem problemów medycznych, psychospołecznych i prawnych.

## Piśmiennictwo

1. Informacje o zakażeniach HIV i zachorowaniach na AIDS w Polsce. Państwowy Zakład Higieny 2007. [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl).
2. Marczyńska M, Szczepańska-Putk M. Dziecko zakażone HIV. Dlaczego ryzyko odmatczyń zakażenia jest wysokie? *Pediatr po Dypl* 2000; 4: 5–8.
3. De Cock K, Fowler M, Mercier E. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283: 1175–1182.
4. *Prevention of HIV transmission from HIV-infected mothers to their infants. Clinical protocol for the WHO European region*. World Health Organization 2006. [www.euro.who.int/aids](http://www.euro.who.int/aids).

5. Marczyńska M, Szczepańska-Putz M, Dobosz S, Popielska J. Problemy z dzieckiem matki zakażonej HIV. *Pediatr Pol* 2005; 80: 522–526.
6. Czerniak T, Zaleska I, Kacprzak-Bergman I. HIV/AIDS u dzieci – rozpoznanie uwzględniane zbyt rzadko. *Pediatr Pol* 2006; 81: 646–649.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 marca 2003 r. (DZ.U. nr 61, poz. 550) w sprawie rodzajów badań lekarskich i laboratoryjnych, którym podlegają kobiety w ciąży i noworodki.
8. Horban A, Podlasin R, Wiercińska-Drapała A et al. *Rekomendacje PTN AIDS 2007. Zasady opieki medycznej nad osobami zakażonymi HIV*. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa 2007. [www.ptnaids.info](http://www.ptnaids.info).
9. Volmink J, Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochr Datab Syst Rev* 2007; Jan 24(1): CD003510.
10. Barnhart H, Caldwell M, Thomas P. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996; 97: 710–716.
11. Abrams E, Weedon J, Steketee R. Association of Human Immunodeficiency Virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. *J Infect Dis* 1998; 187: 101–108.
12. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS* 2006; 20: 1289–1294.
13. Agarwal D, Chakravarty J, Sundar S et al. Correlation between clinical features and degree of immunosuppression in HIV infected children. *Indian Pediatr* 2008; 45: 140–143.
14. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*. February 28, 2008. <http://aidsinfo.nih.gov>.
15. Dobosz S, Marczyńska M, Szczepańska-Putz M et al. Zakażenie HIV u dzieci w Polsce – zaawansowanie kliniczne choroby w momencie rozpoznania. *Med Wieku Rozw* 2007; 11: 167–171.
16. *Paediatric HIV/AIDS treatment and care. Clinical protocol for the WHO European region*. World Health Organization 2006. [www.euro.who.int/aids](http://www.euro.who.int/aids).
17. Berhman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson textbook of pediatrics*. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
18. Dobosz S, Marczyńska M. The most common pathologic syndromes in HIV-infected children. *HIV AIDS Rev* 2004; 3: 51–53.
19. Marczyńska M, Szczepańska-Putz M. *Problem dziecka zakażonego HIV w opiece podstawowej*. Warszawa: Krajowe Centrum ds. AIDS; 2005.
20. Sandorski J. *Międzynarodowa ochrona praw człowieka a HIV/AIDS*. Poznań: Wydawnictwo Poznańskie; 2002.
21. Popielska J, Marczyńska M. Lipodystrofia u dzieci zakażonych HIV. *Med Wieku Rozw* 2004; 8: 937–948.
22. Ołdakowska A, Marczyńska M, Szczepańska-Putz M. Skuteczność szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV. *Probl HIV AIDS* 2003; 9: 37–40.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Tomasz Czerniak  
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych AM  
ul. Bujwida 44  
50-345 Wrocław  
Tel.: (071) 328-54-38  
Tel. kom.: 0693 396-326  
E-mail: tom\_czer@go2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Współczesna diagnostyka osteoporozy

## Novel diagnostics of osteoporosis

EDWARD CZERWIŃSKI<sup>1, 2, A, B, D, E</sup>, JOLANTA OSIELENIEC<sup>2, A, B, D</sup>, JANUSZ BADURSKI<sup>3, A, B, D-F</sup>,  
EWA MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA<sup>4, A, B, D, F</sup>, IWONA CZERWIŃSKA<sup>2, B, F</sup>

<sup>1</sup> Zakład Chorób Kości i Stawów, WNoZ, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Kierownik: dr hab. med. Edward Czerwiński

<sup>2</sup> Krakowskie Centrum Medyczne przy ul. Kopernika 32 w Krakowie  
Kierownik: dr hab. med. Edward Czerwiński

<sup>3</sup> Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz E. Badurski

<sup>4</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych  
i Metabolicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz A. Wardyn

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Problemem klinicznym osteoporozy (OP) są złamania, zatem celem diagnostyki jest identyfikacja chorych zagrożonych złamaniami. Rozpoznanie osteoporozy według kategorii densytometrycznych WHO z 1994 r. nie spełnia tego wymogu, ponieważ 70% złamań dokonuje się w grupie osób ze wskaźnikiem T-score powyżej  $-2,5$ . Współcześnie, zgodnie z opublikowanymi zaleceniami IOF-2007 i raportem WHO-2008 decyzja terapeutyczna powinna być podejmowana na podstawie obliczenia 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania. Ryzyko to dla danego chorego może być obliczone na podstawie znanego ryzyka populacyjnego, BMD i obecności niezależnych klinicznych czynników ryzyka, jak: niskie BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$ , obecność złamania bliższego końca kości udowej (bkku) u rodziców, przebyte złamania niskoenergetyczne po 50. r.ż., stosowanie glikokortykosteroidów, reumatoidalne zapalenie stawów, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu. Jako standard proponowane jest obliczanie 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania bliższego końca kości udowej (bkku), ponieważ złamanie to stanowi najpoważniejsze powikłanie osteoporotyczne pociągające za sobą najcięższe skutki kliniczne i ekonomiczne.

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, diagnostyka, ryzyko złamania, czynniki ryzyka, FRAX.

**Summary** Fractures are the clinical problem of osteoporosis therefore identification of subjects who belong to risk groups is the aim of diagnosis. WHO from 1994 densitometry categories of diagnosis does not fulfill this requirement because 70% of fractures occurs in patients with T-Score value above  $-2.5$ . Currently according to IOF-2007 Guidelines and WHO Report 2008, therapeutic decision should be based on calculation of 10 years absolute risk fracture. For particular patient this risk can be calculated using BMI or BMD and clinical risk factors such as: advanced age, prior fragility fracture, parental history of proximal femur fracture, low BMI, low bone mass, glucocorticosteroids treatment, rheumatoid arthritis, smoking, overuse of alcohol. 10 years absolute risk fracture of proximal femur is proposed as standard because of the most serious clinical and economical consequences.

**Key words:** osteoporosis, diagnostics, fracture risk, risk factors, FRAX.

## Definicja osteoporozy

Pierwsza, powszechnie zaakceptowana definicja osteoporozy, stworzona przez ekspertów WHO w Hongkongu w 1993 r., określa osteoporozę jako: „chorobę układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, zaburzeniem mikroarchitektury i zwiększoną łamliwością” [1, 2]. W 2001 r. grupa ekspertów National Osteoporosis Foundation (NOF) i National Institutes of

Health USA (NIH) na podstawie analizy 2449 pozycji literatury z okresu 1995–1999 opracowała nową definicję, stwierdzającą, że osteoporoza jest: „chorobą szkieletu charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości, co powoduje zwiększone ryzyko złamania. Wytrzymałość kości przede wszystkim odzwierciedla gęstość mineralną w połączeniu z jakością kości” [3]. Na podstawie tych definicji określono następujące kategorie diagnostyczne osteoporozy utrzymane

jako nadal obowiązujące w raporcie WHO-2008 [1, 4, 5].

## Kryteria diagnostyczne WHO

Rozpoznanie wartości wskaźnika T lub Z:

- norma (+1,0)–(–1,0),
- osteopenia –1,0 – –2,4,
- osteoporoza  $\leq -2,5$ ,
- ciężka OP  $\leq -2,5$  i jedno lub więcej złamań.

Należy podkreślić, że osoby z osteoporozą według tych kryteriów mają podwyższone ryzyko złamania, ale stwierdzenie przeciwne, tj. wykluczenie osteoporozy, nie oznacza mniejszego ryzyka złamania, gdyż na ryzyko to składają się też inne, oprócz obniżonej gęstości mineralnej kości (BMD), czynniki.

## Metoda pomiaru BMD

Standardem diagnostyki OP jest badanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA – *dual energy x-ray absorptiometry*). W wyniku pomiaru otrzymuje się bezwzględną wartość gęstości mineralnej wyrażoną według masy (BMC – *bone mineral content*). Podzielenie tej liczby przez powierzchnię pomiaru daje gęstość mineralną kości w  $\text{g/cm}^2$  (BMD – *bone mineral density*) [4, 6, 7]. Pomiar gęstości mineralnej kości metodą ilościowej tomografii komputerowej (QCT – *quantitative computed tomography*) ma wielką wartość naukową, ale nie jest uznany za badanie standardowe [8]. Badanie z zastosowaniem ilościowej ultrasonografii QUS (*quantitative ultrasonography*) nie określa gęstości mineralnej kości i nie może być stosowane w diagnostyce osteoporozy. Metoda ta może być wykorzystywana do oceny ryzyka złamania [9, 10].

Bezwzględny wynik pomiaru w jednostkach masy – BMD uzupełnia jego porównanie do grupy kontrolnej w postaci wskaźników „T” i „Z”. Wskaźnik T jest liczbą odchyłeń standardowych od szczytowej masy kostnej w 20.–29. roku życia zdrowych kobiet, której ujemna wartość jest tym większa, im jesteśmy starsi. Zgodnie z rozkładem krzywej Gaussa, tylko 65–70% z nich mieści się w granicach T-score  $\pm 1,0$  odchylenia standardowego od normy, 15% wykazuje BMD w granicach od –1,0 do –2,5, a 0,6% nawet poniżej T-score –2,5, nie wykazując żadnej patologii, może co najwyżej cechą genetyczną [2].

Wskaźnik Z oznacza wielokrotność odchyłeń standardowych pomiaru danego pacjenta w porównaniu z odpowiadającą mu wiekowo grupą kontrolną, czyli niejako różnicuje normę wieku od choroby. Z-score  $\leq -1,0$  w każdym wieku oznacza niższą od normy wieku masę kostną

i świadczy albo o wadzie genetycznej (bardzo rzadko), albo (najczęściej) o skutkach oddziaływania jakiegoś czynnika (czynnik ryzyka złamania), który doprowadził do utraty masy kostnej i zwiększył ryzyko złamania.

## Miejsce pomiaru

Według stanowiska WHO [4], podstawowym miejscem pomiaru BMD jest bkku, ale można też stosować pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Wskaźniki te wykonane metodą DXA w innych lokalizacjach, jak i wykonane innymi metodami, nie są równoważne i nie mogą być stosowane wymiennie. Przyjęto również, że u mężczyzn należy stosować takie same kryteria diagnostyczne. Zalety pomiarów w bkku [11, 12]:

- najlepiej określają ryzyko złamania bkku,
- spadek BMD w tej okolicy ma najwyższy gradient – zatem ma największą wartość diagnostyczną (2,6!; tab. 3),
- jest obecnie standardowym pomiarem do obliczeń 10-letniego absolutnego ryzyka złamania,
- pomiary te są wiarygodne w każdym wieku. Wady pomiaru w bkku [6]:
- zmiany osteoporotyczne pojawiają się znacznie później niż w kręgosłupie,
- trudności we właściwym ustawieniu kończyn w zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych stawu biodrowego.

## Pomiar BMD w bliższym końcu kości udowej bkku (szyjce kości udowej)

Panuje powszechna zgodność, że jest to najbardziej wartościowe miejsce pomiaru. Znakomita większość autorów przyjmuje pomiar w regionie szyjki (*neck*) oraz total (obejmujący szyjkę, krętarz i trójkąt Warda). Niektórzy zalecają również badanie w krętarzu (*trochanter*). Istnieje też zgodność, że pomiar w trójkącie Warda nie ma wartości diagnostycznej. W celu rozpoznania przyjmuje się najniższą wartość BMD w jednym z miejsc pomiaru. Pomiary w bkku stosowane są w badaniach klinicznych. Badanie w tym regionie pozwala najdokładniej określić ryzyko złamania i pomiar ten jest konieczny, jeżeli planujemy obliczać bezwzględne ryzyko złamania [6, 11, 13].

## Pomiar BMD w kręgosłupie

Powszechnie przyjmuje się średnią wartość pomiaru dla kręgów L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> w projekcji PA. Obecnie odstąpiono od oceny kręgów w odcinku L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>, co uprzednio zalecano z racji częstszych złamań kręgu L<sub>1</sub>. Zaletą pomiarów BMD w kręgosłupie jest to, że z racji dużej zawartości kości be-

leczkowej tutaj najwcześniej pojawią się zmiany osteoporotyczne oraz z tego samego powodu – najwcześniej uwidocznią się efekty lecznicze. Pomiar BMD kręgosłupa pozwala najdokładniej przewidzieć złamanie w tej lokalizacji. Pomiar te stosowane są jako kryterium w badaniach klinicznych. Wadą pomiarów w kręgosłupie są pojawiające się z wiekiem zmiany zwyrodnieniowe, które przez generowanie osteofitów podnoszą wartość pomiaru BMD [6, 11].

## Pomiary obwodowe przedramienia

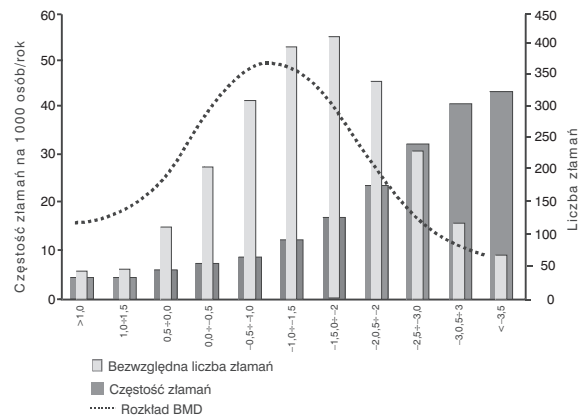
W Polsce największa liczba badań gęstości mineralnej kości dotyczy przedramienia. W większości dane te pochodzą z akcji firm farmaceutycznych promujących leki na osteoporozę. Wbrew obowiązującym zasadom przyjmuje się otrzymany w tych badaniach wskaźnik T jako kryterium rozpoznania osteoporozy i na tej podstawie jest wdrażane leczenie farmakologiczne. Należy podkreślić zasadniczą różnicę w pomiarach przedramienia wykonywanych za pomocą aparatów całego ciała (Hologic, Lunar, Norland) i aparatów obwodowych skonstruowanych wyłącznie do pomiarów przedramienia (DTX-Osteometer-Hologic, PIXI-Lunar, Norland i inne). Interpretacja wyników pomiaru przedramienia jest ściśle uzależniona od okolicy pomiaru i rodzaju aparatu. Z racji różnorodności aparatów w wyborze miejsca należy stosować się do zaleceń producenta.

## Osteoporoza a ryzyko złamania

Wyniki wielu badań w ostatnich 8 latach jednoznacznie wykazały, że 50–70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami wskaźnika T, tj. wyższymi niż legendarne  $-2,5$ . Ilustruje to wykres Siris z 2004 r. (ryc. 1). Na osi poziomej określono poziomy wskaźników T, a częstość i liczbę złamań na osiach pionowych. Częstość złamań wzrasta z obniżeniem się wskaźnika T (oznacza to również wzrost z wiekiem), ale bezwzględna liczba złamań jest największa w przedziale T-score od  $-0,5$  do  $-1,5$  [14].

Zatem rozpoznanie oparte na podstawie wskaźnika T-score nie tylko nie identyfikuje chorych narażonych na złamanie, ale fałszywie informuje o nieistniejącym ryzyku o osób z prawidłową wartością BMD.

Skoro problemem osteoporozy są złamania, a badanie densytometryczne nie pozwala na odróżnienie osób obciążonych ryzykiem i bez ryzyka, niezbędne jest wprowadzenie innej metody określenia ryzyka złamania. Publikacje z 2000 r.,



Rycina 1. Częstość i liczebność złamań w zależności od rozkładu BMD (wg [14])

podsumowujące doświadczenia ze stosowania kryteriów diagnostycznych WHO z 1994 r., zapoczątkowały odwrót od T-score  $-2,5$  jako celu diagnostycznego i wskazania do leczenia [10, 15, 16].

W Polsce badania te były również intensywnie popularyzowane i wartość innych czynników ryzyka niż pomiar BMD wykazał Badurski [17–20]. W bezobjawowej osteoporozie (OP) „nic się nie dzieje, aż do wystąpienia złamania”. Podobnie jak w przypadku zawału mięśnia sercowego, rozpoznanie możliwe jest dopiero po jego dokonaniu. Badania epidemiologiczne jednakże zidentyfikowały czynniki ryzyka przyspieszające wystąpienie złamania lub zawału. Umiejętne wykorzystanie tej wiedzy precyzuje rozmiary zagrożenia i daje lepsze szanse w leczeniu/zapobieganiu. Kiedyś diagnostyka kardiologiczna zagrożenia zawałem opierała się jedynie na podawanych przez chorych w wywiadzie bólach wieńcowych, poziomie cholesterolu i obrazie załamek T w EKG. Obecnie ocenia się całkowite ryzyko zawału, wyrażając je w procentach prawdopodobieństwa w najbliższych 5 latach. Stało się to możliwe po włączeniu do tej oceny wielu czynników ryzyka, jak: palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia itd., z których każdy może stanowić samodzielną przyczynę zawału.

Podobne podejście metodologiczne zastosowano również w osteoporozie, która z natury rzeczy jest wynikiem działania wielu czynników. W tym genetycznych, starzenia się, zmian hormonalnych, diety, jak i oddziaływania na masę kostną zaburzeń w innych narządach. Do tego samo złamanie jest wynikiem nie tylko obniżonej wytrzymałości mechanicznej kości, ale i działającej siły. Pojawia się ono wskutek upadków w prawie 100% złamań obwodowych, a w wypadku złamań kręgosłupa wystarczającą jest siła ciężenia [21].

Stało się zatem oczywiste, że na ryzyko zła-

mania składają się czynniki szkieletowe i pozaszkieletowe. Jeżeli uznamy, że osteoporoza jest „chorobą prowadzącą do złamań”, to nie sposób ograniczyć jej tylko do czynników szkieletowych.

## Czynniki ryzyka złamania

Istnieje wiele czynników ryzyka złamania udokumentowanych w pracach naukowych, które niezależnie od wieku i BMD samodzielnie określają wzrost ryzyka złamania (ryzyko względne – RW). Decyzja, które z nich przyjąć do obliczeń ryzyka złamania, jest trudna. Zasadniczym przełomem było ogłoszenie wyników pracy grupy roboczej WHO pod kierunkiem Kanisa, która przeanalizowała występowanie złamań w populacyjnych badaniach prospektywnych (Epidos, Ofely, CaMoS, EVOS/EPOS, Hiroshima, Rochester, Sheffield, Rotterdam, Kupio, Gothenburg I, Gothenburg II, DOES [4]). W sumie zebrano dane dla 59 232 pacjentów, u których wystąpiło 5444 złamań, w tym 3495 złamań osteoporotycznych i 957 złamań bkku.

Na tej podstawie określono wysoką znamienność statystyczną dla następujących klinicznych czynników ryzyka złamania: wiek, płeć, BMD bkku, przebyte złamanie po 50. r.ż., niska masa ciała (BMI – *body mass index*), reumatoidalne zapalenie stawów, złamanie bkku u rodziców, przewlekłe zażywanie glikokortykosteroidów, aktualne palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu (więcej niż 2 jednostki dziennie). Obecność każdego z tych czynników, niezależnie od BMD, zwiększa ryzyko złamania o określony współczynnik zwany ryzykiem względnym (RW – *relative risk RR*). Zestawienie tych czynników wraz z odpowiadającymi im wartościami RW przedstawia tabela 1.

Wartość ryzyka względnego (RW) wskazuje, jak dalece rośnie zagrożenie złamaniem u osoby obciążonej danym czynnikiem ryzyka w porównaniu z ryzykiem w populacji nieobciążonej danym czynnikiem. Zrozumiałe, że tym większe jest ryzyko złamania, im więcej takich czynników jednocześnie oddziałuje u danej osoby.

Za schorzenia będące wtórną przyczyną osteoporozy i w istotny sposób zwiększające ryzyko złamania, ale w sposób zależny od BMD, uznano nieleczony hipogonadyzm u mężczyzn i kobiet, nieswoiste choroby zapalne jelit, przedłużone unieruchomienie (po urazach rdzenia kręgowego, choroba Parkinsona, dystrofia mięśni), cukrzyca typu 1, choroby tarczycy (głównie nieleczona nadczynność tarczycy).

Po wielu dyskusjach przyjęto, że najlepiej ryzyko złamania określa bezwzględne ryzyko złamania (RB – *absolute risk* – AR), na które składają się wartości ryzyka populacyjnego (RP) i wartości ryzyka względnego poszczególnych czynników ryzyka złamania (RW). Uznano, że najbardziej wiarygodną jest ocena ryzyka złamania w perspektywie 10-letniej (RB-10). Za standardowe miejsce złamania, dla którego oblicza się RB-10, przyjęto złamanie bkku, ponieważ złamanie w tym miejscu jest najcięższym powikłaniem osteoporozy w aspekcie klinicznym i ekonomicznym, a zarazem jest najdokładniej ewidencjonowane w lecznictwie [22, 23]. Niemniej jednak nie można ignorować ryzyka złamania kręgosłupa ani innych poważniejszych złamań pozakręgowych, jak: dalszego końca przedramienia, bliższego końca ramienia, miednicy, żeber, bliższego końca piszczeli.

Daną wyjściową do obliczenia bezwzględnego ryzyka złamania (RB) jest ryzyko populacyjne (RP). Podlegamy mu wszyscy, a jego wielkość nieuchronnie zwiększa się z wiekiem. Równoległe z obniżaniem aktywności fizycznej masa mięśniowa i sprawność ruchowa maleją, zaś podatność na upadki wzrasta, a ryzyko i częstość złamań rośnie. Jednocześnie skutkiem tych i innych czynników obniża się masa kostna. Te dwa czynniki, kostny i pozakostny, determinują rozmiary zagrożenia złamaniem. Ryzyko to określa się dla danej populacji na podstawie występowania złamań w badaniach prospektywnych.

Do czasu publikacji badań z innych krajów za wzór do obliczeń przyjęto dane z prospektywnego badania epidemiologicznego dotyczącego złamań przeprowadzonego w Szwecji [22], wskazującego na rosnące osobnicze prawdopodobieństwo złamania w perspektywie najbliższych 10 lat

Tabela 1. Niezależne, kliniczne czynniki ryzyka złamania i odpowiadające im wartości ryzyka względnego złamania bkku (RW) – (wg WHO [4])

Czynniki ryzyka	RW
Uprzednio przebyte złamanie po 50. r.ż. po niewielkim urazie	1,85
Złamania biodra u rodziców	2,27
Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami	2,31
Niski wskaźnik masy ciała (BMI)	przy BMI = 20; RW = 1,95
Reumatoidalne zapalenie stawów	1,95
Aktualne palenie tytoniu	1,84
Nadużywanie alkoholu (> 2 jednostki/dobę)	1,68

Tabela 2. 10-letnie ryzyko złamania bku w populacji kobiet i mężczyzn w różnym wieku (RP-10) (wg [22])

Kobiety/wiek Ryzyko (RP-10)	45 0,4	50 0,6	55 1,2	60 2,3	65 3,9	70 7,3	75 11,7	80 15,5	85 16,1
Mężczyźni/wiek Ryzyko (RP-10)	45 0,5	50 0,8	55 0,8	60 1,2	65 2,1	70 3,4	75 5,9	80 7,6	85 7,1

i mówiące o tzw. ryzyku populacyjnym złamania (RP-10), co przedstawione zostało w tabeli 2.

Krzywa wzrostu RP-10 oznacza, że w wieku 50–59 lat jedna na 333 kobiet dozna złamania bku, w wieku 60–69 lat jedna na 42, 10 lat później jedna na 13, a powyżej 80. roku życia już co szósta. Taka jest częstość złamań. Liczebność natomiast, np. w tej samej, dziewiątej dekadzie życia kobiet, jest kilkakrotnie mniejsza niż par sześćdziesięcioletnich i siedemdziesięcioletnich, zatem bezwzględna liczba złamań w populacji kobiet po menopauzie największa jest w młodszej i liczniejszej populacji [24].

Na podstawie powyższych danych dotyczących czynników ryzyka złamania został opracowany przez WHO [4] algorytm obliczania 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania – FRAX™ (WHO Fracture Risk Assessment Tool) zarówno dla wystąpienia złamania bku, jak i jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego, dostępny na stronie <http://shef.ac.uk/FRAX>.

Można skorzystać z algorytmu w postaci elektronicznego kalkulatora, gdzie po wpisaniu podstawowych danych pacjenta (wiek, płeć, masa cia-

ła, wzrost) oraz zaznaczeniu istniejących czynników ryzyka złamania uzyskuje się wynik RB-10 zarówno złamania bku oraz jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego. Uproszczoną wersję obliczania RB-10 stanowią tabele uwzględniające liczbę czynników ryzyka, wiek i płeć oraz BMD (T-score), a przy jego braku BMI (*body mass index*).

Poniżej przykłady tabel dla obliczenia RB-10 wystąpienia złamania bku u kobiet po 65. r.ż. przy znanej wartości BMD szyjki kości udowej (tab. 4) oraz przy znanym BMI (bez BMD) (tab. 5). Tabele dla pozostałych grup wiekowych dostępne są na wspomnianej stronie FRAX.

### Inne czynniki ryzyka złamania

Chociaż nie wykazano w stopniu statystycznie znamionym niezależnego wpływu na zwiększenie ryzyka złamań, czynnikami niekorzystnie oddziałującymi na metabolizm kości są:

- mała aktywność fizyczna, szczególnie z zaburzeniem koordynacji mięśniowo-nerwowej i ze skłonnością do upadków;

Tabela 3. Wzrost RW wystąpienia złamania w lokalizacji, w której przeprowadzono badanie BMD u kobiet, w miarę spadku BMD o każde T-score –1,0 (tzn. o 1,0 SD, odchylenia standardowego, spadku BMD poniżej średniej wieku) (wg [25])

Miejsce pomiaru	Złamanie przedramienia	Złamanie sz.k.u.	Złamanie kręgu	Złamania wszystkie
Przedramię (część dystalna)	1,7	1,8	1,7	1,4
Szyjka kości udowej (sz.k.u.)	1,4	2,6	1,8	1,6
Kręgosłup	1,5	1,6	2,3	1,5

Tabela 4. 10-letnie bezwzględne ryzyko wystąpienia złamania bku (%) przy znanym BMD T-score w zakresie szyjki kości udowej u kobiet po 65. r.ż. w populacji UK

Liczba klinicznych czynników ryzyka złamania	BMD T-score (szyjka kości udowej)					
	-4,0	-3,0	-2,0	-1,0	0	1,0
0	14	5,1	1,7	0,6	0,2	0,1
1	21	7,7	2,7	0,9	0,3	0,1
2	30	11	4,0	1,4	0,5	0,2
3	41	17	6,1	2,2	0,8	0,3
4	54	24	9,0	3,2	1,2	0,4
5	67	33	13	4,8	1,8	0,6
6	79	45	19	7,0	2,6	1,0

Źródło: <http://shef.ac.uk/FRAX>.

Tabela 5. 10-letnie bezwzględne ryzyko wystąpienia złamania bkku (%) przy znanym BMI (bez BMD) u kobiet powyżej 65. r.ż. w populacji UK

Liczba klinicznych czynników ryzyka złamania	BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
	15	20	25	30	35	40
0	4,1	2,3	1,3	1,0	0,8	0,6
1	7,2	4,1	2,3	1,8	1,4	1,1
2	12	7,1	4,0	3,1	2,4	1,9
3	20	12	6,9	5,4	4,2	3,3
4	31	19	12	9,1	7,1	5,5
5	45	31	19	15	12	9,3
6	62	46	30	24	19	15

Źródło: <http://shef.ac.uk/FRAX>.

- zły ogólny stan zdrowia ze współoddziaływaniem chorób przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka), pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc, przewlekłej niewydolności nerek; niedożywienie, szczególnie z niedoborami białka, wapnia i witaminy D (w tym długotrwały brak ekspozycji skóry na światło słoneczne).

## Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej

Zebranie wywiadu i badanie fizykalne zazwyczaj pozwala na identyfikację pacjentów zagrożonych złamaniem (screening selektywny) wskutek osteoporozy pierwotnej (niedobór estrogenów, starzenie się ustroju) lub osteoporozy wtórnej (inne znane przyczyny) już przez lekarza opieki podstawowej. Podejrzenie osteoporozy wtórnej jest podstawą do bezpośredniego kierowania tych osób do dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego – w zależności od choroby podstawowej.

Przy braku konsensusu co do rodzaju i zakresu diagnostyki laboratoryjnej niskiej masy kostnej u osób bez wywiadu i cech klinicznych, wskazujących na jej przyczynę (asymptomatyczni), pozostają do wykorzystania doświadczenia klinicystów w ustalaniu przyczyn niskiej masy kostnej (różnicowanie najczęstszych uogólnionych osteopatii, tj. osteoporozy pierwotnej z osteomalacją, pierwotną i wtórną nadczynnością przytarczyc, szpiczakiem mnogim) [26–28].

W świetle danych z literatury i doświadczeń własnych, uwzględniając dostępność i koszt badań dodatkowych u każdego chorego ze zmniejszoną gęstością mineralną kości, należy wykonać badania laboratoryjne. Rozpocząć należy od badań podstawowych krwi oraz tradycyjnych badań biochemicznych oceniających gospodarkę wapniową (pierwszego rzutu), a w uzasadnionych przypadkach prowadzić dalszą diagnostykę, wy-

korzystując badania laboratoryjne specjalistyczne (drugiego rzutu).

Badania podstawowe (1. rzutu):

- OB, morfologia,
- fosfataza zasadowa, kreatynina,
- kalcemia, fosfatemia,
- dobowe wydalanie wapnia z moczem.

Badania specjalistyczne (2. rzutu):

- PTH,
- 25(OH)D,
- białko monoklonalne.

Wysokie wartości odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) nakazują prowadzenie badań w kierunku szpiczaka mnogiego (tab. 6). Hiperkalcemia sugeruje przede wszystkim pierwotną nadczynność przytarczyc lub chorobę nowotworową, często o przebiegu skąpo- lub bezobjawowym. Hipokalcemia u osoby z obniżoną masą kostną przemawia za osteomalacją. Hipofosfatemię stwierdza się najczęściej w osteomalacji i pierwotnej nadczynności przytarczyc. Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy krwi u chorego z prawidłową czynnością wątroby może występować w osteomalacji, przy zaawansowanych zmianach kostnych – w pierwotnej nadczynności przytarczyc i szpiczaku mnogim. Zwiększone wydalanie wapnia z moczem (UCa/24 godz.) towarzyszy chorobom przebiegającym z hiperkalcemią, tj. pierwotnej nadczynności przytarczyc i szpiczakowi mnogiemu. Hiperkalciuria przy prawidłowym stężeniu Ca w surowicy krwi wskazuje na hiperkalciurię samoistną. Hipokalciuria może występować u osób z osteomalacją wskutek niedoboru witaminy D. Oznaczenie aminotransferaz i kreatyniny jest pomocne w ujawnieniu przewlekłej patologii wątroby i nerek, skutkujących rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc i zmianami kostnymi; ułatwiają one też dobór właściwego leczenia i dawkowanie leków [29–32].

Jeśli u osób z obniżonym BMD badania podstawowe są nieprawidłowe, to należy wykonać dodatkowe badanie specjalistyczne (2. rzutu)



Tabela 6. Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej

Rozpoznanie	Osteoporoza	Osteomalacja	Pierwotna nadczynność przytarczyc	Wtórna nadczynność przytarczyc	Szczyzak mnogi
<b>OB</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>↑↑</b>
Kalcemia	N	↓N	↑	↓N	↑N
Fosfatemia	N	↓↓	↓	↑N	↑N
Fosfataza zasadowa	N	↑	↑	↑N	↑N
UCa/24 godz.	N	↓N	↑	↓N	↑N
PTH	N	↑	↑	↑	↓N
25 (OH)D	N	↓N	↓N	↓N	N
Białko monoklonalne	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

ukierunkowane na rozpoznanie konkretnej choroby (PTH – nadczynność przytarczyc, białko monoklonalne – szczyzak mnogi, 25 (OH)D – osteomalacja z niedoboru witaminy D) [26, 32–34].

## Strategia diagnostyki ryzyka złamania

Podstawą strategii diagnostyki ryzyka złamania jest identyfikacja chorych z czynnikami ryzyka złamania, szczególnie tymi najbardziej istotnymi podanymi przez WHO [4], wymienionymi w tabeli 1, następnie przypisanie badanej osobie odpowiedniego poziomu ryzyka, tj. obliczenie RB-10 wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej lub innych poważnych złamań osteoporotycznych. Pozwala to na zakwalifikowanie pacjenta do jednego z trzech poziomów zagrożenia (bliższy koniec kości udowej) (ryc. 2):

- **wysokiego** – powyżej 14%, wymagającego leczenia niezależnie od poziomu masy kostnej (ale BMD może być mierzona, w przypad-

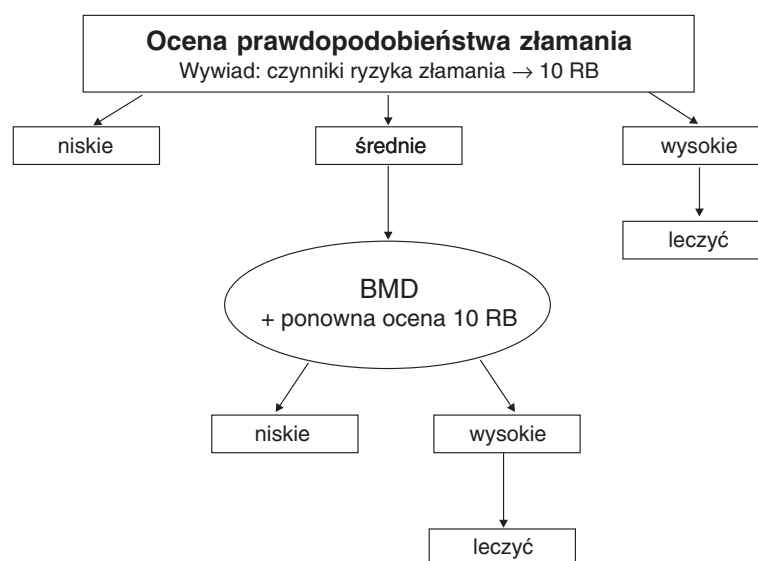
ku jej monitorowania w trakcie leczenia lub w zamiarze zastosowania leku, który wykazuje swoją skuteczność tylko przy niskim BMD),

- **średniego** – między 8–14%, w którym BMD może przesądzić o przesunięciu poziomu zagrożenia albo w dół, albo w górę i zdecydować o potrzebie leczenia,
- **niskiego** – poniżej 8%, niewymagającego interwencji ani dodatkowych badań.

Podany próg interwencji leczniczej jest wynikiem ugody i opracowań różnych grup eksperckich i uwzględnia RB-10 złamania bliższego końca kości udowej [35].

Europejska Agencja Medyczna (European Medicine Agency) [36], opierając się na stwierdzonej częstości występowania złamań w grupach placebo w ramach przeprowadzonych badań klinicznych [25], zaleca, by kryterium włączeniowym do badań nad nowymi lekami były następujące poziomy 10-letniego ryzyka złamania:

- bkku 5–7,5%,
- poważniejsze złamania pozakręgowo 10–15%,
- kręgosłupa 15–20%.



Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostycznego i kwalifikacji do leczenia

## Wnioski

Celem diagnostyki osteoporozy jest określenie ryzyka złamania. 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania można obliczyć na podstawie algorytmu FRAX™, który uwzględnia badanie densytometryczne lub BMI i kliniczne czynniki ryzyka złamania. Badanie densytometryczne może

wskazać osoby z podwyższonym ryzykiem złamania, niestety prawidłowy wynik badania DXA go nie wyklucza.

Informacje. Algorytm FRAX w j. polskim dostępny jest na stronie [www.pfo.pl](http://www.pfo.pl). Informacje o osteoporozie i ryzyku złamania dostępne są na Polskim Portalu Osteoporozy: [www.osteoporoza.org](http://www.osteoporoza.org).

## Piśmiennictwo

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–650.
2. World Health Organization. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Technical Report Series 843, Geneva 1994.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285(6): 785–794.
4. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008). *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK.
5. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 9: 399–428.
6. Black GM, Wahner HW, Fogelman I. *The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice*. London: Martin Dunitz Ltd; 1999.
7. Czerwiński E, Lorenc R, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Med po Dypl* 2006; 4(06): 1–10.
8. Martin JC, Campbell MK, Reid DM. A comparison of radial peripheral quantitative computed tomography, calcaneal ultrasound, and axial dual energy X-ray absorptiometry in women aged 45–55 yr. *J Clin Densitom* 1999; 2(3): 265–273.
9. National Osteoporosis Foundation: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8(Suppl. 4): 9.
10. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 192–202.
11. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004 Spring; 7(1): 1–6.
12. Ito M, Nishida A, Kono J et al. Which bone densitometry and which skeletal site are clinically useful for monitoring bone mass. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 959–964.
13. Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European foundation for osteoporosis and bone disease. The Scientific Advisory Board and the Board of National Societies. *Osteoporosis Int* 1996; 6(3): 256–261.
14. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164/10: 1108–1112.
15. Black DM. Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2000; 11(Suppl. 12): S58.
16. Kanis JA. Diagnostic criteria for osteoporosis – where do we stand? *Osteoporosis Int* 2001; 12(Suppl. 1): S1.
17. Badurski JE, Nowak NA, Dobrzeńko A i wsp. Przełomowy rok 2000 w dziedzinie osteoporozy: czy ważniejsze jest wypełnienie kryterium rozpoznania osteoporozy, czy rozpoznanie zagrożenia złamaniem? *Post Osteoartrol* 2001; 12: 41–53.
18. Badurski JE. Zasady diagnostyki i leczenia osteoporozy i ryzyka złamań oraz leczenia farmakologicznego. *Post Osteoartrol* 2001; 12(Supl. 1): 144–179.
19. Badurski JE. Co diagnozujemy i co leczymy – zagrożenie złamaniami czy „osteoporozą”? *Post Osteoartrol* 2002; 13: 1–7.
20. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy – czerwiec 2002. *Post Osteoartrol* 2002; 13: 9–10.
21. Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002 May; 18: 359.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 989–995.
23. Badurski JE. *Osteoporoza a złamania*. Warszawa: Blackhorse Scientific Publishers; 2003.
24. Nowak NA, Badurski JE, Supronik J i wsp. Epidemiologia osteoporozy u kobiet w aglomeracji Białegostoku (BOS), I. Gęstość kości a złamania. *Post Osteoartrol* 2003; 14: 1–5.
25. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312: 1254–1259.
26. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, scinring, prevention and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 662–672.

27. Freitag A, Barzel US. Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 2002; 48: 98–102.
28. Wagman RB, Maracus R Editors. Beyond bone mineral density: navigating the laboratory assessment of patients with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4429–4430.
29. Ross PD, Kress BC, Parson RE et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 76–82.
30. Giannini S, Nobile M, Carbonare LD et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 209–213.
31. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
32. Lata PF, Elliot ME. Patients assessment in the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Nutr Clin Proc* 2007; 22: 261–275.
33. Rajeswaran C, Spencer J, Barth JH, Orme SM. Utility of biochemical screening in the context of evaluating patients with a presumptive diagnosis of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(3): 362–365.
34. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431–4437.
35. Johnell O. *When is intervention worthwhile in osteoporosis*. Fifth Baltic Bone & Cartilage Conference in Naantali, Finland; 2005.
36. EMEA European Medicines Agency. *Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis*. London, 16 Nov 2006, oc.Ref.CPMP/EWP/552/95, Rev. 2.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Edward Czerwiński

Zakład Chorób Kości i Stawów

Collegium Medicum UJ

ul. Kopernika 32

31-501 Kraków

Tel.: (012) 430-32-09

Fax: (012) 430-32-17

E-mail: czerwinski@kcm.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Orzecznictwo w chorobach układu krążenia

## Work ability in heart diseases

ARKADIUSZ DERKACZ<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ryszard Andrzejak

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** W pracy przedstawiono specyfikę orzekania lekarza biegłego o specjalizacji z zakresu kardiologii na potrzeby ZUS oraz Sądu Pracy. Choroby układu krążenia, ze względu na swoje rozpowszechnienie, stanowią dominującą grupę schorzeń wymagających opiniowania. Omówiono zagadnienia związane z orzekaniem o zaawansowaniu poszczególnych schorzeń układu krążenia w aspekcie nie tylko stopnia zaawansowania choroby, lecz także oceny zdolności do pracy. Podkreślono często występującą konieczność oceny interdyscyplinarnej osób ze stwierdzanymi chorobami układu krążenia. Przedstawiono zakres niezbędnych oraz pomocniczych badań potrzebnych przy opiniowaniu następujących schorzeń: stabilna choroba wieńcowa, przebyte ostre zespoły wieńcowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa, nabyte wady serca oraz serce płucne. Wyodrębniono specyfikę oceny zdolności do pracy osób po przeprowadzonym zabiegu kardiologicznym, zarówno w zakresie nabytych wad serca, jak i po pomostowaniu tętnic wieńcowych. Przedstawiono znaczenie przeprowadzonego wywiadu, badania przedmiotowego w ocenie omawianych schorzeń. Określono znaczenie spoczynkowego badania EKG jak i 24-godzinnego monitorowania jego zapisu metodą Holtera, testów wysiłkowych na bieżni, próby dobutaminowej, badania echokardiograficznego, koronarografii i innych badań w opiniowaniu kardiologicznym.

**Słowa kluczowe:** choroby układu krążenia, orzecznictwo sądowno-lekarskie, niezdolność do pracy.

**Summary** The paper presents a process of decision-making by a professional physician specialist in cardiology for the use of Social Insurance Institution and for labour law court. Cardiovascular diseases are the dominant group in the insurance decision-making because of their wide spread. The problems of occupational health in the aspect of specific heart diseases was discussed with the determination of the degree of the disability and capacity to employment. A multidisciplinary analysis of the patient with cardiovascular diseases was underlined. The author described range of the necessary and decisive diagnostic tests required in decision-making in the following diseases: stable coronary heart disease (CHD), acute coronary syndromes (ACS), arterial hypertension, arrhythmias and conduction disturbances, valvular and other acquired heart diseases and pulmonary hypertension. Specific features of the evaluation of the patient and his/her ability to work after cardiosurgery of the acquired heart diseases and coronary artery bypass graft surgery was shown. The significance of the past history of the patient and physical examination in the aspect of the discussed diseases. The role of a standard 12-lead ECG and 24-hour Holter monitoring as well as other tests such as ECG exercise test, dobutamine stress echo test, coronary angiography and others were determined.

**Key words:** heart diseases, work ability, labour law court, disability.

## Specyfika orzecznictwa lekarskiego

Orzecznictwo lekarskie na potrzeby ZUS oraz Sądu Pracy odbiega od typowego postępowania, jakie towarzyszy procesowi leczniczemu. Lekarz orzecznik nie wpływa bezpośrednio na przebieg ocenianych schorzeń. Jego obowiązkiem natomiast jest analiza występujących chorób pod kątem zdolności do pracy badanej osoby. Lekarz orzecznik powinien także prognozować postęp

stwierdzonych schorzeń i ich wpływ nie tylko na aktualną, lecz także przyszłą zdolność do pracy badanego.

Choroby układu krążenia stanowią dominujący odsetek orzekanych schorzeń. Niniejsza praca zawiera jedynie analizę kilku najczęściej występujących chorób, które pozostają w gestii orzekania lekarzy kardiologów. Pominięte zostały choroby naczyniowe, w których wymagane jest orzeczenie lekarzy neurologów czy angiologów.

Należy zaznaczyć, że w ocenie wpływu schorzenia na zdolność do pracy każdy przypadek zmusza do indywidualnego podejścia, wymagającego nie tylko analizy stopnia zaawansowania choroby, lecz także kwalifikacji zawodowych oraz zakresu wykonywanych czynności w związku z pracą zarobkową. Na podstawie tej oceny lekarz przedstawia opinię, w której uznaje badanego za zdolnego do pracy, częściowo niezdolnego do pracy (czyli niezdolnego do wykonywania pracy zgodnie ze swoim wykształceniem lub zgodnie z wykonywaną pracą) oraz całkowicie niezdolnego do pracy (niezdolnego do jakiegokolwiek pracy).

W ocenie orzeczniczej w zakresie kardiologii najczęściej mamy do czynienia z następującymi schorzeniami:

- choroba wieńcowa,
- nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa,
- nabyte wady serca,
- serce płucne.

Inne schorzenia występują znacznie rzadziej. Istnieje także duża liczba schorzeń, w których ocena kardiologiczna nierzadko musi być uzupełniona o opinie biegłych innej specjalności, bądź właśnie ci biegli posiłkują się opinią kardiologiczną. Taka sytuacja dotyczy między innymi:

- miażdżycy uogólnionej – chromanie przestankowe może wymagać oceny angiologicznej,
- przebytego zawału serca – może powodować stany depresyjne wymagające oceny psychiatrycznej,
- cukrzyca – oprócz oceny diabetologicznej może wymagać badania kardiologicznego, okulistycznego, angiologicznego czy nefrologicznego,
- utraty przytomności – wymagają również oceny neurologicznej,
- choroby tarczycy – w przypadku zaburzeń ryt-

mu ocena endokrynologa może być uzupełniona o opinię kardiologiczną,

- wspomniane wyżej serce płucne może wymagać wspólnej oceny kardiologicznej i pulmonologicznej.

## Stabilna choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa jest jednym z najczęściej występujących w naszej populacji schorzeń, dlatego ocenie orzeczniczej poddawana jest powszechnie. W Polsce na chorobę wieńcową cierpi 1,5–2 mln osób, a rocznie z tego powodu umiera około 40 tys. Szacuje się że około 80–85% chorych pomimo leczenia ma nadal dolegliwości wieńcowe.

Najistotniejszym w określeniu stopnia zaawansowania schorzenia jest wywiad – częstość i okoliczności występowania dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Należy jednak mieć na uwadze, że nie wszystkie dolegliwości podawane przez badanego są w rzeczywistości bólami stenokardialnymi.

Z częstością występowania bólów stenokardialnych (dławicowych) wiąże się nierozzerwalnie doraźne stosowanie krótko działających preparatów nitrogliceryny. Przy analizie częstości i przeciwbólowych efektów ich zażycia należy z jednej strony brać pod uwagę możliwy efekt placebo, z drugiej natomiast krótki czas efektywnego działania (terminu ważności) postaci tabletkowych preparatów.

Spoczynkowy zapis EKG ma niewielkie znaczenie w przypadku oceny zaawansowania choroby wieńcowej (bez przebytego zawału serca). Bardzo cenny natomiast jest wynik elektrokardiograficznego testu wysiłkowego, przeprowadzanego obecnie najczęściej na bieżni ruchomej, rzadziej na cykloergometrze rowerowym. Pozwala

**Tabela 1. Powiązanie pomiędzy wynikiem testu wysiłkowego a codziennymi czynnościami żywymi i pracą zawodową**

Rodzaj wysiłku	Czynności życiowe i praca zawodowa
Bardzo lekki < 3 MET	mycie się, golenie, ubieranie, spacer, gra w bilard, praca siedząca, prowadzenie samochodu
Lekki i umiarkowany 3–6 MET	prace domowe, przenoszenie ciężarów 7–15 kg, jazda na rowerze, taniec powolny, szybki spacer, praca stojąca
Znaczny 6–9 MET	aktywność płciowa, mycie samochodu, przenoszenie ciężarów 15–30 kg, pływanie, jazda konna, bieganie, jazda na rowerze, łyżwach i wrotkach, tynkowanie ścian, mycie okien
Ciężki 9–11 MET	wchodzenie po schodach > III piętra, szybki taniec, szybki bieg, siatkówka, tenis stołowy, narciarstwo, przenoszenie ciężarów 30–40 kg, ciężkie prace w ogrodzie, praca w kotłowni, odgarnianie śniegu
Bardzo ciężki >11 MET	szybkie wchodzenie po schodach, przenoszenie ciężarów > 40 kg, rąbanie drewna

on stwierdzić nie tylko ewentualne występowanie niedokrwienia serca, ale – co jest bardzo ważne w kwalifikacji do pracy – ocenić wydolność wysiłkową. Obecnie najpowszechniejszym miernikiem osiągniętej wydolności wysiłkowej jest tak zwany równoważnik metaboliczny – MET (*metabolic equivalent*). 1 MET odpowiada zapotrzebowaniu na tlen, które występuje w spoczynku. Wartości MET dla często występujących obciążeń wysiłkiem przedstawia tabela 1. W przypadku niemożności przeprowadzenia testu wysiłkowego na bieżni ruchomej lub cykloergometrze rowerowym stosuje się farmakologiczne próby obciążeniowe – na przykład próbę dobutaminową. W naszym kraju rzadko wykonuje się badania izotopowe. Oba rodzaje badań (próba dobutaminowa, badanie izotopowe) są skuteczne w ocenie występowania niedokrwienia, znacznie gorzej jednak, w porównaniu z testem wysiłkowym określają wydolność wysiłkową.

W ocenie orzeczniczej bardzo ważny jest wynik koronarografii. Pozwala on nie tylko na określenie aktualnego stanu tętnic wieńcowych, ale również prognozowanie ewentualnego dalszego postępowania terapeutycznego (planowane zabiegi rewaskularyzacyjne – angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub niemożność przeprowadzenia takiego postępowania).

Znaczenie uzupełniające w ocenie choroby wieńcowej może mieć wynik badania Holtera (24-godzinne monitorowanie akcji serca). W badaniu tym istotne jest stwierdzenie ewentualnego występowania złożonych komorowych zaburzeń rytmu, a zwłaszcza częstoskurczów komorowych.

## Przebyte ostre zespoły wieńcowe

Szacuje się, że w Polsce rocznie dochodzi do około 100 tys. zawałów serca z uniesieniem odcinka ST w zapisie EKG (STEMI) oraz porównywalnej liczby ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Pomijając sam okres bezpośrednio po incydencie, który w znacznym stopniu ogranicza zdolność do pracy, w dłuższym przedziale czasu istotne jest określenie: planowanego postępowania rewaskularyzacyjnego (angioplastyka, pomostowanie), stopnia uszkodzenia mięśnia lewej komory, występowania komorowych zaburzeń rytmu oraz obecność dolegliwości stenokardialnych. Dlatego, w ocenie orzeczniczej, oprócz wywiadu najistotniejsze są: spoczynkowe i ewentualnie wysiłkowe badanie EKG, badanie echokardiograficzne, badanie Holtera oraz wynik ewentualnej koronarografii (z wynikiem zabiegu angioplastyki wieńcowej, jeżeli była przeprowadzana np. w ostrej fazie choroby). Należy pamiętać, że

częstym przypadkiem jest niekorzystny pozawalowy remodeling w zakresie lewej komory. W związku z tym, do pełnej oceny funkcji serca nie wystarcza badanie echokardiograficzne przeprowadzone bezpośrednio po zawale, konieczne są późniejsze badania wykonywane okresowo.

Osoby po przeżytym zawale serca oraz przeprowadzonym zabiegu rewaskularyzacyjnym mogą być poddawane rehabilitacji w ramach prewencji ZUS. Wykonana podczas takiej rehabilitacji ocena układu krążenia ma bardzo istotne znaczenie w orzekaniu o zdolności do pracy.

## Nadciśnienie tętnicze

W ocenie orzeczniczej stwierdzenie etiologii nadciśnienia ma niewielkie znaczenie. Jedyne w przypadku nadciśnienia wtórnego o potencjalnie usuwalnej przyczynie można uwzględnić ten czynnik w prognozowaniu przyszłej zdolności do pracy. W ogromnej jednak większości wystawiana opinia dotyczy pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Podstawowe znaczenie orzecznicze mają nie tyle wartości ciśnienia (gdyż mogą one być modyfikowane przez badanego, np. w celu wyłudzenia świadczeń), co stwierdzane zmiany narządowe. W związku z tym w ocenie orzeczniczej niezbędne są wyniki badania okulistycznego dna oka, echokardiograficznego z oceną grubości mięśnia lewej komory serca oraz ewentualne badanie moczu z analizą białkomoczu. Obecnie do oceny zmian narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego wprowadza się ultrasonograficzną ocenę kompleksu infimmedia w zakresie układu tętniczego. Znaczenie uzupełniające mają wyniki ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (zapisy pojedynczych pomiarów lub badanie ABPM) i EKG.

Ogólnie ujmując, bardzo rzadko występują tak znaczne zmiany narządowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego, które powodowałyby całkowitą niezdolność do pracy badanego, a częściowa niezdolność do pracy może dotyczyć jedynie zawodów wymagających niewystępowania schorzeń układu krążenia (piloci, górnicy dołowi itp.). Oczywiście w przypadku wystąpienia powikłania nadciśnienia tętniczego, jakim jest udar ośrodkowego układu nerwowego czy niewydolność nerek, zdolność do pracy może być znacznie ograniczona.

## Zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa

Najczęściej występującym zaburzeniem rytmu, które jest poddawane ocenie orzeczniczej, to migotanie przedsionków. Komorowe zaburze-

nia rytmu są przeważnie elementem składowym oceny w chorobie wieńcowej lub kardiomiopatii. Oczywiście często na podłożu etiologicznym migotania przedsionków leży inne schorzenie (nadczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze), ale nawet wtedy migotanie przedsionków jest objawem w zasadniczym stopniu ograniczającym zdolność do pracy. W ocenie orzeczniczej podstawowe znaczenie mają zapisy EKG (klasyczne spoczynkowe lub Holtera). Istotne także są badania określające etiologię migotania przedsionków, gdyż jej określenie umożliwia prognozowanie zdolności do pracy w przyszłości (np. nadczynność tarczycy może zostać wyleczona). Ogólnie ujmując, utrwalone migotanie przedsionków o „stabilnej” częstości akcji komór i bez objawów niewydolności krążenia może powodować częściową niezdolność do pracy, podczas gdy napadowe migotanie z częstymi incydentami napadów może skutkować całkowitą niezdolnością do pracy.

W zaburzeniach przewodnictwa (zahamowanie zatokowe, bloki przewodnictwa zatokowo-przedsionkowego czy przedsionkowo-komorowego, utrwalone migotanie przedsionków z wolną akcją komór) przeprowadza się podobne badania, jak w zaburzeniach rytmu. Często konieczna jest implantacja sztucznego stymulatora. Do czasu implantacji pacjenci najczęściej mają orzeczoną całkowitą niezdolność do pracy, po implantacji i kontroli stwierdzającej skuteczną stymulację orzeka się częściową niezdolność lub osoby stają się zdolne do pracy.

## Nabyte wady serca

W przypadku nabytych wad serca podstawowe znaczenie ma badanie echokardiograficzne przezklatkowe ewentualnie rozszerzone o badanie przezprzełykowe. Uzupełniające znaczenie mają zapisy EKG (spoczynkowe i Holtera) oraz zdjęcie klatki piersiowej. W przypadku zakwalifikowania osoby do zabiegu kardiochirurgicznego w okresie poprzedzającym operację, a także w czasie rehabilitacji pozabiegowej, pacjenci są całkowicie niezdolni do pracy. W późniejszym okresie zdolność do pracy zależy od skuteczności korekcji wady, zachowanej funkcji hemodynamicznej serca oraz od ewentualnego wystąpienia powikłań pooperacyjnych. W każdym przypadku do oceny orzeczniczej niezbędne jest pełne badanie echokardiograficzne wykonane po zabiegu.

Podobna sytuacja występuje w związku z kwalifikacją osoby z chorobą wieńcową do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych. W tych przypadkach oprócz badania echokardiograficznego (przed i po zabiegu) konieczne są typowe badania oceniające stopień zaawansowania cho-

roby wieńcowej (EKG, koronarografia, ewentualnie test wysiłkowy).

## Serce płucne

Serce płucne jest schorzeniem, w którym do uszkodzenia układu krążenia (rozstrzeń prawej komory, nadciśnienie płucne) dochodzi w przebiegu zmniejszenia się łożyska płucnego spowodowanego chorobą uszkadzającą płuca. W związku z tym na obraz schorzenia nakłada się niewydolność oddechowa, której stopień zaawansowania podlega ocenie pulmonologicznej. Często jednak przeprowadzane jest badanie zdolności do pracy przez biegłego kardiologa. W ocenie niezbędne jest badanie echokardiograficzne uzupełnione o zapisy EKG spoczynkowego i Holtera oraz RTG płuc i spirometria. Ogólnie ujmując, w przypadku gdy stwierdza się jedynie wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej i prawej komorze podczas wysiłku (I okres choroby), najczęściej orzekana jest częściowa niezdolność do pracy. Stwierdzenie znacznie podwyższonych wartości ciśnienia w spoczynku (II okres choroby) czy spadek rzutu minutowego (III okres) skutkuje orzeczeniem całkowitej niezdolności do pracy.

## Podsumowanie

Przedstawione omówienie schorzeń będących w gestii orzekania biegłych kardiologów nie wyczerpuje wszystkich przypadków. Zasygnalizowane zostały tylko najczęściej występujące. Zasadniczo brak jest dostępnej literatury poruszającej w sposób kompleksowy te zagadnienia. Istotne jest podkreślenie, że oprócz przedstawionych wyników badań, które są konieczne lub pomocne w wystawieniu opinii, bardzo ważny jest przeprowadzony wywiad lekarski oraz badanie przedmiotowe. Należy jednak pamiętać, że wywiad może w niektórych przypadkach odbiegać od rzeczywistego obrazu schorzenia (może występować zarówno celowa symulacja lub dysymulacja). Wiele z przedstawionych schorzeń (stabilna choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze) może mieć bardzo skąpe objawy kliniczne podczas badania, a jedynym potwierdzeniem rzeczywistego zaawansowania choroby są wyniki badań dodatkowych. Ponadto przedstawione w pracy związki między zaawansowaniem danego schorzenia a stopniem zdolności do pracy mają charakter bardzo ogólny i nie uwzględniają poszczególnych jednostkowych przypadków (współistnienie innych objawów czy schorzeń, rodzaj wykonywanej pracy). Dlatego w każdym z nich wymagane jest indywidualne podejście do problemu.

Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Arkadiusz Derkacz  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych  
i Nadciśnienia Tętniczego AM  
ul. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
Tel.: (071) 784-25-21  
Fax: (071) 784-09-54  
Tel. kom.: 0601 872-980  
E-mail: [aderkacz@chirs.am.wroc.pl](mailto:aderkacz@chirs.am.wroc.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Nużeńce i nużycy – co powinien wiedzieć lekarz rodzinny?

*Demodex hominis* and *demodicosis* – what should general practitioner know?JAROSŁAW GRUSZKA<sup>A, B, E, G</sup>, ERNEST KUCHAR<sup>B, E, G</sup>, LESZEK SZENBORN<sup>B, E, G</sup>Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Leszek Szenborn

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Nużeńce to powszechnie występujące mikroskopijne pasożyty skóry człowieka zasiedlające mieszki włosowe i gruczoły łojowe. Rzadko, przy masywnym zakażeniu, mogą wywołać objawy chorobowe, zwykle o typie wysypek rumieniowo-złuszczających twarzy lub zapalenie powiek przebiegające ze świadem określane jako nużycy. Wystąpieniu objawów klinicznych sprzyja niedobór odporności. W pracy przedstawiono znaczenie chorobowe, kliniczne, diagnostykę i leczenie nużycy.

**Słowa kluczowe:** nużeniec, *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, nużycy.

**Summary** *Demodex folliculorum* is a common microscopic ectoparasite of human pilosebaceous follicles that concentrates in the seborrheic areas. Opinions about its role in pathogenesis of skin disorders have ranged from the belief in the etiological role of *Demodex* in facial eruptions to the complete denial of parasite's pathogenicity. *Demodex* is generally regarded as part of the natural human commensal flora. Overgrowth observed especially in immunocompromised patients may lead to clinical symptoms: typically erythematous-squamous eruption in the facial T-zone or blepharitis called demodicosis. The paper presents pathogenesis, clinical importance, diagnosis and treatment of demodicidosis.

**Key words:** *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, demodicosis.

## Wstęp

Nużycy, zwana nużenicą lub demodekozą (*demodicidosis* – łac., *demodicosis* – ang.) jest chorobą pasożytniczą skóry wywołaną przez nużeńce, gatunek mikroskopijnego roztocza z rodzaju *Demodex*. Opinie na temat chorobotwórczości nużeńców są różne. Przypisuje się im znaczenie w schorzeniach dermatologicznych twarzy albo całkowicie zaprzecza chorobotwórczości roztocza. Wiadomo, że pasożyty powszechnie zasiedlają mieszki włosowe i gruczoły łojowe zdrowych ludzi i rzadko wywołują objawy kliniczne. Zwykle uznawane są za nieszkodliwe saprofity. Objawy kliniczne nużycy występują rzadko, przy nadmiernym wzroście populacji roztoczy, przeważnie w stanach upośledzenia odporności, podobnie jak występuje to w zakażeniach oportunistycznych. Opisane w XIX w. przez Henlego i Simona [1–3] roztocza stały się obecnie przedmiotem wzmożonego zainteresowania ze względu na przypisywaną im rolę w patogenezie częstych, opornych na leczenie scho-

rzeń dermatologicznych, jak trądzik różowaty, trądzik grudkowy/grudkowo-krostkowy i pokrewne jednostki chorobowe [4–7].

## Nużeńce ludzkie

Nużeńce (łac. *Demodex*) są rodzajem wyjątkowo małych, podłużnych roztoczy, długości 0,1–0,4 mm. Nużeńce występują u licznych ssaków, ale są wysoce swoiste gatunkowo, dlatego znaczenie w medycynie mają tylko nużeńce ludzkie. U ludzi występują dwa gatunki nużeńców: *Demodex folliculorum* żyjący w mieszkach włosowych oraz *Demodex brevis* zasiedlający głębiej położone gruczoły łojowe. Nużeńce lokalizują się zwykle w okolicy powiek, nosa i policzków i innych miejscach skóry przetłuszczającej się, jak: kanał słuchowy zewnętrzny, skóra czoła, brody i gruczoły apokrynowe narządów płciowych. Roztocza żywią się przede wszystkim wydzieliną gruczołów łojowych i komórkami naskórka. Mogą spożywać także osocze, limfę

i krew, ale nie drażą kanałów w skórze, jak świerzbowce, ani nie wysysają krwi. Pełny cykl rozwojowy zachodzi w mieszkach włosowych. Dojrzałe osobniki składają jaja, z których następnie rozwijają się larwy, przekształcające się w dojrzałe płciowo nużeńce. Cykl trwa około miesiąca, dorosłe osobniki żyją około 5 dni.

## Drogi zakażenia

Do zakażenia pasożytami dochodzi najczęściej podczas bezpośredniej styczności z osobą zarażoną (skóra ze skórą) oraz pośrednio przez skażone przedmioty (szczotki do mycia ciała, gąbki, ręczniki, grzebienie, odzież). Ważną rolę w przenoszeniu choroby mogą odgrywać przybory kosmetyczne i kosmetyki (tusze do rzęs, cienie do powiek, pudry, róże itp.) pochodzące od osoby zarażonej i kurz zawierający jaja nużeńca przylepiający się do tłustej skóry. Zarazić można się również za pośrednictwem koców i pościeli używanej przez wiele osób (pensjonaty, motele, hotele, domy wczasowe). Szczególnie podatne na zakażenie są osoby powyżej 60. roku życia i kobiety używające kosmetyków ułatwiających przyklejenie się jaj (pudry i kremy). Częste mycie twarzy mydłem i golenie nie wpływa na intensywność zarażenia [8].

## Epidemiologia

Nużeńce są wszędziebyłskimi pasożytami powszechnie występującymi na całym świecie, w różnych grupach etnicznych, w tym u Aborygenów, Maorysów, Nigeryjczyków i Eskimosów [9]. Prawdopodobnie większość ludzkości jest zarażona. Uważa się, że nużeńce występują częściej u kobiet, a odsetek zakażonych rośnie z wiekiem, sięgając 100% u ludzi starszych [10, 11]. W badaniach Raszeji-Kotelby i wsp. nie stwierdzono zarażeń u dzieci 8–10 letnich, zakażonych było 6% pacjentów w wieku 11–30 lat oraz 59% w wieku 31–50 lat [9]. Brakuje większych badań epidemiologicznych z terenu Polski.

## Chorobotwórczość

Wystąpienie objawów klinicznych zależy od gęstości populacji nużeńców, stanu odporności gospodarza i podatności osobniczej uwarunkowanej przez czynniki genetyczne. Predysponowane są osoby o HLA Cw2 i Cw4 [12, 13]. Za normę uważa się występowanie do 5 pasożytów na 1 cm<sup>2</sup> skóry [14]. Nasilone zmiany skórne w nużycy obserwowano u zakażonych wirusem

HIV oraz u pacjentów z obniżoną odpornością po leczeniu przeciwnowotworowym [15–17].

## Przebieg i postaci kliniczne choroby

Zdecydowana większość zarażeń nużeńcami przebiega bezobjawowo. Najczęściej spotykana postać łagodna nużycy objawia się nieznacznym świądem i umiarkowanym wypryskiem zlokalizowanym w okolicy brwi i powiek. Okresowo mogą pojawiać się ropne krostki, rumień i złuszczenie. Bardziej nasiloną nużyca przebiega jako zapalenie brzegów powiek (*blepharitis*). Charakteryzuje się świądem o różnym nasileniu oraz przewlekłym przebiegiem. Bywa mylona z alergią. Nużyca przewodów słuchowych może objawiać się nasilonym wytwarzaniem woszczyzny, wysiękiem oraz nieprzyjemną wonią z uszu. Nasiloną postacią nużycy cechuje się obfitym wypadaniem rzęs i brwi oraz przewlekłym stanem zapalnym powiek i spojówek przebiegającym z obrzękiem, świądem, zaczerwienieniem, pieczeniem, łzawieniem oraz tłustawym lub ropnym wysiękiem. Przy lokalizacji na twarzy nużyca może przebiegać w postaci trądzika grudkowego i grudkowo-krostkowego, z występowaniem krost, grudek zapalnych, plackowatych zmian rumieniowo-złuszczających, rzadziej ropni skóry [6, 18]. Rzadziej schorzenie dotyczy okolicy łonowej i skóry owłosionej głowy. Cechuje się wówczas przewlekłymi stanami zapalnymi skóry, przebiegającymi z wypryskiem, zaczerwienieniem, świądem, wypadaniem włosów oraz ropieniem gruczołów łojowych okolic narządów płciowych i odbytu.

## Diagnostyka

Diagnostyka nużycy jest nieskomplikowana, mimo to jest rzadko wykonywana. Polega na mikroskopowym badaniu materiału – wydzieliny wyciśniętej z gruczołów łojowych lub zeszkobin z naskórka. Celem oceny gęstości infekcji poleca się stosowanie tzw. standaryzowanej biopsji powierzchni skóry z użyciem kleju cyjanoakrylowego (SSSB – *standardized skin surface biopsy*) [4, 14, 19]. Badanie polega na przyklejeniu do skóry szkiełka podstawowego za pomocą kleju cjanokrylowego (Superglue®, klej „Kropelka”) i odwróceniu po 30 sekundach, co umożliwi oszacowanie populacji nużeńca przypadającej na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni naskórka. Nużeńce bada się również w bioptatach skóry barwionych hematoksyliną i eozyną, ale metoda ta nie jest polecana ze względu na małą powierzchnię, jaką obejmuje bioptat i możliwość pominięcia mieszka włosowego.

## Leczenie

Leczeniem nużycy zajmują się dermatolodzy. Brak jest zalecanego schematu postępowania. Opiszano wiele różnych sposobów leczenia miejscowego i ogólnego bez udowodnionej skuteczności. W leczeniu próbowano stosować metronidazol, iwermektynę, lindan, permetrynę, benzoosan benzylu, erytromycynę i maść ręciovą. [20–23]. Wydaje się, że najskuteczniejsza jest 0,5% maść zawierająca lindan [10]. Iwermektyna jest niedostępna i niedopuszczona do stosowania u ludzi w Polsce [24].

## Podsumowanie

W rozpoznaniu różnicowym schorzeń powiek i zmian rumieniowo-złuszczających twarzy przypominających trądzik, zwłaszcza przebiegających ze świądem, należy uwzględnić zarażenia nużeńcem ludzkim. Leczenie nużycy powinna poprzedzać diagnostyka mikrobiologiczna. Ze względu na postacie zarażenia leczeniem zajmują się dermatolodzy i okuliści. Wystąpienie nasilonej nużycy jest wskazaniem do diagnostyki w kierunku zaburzeń odporności, w tym zakażenia HIV.

## Piśmiennictwo

1. Henle J. Beobachter aus der ostlichen Schweiz. 1841 za Schaller M, Sander ChA, Plewig G. Demodex abscessus: clinical and therapeutic challenges. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5 Suppl.): 272–274.
2. Simon G. Die Haarsackmilbe. *Medizinische Zeitung vom Vereine fur Heilkunde in Preussen* 1842; 9.
3. Simon G (Ed.). *Die Hautkrankheiten durch anatomische Untersuchungen erlautert*. Berlin: Verlag von G Reimer; 1848.
4. Bohdanowicz D, Raszeja-Kotelba B. Demodex w etiopatogenezie niektórych chorób skóry. *Post Dermatol Alergol* 2001; 1: 51–53.
5. Ayres S Jr, Ayres S 3d. Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human: thirty years experience with two commonly unrecognized entities: pityriasis folliculorum (*Demodex*) and acne rosacea (*Demodex* type). *Arch Dermatol* 1961; 83: 816–824.
6. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 650–659.
7. Bonnar E, Eustache P, Powell FC. The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 443–448.
8. Siuda K. *Podgromada Roztocze*. W: Deryło A (red.). *Parazytologia i akarontomologia medyczna*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2002; 321–323.
9. Raszeja-Kotelba B, Jenerowicz D, Izdebska JN i wsp. Niektóre aspekty zakażenia skóry nużeńcem ludzkim. *Wiad Parazytol* 2004; 50(1): 41–54.
10. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(1): 70–73.
11. Varma MGR. *Ticks and mites*. In: Cook GC Editors. *Manson's tropical diseases*. London: WB Saunders; 1996.
12. Forton F. *Démodex* et inflammation périfolliculaire chez l'homme: revue et observation de 69 biopsies. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 1047–1058.
13. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(1): 70–73.
14. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology* 2005; 210(2): 109–114.
15. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1992; 128: 650–659.
16. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18: 440–444.
17. Sarro SA, Hong JJ, Elgart ML. An unusual demodicidosis manifestation in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 120–121.
18. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 139–142.
19. Akilov OE, Butov YI, Mumcuoglu KY. A clinico-pathological approach to the classification of human demodicosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(8): 607–614.
20. Bohdanowicz D. Objawowa demodekoza skóry twarzy problemem kosmetycznym. *Dermatol Estet* 2002; 4(2): 67–68.
21. Rosławska A, Humiczewska-Rajska M, Baranowska-George T. *Demodex folliculorum* w etiologii przewlekłego zapalenia brzegów powiek. *Klin Oczna* 1984; 86: 157–158.
22. Schaller M, Sander ChA, Plewig G. Demodex abscessus: clinical and therapeutic challenges. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5): 272–274.
23. Kamoun B, Fourati M, Feki J et al. Blepharite a *Demodex*: mythe ou realite? *J F O* 1999; 22: 525–529.
24. Felisiak L, Piotrowska M, Rutkowski Z. Nużycza – różne metody leczenia dermatologicznego w świetle obserwacji własnych. *Post Dermatol* 1990; 7: 549–553.

25. Obwieszczenie z dnia 31.08.1999 r. Ministra Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej w sprawie wykazu środków farmaceutycznych i materiałów medycznych stosowanych wyłącznie u zwierząt, dopuszczonych do obrotu w kraju. MP z dnia 24.09.1999 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jarosław Gruszka

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych AM

ul. O. Bujwida 44

50-345 Wrocław

Tel.: (071) 733-18-00

E-mail: jgruszka@zak.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Rola lekarza podstawowej opieki zdrowotnej  
w rozpoznawaniu i leczeniu raka jelita grubegoThe role of primary health care physician in diagnosis  
and treatment of colorectal cancer

ZYGMUNT GRZEBIENIAK<sup>1, A, F</sup>, ANIL KUMAR AGRAWAL<sup>1, B</sup>, WOJCIECH KIELAN<sup>1, A</sup>,  
JACEK WINOWSKI<sup>1, B</sup>, GRZEGORZ MAREK<sup>1, E, F</sup>, TOMASZ GRZEBIENIAK<sup>2, E, F</sup>

<sup>1</sup> II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Zygmunt Grzebieniak

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Walentyna Mazurek

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** W Polsce wzrasta liczba chorych na raka jelita grubego, zwiększa się również śmiertelność. Większość tych nowotworów można rozpoznać we wczesnym stadium, raki typu HNPCC można przewidzieć. Rola lekarza podstawowej opieki zdrowotnej ma zasadnicze znaczenie we wczesnym rozpoznawaniu (badanie *per rectum*, kierowanie do badań kolonoskopowych). Rola lekarza POZ to również prowadzenie takich chorych po leczeniu raka oraz planowanie badań kontrolnych w rodzinach chorych na raka HNPCC.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, rak niepolipowaty, diagnostyka, kolonoskopia.

**Summary** In Poland there is an increasing number of patients suffering from colorectal cancer, along with growing mortality rates of the disease. Majority of such neoplasms can be diagnosed at an early stage and HNPCC type carcinomas can be predicted. The role of primary health care physician is crucial in early diagnosis of the disease (digital rectal examination, referring patients for colonoscopic examinations). However it also extends to managing such patients after treatment and involves planning of tests in HNPCC families.

**Key words:** colon cancer, unpolypous cancer, diagnosis, colonoscopy.

Dane epidemiologiczne wskazują, że w Polsce zwiększa się wydatnie liczba zachorowań na nowotwory, w tym szczególnie na raka jelita grubego. W 1996 r. zarejestrowanych zostało nowych zachorowań: 5422 dla mężczyzn i 5033 dla kobiet, a w 2005 r. odpowiednio: 7614 dla mężczyzn i 6373 dla kobiet. Wraz ze wzrostem zachorowalności wzrosła również liczba zgonów z powodu raka jelita grubego i wyniosła w 1996 r. – mężczyźni: 3761, 3832 – kobiety, w 2005 r. odpowiednio: 4959 – mężczyźni i 4500 – kobiety. Bardzo niepokojący jest fakt, że w Polsce stwierdzana jest największa na świecie częstość występowania nowotworów u osób w wieku średnim. Rak jelita grubego (wśród chorych na nowotwory) jest przyczyną 9% zgonów wśród mężczyzn i 11% wśród kobiet.

Etiologia raka jelita grubego dzięki najnowszym badaniom staje się coraz bardziej jasna.

Obecnie około 65–85% wszystkich przypadków to tzw. raki sporadyczne, 10–30% to raki rodzinne, 1–5% przypadków stanowią raki dziedziczne bez polipowatości, około 0,5% to zespoły gruczolakowatej polipowatości rodzinnej i 0,5% to inne przypadki (np. zespół Peutza i Jeghersa) [1]. Uważa się, że prawie 99% raków jelita grubego może powstawać na podłożu gruczolaka, którego można we wczesnym stadium rozpoznać endoskopowo. Polipy uszypułowane stanowią w sumie 96%, a nieuszypułowane około 3% gruczolaków, w których stwierdzono raka. Z danych epidemiologicznych wynika również fakt, że 40% populacji, wcześniej czy później, będzie miało na pewno polipy jelita grubego, a 3% z tej grupy na pewno zachoruje na raka.

Powstawanie raka sporadycznego ma podłoże genetyczne i model jego powstawania podali Farron i Vogelstein w 1990 r. Najważniejszą konkluzję

zją dla lekarza praktyka jest to, że powstanie tego raka trwa co najmniej 10 lat i może on być rozpoznany endoskopowo pod postacią polipa. Teoretycznie – regularne wykonywanie polipektomii zapobiega więc rozwojowi raka.

Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC) występować może jako zespół: Lynch I (rak jelita bez występowania licznych gruczolaków) i Lynch II (rak okrężnicy oraz nowotwory pozaokrężnicze: narząd rodny, żołądek, jelito cienkie, wątroba i drogi żółciowe, drogi moczowe). Cechami charakterystycznymi tego nowotworu są następujące fakty:

- rozwija się wcześniej niż rak sporadyczny,
- w około 2/3 przypadków dotyczy prawej części okrężnicy,
- występuje w kolejnych pokoleniach.

W raku tym, w około 30%, rozwija się on również na podłożu polipa, które są większe i kosmkowe z dysplazją i mogą występować równie często na całej długości jelita, a nie tylko proksymalnie. Ryzyko zachorowania na HNPCC można ocenić bardzo łatwo, zbierając dokładny wywiad rodzinny z chorym, uwzględniając tzw. Kryteria Amsterdamskie, m.in.:

- 1) co najmniej 3 krewnych chorych na nowotwór złośliwy związany z HNPCC – raki jelita grubego, trzonu macicy, jelita cienkiego, nowotwory układu moczowego,
- 2) jeden z nich powinien być krewnym I stopnia dla dwu pozostałych,
- 3) nowotwór w co najmniej dwu kolejnych pokoleniach,
- 4) co najmniej 1 rak zdiagnozowany poniżej 50. r.ż.,
- 5) wykluczona rodzinna polipowatość jelita grubego. O tego typu nowotwór podejrzewać możemy również, gdy przynajmniej 2 krewnych I stopnia miało nowotwór związany z HNPCC, co najmniej jeden rak był zdiagnozowany poniżej 50. r.ż. i gdy wykluczona jest polipowatość rodzinna [2, 3].

Na podstawie przesłanek teoretycznych, które przedstawiono powyżej można zasugerować, jaka powinna być rola lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, by wcześniej rozpoznać i lepiej leczyć chorych z nowotworami jelita grubego.

Jednym z najczęstszych, pierwszych objawów raka (polipa) jelita grubego jest pojawienie się krwi w stolcu. W przypadkach, gdy nasz pacjent zwraca się do nas z tym właśnie problemem powinniśmy zrobić wszystkie badania, by przede wszystkim wykluczyć polipy lub już raka jelita grubego. Po zebraniu wywiadu – bardzo dokładnego, rodzinnego – nie wystarczy tylko badanie *per rectum*, chociaż jest ono konieczne w każdym przypadku. Wiele raków jelita grubego to guzy odbytnicy możliwe do zbadania już podczas pierwszej wizyty chorego w naszym gabine-

cie. Nie wystarczy więc tylko badanie palpacyjne, a już na pewno nie wystarczy tylko takie badanie, gdy stwierdzimy u chorego niezwykle popularne hemoroidy czy szczelinę odbytu i rozpoczniemy leczenie tej choroby spokojni, że znaleźliśmy przyczynę krwi w stolcu! Takie postępowanie należy uznać za błąd w sztuce. Czy wobec tego możemy wykonać tylko rektoskopię? Przecież pozwala ona na oglądanie odbytnicy prawie do 20 cm, jest znacznie tańsza niż inne metody, możemy takie badanie wykonać przecież w swoim gabinecie. Osobiście uważam, że wykonanie rektoskopii w gabinecie lekarza POZ jest bardzo chwalebne, ale niewystarczające! Czy wobec tego wykonać tylko łatwiejszą i krótszą sigmoidoskopię czy może od razu kierować chorego do badania kolonoskopowego? Zdecydowanie opowiadam się za pełną kolonoskopią!!!

Odrębnym zagadnieniem jest dostępność kolonoskopii i kierowanie do tego badania przez lekarzy POZ. Badania kolonoskopowe wykonywane są najczęściej w bardziej wyspecjalizowanych ośrodkach (pracowniach, szpitalach) i z doświadczenia wiem, że nie zawsze są to kolonoskopie pełne. W ostatnich latach zwiększyła się liczba placówek (publicznych i prywatnych) oferujących takie usługi. Od czasu, gdy polską medycyną rządzi NFZ, a wcześniej kasy chorych, przeciętny człowiek spotyka się z ogromną niechęcią, a wręcz niemożliwością uzyskania skierowania od lekarza POZ na badanie kolonoskopowe. Wynika to nie z niechęci lekarzy POZ do wystawiania takich skierowań, a z niezyciowych przepisów obciążających finansowo lekarza kierującego. Skierowania na kolonoskopię nikt nie chce wypisać – chorzy najczęściej kierowani są do specjalisty chirurga lub na oddział chirurgiczny. Dlaczego to w Polsce chirurg musi pisać skierowanie na kolonoskopię? Oddział chirurgiczny z kolei ma leczyć operacyjnie, a nie przyjmować chorych do diagnostyki, z wyjątkiem przypadków „ostrych”. Bywa tak, że chory z „kwią w stolcu” biega od lekarza do lekarza, od specjalisty do specjalisty, stoi w długich kolejkach, ma wyznaczone odległe terminy, w końcu ma dość takiego traktowania, często zapomina o tym, że kiedyś pojawiła się krew i badania takiego nie wykonuje. Bywa również i tak, że sam chory robi wszystko, by kolonoskopii nie wykonać – wie, że jest to badanie inwazyjne, nieprzyjemne, trudne w przygotowaniu i niestety w polskiej rzeczywistości w większości placówek bolesne. W moim wewnętrznym przekonaniu kolonoskopia powinna być szerzej dostępna, najlepiej by była wykonywana w ośrodkach z dużym doświadczeniem i zawsze w obecności anestezjologa, który potrafi tak pokierować znieczuleniem, że o wykonaniu badania chory szybko zapomina.

Obserwując zastraszające wyniki badań epi-

demiologicznych w raku jelita grubego, powinniśmy zrobić wszystko, by podstawowe badanie diagnostyczne było autentycznie dostępne dla tych pacjentów, którzy tego wymagają.

Druga, mniejsza grupa chorych, którzy mogą cierpieć na nowotwory jelita grubego nie ma objawów krwawienia ani krwi w stolcu. Aby taką grupę wykryć i odpowiednio pokierować badaniami diagnostycznymi, należy dokładnie zebrać z każdym chorym wywiad z uwzględnieniem rozszerzonych kryteriów amsterdamskich. Pytanie zostawiam bez odpowiedzi: czy mamy czas w codziennej pracy z każdym naszym pacjentem taki wywiad przeprowadzić? Czy takie wywiady prowadzić będziemy tylko z grupą wybraną? Jeżeli już znajdziemy czas i przeprowadzimy kilkupytaniowy, niezwykle prosty wywiad rodowodowo-kliniczny, to w przypadkach pozytywnych należy każdego chorego skierować do najbliższej poradni genetycznej. Za te porady płaci NFZ i są one bardzo tanie!!! Poradnia genetyczna najczęściej wykona proste i również niedrogie badania molekularne MSI (*microsatellite instability*), które potwierdzą lub nie, czy naszemu pacjentowi grozi powstanie raka jelita grubego. Jeżeli badanie jest dodatnie, to ryzyko powstania raka u takiego chorego wynosi aż 80%. Jak takiego chorego poprowadzić? Według współczesnych zaleceń taki pacjent musi mieć wykonywaną kolonoskopię od 20. do 25. r.ż. co 1–3 lata, badania ginekologiczne od 25. do 30. r.ż. corocznie i kontrolować się do końca swego życia!

Na zakończenie jeszcze jeden, nieuregulowany w naszym kraju problem – kto ma w Polsce prowadzić badania profilaktyczne chorych i ich rodzin? Poradnia Genetyczna, która postawiła rozpoznanie? Szpital rejonowy? Odpowiedź nasuwa się sama. Za takie badania i prowadzenie takich chorych powinien być odpowiedzialny albo lekarz rodzinny, albo lekarz POZ. A kto ma w naszym kraju prowadzić chorych po leczeniu raka jelita grubego? Czy chirurg, który operował? A może onkolog, który prowadził chemioterapię? Co najgorsze w naszym systemie płatniczym (NFZ) nie przewiduje się wykonywania badań kontrolnych! Każdy dyrektor szpitala, w którym znajduje się oddział chirurgiczny, widzi bardzo niechętnie pacjentów przyjmowanych do badań kontrolnych. Jakie wystawić rozpoznanie? Ile za takiego chorego zapłaci płatnik? Problem – jaką wpisać procedurę? A przecież chorzy po zabiegach resekcyjnych jelita grubego powinni być regularnie badani przez minimum 5 lat. Nie mając kontroli nad pacjentem, nie znamy efektów naszego leczenia! Można przypuszczać, że złe wyniki leczenia raka jelita grubego w Polsce to nie tylko zła, wczesna diagnostyka i operacje wykonywane zbyt późno, ale również i nieodpowiednie prowadzenie chorych po leczeniu. A może takich chorych powinien prowadzić najbliższy i teoretycznie najwięcej wiedzący o chorym i jego rodzinie lekarz rodzinny lub lekarz POZ?

## Piśmiennictwo

1. Guillem JG, SmithAJ, Puig-La Calle J, Ruo L. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg* 1999; 36: 219–223.
2. Samowitz WS, Slattery ML. Regional reproducibility of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Genes Chrom Cancer* 1999; 26: 106–114.
3. Stal A, Stembalska A, Śmigiel R, Tarkowski R et al. Dziedzicznie uwarunkowany rak jelita grubego na terenie Dolnego Śląska. *Pol Przegl Chir* 2007; 79, 3: 330–342.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Zygmunt Grzebieniak  
II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej AM  
Akademicki Szpital Kliniczny  
ul. Borowska 213  
50-556 Wrocław  
Tel.: (071) 734-35-00  
E-mail: sekret@chir2.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Epidemiologia nowotworów złośliwych wczoraj i dziś

## Cancer epidemiology yesterday and today

AGNIESZKA IGNATOWICZ<sup>E, F</sup>, JAN KORNAFEL<sup>E, F</sup>Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Kornafel**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Nowotwory złośliwe od dawna stanowią poważny problem epidemiologiczny i społeczny zarówno na świecie, jak i w środowiskach lokalnych. Według IARC w 2002 r. zanotowano 11 000 000 nowych przypadków zachorowań oraz 6 000 000 zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Opublikowane wstępne wyniki badania EUROCARE-4 pokazały, iż pomiędzy danymi z lat 1990–1994 (badanie EUROCARE-3) i 1995–1999 (obecne) stwierdzono zawężenie różnic w przeżyciu między krajami oraz zwiększenie przeżycia szczególnie dla choroby Hodgkina, raka jelita grubego i odbyticy oraz raka piersi. Zwiększenie przeżycia i zmniejszenie różnic w przeżyciu w zależności od kraju, które głównie są spowodowane poprawą ochrony zdrowia w krajach o złym przeżyciu, może oznaczać poprawę opieki onkologicznej. Zamożne kraje, z wysokimi nakładami na opiekę zdrowotną, mają zasadniczo dobre wyniki leczenia raka, lecz kraje z wyraźnie gorszymi wynikami leczenia raka, w porównaniu z krajami ponoszącymi takie same wydatki na ochronę zdrowia, mogą nie oceniać w sposób poprawny finansowania ochrony zdrowia. Polska zajmuje pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe średnią pozycję wśród innych państw na świecie. W Polsce w 2005 r. na podstawie danych pochodzących z wojewódzkich rejestrów nowotworów złośliwych oszacowano liczbę nowych przypadków zachorowań na blisko 136 000, liczbę zgonów na około 90 000. Nowotwory złośliwe stanowiły drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując w 2005 r. 25,9% zgonów u mężczyzn i 22,9% zgonów u kobiet. W 2005 r. dla prawie 3-milionowej populacji zamieszkującej Dolny Śląsk zarejestrowano 10 300 nowych zachorowań i 7359 przypadków zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Biorąc pod uwagę to, iż stanowiły one 25,7% wszystkich zgonów oraz przy uwzględnieniu faktu 35% wyleczalności, to oznacza, że co trzeci mieszkaniec Dolnego Śląska będzie chorował w swoim życiu na nowotwór złośliwy.

**Słowa kluczowe:** nowotwory złośliwe, epidemiologia, zachorowalność i umieralność na nowotwory.

**Summary** Malignant neoplasms have been serious social and epidemiological problem not only all over the world but also among local environments. According to IARC (*International Agency for Research on Cancer*) collected data in 2002 11 000 000 of new cancer diagnoses and 6 000 000 of cancer deaths were observed. EUROCARE-4 project data showed that survival increased and intercountry survival differences narrowed between the data for 1990–1994 (EUROCARE-3) and 1995–1999 (mentioned above) for, notably, Hodgkin's disease, colorectal, and breast sites. Increase in survival and decrease in geographic differences over time, which are mainly due to improvements in health-care services in countries with poor survival, might indicate better cancer care. Wealthy countries with high TNEH (total national expenditure on health) generally had good cancer outcomes, but those with conspicuously worse outcomes than those with similar TNEH might not be allocating health resources efficiently. Poland represents mediocre position in population based survival among other countries. In 2005 in Poland 136 000 patients were diagnosed with cancer. There have also been stated approximately 90 000 deaths cases. Cancer is the second leading cause of death in Poland, causing 25.9% deaths among men and 22.9% deaths among women. In 2005 among three million Lower Silesian population 10 300 new cancer incidents were stated whereas 7359 cancer deaths were observed. Taking into consideration the fact that 5-year relative survival is very low it may occur that every third resident of Low Silesia will suffer from malignant neoplasm.

**Key words:** malignant neoplasms, epidemiology, cancer incidence and mortality.

Nowotwory złośliwe od dawna stanowią poważny problem epidemiologiczny i społeczny. Dane IARC (International Agency for Research on Cancer) przedstawiające sytuację epidemiologiczną na świecie pokazały, iż w 2002 r. zanotowano

11 000 000 nowych przypadków zachorowań oraz 6 000 000 zgonów z powodu nowotworów złośliwych [1]. W tym roku oszacowano także liczbę chorych na nowotwory złośliwe ogółem, która wyniosła 24 600 000 mln chorych. Naj-



częstszymi nowotworami na świecie w 2002 r. u mężczyzn w pięciu najczęstszych lokalizacjach były nowotwory złośliwe płuca – 963 000 nowych przypadków zachorowań, gruczołu krokowego – 678 000, żołądka – 601 000, jelita grubego (jako okrężnicy i odbytnicy łącznie) – 549 000 oraz wątroby 440 000. U kobiet sytuacja wyglądała następująco – największa liczba zachorowań przypadła w udziale nowotworom złośliwym piersi – 1 152 000 nowych przypadków, następnie nowotworom szyjki macicy – 492 000, jelita grubego – 473 000, płuca – 387 000 i żołądka – 330 000. W 2005 r. sytuacja epidemiologiczna wyglądała następująco: w krajach rozwiniętych kolejnymi pięcioma lokalizacjami nowotworowymi u mężczyzn były: gruczoł krokowy (513 000 nowych zachorowań w skali roku), płuco (482 000), jelito grube (353 000), żołądek (196 000), pęcherz moczowy (175 000). Pod względem zgonów na pierwszym miejscu znajdowały się nowotwory złośliwe płuc (424 000 przypadków), jelita grubego (160 000), gruczołu krokowego (130 000), żołądka (129 000) oraz wątroby (71 000). W krajach rozwijających się sytuacja przedstawiała się następująco: ponownie pod względem zachorowalności najczęstszym umiejscowieniem było: płuco (481 000), żołądek (405 000), wątroba (366 000), przełyk (256 000), jelito grube (196 000). Wśród najczęstszych przyczyn zgonów znajdowały się nowotwory płuc (423 000), żołądka (316 000), wątroby (344 000), przełyku (210 000) i jelita grubego (118 000). Najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi u kobiet w 2005 r. w krajach rozwiniętych były nowotwory piersi (636 000), jelita grubego (312 000), płuca (195 000), trzonu macicy (136 000) oraz żołądka (115 000). Kobiety umierały najczęściej z powodu nowotworów złośliwych piersi (190 000), płuca (161 000), jelita grubego (154 000), żołądka (84 000) i trzustki (68 000). W krajach rozwijających się najczęstsze lokalizacje nowotworowe wyglądały następująco: pierś (514 000), szyjka macicy (409 000), żołądek (214 000), płuco (191 000), jelito grube (160 000). Zgony pojawiły się najczęściej w wyniku nowotworów złośliwych szyjki macicy (234 000), piersi (221 000), żołądka (170 000), płuca (168 000), wątroby (143 000) [2]. Zarówno na świecie, jak i bardziej lokalnie, szczególnie w krajach rozwijających się, spodziewany jest wzrost liczby zachorowań. Jako główną przyczynę upatruje się tutaj przede wszystkim starzenie się populacji. Na podstawie szacunkowych obliczeń prospektywnych IARC przewiduje się, że do 2050 r. liczba zachorowań i zgonów zwiększy się przynajmniej trzykrotnie w porównaniu z końcem lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia [3].

Dla kontynentu europejskiego bardzo ważnym badaniem o charakterze epidemiologicznym jest projekt EUROCARE, który rozpoczęty został

w 1989 r. celem określenia i wyjaśnienia przyczyn różnic w wyleczalności nowotworów w krajach Europy. Głównym założeniem tego projektu było zbadanie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe. Za cel podstawowy przyjęto umożliwienie porównania danych epidemiologicznych nowotworów przez użycie jednolitych definicji, metod statystycznych i sposobu prezentacji wyników badań. Dalszym celem było porównanie metod diagnostyki i leczenia nowotworów w dużych grupach pacjentów, określenie przyczyn różnic w wyleczalności nowotworów między krajami Europy. Badanie EUROCARE było wówczas i jest do tej pory największym badaniem kooperacyjnym mającym charakter populacyjny. Od 1989 r. do 2007 r. odbyły się już cztery edycje tego projektu. Na każdym etapie jego rozwoju zwiększała się liczba chorych onkologicznych biorących udział w badaniu, liczba rejestrów epidemiologicznych gromadzących dane, a także liczba państw biorących udział w badaniu. W ostatnim, najbardziej nam współczesnym projekcie EUROCARE-4, przedstawiono jak dotąd niemalże „na gorąco” dane na temat przeżycia nowotworów złośliwych w ośmiu wybranych lokalizacjach oraz odsetek przeżyć pięcioletnich dla wszystkich lokalizacji zdiagnozowanych u dorosłych chorych onkologicznych populacji europejskiej w latach 1995–1999 poddanych kontroli (follow-up) do końca 2003 r. Analiza przypadków dotyczyła danych pochodzących z 83 ośrodków w 20 krajach europejskich (Islandia, Finlandia, Norwegia, Szwecja, Dania, Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Holandia, Szwajcaria, Włochy, Malta, Portugalia, Słowenia, Hiszpania, Czechy, Polska, Wielka Brytania, Irlandia) i dotyczyła 2 699 086 przypadków nowotworów. Średnie pięcioletnie przeżycie w zależności od wieku dla raka jelita grubego i odbytu wyniosło 53,8%, płuca – 12,3%, piersi – 78,9%, gruczołu krokowego – 75,7% i jajnika – 36,3% i było wyższe w krajach nordyckich (z wyjątkiem Danii) oraz w centralnej Europie, średnie w południowej Europie, niższe w Wielkiej Brytanii i Irlandii i najgorsze we wschodniej Europie. Przeżycie w przypadku czerniaka 81,6%, nowotworów jąder 94,2% i ziarnicy złośliwej 80,0% wahało się w zależności od położenia geograficznego. Przeżycie dla wszystkich raków zgadzało się z wydatkami na ochronę zdrowia w przypadku większości krajów. W Danii i Wielkiej Brytanii stwierdzono niższe przeżycia dla wszystkich przypadków raka w porównaniu z krajami o takich samych wydatkach na ochronę zdrowia. W Finlandii przeżycia były wyższe we wszystkich przypadkach raka, lecz wydatki na ochronę zdrowia były umiarkowane. Pomiedzy danymi z lat 1990–1994 (badanie EUROCARE-3) i 1995–1999 (obecne) stwierdzono zawężenie różnic w prze-

życiu między krajami oraz zwiększenie przeżycia szczególnie dla choroby Hodgkina, raka jelita grubego i odbytnicy oraz raka piersi. Zwiększenie przeżycia i zmniejszenie różnic w przeżyciu w zależności od kraju, które głównie są spowodowane poprawą ochrony zdrowia w krajach o złym przeżyciu, może oznaczać poprawę opieki onkologicznej. Zamożne kraje, z wysokimi nakładami na opiekę zdrowotną, mają zasadniczo dobre wyniki leczenia raka, lecz kraje z wyraźnie gorszymi wynikami leczenia raka, w porównaniu z krajami ponoszącymi takie same wydatki na ochronę zdrowia, mogą nie oceniać w sposób poprawny finansowania ochrony zdrowia [4, 5].

Nowotwory złośliwe to także narastający problem zdrowotny i epidemiologiczny naszego społeczeństwa. Polska zajmuje pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe średnią pozycję wśród innych państw na świecie. Jesteśmy krajem, w którym o wysokim zagrożeniu populacji nowotworami złośliwymi decydują dwa zjawiska: bardzo duża ekspozycja na czynniki ryzyka (np. dym tytoniowy) oraz opóźnienie we wprowadzaniu i niska skuteczność badań populacyjnych dotyczących wczesnej diagnostyki i leczenia nowotworów (nowotworów piersi, szyjki macicy, jelita grubego). W 2005 r., na podstawie informacji, jakie wpłynęły do Krajowego Rejestru Nowotworowego z wojewódzkich rejestrów nowotworów złośliwych, oszacowano, iż liczba nowych zachorowań wynosiła około 136 000, z czego około 70 000 przypadło w udziale mężczyznom, a 66 000 kobietom. Liczba zgonów wynosiła około 90 000 rocznie. Wykazano także, iż na początku naszego stulecia około 387 000 osób żyło ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową. Na każde sto tysięcy osób w polskiej populacji u ponad 300 zdiagnozowano nowotwór, a ponad 235 osób zmarło z powodu tego schorzenia. Powyższe dane podano w przybliżeniu, korzystając ze wskaźnika kompletności rejestracji, ze względu na fakt utrzymującego się niedorejestrowania zachorowań (125 672 nowych zachorowań, 90 396 zgonów). Dane dotyczące sytuacji epidemiologicznej w Polsce pochodzą z pojawiającego się corocznie biuletynu „Nowotwory złośliwe w Polsce” przygotowanego przez zespół Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów z Centrum Onkologii w Warszawie pod kierownictwem profesora Witolda Zatońskiego. Nowotwory złośliwe stanowiły drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując w 2005 r. 25,9% zgonów u mężczyzn i 22,9% zgonów u kobiet. Biorąc zaś pod uwagę kwestie zachorowalności i wieku, okazało się iż nowotwory są przyczyną przedwczesnej umieralności przed 65. rokiem życia. Wśród kobiet w Polsce nowotwory przed 65. rokiem życia są od kilku lat najczęstszą przyczyną zgonów, stanowiąc aż 43% i staną się do

końca tej dekady prawdopodobnie pierwszą przyczyną przedwczesnej umieralności mężczyzn. Wśród mężczyzn w ostatnich latach zmniejszył się odsetek palących, co przełożyło się na utrzymujący się od około 15 lat spadek częstości zachorowań na nowotwory złośliwe płuca, a co z tym związane – i zgonów. Niestety, nadal jednak nowotwory złośliwe płuca są najczęstszym nowotworem u mężczyzn, stanowiąc około jedną trzecią zachorowań i zgonów z powodu nowotworów (odsetek zachorowań 23,8%, liczby bezwzględne 15 248). Drugim co do częstości występowania schorzeniem są nowotwory jelita grubego (11,2%, 7115). Obserwuje się ponadto bardzo dynamiczny rozwój tego nowotworu. Kolejną lokalizacją nowotworową u mężczyzn jest gruczoł krokowy (11,1%, 7095), następnie pęcherz moczowy (6,4%, 4125). Pierwszą piątkę najczęstszych lokalizacji nowotworowych zamyka żołądek (5,4%, 3309). W przypadku tego ostatniego nowotworu obserwuje się od około 40 lat wyraźną tendencję spadkową w kwestii zachorowalności. W 2005 r. największy odsetek zgonów nowotworowych stanowiły zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca (32,4%, 16 522), jelita grubego (8,7%, 4479), żołądka (7%, 3562), gruczołu krokowego (7%, 3592) oraz pęcherza moczowego (4,2%, 2158). W populacji polskich kobiet najczęstszymi lokalizacjami są: piersi (odsetek zachorowań 21,7%, 13 385 nowych zachorowań), jelito grube (9,6%, 5913) i płuco (7,8%, 4797). W tej dekadzie rak płuca ma szansę stać się najczęstszym nowotworem wśród kobiet, co związane jest z bezpośrednią ekspozycją na czynnik ryzyka, jakim jest palenie papierosów. Dominujące od początku ubiegłej dekady nowotwory piersi wykazują stabilizację umieralności, przy ciągle rosnącej zachorowalności. Na czwartej pozycji znajdują się nowotwory złośliwe trzonu macicy (6,8%, 4196), na piątej nowotwory złośliwe jajnika (5,4%, 3355). Nadal niepokojąca wydaje się wysoka umieralność z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy, mimo prowadzonej już od dłuższego czasu profilaktyki pierwotnej. U kobiet największy odsetek zgonów stanowiły zgony na nowotwór złośliwy piersi (13%, 5112), płuca (12,5%, 4933), jelita grubego (10,5%, 4118), jajnika (6%, 2357) i żołądka (5%, 1982) [6].

W Polsce na przestrzeni 4 ostatnich dekad liczba zachorowań z powodu nowotworów gwałtownie wzrosła – u mężczyzn liczba zachorowań wzrosła 3,8 razy, a u kobiet 3 razy. Wzrost zagrożenia nowotworami polskiej populacji można przypisać przede wszystkim zmianom struktury wiekowej oraz zwiększeniu narażenia na czynniki rakotwórcze (dym tytoniowy, spaliny, metale ciężkie, przemysł chemiczny). W populacji polskich mężczyzn na przestrzeni dwóch ostatnich

dekad wzrost umieralności z powodu raka płuca został zahamowany. Zachorowalność i umieralność z tego powodu u młodych i w średnim wieku mężczyzn spadły o 30%. Obecnie schorzeniem o bardzo zdecydowanej dynamice są nowotwory złośliwe jelita grubego. Rak żołądka, jak do tej pory, jest jedyną lokalizacją u mężczyzn wykazującą tendencję spadkową. W przypadku nowotworów gruczołu krokowego, w ostatniej dekadzie obserwuje się przyspieszenie tempa wzrostu, szczególnie w przypadku tempa zachorowalności. W populacji kobiet najczęstszą przyczyną zgonów od połowy lat 70. ubiegłego wieku jest rak piersi. Na początku lat 80. nastąpiła jednakże stabilizacja umieralności. Szczególnie gwałtownie rosną w ostatnich dwóch dekadach zachorowania i zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca. Umieralność z powodu raka żołądka wykazuje systematyczny spadek, stając się nowotworem rzadkim. Ciągłe niestety jeszcze Polska charakteryzuje się wysoką umieralnością z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy (najniższy odsetek przeżyć pięcioletnich w krajach europejskich – 48,2% vs 62,1% średnia europejska wg badania EUROCORE-3).

Prezentowane poniżej dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe na terenie Dolnego Śląska pochodzą z Dolnośląskiego Rejestru Nowotworów mającego swą siedzibę we Wrocławiu, a zamieszczone zostały w biuletynie „Nowotwory złośliwe w województwie dolnośląskim w roku 2005” [7]. Dane dotyczą obserwowanej prawie 3-milionowej populacji zamieszkującej Dolny Śląsk (2890 tys. mieszkańców, 52% populacji to kobiety). W 2005 r. zarejestrowano w województwie dolnośląskim 10 300 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe. W porównaniu z 2004 r. odnotowano wzrost liczby zachorowań o 351 przypadków (3,5%). Zachorowania mężczyzn stanowiły 50,4%, a kobiet 49,6% wszystkich zarejestrowanych nowotworów. W tym roku stwierdzono jednocześnie 7359 przypadków zgonów. W porównaniu z poprzednim rokiem nastąpił wzrost liczby zgonów o 4,5%. Biorąc pod uwagę to, iż stanowiły one 25,7% wszystkich zgonów oraz przy uwzględnieniu faktu 35% wyleczalności, to oznacza, że co trzeci mieszkaniec Dolnego Śląska będzie chorował w swoim życiu na nowotwór złośli-

wy. Najczęściej występującymi lokalizacjami nowotworów u mężczyzn były płuca (odsetek zachorowań 25,4%, liczby bezwzględne 1318, podobnie poniżej), jelito grube jako okrężnica i odbytnica łącznie (13%, 676), gruczoł krokowy (8,9%, 462), pęcherz moczowy (7,4%, 386) i żołądek (4,8%, 247). U kobiet natomiast najczęstsze umiejscowienia dotyczyły: piersi (21,9%, 1117), jelita grubego (10,9%, 558), płuca (10,2%, 521), trzonu macicy (6,9%, 354), jajnika (6%, 307) i szyjki macicy (5,5%, 280). U mężczyzn liczba zachorowań na nowotwory okrężnicy przewyższała liczbę zachorowań na nowotwory żołądka. Zjawisko to typowe dla Europy od wielu lat utrwaliło się także na Dolnym Śląsku. U kobiet liczba zachorowań na nowotwory złośliwe piersi w ostatnich czterech latach utrzymuje się na poziomie ponad 1000 rocznie. Utrzymuje się tendencja spadkowa w kwestii zachorowalności na raka szyjki macicy, podobnie jak w skali kraju. Zarejestrowano jednak więcej niż w latach poprzednich nowotworów jajnika i trzonu macicy. W celu wyznaczenia trendów dotyczących zachorowalności analizie zmian w latach 1985–2005 poddano liczby zachorowań na nowotwory ogółem i najczęstsze umiejscowienia u obu płci. Na Dolnym Śląsku wzrost liczb rejestrowanych zachorowań u mężczyzn przebiegał w badanym okresie w tempie o 1,8% rocznie, a u kobiet o 2,7%. Na podstawie tych danych zaprognozowano, iż średni roczny wzrost liczby zachorowań w najbliższych latach wyniesie około 72 mężczyzn i 91 kobiet. U mężczyzn najszybciej rosły liczby zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (12,5%), pęcherza moczowego (10,5%), gruczołu krokowego (9,6%), nerki (5,9%) i odbytnicy (4,5%). U kobiet najszybciej rosły liczby zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy (9,3%), piersi (6,6%), płuca (6,2%) i odbytnicy (3,4%). Małe liczby dotyczące rocznych zachorowań na nowotwory żołądka (1,2%) i szyjki macicy (1,9%). Dla populacji Dolnego Śląska od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku obserwowana jest stała poprawa wyleczalności w nowotworach krtani, gruczołu krokowego i jądra u mężczyzn, u kobiet natomiast – piersi i pęcherza moczowego, u obu płci – czerniaka złośliwego i nerki. Pogorszyła się natomiast wyleczalność raka szyjki macicy wśród kobiet.

## Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J Editors. *Cancer incidence in five continents*. Vol. VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.
2. Parkin DM et al. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
3. Parkin DM. The global health burden of infection associated cancer in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030–3044.
4. Berrino F, De Angelis A, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCORE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773–783.

5. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a period analysis 2000–02 of the EU-ROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
6. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii; 2007.
7. Błaszczak J, Pudełko M, Cisarż K. *Nowotwory złośliwe w województwie dolnośląskim w roku 2005*. Wrocław: Dolnośląskie Centrum Onkologii; 2007.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Ignatowicz  
ul. Jubilerska 5  
51-180 Wrocław  
Tel.: 0509 354-756  
E-mail: wragn@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

**Eozynofilowe zapalenie przełyku u dzieci i dorosłych – nowe wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne XXI wieku****Eosinophilic esophagitis in children and adults: a new diagnostic and management challenge of the XXI century**BARBARA IWAŃCZAK<sup>E, F</sup>II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara IwańczakA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Eozynofilowe zapalenie przełyku jest chorobą, która charakteryzuje się nacieczeniem przez eozynofile błony śluzowej przełyku i objawami klinicznymi, takimi jak: zaburzenia połykania, uwięźnięcie pokarmu, objawy choroby refluksowej odpornej na leczenie farmakologiczne. W badaniu endoskopowym obserwuje się okrężne obręcze, podłużne linijne bruzdy, białe naloty, zwężenia światła przełyku. W badaniu histopatologicznym błony śluzowej przełyku występuje naciek z komórek kwasochłonnych powyżej 15 w polu widzenia, przerost warstwy podstawnej i brodawkowej. W rozpoznaniu różnicowym eozynofilowego zapalenia przełyku należy wykluczyć chorobę refluksową przełyku, chorobę Leśniowskiego-Crohna, zespół zwiększonej eozynofilii, choroby infekcyjne błony śluzowej przełyku, choroby zapalne tkanki łącznej. W patogenезie choroby występuje często związek z alergią pokarmową i wziewną, z astmą oskrzelową, nieżytem alergicznym nosa, atopowym zapaleniem skóry. U chorych wykazano 50-krotnym zwiększenie stężenia eotaksyny-3, zwiększenie neurotoksyny eozynofilowej, IL-5, IL-13. W leczeniu stosowane są diety eliminacyjne, kortykosteroidy miejscowo i ogólnie, inhibitory leukotrienów, przeciwciała przeciwko IL-5, inhibitory pompy protonowej w przypadku refluksu kwaśnego oraz rozszerzania zwężeń przełyku.  
**Słowa kluczowe:** eozynofilowe zapalenie przełyku, objawy, diagnostyka, leczenie.

**Summary** Eosinophilic esophagitis is a disease characterized by eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa and clinical symptoms such as dysphagia, food impaction, symptoms of gastroesophageal reflux disease resistant to pharmacological treatment. In endoscopic examination rings, longitudinal furrows, white coating and stenosis of the esophagus are visible. Infiltration of more than 15 eosinophils in high power field, hypertrophy of basal and papillary layers are observed in histopathologic examination. Differential diagnostics should exclude: gastroesophageal reflux disease, Crohns' disease, eosinophilic syndrome, mucosal infections, and inflammatory diseases of connective tissue. In pathogenesis a connection with pollen and food allergy, bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis should be taken into consideration. Fifty fold increase in eotaxin-3, increase in eosinophilic neurotoxin, IL-5 and IL-13 were observed in patients with eosinophilic esophagitis. Elimination diet, local and systemic use of glucocorticoids, leukotriene inhibitors, anti-IL-5 antibodies and proton pump inhibitors in case of acidic reflux as well as dilatation of the esophagus are applied in the treatment of the disease.

**Key words:** eosinophilic esophagitis, pathophysiology, symptoms, diagnosis, treatment.

## Wstęp

Istnieje wiele przyczyn zapalenia błony śluzowej przełyku. Wśród nich wymienić należy zakażenie *Herpes simplex* albo *Candida albicans*, czynniki chemiczne, radioterapię i choroby zapalne jak choroba Leśniowskiego-Crohna, kolagenozy, eozynofilowe zapalenie żołądka i/lub jelita. Ważną rolę odgrywa także zarzucanie kwaśnej treści żołądka do przełyku i następne zapalenie błony śluzowej przełyku. Długo utrzymujące się refluksowe zapalenie przełyku prowadzi do przełyku Baretta z metaplastją nabłonkową oraz *adenocarcinoma* [1]. W 1982 r. Winter [2]

zwrócili uwagę na śródłonkową obecność eozynofilii w przełyku i ich nową rolę w kryteriach diagnostycznych refluksowego zapalenia przełyku. Od wczesnych lat 90. ubiegłego wieku w licznych badaniach wykazano, że obecność komórek kwasochłonnych nie musi być związana z kwaśnym refluksiem żołądkowo-przełykowym i wprowadzono nazwę nowej jednostki chorobowej – eozynofilowe zapalenie przełyku – *eosinophilic esophagitis* (EE). W piśmiennictwie medycznym stosowane są również inne nazwy i skróty jak: pierwotne eozynofilowe zapalenie przełyku – *primary eosinophilic esophagitis* (PEE), alergiczne zapalenie przełyku – *allergic eosino-*

*philic esophagitis* (AEE), idiopatyczne zapalenie przełyku – *idiopathic eosinophilic esophagitis* (IEE), przełyk pierścieniowaty (pierścienie Schatzkiego „trachea like”) [3, 4].

Eozynofilowe zapalenie przełyku po raz pierwszy zostało opisane w 1978 r. przez Landresa i wsp. [5] u pacjenta z ciężką achalazją przełyku. W następnych latach wzrosła liczba opisów tej choroby zarówno u dzieci, jak również u dorosłych. Doniesienia pochodzą nie tylko z Europy, lecz również ze Stanów Zjednoczonych AP i Australii. Na podstawie udokumentowanych badań u dzieci i dorosłych podkreśla się wzrastającą częstość tej choroby, która w krajach rozwiniętych przyjmuje postać epidemii nowej choroby przełyku [6, 7]. Można przypuszczać, że wcześniejsze jej nierozpoznanie wynikało z podobieństwa jej objawów do choroby refluksowej przełyku, jak również z realnego wzrostu tej choroby, wynikającego ze wzrostu częstości występowania chorób alergicznych w krajach rozwiniętych [7–9].

## Definicja

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest przewlekłą zapalną chorobą błony śluzowej przełyku, charakteryzującą się naciekami eozynofilowymi w obrębie błony śluzowej, występowaniem różnorodnych zmian makroskopowych w obrębie przełyku widocznych w badaniu endoskopowym i radiologicznym, którym towarzyszą objawy kliniczne związane z dysfunkcją przełyku, jak: zaburzenia połykania, zatrzymanie pokarmu (food impaction), ból w klatce piersiowej i inne [3, 10–12]. Chorobie tej może towarzyszyć choroba refluksowa przełyku, która nie odpowiada na leczenie dużymi dawkami inhibitorów pompy protonowej [3, 10–13]. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii do rozpoznania eozynofilowego zapalenia przełyku, oprócz wymienionych objawów klinicznych, wymagana jest obecność w nabłonku przełyku ponad 15 komórek kwasochłonnych w polu widzenia przy powiększeniu 400 × oraz prawidłowy zapis pH w części dystalnej przełyku [3]. Według innych autorów podstawą rozpoznania jest 20 i więcej eozynofili w polu widzenia [13].

## Epidemiologia

W doniesieniach epidemiologicznych zwraca się uwagę na przewagę płci męskiej, która wynosi od 66 do 91% oraz wzrost zachorowań w ostatnich dekadach. Analiza 754 dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku wykazała częstsze występowanie tej choroby u chłopców, które

wynosiło 66%. Średni wiek badanych wynosił 8,6 lat, od 0,5 do 21,1 lat. U 323 pacjentów dorosłych również przeważała płeć męska i wynosiła 76%, średni wiek badanych pacjentów 38 lat, od 14–89 lat [3]. Cherian i wsp. [14] zwracają uwagę na szybki wzrost eozynofilowego zapalenia przełyku u dzieci. Częstość występowania tej choroby rozpoznawana na podstawie obecności ponad 24 eozynofili w HPF w błonie śluzowej przełyku wzrosła z 0,05/10 000 do 0,89/10 000 w okresie 10 lat. Autorzy zwracają uwagę nie tylko na wzrost liczby chorych dzieci, lecz także na wzrost ciężkości zapalenia, znaczny wzrost liczby komórek kwasochłonnych, przerost warstwy podstawnej i wydłużenie warstwy brodawkowatej błony śluzowej przełyku. Straumann i Simon [15] zwracają uwagę na bardzo duży wzrost zachorowań u osób dorosłych mieszkających w Szwajcarii. W okresie ostatnich 16 lat liczba eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych wzrosła z 2 do 23/100 000. Badania Liacourasa i wsp. [16] dotyczące 381 pacjentów z EE leczonych w latach 1994–2003 wykazały systematyczny wzrost liczby dzieci od pojedynczych przypadków w 1994 r. do ponad 70 nowych zachorowań w 2003 r. Noël i wsp. [7] wykazali 4-krotny wzrost częstości występowania EE u dzieci w wieku 0–19 lat w latach 2000–2003. W omawianym badaniu przeprowadzonym w USA (Ohio) częstość eozynofilowego zapalenia przełyku zwiększyła się z 0,9/10 000 przypadków w 2000 r. do 1,28/10 000 w 2003 r. i jest wyższa niż choroby Leśniowskiego-Crohna [7]. Badania Liacourasa i wsp. [16] analizujące 381 dzieci w wieku od 1 do 18 lat wykazały stopniowy wzrost zachorowań wraz z wiekiem, ze szczytem zachorowań występującym w wieku od 5 do 10 lat, który wynosił ponad 40% wszystkich chorych. W wieku od 10 do 15 lat liczba zachorowań wynosiła tylko około 25%. Wśród pacjentów dorosłych szczyt zachorowań przypadła na wiek od 18. do 49. roku życia. W tym wieku chorowało około 70% pacjentów dorosłych [17].

Jak wynika z przytoczonych publikacji, eozynofilowe zapalenie przełyku staje się coraz bardziej częstą chorobą przełyku, a liczba nowych zachorowań stale wzrasta. Według niektórych autorów, jest nową epidemią choroby przełyku, którą należy uwzględnić w diagnostyce przyczyn przewlekłych zmian zapalnych przełyku [6, 7].

## Patogeneza

W złożonej i nie do końca poznanej patogenezie EE odgrywają rolę komórki nabłonka przełyku, nabłonka naczyń, fibroblasty, komórki mięśni gładkich, jak i komórki hematopoetyczne migrujące do przełyku. Zgodnie z aktualnymi

poglądami, mimo że przełyk fizjologicznie pobawiony jest obecności komórek kwasochłonnych, sama obecność komórek kwasochłonnych w przełyku nie stanowi swoistego kryterium histologicznego dla żadnej jednostki chorobowej [18], ponieważ rekrutacja tych komórek do przełyku może być wynikiem różnych patomechanizmów. Dotychczasowe badania wskazują na udział w patogenezie EE czynników środowiskowych: uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe, jak również na współuczestnictwo stale rezydujących w przełyku komórek dendrytycznych i komórek nabłonka przełyku, które są prawdopodobnie pierwszymi komórkami efektorowymi oddziałującymi na różne populacje komórek hematopoetycznych – mastocyty, eozynofile i leukocyty [19]. Badania Lucendo i wsp. [20] wykazały, że obecne w przełyku komórki dendrytyczne CD1a<sup>+</sup> mogą stanowić pomost łączący odporność naturalną (nieswoistą) przełyku z odpornością swoistą (nabytą) przełyku. Nabłonek przełyku u pacjentów z EE wykazuje cechy hiperplazji i jest głównym źródłem eotaksyny-3, której ekspresja jest wyraźnie zwiększona u pacjentów z EE, a która oddziałuje chemotaktycznie na komórki CCR3<sup>+</sup> [21–23].

Jak dotąd u osób z chorobami alergicznymi wykazano obecność ponad 500 polimorfizmów w obrębie różnych genów, które predysponują do występowania astmy, atopowego zapalenia skóry czy alergii pokarmowej. Stąd, ponieważ istnieje związek EE z chorobami alergicznymi i zwraca uwagę u pacjentów z EE sezonowość występowania objawów, stwierdzany u pacjentów z EE polimorfizm między allelami G SNP (rs2302009) zlokalizowany na 3'UTR genu eotaksyny-3 może wskazywać na podłoże genetyczne usposabiające do występowania tej choroby i wskazuje na konieczność poszukiwania innych czynników genetycznych [24, 25]. Na genetyczną predyspozycję wskazuje również częstsze występowanie EE u osobników płci męskiej – zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, co może powodować predylekcję płci męskiej i być konsekwencją nieznaną dotąd mutacji w zakresie chromosomu płciowego X u mężczyzn, którzy posiadają tylko 1 kopię zmutowanego genu. Należy podkreślić, że 2 łańcuchy receptorów dla IL-13 znajdują się na chromosomie X, a IL-13 selektywnie indukuje eotaksynę-3. Badania Blancharda i wsp. [19] wykazały, że u pacjentów z EE, w porównaniu ze zdrową kontrolą, indukowane są czynniki transkrypcyjne STAT6 odgrywające ważną rolę w różnicowaniu limfocytów Th<sub>2</sub>, jak i m-RNA-IL-13. Udział IL-13 i STAT6 w patogenezie EE wykazano również na modelu mysim, co wskazuje, że zwiększona ekspresja eotaksyny-3 u pacjentów z EE zależy od czynników transkrypcyjnych STAT6 indukujących limfocyty Th<sub>2</sub>, wydzielania przez te limfocy-

ty IL-13 oddziałującej bezpośrednio na ekspresję eotaksyny-3.

Innym dowodem na odpowiedź zapalną Th<sub>2</sub> w EE jest zwiększone wydzielanie IL-5, która wpływa na proliferację, czas przeżycia i migrację eozynofili ze szpiku do krwi. W biopsjach z przełyku u pacjentów z EE wykazano wzrost m-RNA-IL-5 w porównaniu ze zdrowymi kontrolami, jak również w krwi obwodowej stwierdzono wzrost IL-5 w obrębie komórek CD4<sup>+</sup>T w porównaniu ze zdrową kontrolą. Badania Mishra i wsp. [26] wykazały, że na nagromadzenie kolagenu w nabłonku przełyku, blaszce właściwej przełyku, warstwie podstawnej ma wpływ IL-5, która decyduje o zapoczątkowaniu remodelingu przełyku w EE.

Komórki kwasochłonne, które zostają „przyciągnięte” w miejsce objęte reakcją zapalną w przypadku długotrwałego narażenia na alergen, stają się komórkami współuczestniczącymi w procesie destrukcji tkanek [27]. Uwalniane w trakcie degranulacji ziarnistości z eozynofili obecnych w przełyku pacjentów z EE, biologicznie aktywne czynniki, takie jak: główne białko zasadowe MBP (1 i 2), białko kationowe eozynofili (ECP), neurotoksyna eozynofilowa (EDN) i inne mediatory leukotrienów (LTC<sub>4</sub>), czynnik aktywujący płytki krwi (PAF) prowadzą do generacji prozapalnych cytokin IL-1, IL-3, IL-5, IL-13, GM-CSF, TGF-alfa, TNF-alfa, RANTES, które posiadają zdolność modulowania zapalnych odpowiedzi. I tak np. MBP wpływa na wzrost reaktywności mięśni gładkich przełyku przez działanie na receptory muskarynowe M<sub>2</sub> nerwu błędnego, powoduje również degranulację mastocytów i bazofili. Aktywowane śród nabłonkowe mastocyty, których liczba bardziej wzrasta u pacjentów z EE w porównaniu z pacjentami z GERD, są źródłem cytokin, histaminy i proteaz oddziałujących również na mięśnie gładkie przełyku [28]. Według badań Kirscha i wsp. [28], mastocyty u pacjentów z EE są komórkami wiążącymi IgE, co wskazuje, że typ I nadwrażliwości IgE-zależny odgrywa rolę w patogenezie EE.

## Objawy kliniczne

Eozynofilowe zapalenie przełyku występuje w każdym wieku. Objawy kliniczne u dzieci zależne są od ich wieku. U niemowląt i dzieci poniżej 3. roku życia obserwuje się trudności w karmieniu, upośledzony rozwój fizyczny, ulewania i wymioty. U dzieci od 3. do 10. roku życia dominują bóle brzucha, wymioty i nudności; natomiast po 10. roku życia występują trudności w połykaniu oraz epizody uwięźnięć pokarmu lub leków w przełyku [10]. Według Prasada i Tallera [29], najczęstszymi objawami u dzieci są:

Tabela 1. Objawy kliniczne wskazujące na eozynofilowe zapalenie przełyku w zależności od wieku

Lp.	Nazwa objawu	Wiek (lata)			
		< 3 r.ż.	3–10 lat	11–18 lat	> 18 lat
1.	Trudności w karmieniu	+			
2.	Upośledzony rozwój fizyczny	+			
3.	Wymioty/ulewania	+	+		
4.	Bóle brzucha		+		
5.	Zaburzenia połykania		+	+	+
6.	Bolesne połykanie		+	+	
7.	Epizody uwięźnięcia pokarmu		+	+	+
8.	Bóle zamostkowe			+	+
9.	Zgaga			+	+
10.	Choroba refluksowa przełyku – oporna na duże dawki PPI	+	+	+	+

niechęć do jedzenia, wymioty, ulewania, upośledzony rozwój, objawy choroby refluksowej przełyku odporne na leczenie farmakologiczne, bóle brzucha, bóle zamostkowe, zaburzenia połykania oraz uwięźnięcie pokarmu. Natomiast u pacjentów dorosłych dominują: dysfagia, uwięźnięcie pokarmu, zgaga, kwaśny refluks oporny na leczenie farmakologiczne oraz bóle zamostkowe. Najważniejsze objawy kliniczne eozynofilowego zapalenia przełyku w zależności od wieku zestawiono w tabeli 1.

W obrazie endoskopowym eozynofilowego zapalenia przełyku występują:

- 1) okrężne obręcze obserwowane przejściowo lub utrzymujące się stale,
- 2) podłużne linijne bruzdy,
- 3) białe wysięki, białe plamki, guzki, granulowanie,
- 4) błona śluzowa przełyku podobna do „pomarszczonej bibuły”,
- 5) pierścienie błoniaste przełyku,
- 6) zwężenia światła przełyku w części proksymalnej, środkowej lub dystalnej.

Należy podkreślić, że tylko u 38% pacjentów stwierdza się typowy obraz endoskopowy. U od 10 do 33% badanych endoskopowo błona śluzowa przełyku nie wykazuje zmian [3, 10, 13, 30]. Stwierdzone pierścienie błoniaste przełyku należy różnicować z pierścieniami Schatzkiego, które występują na poziomie połączenia przełyku z żołądkiem, tzn. nabłonka płaskiego i walcowatego, i towarzyszy im często przepuklina rozworu przełykowego oraz z błonami przełyku, które występują w górnej i środkowej części przełyku, współistniejącymi z niedokrwistością z niedoboru żelaza (zespół Plummera-Vinsona). Pojedyncze lub mnogie błony środkowej części przełyku traktowane są jako wady wrodzone. Być może powstają one w następstwie eozynofilowego zapalenia przełyku.

Badaniem histopatologicznym wycinka błony śluzowej przełyku stwierdza się wzrost liczby eozynofili powyżej 15 w HPF, mikroropnie kwaso-

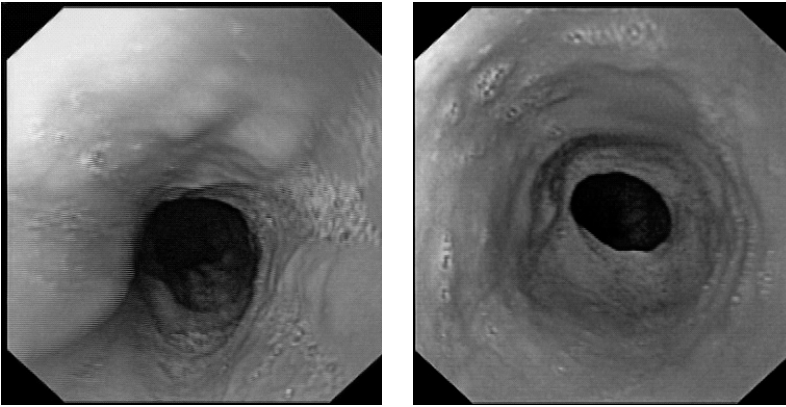
chłonne, przerost warstwy podstawnej i brodawkowej [3]. Jednak należy podkreślić, że żadna z tych cech nie jest wyłącznie patognomoniczna dla eozynofilowego zapalenia przełyku.

## Rozpoznanie

Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przełyku opiera się na stwierdzeniu typowych zmian w badaniu endoskopowym przełyku, do których należą liczne okrężne pierścienie przypominające tchawicę („trachealizacja” przełyku), białe plamki, guzki, mikroropnie kwasochłonne, podłużne linijne bruzdy, błona śluzowa przełyku przypominająca swoim wyglądem pomarszczoną bibułę, zwężenia światła przełyku w obrębie jego proksymalnego, środkowego lub dystalnego odcinka. Na rycinie 1 przedstawiono obraz endoskopowy przełyku z widocznymi zmianami o charakterze grudek i białych nalotów, okrężnych obręczy, podłużnych bruzd oraz pierścienia błoniastego w dolnej 1/3 części przełyku u 18-letniego pacjenta [11].

W bioptatach błony śluzowej przełyku otrzymanych z kilku różnych miejsc stwierdza się 15 i więcej eozynofili w HPF. Należy zaznaczyć, że czułość 1 bioptatu wynosi około 55% i wzrasta do 100%, jeżeli pobierzemy 5 wycinków [29]. Straumann i Simon [15], analizując 24-godzinną pH-metrię przełyku u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przełyku, wykazali tylko w 10% patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy. U pozostałych 90% badanych pH-metria przełyku była prawidłowa. Większość pacjentów z EE miała również prawidłową manometrię przełyku. W patologii badania manometrycznego stwierdzano zaburzenia relaksacji dolnego zwieracza przełyku oraz nieprawidłowe fale perystaltyczne [3, 30]. Badanie kontrastowe przełyku z użyciem baru może wykazać obecność zwężeń w części dystalnej lub proksymalnej, a także pierścienie błoniaste. Na rycinie 2 przedstawiono zatrzymanie kontrastu na wysoko-





**Rycina 1.** Zmiany o charakterze grudek i białych nalotów, okrężnych obręczy, podłużnych bruzd oraz pierścienia błoniastego w dolnej 1/3 części przełyku strona prawa u 18-letniego chłopca z EE leczonego w klinice

ści górnej cieśni przełyku spowodowane obecnością pierścienia błoniastego u 18-letniego pacjenta z EE leczonego w klinice.

Dużo badań wskazuje na udział alergii w rozwoju eozynofilowego zapalenia przełyku. Dlatego w diagnostyce choroby zalecane jest wykonanie testów takich, jak: stężenie IgE, testy punktowe, testy skórne i atopowe testy płatkowe z alergenami pokarmowymi i wziewnymi [3, 28, 31].

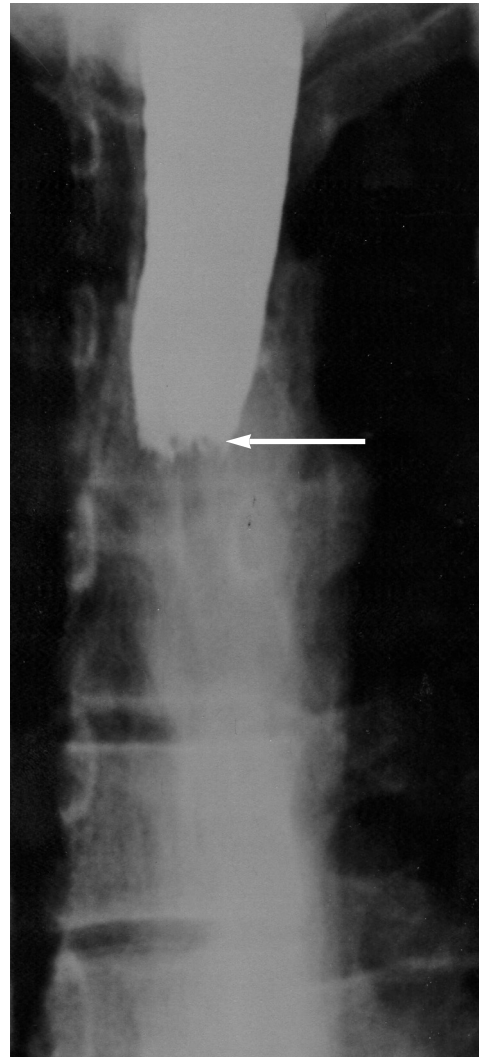
Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii [3], zasadniczymi kryteriami rozpoznania eozynofilowego zapalenia przełyku są:

- 1) kliniczne objawy dysfunkcji przełyku,
- 2)  $\geq 15$  eozynofili w 1 HPF,
- 3) brak odpowiedzi na leczenie dużymi dawkami inhibitorów pompy protonowej (PPI),
- 4) prawidłowa pH-metria w dystalnej części przełyku.

W rozpoznaniu różnicowym eozynofili w biopsjach przełyku, oprócz eozynofilowego zapalenia przełyku, należy uwzględnić chorobę refluksową przełyku, chorobę Leśniowskiego-Crohna, choroby zapalne tkanki łącznej, zespół hipereozynofilii, infekcje oraz nadwrażliwość na leki [3].

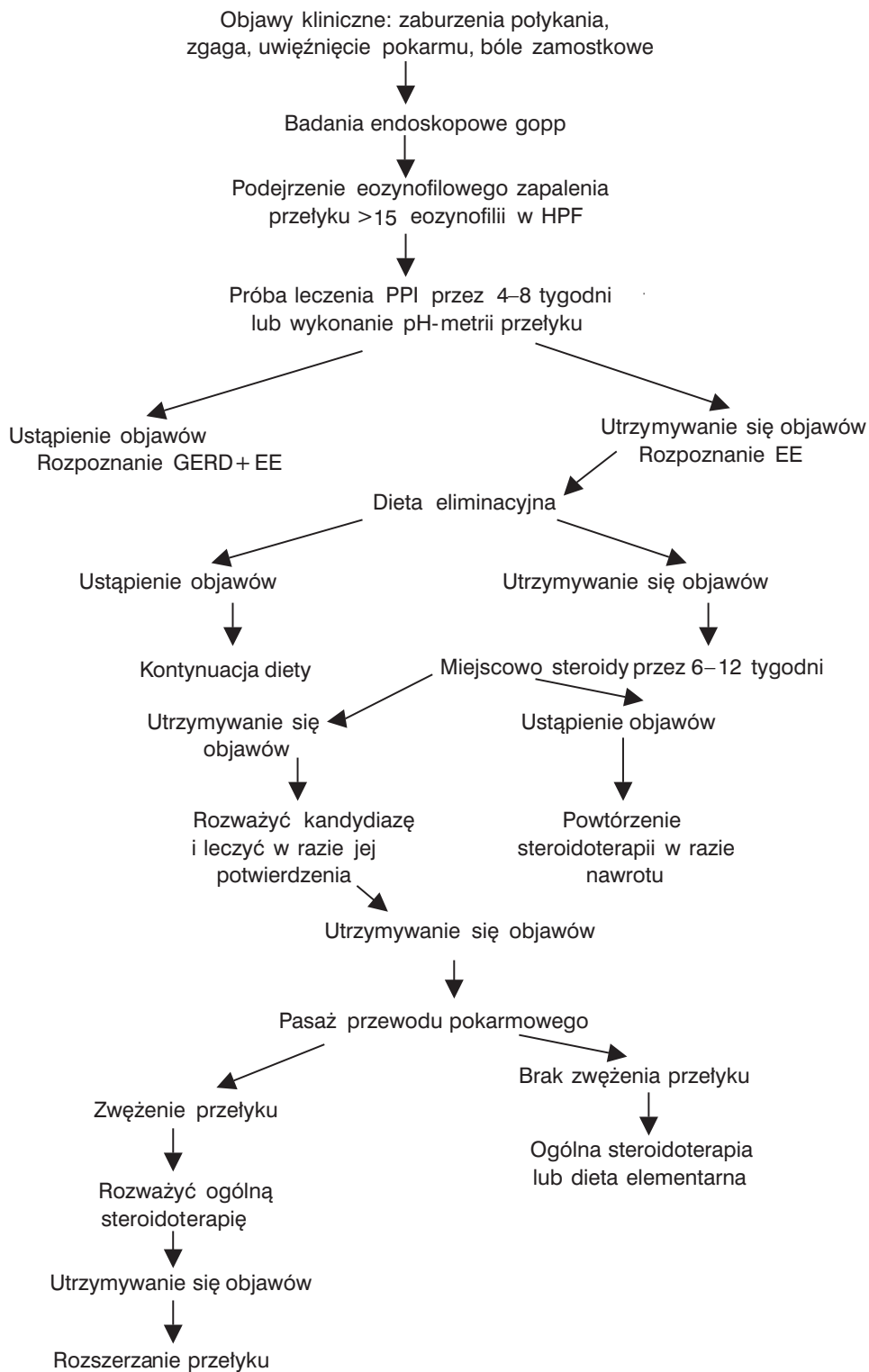
## Leczenie

Dotychczas nie opracowano skutecznego leczenia tej choroby. Ze względu na częste występowanie alergii i obciążający wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych wprowadzana jest dieta eliminacyjna, podejmowane są próby terapii steroidowej zarówno ogólnej, jak i miejscowej, leczenie lekami antyhistaminowymi, inhibitorami leukotrienów, przeciwciałami przeciwko IL-5. Wyniki leczenia dietą eliminującą alergeny lub dietą elementarną opartą na aminokwasach wykazały znaczne zmniejszenie dolegliwości i zmian histologicznych [32]. Długoterminowe efekty stosowania diety nie zostały opisane, chociaż według niektórych autorów ponowne wprowadzenie produktów powodowało nawrót obja-



**Rycina 2.** Stop kontrastu (strzałka) na wysokości górnej cieśni przełyku spowodowany obecnością pierścienia błoniastego wykazany w badaniu endoskopowym u 18-letniego pacjenta z rozpoznaniem eozynofilowym zapaleniem przełyku leczonego w klinice

wów chorobowych [33]. Leczenie steroidami przynosiło również doraźną poprawę, z obniżeniem liczby eozynofili w błonie śluzowej przełyku [37]. Jednak 6 miesięcy po zakończeniu lecze-



**Rycina 3.** Algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego wg Aceves i wsp. [38] w modyfikacji własnej

nia liczba eozynofili powróciła do stanu przed leczeniem. Prowadzone badania nad skutecznością innych leków, jak leków antyhistaminowych, kromoglikanów, inhibitorów leukoterienów, wykazały skuteczność tylko w pojedynczych przypadkach [34–36]. Mishra i wsp. [37] podjęli bardzo interesujące badania nad oceną skuteczności stosowania monoklonalnego przeciwciała pre-

ciwko interleukinie-5, która odgrywa ważną rolę w patogenezie eozynofilowego zapalenia przełyku. Autorzy zaobserwowali zmniejszenie nacieków eozynofilowych. Na rycinie 3 przedstawiono algorytm diagnostyczno-leczniczy w eozynofilowym zapaleniu przełyku według Acevesa i wsp. [38] w modyfikacji własnej.

Należy mieć nadzieję, że dalsze badania i ob-

serwacje pozwolą na opracowanie skutecznego leczenia tej choroby.

## Rokowanie

Straumann i wsp. [39], analizując historię naturalną choroby u 30 pacjentów dorosłych przez średnio 7,2 lat, stwierdzili u 97% chorych utrzymywanie się zaburzeń połykania. Obserwowany naciek z komórek kwasochłonnych w przełyku

nie wykazywał progresji i nie przenosił się na błonę śluzową żołądka lub dwunastnicy. W tym okresie nie obserwowano wystąpienia zmian dysplastycznych czy rozwoju raka ani zespołu hiper-eozynofilii. Jakość życia pacjentów była umiarkowanie obniżona. Dotychczas nie opisano rozwoju nowotworu przełyku w przebiegu EE. Nie ulega najmniejszej wątpliwości, że z powodu przewlekłego przebiegu choroby pacjenci wymagają stałego nadzoru gastrologicznego oraz podejmowania nowych prób leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Ireland-Jenkin K, Wu X, Hein RG et al. Oesophagitis in children: reflux or allergy? *Pathology* 2008; 48: 188–195.
2. Winter HS, Madars JL, Stafford RJ et al. Intraepithelial eosinophilis: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 818–823.
3. Furta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342–1363.
4. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 313–319.
5. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298–1301.
6. Straumann A, Beglinger C. Eosinophilic esophagitis: the endoscopist's enigma. *Gastrointest. Endosc* 2006; 63: 13–15.
7. Noël RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940–941.
8. Forri MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796–797.
9. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11–28.
10. Putnam PE. Eosinophilic esophagitis in children: Clinical manifestations. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 369–381.
11. Pytrus T, Iwańczak B. Eozynofilowe zapalenie przełyku przyczyną zaburzeń połykania u 18-letniego chłopca – opis przypadku. *Pol Merk Lek* 2007; 22: 21, 41–43.
12. Iwańczak B, Kofla A. Eozynofilowe zapalenie przełyku: patofizjologia, objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 35–39.
13. Nielsen RG, Husby S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 281–289.
14. Cherian S, Smith NM, Forbes DA et al. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 1000–1004.
15. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418–419.
16. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198–1208.
17. Kapel RC, Miller JK, Torres C. Eosinophilic esophagitis: A prevalent disease in the United States that Affects All Age Groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316–1321.
18. Rodrigo S, Abboud G, Oh D et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 435–442.
19. Blanchard C, Rothenberg ME. Basics pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 133–143.
20. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C et al. Immunophenotypic characterization and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the cellular mechanisms of the disease and the immunologic capacity of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 598–606.
21. Sant' Anna AM, Rolland S, Fourenet JC et al. Eosinophilic esophagitis in children: Symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 373–377.
22. Blanchard C, Wang N, Stringer KF et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene – expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 536–547.
23. Potter JW, Saeian K, Staff D et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 355–361.
24. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419–1427.
25. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 61: 165–167.

26. Mishra A, Wang N, Pemmaraju VR et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5 – induced eosinophilia. *Gastroenterology* 2008; 134: 204–214.
27. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T. *Immunologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2007.
28. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 20–26.
29. Prasad GA, Talley NJ. Eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 349–368.
30. Squoros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systemic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 211–215.
31. Ahmad M, Soetikno RM, Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 242–244.
32. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503–1512.
33. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 560–566.
34. Spergel JM, Beausoleil JL, Macsarenhas M. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363–368.
35. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83–90.
36. Mishra A, Hogan S, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002; 168: 2464–2469.
37. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6 – dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419–1427.
38. Aceves SS, Futura GT, Spechler SJ. Integrated approach to treatment of children and adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2008; 19: 195–217.
39. Straumann A, Spichtin HP, Grize L et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11,5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660–1669.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Barbara Iwańczak

Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM

ul. Skłodowskiej-Curie 50/52

50-369 Wrocław

Tel.: (071) 328-41-17

E-mail: barbara@iwanczak.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

**Możliwości rekonstrukcji uszkodzeń urazowych oraz wad wrodzonych ręki na przykładzie materiału Pododdziału Replantacji Kończyn Szpitala św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy****Possibilities of reconstruction of hand mutilations resulting from trauma and congenital defects on the basis of clinical material of Subdepartment of Replantation of Limbs, St Hedwig's Hospital in Trzebnica**JERZY JABŁECKI<sup>1, 2, A, B</sup>, JANUSZ KACZMARZYK<sup>1, B</sup><sup>1</sup> Pododdział Replantacji Kończyn Szpitala św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy

Kierownik: dr hab. n. med. Jerzy JabłECKi

<sup>2</sup> Instytut Pielęgniarstwa Państwowej Wyższej Medycznej Szkoły Zawodowej w Opolu

Kierownik: dr hab. med. Jerzy Błaszczuk

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Profil działalności nielicznych w naszym kraju oddziałów specjalizujących się w chirurgii ręki obejmuje obok klasycznych operacji naprawczych uszkodzonych elementów anatomicznych (np. uszkodzenia nerwów, ścięgien, złamania kości), także złożone rekonstrukcje będące wynikiem ciężkich wielotkankowych uszkodzeń (do najcięższych należą amputacje kończyny) i/lub wad wrodzonych. Arsenal stosowanych w tym celu metod zawiera klasyczne metody chirurgii plastycznej, jak również metody mikrochirurgiczne. Metody mikrochirurgiczne wymagają wysoce wyspecjalizowanego personelu oraz oprzyrządowania. Zezwalają na przeniesienie w okolicę odległą od miejsca pobrania złożonych kompleksów tkankowych. Sztandarowym przykładem takich operacji jest transfer palca (-ów) stopy w miejsce kciuka lub palców ręki. Przenoszony palec stopy zawiera pełny aparat ruchowy, naczynia, nerw, a ponadto w przypadku transferu palca 2. stopy i dowolnie długi kikut kości śródstopia. Uzyskiwana funkcja ruchowa nowo wytworzonego kciuka stanowi ponad 60% zakresu ruchu kciuka nieuszkodzonego. Palec 2. stopy może substytuować palce ręki, a także może zostać osadzony na poziomie nadgarstka lub kikucie przedramienia, umożliwiając wykonanie chwytu pseudoszczypcowego. Nie wszyscy chorzy z różnych powodów kwalifikują się do operacji mikrochirurgicznych. Alternatywę dla nich stanowią tzw. klasyczne metody rekonstrukcyjne. Należą do nich metody, takie jak: płaty uszypułowanie złożone, płaty wyspowe (płat przedramienny), policyzacja palca lub jego fragmentu. Metody te zezwalają na osiągnięcie większej (ok. 95%) niż metody mikrochirurgiczne przeżywalności przenoszonych tkanek, jednakże efekt estetyczny jest (z wyjątkiem policyzacji) zdecydowanie gorszy. Prezentacji wspomnianych wyżej metod dokonano w oparciu o materiał kliniczny Pododdziału Replantacji Kończyn Szpitala św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy.

**Słowa kluczowe:** chirurgia ręki, rekonstrukcje ręki, transfer palców stopy, płaty uszypułowanie, policyzacja.

**Summary** Few of existing in Poland hand surgery centers treat the patients suffering not only from typical lesions of anatomical structures such as nerves and tendons but also perform complicated reconstructions of seriously traumatically (including amputations) or congenitally mutilated hand. For such operations classical methods of plastic surgery are applied as well as microsurgical ones. The latter require highly specialized equipment and staff. These methods enable transfer of composite tissue complex far from the donor area. As an example of such a transfer serves a toe-to-hand transfer to replace a thumb and fingers. The transferred toe includes the whole motion apparatus, a nerve, vessels, and also in case of the second toe required length of metatarsal bone. The range of motion of transferred toe is about 60% of unimpaired thumb. The second toe can be located anatomically to substitute a thumb and/or fingers, as well as unanatomically on the wrist or the forearm stump to create a pseudo-pinch. Not all of the patients, for different reasons, qualify for microsurgical methods. An alternative constitute for them the classical reconstructive methods, such as: pedicled osseo-cutaneous flaps, island flaps (ex. forearm flap), and pollicization. These methods result in greater survival rate (close to 95%) but the cosmetic effect (except for pollicization) is much poorer. The presentation of above mentioned methods was done on the basis of clinical material of Subdepartment of Replantation of Limbs, St Hedwig's Hospital in Trzebnica.

**Key words:** hand surgery, hand reconstructions, toe-transfers, pedicled flaps, pollicization.

Chirurgia ręki jest specjalnością zajmującą się odtworzeniem funkcji całej kończyny górnej utraconej ze stanów chorób, urazów i wad wrodzonych. Chirurgia ręki wyodrębniła się jako podspecjalność z ortopedii, chirurgii ogólnej oraz częściowo z chirurgii plastycznej. Dziedzina obejmuje swym zainteresowaniem obszar dużo szerszy niż wynikałoby to z formalnego znaczenia słów określających tę specjalność [1].

W naszym kraju, inaczej niż w USA oraz większości krajów Unii, nie ma takiej specjalności medycznej, niemniej kilka ośrodków zajmuje się chirurgią ręki. Do tej nielicznej grupy należy Klinika Chirurgii i Traumatologii Ręki UM w Poznaniu, Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki AM we Wrocławiu, Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki PAM w Szczecinie, Klinika Chirurgii Ręki AM w Gdańsku, Klinika Ortopedii UM w Białymstoku, Klinika Chirurgii Plastycznej Centrum Doskonalenia Lekarzy w Warszawie oraz Pododdział Replantacji Kończyn Szpitala św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy, kontynuujący tradycje Ośrodka Replantacji Kończyn, najstarszego w Europie ośrodka replantacyjnego. Dużą liczbę operacji wykonują również oddziały chirurgiczne i traumatologiczne szpitali akademickich, wojewódzkich i niższego szczebla.

## Zasady terapii rekonstrukcyjnej w chirurgii ręki

Nowoczesny oddział chirurgii ręki zobowiązany jest do zaopatrywania wszelkiego typu urazów kończyny górnej, z amputacjami włącznie. Te z kolei mogą być dokonane w sposób całkowity albo z przerwaniem naczyń, jednakże z pozostawieniem pasma tkankowego utrzymującego łączność kikutu z częścią amputowaną. W pierwszym przypadku operacja ponownego zespolenia kończyny nosi nazwę replantacji, natomiast w drugim – rewaskularyzacji [2].

Rekonstrukcje ubytków tkankowych w zakresie ręki (ubytki kciuka i palców długich, śródrezcza) zarówno pochodzenia urazowego, jak również te będące wynikiem wad wrodzonych, mogą zostać uzupełnione przy użyciu metod:

- 1) „klasycznych”, tj. niewymagających zastosowania technik mikrochirurgicznych oraz
- 2) mikrochirurgicznych, umożliwiających transfer kompleksów tkankowych (np. palec stopy, wolne płaty skórno-kostne, unaczynione przeszczepy kości lub nerwów) z odległych okolic ciała.

Techniki mikrochirurgiczne wymagają odpowiedniego wykształcenia ze strony operatorów, instrumentariuszek, dobrej jakości instrumentarium, urządzeń optycznych, personelu pielęgniarskiego nadzorującego zdolnego wychwytać

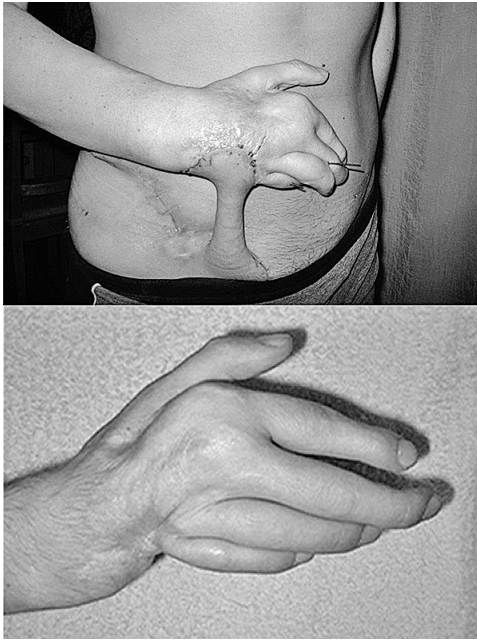
bezwzględnie jakiegokolwiek zaburzenia ukrwienia w obrębie przeszczepu [3]. Nic dziwnego, że tak szczególnym wymogom sprostać mogą tylko nieliczne ośrodki.

Ad 1. Najczęściej stosowaną metodą są uszypułowane płaty skórno-tłuszczowe, skórno-tłuszczowo-kostne z powłok ciała, najczęściej ściany brzucha, talerza kości biodrowej. Płat uszypułowany umożliwia przeniesienie w miejsce ubytku pełnowartościowej tkanki kostnej pokrytej okostną i powłokami skórnymi, co sprawia, że proces gojenia (wytwarzania zrostu kostnego) nie odbiega od tego występującego w przypadku typowego złamania. Sposób ten pozwala nie tylko na wypełnienie powstałych ubytków architektury ręki (ryc. 1, 2), lecz również wytworzenie substytutów palców i kciuka [4].

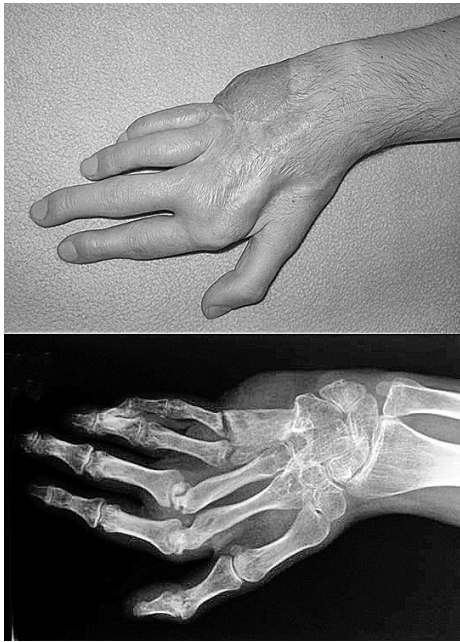
Ograniczeniem metody jest konieczność zachowania odpowiedniego stosunku szerokości płata do jego długości, co wynika z warunków jego ukrwienia. Stosunek ten wynosi na tułowiu 1:2. Pokrycie większego obszaru ubytku umożliwia zastosowanie płatów arterializowanych, tj. odżywianych przez osiowe naczynie tętnicze, wzdłuż którego płat jest preparowany. Po odcięciu szypuły naczyniowej płaty te mogą być przenoszone w dowolne miejsce ciała, jako tzw. płaty wolne. Za przykład tego rodzaju płata służyć może płat pachwinowy McGregora, oparty o tętnicę okalającą biodro powierzchowną. Maksymalne wymiary płata to 30 × 18 cm [5]. Luźna skóra powłok brzucha zezwala na jednoczesne zamknięcie obszaru dawczego. Płat jest odcinany (zwykle po uprzednim przygotowaniu po okresie około 3 tygodni, kiedy to nastąpi reorientacja krążenia krwi – tj. zaopatrzenie płata w krew z obszaru biorczego). Chorzy wymagają przez okres wgajania płata unieruchomienia ręki w pozycji przylegającej do ściany brzucha, dyskomfort ten jest na ogół dobrze tolerowany przez chorych właściwie przygotowanych psychicznie do zabiegu.

Płatem arterializowanym o szczególnym znaczeniu w rekonstrukcji kończyny górnej jest płat przedramienny, zwany też „chińskim”. Płat ten, oparty o tętnicę promieniową, dzięki zachodzącemu w nim kaskadowemu odpływowi krwi, umożliwia jego przemieszczenie na dystalnej szypule naczyniowej na rękę. Niewątpliwą zaletą omawianego płata jest brak konieczności szczególnego unieruchomienia kończyny, tak jak to występuje w przypadku użycia płatów np. z powłok brzucha [6].

Płat ten jest w swej oryginalnej postaci płatem skórno-powięziowym, ale w razie potrzeby może zawierać również fragment kości promieniowej, ścięgna, mięsień i/lub nerw. Rozmaitość składowych płata przedramiennego określa różnorodność jego zastosowań [7]. Może on stanowić uzupełnienie utraconych w wyniku urazu tkanek



**Rycina 1.** Ubytek V promienia ręki (dół) rekonstruowany za pomocą uszypułowanego płata skórno-kostnego (górze)



**Rycina 2.** Wynik rekonstrukcji ubytku V promienia ręki (obserwacja 6 miesięcy): wygląd ręki (górze), obraz RTG ręki – prawidłowo wgojony fragment kostny w miejscu ubytku V kości śródreżca

miękkich ręki, może również stanowić podstawę dla pełnej rekonstrukcji najważniejszego palca ręki – kciuka [6, 8].

Ubytek kciuka pozbawia rękę około 60% jej wartości funkcjonalnej, dlatego też odtworzenie kciuka stanowi priorytet w chirurgii rekonstrukcyjnej ręki. Spośród metod niemikrochirurgicznych, obok wspomnianych już metod osteopla-



**Rycina 3.** Obraz RTG ręki – wynik wytworzenia „kciuka” przez policyzację wskaziciela

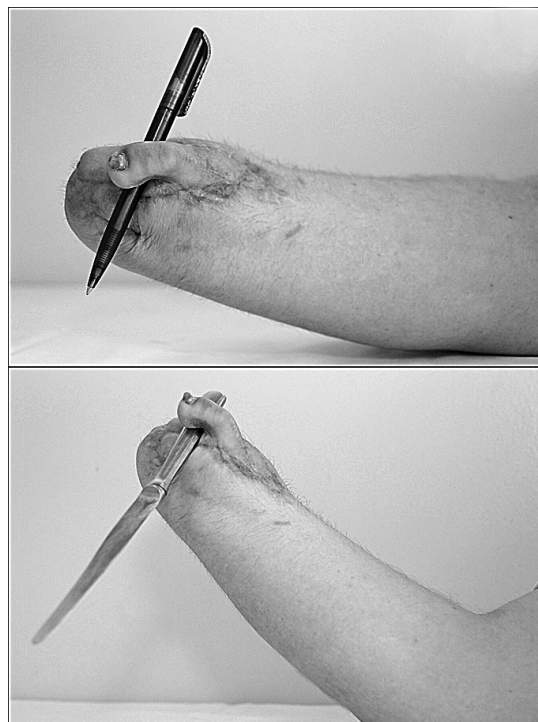


**Rycina 4.** Zakres funkcji ruchowej „kciuka” – wytworzonego poprzez policyzację wskaziciela

stycznych oraz wykorzystaniu do tego celu płata przedramiennego, szczególne znaczenie w rekonstrukcji kciuka posiada policyzacja, tj. metoda przemieszczenia na wypreparowanej szypule naczyniowo-nerwowej w miejsce kciuka wybranego palca ręki wraz z jego aparatem ruchowym. Idąc za przykładem innych autorów, najczęściej używanym do tego celu przez nas palcem jest wskaziciel. W porównaniu z innymi palcami jego użycie jest najprostsze technicznie (co wynika

m.in. z niewielkiej drogi rotacji oraz zachowaniu własnej żyły grzbietowej wskaziciela), a architektura ręki ulega przez transfer tylko nieznacznie zaburzeniu (ryc. 3) [9]. Obok przeniesienia całego palca, w przypadkach częściowej amputacji kciuka (np. tylko paliczka dystalnego), stosuje się również transfer fragmentu palca. W tym wypadku jest to paliczek dalszy palca obrączkowego, który nie odgrywa tak ważnej roli funkcjonalnej, a jego skrócenie jest względnie mało widoczne. Dzięki policyzacji chory uzyskuje kciuk o zakresie ruchomości porównywalnym z dowolnym palcem długim i zachowanym czuciem (ryc. 4). Operacja ta posiada także ujemne strony. Należy do nich wygląd nowo wytworzonego kciuka. Jest on bowiem zbyt długi i wysmukły. Dla wszystkich operowanych dotąd chorych (w liczbie 14) nie stanowiło to istotnego problemu.

Ad. 2. Sztandarową mikrochirurgiczną metodą leczenia ubytków kciuka oraz palców długich ręki jest transfer palców stopy. Do transferu kwalifikuje się palec 2., palce 2. i 3. lub paluch, względnie jego fragment (przy pozostawieniu głowy I kości śródstopia stanowiącej ważny punkt podporowy) [10]. Palec 2. może natomiast być pobrany wraz z dowolnie długim kikutem II kości śródstopia, dzięki czemu kwalifikuje się do uzupełnienia ubytków palców ręki z towarzyszącą amputacją dowolnej wysokości kości śródreżca, a nawet na kikucie przedramienia [11] (ryc. 5). Operacja taka, zaproponowana przez Vilkkiego, stanowi alternatywę dla rzadko stosowanej obecnie operacji Krukenberga [12]. Przeszczepy palców stopy oparte są o 1. tętnicę grzbietową śródstopia. Układ tętniczy stopy wykazuje często anomalie anatomiczne, a brak tętnicy grzbietowej stopy zdarza się w około 15% przypadków. W tym przypadku konieczne staje się oparcie przeszczepu o 1. tętnicę podeszwową stopy, której wypreparowanie jest trudniejsze. Przeniesiony palec 2. stopy wykazuje około 60% ruchomości kciuka, siłę chwytu w granicach 70% kciuka nieuszkodzonego oraz czucie o zakresie różnialności 2-punktowej rzędu 9–13 mm [11]. Upośledzenie estetyczne i funkcjonalne, w przypadku pobrania pojedynczego palca, jest mini-



**Rycina 5.** Wczesny wynik funkcjonalny przeprowadzonego transferu palca 2. stopy na kikut przedramienia, pacjent posługuje się kończyną przy codziennych czynnościach

malne. Wygląd estetyczny palca jest przez chorych akceptowany, chociaż jest również smuklejszy niż kciuk. Lepszy wynik estetyczny uzyskuje się po przeszczepieniu palucha, jednak deficyt funkcjonalny, jak i kosmetyczny stopy jest w tym przypadku znacznie większy.

Nie wszyscy chorzy kwalifikują się do rozwiązań za pomocą metod mikrochirurgicznych, a szczególnie transferu palców stopy. Przeciwwskazanie stanowić może wiek powyżej 50. r.ż., cukrzyca, choroby naczyniowe, ale również upodobania pacjenta, np. zamiłowanie do uprawiania sportów nożnych czy też praca związana z chodzeniem [3, 10]. Alternatywą dla tych chorych są stosowane przez nas rozwiązania z kategorii metod „klasycznych”, przedstawione w skrócie w ramach niniejszego opracowania.

## Piśmiennictwo

1. Nagay B. Chirurgia ręki – mała chirurgia czy nowa ważna specjalność chirurgiczna. *Pol Przegl Chir* 1992; 64: 381–383.
2. Walaszak I, Żyluk A. Replantacje w obrębie kończyny górnej – przegląd piśmiennictwa. *Pol Przegl Chir* 2001; 73: 1049–1056.
3. Kobus K. Mikrochirurgia w chirurgii plastycznej. *Pol Przegl Chir* 1993; 65: 501–511.
4. Mołski M. Zastosowanie skórno-kostnego płata w leczeniu złożonych urazów ręki. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 2000; 65: 213–218.
5. Kobus K, Wójcicki P. *Chirurgia plastyczna i rekonstrukcyjna*. W: J. Szmidt (red.). *Podstawy chirurgii*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2004.



6. Kobus K, Wójcicki P. Płat przedramienny wolny i wyspowy. *Pol Przegl Chir* 1998; 70: 168–178.
7. Matuszewski T. Złożony płat wyspowy przedramienia. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1990; 5: 155–159.
8. Jabłecki J. Współczesne metody rekonstrukcji kciuka – część I: metody „klasyczne”. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 2002; 67: 437–446.
9. Jabłecki J, Paruzel M, Domanasiewicz A. Wyniki odtworzenia amputowanego kciuka poprzez policyzację uszkodzonego wskaźnika przeprowadzaną w trybie nagłym. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 2004; 69: 407–411.
10. Kobus K, Chiciak W, Stępniewski J. Rekonstrukcja kciuka za pomocą palców stopy. *Pol Przegl Chir* 1985; 57: 652–655.
11. Kocięba R, Kaczmarzyk J, Łapczyński D i wsp. 17-letnie doświadczenie Ośrodka Replantacji Kończyn w Trzebnicy w autotransplantacjach palców stopy w miejsce amputowanych palców rąk. *Wybrane Zagadnienia z Chirurgii* 1996: 474–477.
12. Jabłecki J, Kaczmarzyk J, Kaczmarzyk L, Syrko M. Transfer II palca stopy na kikut przedramienia sposobem Vilkiego jako alternatywa operacji metodą Krukenberga – ilustracja przypadku. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 2007; 72: 125–127.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jerzy Jabłecki  
Pododdział Replantacji Kończyn  
Szpitala św. Jadwigi Śląskiej  
ul. Prusicka 53  
55-100 Trzebnica  
Tel.: (071) 312-12-36  
E-mail: jerzy.jablecki@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Astma ciężka i trudna – leczenie anti-IgE

## Severe and difficult asthma – treatment with anti-IgE

KARINA JAHNZ-RÓŻYK<sup>E, F</sup>

Wojskowy Instytut Medyczny, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej CSK MON w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Astma ciężka, źle kontrolowana występuje u niewielkiej populacji astmatyków. Stanowi jednak duży problem diagnostyczny i terapeutyczny, a także obciążenie dla budżetu państwa. Omalizumab – humanizowane przeciwciało anti-IgE jest od kilku lat stosowane jako terapia dodana, w leczeniu niektórych postaci astmy trudnej – powoduje zmniejszenie liczby zaostrzeń, wizyt w nagłej pomocy medycznej oraz poprawia jakość życia. W pracy przedstawiono fenotyp astmy ciężkiej i zasady leczenia omalizumabem.

**Słowa kluczowe:** ciężka astma, omalizumab.

**Summary** Severe, difficult-to-control asthma represents a small minority of the whole asthmatic population but this subset of the disease has a major impact on the direct and indirect asthma healthcare costs and the overall burden of asthma. Omalizumab (anti-immunoglobulin E) is efficacious in the treatment of moderate-to-severe asthma, reducing exacerbations, emergency visits and improving quality of life. Phenotypes of severe asthma and principles of omalizumab treatment were presented in this study.

**Key words:** severe asthma, omalizumab.

Okolo 5% chorych na astmę stanowią ci, u których optymalne, nawet wieloskładnikowe leczenie, nie jest skuteczne. Tych chorych kwalifikuje się do grupy cierpiących na astmę ciężką i trudną. Często wymagają oni szczególnej opieki, wielu dodatkowych badań diagnostycznych, skomplikowanych procedur medycznych, wyjątkowego nadzoru. Połowę wydatków przeznaczanych przez rządy wielu państw na opiekę nad chorymi na astmę stanowią koszty związane z astmą o ciężkim i trudnym przebiegu.

Do czynników ryzyka zalicza się:

- **pleć** – aż 60–80% przypadków astmy ciężkiej i trudnej to kobiety. Przypuszcza się, że może być to związane z predyspozycjami genetycznymi, czynnikami hormonalnymi. Zaobserwowano także u kobiet częstsze występowanie dysfunkcji strun głosowych i choroby refleksowej;
- **czynniki genetyczne** – ciężki przebieg choroby jest wiązany z polimorfizmem genu dla  $\beta_2$ -adrenoreceptorów, szczególnie z obecnością aminokwasu glicyny w pozycji 16 (Gly-16). Homozygoty dla Gly-16 wykazują odwrażliwienie i downregulację  $\beta$ -receptorów. Wśród

czynników genetycznych mogących mieć związek z ciężkim i trudnym przebiegiem choroby wymieniane są także geny dla: TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  i białka aktywowującego 5-lipoksygenazę (FLAP). Ostatnio wykazano, że obecność alleli C i G dla IL-4R alfa wiąże się z ciężkimi zaostrzeniami choroby;

- **zaostrzenia astmy** – największe zagrożenie zgonem u chorych na astmę ciężką jest związane z częstością zaostrzeń choroby. Częste zakażenia układu oddechowego, szczególnie wirusowe (najczęściej spowodowane przez rinowirusy), prowadzą do zaostrzeń astmy. Zaobserwowano też związek przewlekłego procesu zapalnego dróg oddechowych i ciężkim przebiegiem choroby z zakażeniami *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. W badaniach Dennig i wsp. wykazano, że liczba zgonów w takich krajach, jak Wielka Brytania, USA (Chicago), Kanada, Meksyk z powodu astmy nasila się w okresie letnio-jesiennym – wtedy, gdy liczba zarodników *Alternaria* przekracza 1000 w 1 m<sup>3</sup>. W badaniu Zureika i wsp. przeprowadzonego w 30 ośrodkach, które objęły 1132 chorych na ast-

mę w wieku 20–44 lata, wykazano, że częstość uczulenia na *Alternaria alternata* i/lub *Cladosporium herbarium* jest istotnie wyższa u chorych na astmę ciężką w odniesieniu do chorych na astmę lekką (OR: 2,34, 95% przedział ufności 1,56–3,52). Wielu autorów, w oparciu o badania naukowe, uważa, że istnieje fenotyp astmy ciężkiej związany z nadwrażliwością na antygeny grzybów;

- **czynniki psychologiczne i demograficzne** – wymieniane czynniki demograficzne najczęściej związane z astmą zagrażającą życiu to niski status socjoekonomiczny, często związany z ograniczonym dostępem do opieki medycznej. Inne czynniki ryzyka śmierci: to brak właściwego leczenia przeciwzapalnego, ograniczone umiejętności w samokontrolovaniu objawów, większa ekspozycja na zanieczyszczenia środowiskowe, czynniki związane z dietą, nadużywanie leków, alkoholu. Istnieją doniesienia wskazujące, że zaburzenia psychologiczne są istotnym czynnikiem ryzyka częstych zaostrzeń u chorych na astmę ciężką i trudną. Wielu pacjentów podkreśla związek stresu z występowaniem zaostrzeń. Zwraca uwagę współwystępowanie zaburzeń psychicznych, takich jak lęk, depresja czy aleksytymia;
- **otyłość** – niektórzy autorzy sugerują związek otyłości z ciężkim przebiegiem astmy, szczególnie u dzieci. Zaobserwowano, że redukcja masy ciała poprawia wydolność fizyczną, wpływa na zmniejszenie używania leków „na żądanie”.

W różnicowaniu astmy trudnej należy uwzględnić:

- dysfunkcje strun głosowych (VCD),
- POChP,
- choroby serca,
- rozstrzenia oskrzeli,
- zarostowe zapalenie oskrzelików,
- zespół Churga-Straussa (CSS).

Choroby towarzyszące mogą kształtować obraz ciężkiej astmy i mieć istotny wpływ na terapię choroby. Wśród najczęściej wymienianych znajdują się:

- choroba refluksowa (GERD),
- zapalenie zatok i błony śluzowej nosa,
- obturacyjny bezdech w czasie snu,
- alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna,
- alergia,
- zakażenia układu oddechowego (*Chlamydo-philla pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*),
- nietolerancja aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- inne leki.

Istotnym czynnikiem wpływającym na poprawę kontroli objawów chorobowych jest relacja

lekarz–pacjent, edukacja pacjenta oraz stosunek chorego do zalecanego leczenia.

Astmę w Polsce leczy się według standardów europejskich, stale aktualizowanych w dokumencie GINA (Global Initiative for Astma). Wiadomo jest też, że tylko połowa chorych na astmę jest właściwie leczona, zgodnie ze standardami. Wśród czynników odpowiedzialnych za ten fakt wymienia się: problemy ze stosowaniem inhalatorów, koszt i skutki uboczne leczenia, niechęć do leku, uciążliwe schematy stosowania leków, niezrozumienie lub brak zaleceń lekarza, obawa przed działaniami niepożądanymi, złość w związku z chorobą i koniecznością leczenia, niedocenianie ciężkości choroby, roztargnienie i beztroska, przyczyny kulturowe i religijne.

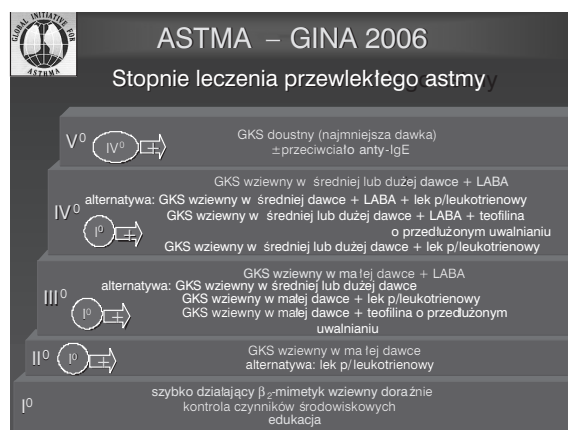
W ostatnim czasie w leczeniu systemowym chorób przewlekłych często stosuje się przeciwciała monoklonalne. W astmie trudnej i ciężkiej zastosowanie znalazły przeciwciała monoklonalne anty-IgE.

## Przeciwciała monoklonalne anty-IgE

Omalizumab (Xolair, Novartis Pharmaceuticals UK) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, hamującym wiązanie IgE z receptorami o dużym powinowactwie (FcεRI), znajdującymi się na powierzchni komórek tucznych i bazofilów. Omalizumab zapobiega uwalnianiu mediatorów prozapalnych oraz łagodzi reakcję układu oddechowego wywołaną kontaktem z alergenem.

## Wskazania

Omalizumab został zarejestrowany jako leczenie wspomagające lepszą kontrolę objawów astmy u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat), cierpiących na ciężką przewlekłą astmę alergiczną, u których uzyskano dodatni wynik testu skórniego lub stwierdzono reaktywność *in vitro*



Rycina 1. Leczenie astmy według GINA

na całoroczne alergen wżewne oraz zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego (natężona objętość pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> < 80%), jak również liczne udokumentowane ciężkie zaostrzenia astmy, pomimo codziennego stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wżewnych oraz długo działających wżewnych beta<sub>2</sub>-mimetyków. Według zarejestrowanych wskazań, leczenie omalizumabem można rozważać wyłącznie u pacjentów z udokumentowaną astmą IgE-zależną.

### Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi omalizumabu są:

- wylewy podskórne,
- rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia leku,
- zwiększone ryzyko infekcji pasożytniczych,
- anafilaksja, występująca zazwyczaj w ciągu 2 godzin od pierwszego wstrzyknięcia leku. Dane z badań porejestacyjnych wskazują, że anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny mogą wystąpić po upływie 2 godzin, a niekiedy nawet po upływie 24 godzin od pierwszego wstrzyknięcia leku. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia tych reakcji i konieczności bezzwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne,
- możliwe nowotwory złośliwe wywołane stosowaniem leku.

### Dawkowanie

Omalizumab jest podawany podskórnie co 2–4 tygodnie. Dawkowanie ustala się na podstawie wyjściowego stężenia IgE oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia (podanego w jednostkach międzynarodowych na mililitr, j.m./ml) oraz ma-

sy ciała pacjenta. Omalizumab jest dostępny w postaci proszku do rozproszczenia w rozpuszczalniku.

### Farmakoekonomika

Koszty samego leku są wysokie. W Wielkiej Brytanii roczny koszt dawki 375 mg omalizumabu (maksymalnej dawki zalecanej), podawanej co 2 tygodnie, wynosi około £ 15 400 na jednego pacjenta. Natomiast, jeśli pacjent otrzymuje dawkę 150 mg omalizumabu co 4 tygodnie, roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie £ 3100. Analizę efektywności i użyteczności kosztów omalizumabu przeprowadzono na podstawie wielośrodkowych, międzynarodowych badań – INNOVATE, ETOPA. Badania kliniczne wykazały bowiem obniżenie częstości zaostrzeń choroby, wizyt w oddziałach nagłej pomocy lekarskiej oraz poprawę jakości życia w AQLQ. Analiza użyteczności kosztów, mierzona wskaźnikiem QALY (zyskane lata życia, skorygowane o jakość życia) była zróżnicowana w zależności od kraju, w którym była wykonana. Przykładowo, w modelu szwedzkim wartość 11,6 QALY oszacowano na 57 200 euro, w modelu kanadyjskim za dodatkowe 0,762 QALY trzeba zapłacić 42 754 euro. Leczenie anty-IgE jest więc terapią efektywną kosztowo pod warunkiem dobrej kwalifikacji chorych do tej terapii.

### Kontrola astmy

Sześcioletnie doświadczenia terapii omalizumabem pokazały, że omalizumab powoduje poprawę kliniczną u 50–60% chorych. Wykazano zmniejszenie objawów astmy, zapotrzebowanie na leki, w tym GKS doustne i wżewne oraz poprawę jakości życia.

### Piśmiennictwo

1. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701–708.
2. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209–1218.
3. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302–308.
4. Busse W, Corren L, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allerg Clin Immunol* 2001; 108: 184–190.
5. Chips B, Buhl R, Beeh KM i wsp. Poprawa jakości życia u chorych z ciężką astmą alergiczną leczonych omalizumabem. *Curr Med Res Op* 2006; 22, 11: 2201–2208.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy. INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316.
7. Martinem-Revelles M, Vega G, Garcia-Contreras F et al. *Cost-effectiveness analysis of omalizumab vs standard therapy in the management of severe asthma*. Dublin: ISPOR; 2007.
8. Noop A. CD sens and clinical changes during withdrawal of xolair after six years of treatment. *Allergy* 2007; 62: 1175–1181.
9. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA. Entent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007; 62: 126–133.

10. Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008; 63: 670–684.
11. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709–717.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk

Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej CSK MON, WIM

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

Tel.: 0602 585-381

E-mail: krozyk@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Patogeny broni biologicznej – zakażenia patogenami biologicznymi a bezpieczeństwo państwa

## Biological pathogens infections and national security

KARINA JAHNZ-RÓŻYK<sup>E, F</sup>

Wojskowy Instytut Medyczny, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej CSK MON w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Bioterroryzm znajduje się w centrum uwagi na całym świecie, a patogeny wirusowe i bakteryjne mogą być zastosowane jako broń biologiczna. Skutkiem docelowym ataku bioterrorystycznego jest zniszczenie istot żywych liczone w milionach ofiar. Gorączki krwotoczne spowodowane przez wirusy Ebola czy Marburg są odpowiedzialne za bardzo ciężkie objawy prowadzące do wstrząsu i śmierci. Droga wziewna zakażeń bakteryjnych spowodowanych przez wąglika czy legionellę decyduje o obrazie klinicznym, czasie trwania zakażenia i jego powikłaniach.

**Słowa kluczowe:** bioterroryzm, patogeny broni biologicznej.

**Summary** Bioterrorism is in focus of interest over the world and it is well known that viral and bacterial pathogens may be useful as a biological weapon. The final results of bioterrorist attack may bring total destruction for human population with millions of victims. Hemorrhagic fevers caused by Ebola and Marburg viruses are responsible for very serious symptoms leading to shock and death. The inhaled route of bacterial infections caused by anthrax or legionella influence the clinical picture, duration and complications of infections.

**Key words:** bioterrorism, pathogens of biological weapon.

## Aerozolowy wariant bioterroryzmu

Skażenie powietrza jest obecnie rozważane jako bardzo realny wariant bioterroryzmu [11, 15]. W Stanach Zjednoczonych epidemiologię zachorowań wywoływanych przez szczególnie groźne patogeny prowadzą 42 centra kontroli chorób (CDC – Centers for Disease Control and Prevention), 56 specjalnych wydziałów FBI oraz 48 ośrodków zatruc. Ponadto istnienie 19 szpitali wojskowych US Army jest przygotowanych na przyjęcie ofiar ataków bioterrorystycznych [1, 15].

W Europie istnieje sieć laboratoriów i ośrodków naukowo-badawczych zajmujących się wykrywaniem i diagnozowaniem szczególnie niebezpiecznych zakażeń. ENIVD (European Network for Diagnostics of „Imported” Viral Diseases), podobnie jak wiele innych elementów systemu wczesnego wykrywania zagrożeń biologicznych, włącza także Polskę i nasze krajowe ośrodki zajmujące się tym problemem. Plany budowy laboratorium BSL-4 (Biological Safety Le-

vel-4) na terenie Polski obejmują szeroki zakres działania, uwzględniający kraje Europy Wschodniej i Centralnej [3, 15].

## Klasyfikacja patogenów biologicznych

Według CDC patogeny biologiczne zostały sklasyfikowane stosownie do ich potencjalnych możliwości działania szkodliwego. Podział uwzględnia klasę A, która grupuje patogeny szczególnie niebezpieczne, klasa B – nieco łagodniejsze, a klasa C – to patogeny, które mogą zostać uznane za broń biologiczną, w tym te, które mogą zostać „wyprodukowane” w laboratoriach świata (tab. 1) [7, 17].

## Wziewne zakażenia wirusowe

Zakażenia układu oddechowego spowodowane przez wirusy są odpowiedzialne za łagodne

Tabela 1. Czynniki broni biologicznej według CDC

Kategoria A	Kategoria B	Kategoria C
<i>Variola major</i>	<i>Coxiella burnetii</i>	nipah virus
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Brucella species</i>	wirusy gorączek krwotocznych przenoszone przez kleszcze
<i>Yersinia pestis</i>	<i>Burkholderia mallei</i>	wirusy Hanta
<i>Clostridium botulinum</i>	Alfa-wirusy	wirus żółtej gorączki
<i>Francisella tularensis</i>	toksyna rycyny	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> lekooporne
Filowirusy (Ebola, Marburg) Arena wirusy (Lassa, Junin)	gronkowcowa enterotoksyna B	nowe nieznanne patogeny w trakcie badań

objawy pseudogrypowe, jak: bóle mięśniowe, stany podgorączkowe, osłabienie i duszność, a także mogą stanowić przyczynę rozległych zmian narządowych powodujących zagrożenie życia. Szybkość pojawiania się objawów pozostaje w ścisłej zależności od liczby zainhalowanych patogenów i ich zjadliwości [11, 17]. Posiadana wiedza w tym zakresie może być decydująca o właściwym rozpoznaniu i podjęciu skutecznego postępowania.

Wirusowe gorączki krwotoczne (VHF – *viral hemorrhagic fever*) należą do najbardziej groźnych chorób spowodowanych zakażeniem wirusami zawierającymi RNA, szerzącymi się różnymi drogami (tab. 2). W obrazie chorobowym dominują plamisto-grudkowe zmiany skórne, a przy objawach ogólnego rozbicia i osłabienia pojawiają się stany gorączkowe, bóle gardła i wymioty. W dalszej kolejności rozwijają się objawy zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, który warunkuje ciężki, śmiertelny przebieg zakażenia [6, 14, 20, 21]. Krwawienia z dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i dróg rodnych prowadzą do wstrząsu, zespołu zaburzeń neurologicznych (zaburzenia zachowania, dezorientacja,

upośledzenie pamięci) i uszkodzenia narządów mięjszowych [20, 21]. Chorzy zakażeni wirusem Marburg lub Ebola umierają w wyniku objawów wstrząsu między 7. a 16. dniem choroby [22].

Ciężki ostry zespół oddechowy (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS) przebiega z objawami atypowego zapalenia płuc i może prowadzić do rozwoju ciężkiej niewydolności oddechowej [CDC – 2003] [12, 13]. W czasie epidemii wiosną 2003 r. w Pekinie zachorowało 2521 osób, a 134 zmarły w ciągu 11 dni [22]. Obraz kliniczny wywołany jest przez koronawirusy (rząd *Nidovirales*, rodzina *Coronaviridae*, rodzaj *Coronavirus*) – wirusy RNA o dodatniej polarności, z osłonką i helikalną symetrią nukleokapsydu [13, 18]. Zakażenie szerzy się przede wszystkim drogą wziewną. Do infekcji dochodzi na skutek wdychania cząstek wirusa lub kontaktu z błoną śluzową i spojówką. Dużą koncentrację wirusowego RNA stwierdzono w płwocinie [18]. Okres wylęgania SARS wynosi zwykle od 2 do 7 dni, ale odnotowano zachorowania nawet 10 dni po kontakcie z chorym [2, 4, 5]. Ciężki przebieg choroby decyduje o szybkich, średnio w ciągu 11 dni, zgonach, głównie wśród populacji starszej [2].

Tabela 2. Patogeny gorączek krwotocznych

Drogi szerzenia się zakażenia	Patogen	Postaci choroby
Bezpośredni kontakt wziewny	wirus Junin wirus Machupo wirus Sabia wirusy Hanta	argentyńska gorączka krwotoczna boliwijska gorączka krwotoczna brazylijska gorączka krwotoczna • szczep Dobrava na Półwyspie Bałkańskim, • szczep Puumala w Skandynawii, Rosji, Czechach, Słowacji i Europie Zachodniej
Kontakt bezpośredni z krwią, wydzielinami i narzędziami	wirusy Ebola i Marburg	zakażenia o bardzo burzliwym przebiegu i z wysoką umieralnością
Przenoszone przez komary	flawowirusy	• żółta febra • denga
Bezpośredni kontakt z chorą osobą	gryzonie jako pierwotne źródło zakażenia	gorączka Lassa

## Skutki ciężkich zakażeń wirusowych

Skutki użycia broni biologicznej były analizowane w pozorowanych scenariuszach i symulacjach ataków broni biologicznej. Z kolei scenariusz naturalnych zakażeń dopisuje dalszą część możliwych pandemii:

- zakażenie wirusem ospy może być rozpoznane dopiero 16. dnia od użycia patogenu. W czasie pierwszego miesiąca choroby można rozpoznać około 700 chorych, przy 30% śmiertelności, a po upływie 75 dni – około 75 000 chorych i około 2000 zgonów. Należy podkreślić, że po 2 tygodniach trwania choroby wyczerpaniu ulegną wszystkie zapasy szczepionki, a do dyspozycji pozostaną jedynie metody izolacji [15, 17];
- 3 pandemie grypy w XX wieku łącznie zabiły więcej ludzi niż naturalne i spowodowane przez ludzi kataklizmy, włącznie z I i II wojną światową. Z tego też powodu właśnie grypę uznano za najbardziej śmiertelnością ostrą chorobę zakaźną w dziejach ludzkości [16].

## Wziewne patogeny bakteryjne

Wśród najbardziej groźnych patogenów biologicznych wymienia się zakażenie wąglikiem, ale nie można zapominać o bakterii typu *Legionella pneumophila* czy *Chlamydomphila pneumoniae*, które mogą prowadzić do ciężkich zakażeń obarczonych powikłaniami zagrażającymi życiu [9, 19].

Postać płucna wąglika może być wywołana przez formy przetrwalnikowe wąglika zawarte w aerozolu lub w proszku. W warunkach pokojowych mogą być one wdychane przy pracach w kontakcie ze skórą i wełną [11, 17]. Postać płucna wąglika jest najcięższą, potencjalnie śmiertelną postacią choroby, najczęściej wykorzystywaną przez bioterrorystów. Objawy choroby pojawiają się po 1–6 dniach od zakażenia pod postacią dolegliwości rzekomogrypowych, ze stanami gorączkowymi, osłabieniem, ogólnym rozbięciem, suchym kaszlem i bólami w klatce piersiowej. Okres wylegania choroby przy zakażeniu drogą wziewną nie został dokładnie określony. Dostępne dane wskazują na duży rozrzut – od 1 do 43 dni (średnio 21), co jest uzależnione od wielkości dawki, czyli stężenia rozpylonego patogenu. Z opisu przypadków płucnej postaci wągli-

ka w ZSRR wynika, że śmiertelna dawka zarodników może przetrwać do 43 dni od ekspozycji [17].

**Dżuma** jest schorzeniem odzwierzęcym przenoszonym przez pchły, którego rezerwuarem są króliki, psy, szczury i wiewiórki. Może też być przenoszona drogą kropelkową od zakażonej osoby lub zwierzęcia, u którego zakażenie jest umiejscowione w drogach oddechowych [7, 17]. Współcześnie występuje endemicznie w niektórych krajach Afryki, Ameryki i Azji, a najczęściej przypadków odnotowano w Wietnamie, Brazylii, Kenii. Według WHO stwierdzano w 1980 r. około 1000 przypadków dżumy rocznie, a w 1997 r. odnotowano 5000 przypadków. W Wielkiej Brytanii ostatni przypadek dżumy stwierdzono w 1930 r. [7].

**Tularemia**, podobnie jak dżuma, jest chorobą odzwierzęcą przenoszoną przez gryzonie. Występuje w Europie, Azji i Ameryce Północnej [7, 17]. Wywołana jest przez pałeczki Gram(-) (*Pasteurella tularensis*). W Polsce najczęstszym źródłem zakażenia są zające i dlatego najczęściej występuje u myśliwych, ale też u osób stykających się zawodowo ze zwierzętami lub pracowników laboratoriów. Epidemii wziewnej tularemii (typ B) obserwowano w Szwecji w latach 1966–1967 [17]. Możliwe jest zarażenie przez spożycie wody i żywności. Większość zakażeń zdarza się w okresie czerwca–września. Zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka. Jest wywołana przez pałeczkę Gram(-) (*Francisella tularensis*). Bakteria ta nie wytwarza zarodników, jest wrażliwa na działanie środków chemicznych. Posiada otoczkę lipopolisacharydową, która warunkuje długi czas przeżycia bakterii w niskich temperaturach, wodzie, sianie. Wyróżnia się dwa typy tularemii:

1. typ A – jest wysoko toksyczny dla człowieka i zwierząt – produkuje kwas z glicerolu, wykazuje aktywność ureidazy cytrulinowej, najczęściej występuje w Stanach Zjednoczonych;
2. typ B – jest łagodniejszy niż typ A, częściej występuje w Europie.

Opisane patogeny to tylko niektóre z tych potencjalnie niebezpiecznych. Ważne jest, aby opracowane zasady postępowania w przypadku zagrożenia były kontrolowane i akceptowane w każdej jednostce organizacyjnej służby zdrowia. Przy realizacji procedur konieczna jest współpraca ze służbami ratowniczymi policji, straży pożarnej i wojska.

## Piśmiennictwo

1. Ashford DA, Gomez TM, Noah DL et al. Biological terrorism and veterinary medicine in the United States. *JAMA* 2000; 217: 664–666.
2. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. *CMAJ* 2003; 168.



3. Bertrand J. Bioterroryzm żywnościowy – realne zagrożenia użycia patogenów biologicznych w działaniach terrorystycznych. *Lek Wojsk* 2007; 83/1: 33–35.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome – worldwide 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52: 241–248.
5. Chan JWM, Ng CK, Chan YH et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003; 58: 686–689.
6. Clement J, Heyman P, McKenna P et al. The Hantaviruses of Europe: from the bedside to the bench. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 205–211.
7. Chomiczewski K. Współczesne poglądy na zagrożenie bronią biologiczną. *Lek Wojsk* 2002; 78/1: 5–9.
8. Drosten C, Gunther S, Preiser W et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *NEJM* 2003; 348: 1967–1976.
9. Edelstein P. *Management of legionellosis*. In: Pechere JC Editors. *Intracellular bacterial infections*. International Forum Series; 1996: 79–86.
10. Gall W, Grzybowski J. *Wybrane zagadnienia dochodzenia epidemiologicznego w przypadkach militarnego lub terrorystycznego ataku biologicznego*. [W:] Chomiczewski K, Grzybowski J, Gall W (red.). *Epidemiologia działań wojennych i katastrof*. Biała Podlaska: Alfa-medica Press; 2001: 66–82.
11. Ingesby TV, Henderson DA, Bartlett JG et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 1999; 18: 1735–1744.
12. Liu C-L, Lu Y-T; Peng M-J et al. Clinical and laboratory features of severe acute respiratory syndrome *vis-à-vis* onset of fever. *Chest* 2004; 126: 509–517.
13. Marra MA, Jones SJM, Astell CR et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399–1404.
14. Mulic R, Ropac D. Epidemiologic characteristics and military implications of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. *Croat Med J* 2002; 43: 581–586.
15. Płusa T. Zagrożenia patogenami biologicznymi. *Lek Wojsk* 2007; 83/1: 5–9.
16. Płusa T. Zagrożenia XXI wieku. *Lek Wojsk* 2006; 82/2: 69–75.
17. Płusa T, Jahnz-Różyk K. *Broń biologiczna. Zagrożenie i przeciwdziałanie*. Warszawa: Medpress; 2002.
18. Ruan Y-J, Wel CL, Ee LA et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361: 1779–1785.
19. Yu VL, Vergis EN. *Legionellosis*. In: Fischman AP et al. Editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill; 1998: 2235–2246.
20. Voelker R. Surviving Ebola. *JAMA* 1999; 281: 18.
21. Zaiki SR. A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl.1): S36–47.
22. Zhang H, Gu Ch, Chang W et al. Epidemiological analysis of 134 cases died of severe acute respiratory syndromes. *Internation. Rev Armed Forces Med Service* 2006; 79/3: 160–164.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk  
Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej CSK MON, WIM  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
Tel.: 0602 585-381  
E-mail: krozyk@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Przewlekły kaszel – problem diagnostyczny i terapeutyczny

## Chronic cough – a diagnostics and therapeutic problem

RENATA JANKOWSKA<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Renata Jankowska

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Przewlekły kaszel, czyli trwający 8 tygodni u dorosłych i 4 tygodnie u dzieci, jest częstym problemem pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych i specjalistów chorób płuc. U chorych przewlekle kaszlących z prawidłowym wynikiem badania RTG płuc, niepalących, nieleczonych inhibitorami ACE głównymi przyczynami kaszlu są: zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych, astma i choroba refluksowa przełyku. W pracy przedstawiono sposoby różnicowania różnych przyczyn przewlekłego kaszlu i metody przyczynowego i objawowego postępowania terapeutycznego.

**Słowa kluczowe:** przewlekły kaszel, zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych, astma, choroba refluksowa przełyku, nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli.

**Summary** Chronic cough persists for more than 8 weeks in adults and for more than 4 weeks in children. It is a common problem to deal with for general practitioners, specialists of internal medicine, and pulmonology. Among non-smokers with a normal chest X-ray, who are not treated with ACE-inhibitors, the most common reason for chronic cough is postnasal drip syndrome, asthma and gastroesophageal reflux. The aim of this study was to present the differential diagnosis and treatment modalities of the chronic cough.

**Key words:** chronic cough, postnasal drip syndrome, asthma, gastroesophageal reflux, non-asthmatic eosinophilic bronchitis, bronchiectasis.

Przewlekły kaszel, czyli trwający u dorosłych dłużej niż 8 tygodni, a u dzieci powyżej 4, jest częstym objawem. Jak wynika z badań epidemiologicznych, występuje u 10–20% populacji. W Europie 30% ankietowanych w wieku 20–48 lat zgłosiło występowanie kaszlu nocnego; 10% – produktywnego i 10% „suchego”. Na nawracający kaszel skarżyło się 14% mężczyzn i 10% kobiet [1]. Jak wynika z naszego doświadczenia, jest to jedna z najcięższych przyczyn wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i stanowi znaczący procent konsultacji pulmonologicznych.

Przewlekły kaszel jest poważnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym. Tak poważnym, że zespoły ekspertów europejskich i amerykańskich w 2005 i 2006 r. opublikowały kolejne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia kaszlu [2, 3]. Wiele jest stanów chorobowych przebiegających z przewlekłym kaszlem. W 18–62% przypadków przewlekłego kaszlu u osób niepalących znajduje się więcej niż jedną przyczynę kaszlu. U chorych przewlekle kaszlących z prawidłowym wynikiem badania RTG płuc, niepalących,

nieleczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, głównymi przyczynami kaszlu są:

- zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych – 41–58%,
- astma oskrzelowa – 24–59%,
- choroba refluksowa przełyku (GERD) – 21–41% [4].

Innymi przyczynami są: przewlekły nieżyt oskrzeli, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby śródmiąższowe płuc, niepożądane reakcje polekowe, guzy śródpiersia, nowotwór płuca, nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (NEZO), stany poinfekcyjne.

Udowodniono też istotną zależność między częstością występowania kaszlu przewlekłego a paleniem papierosów. Kaszel palaczy może być suchy w wyniku drażnienia oskrzeli przez dym papierosowy lub z odkrztuszaniem śluzowej lub śluzowo-ropnej wydzieliny z powodu towarzyszącego przewlekłego zapalenia oskrzeli. Intensywność kaszlu zależy od liczby wypalanych papierosów. Przewlekły kaszel może występować u osób chorych na różne schorzenia chorób oddechowych i innych narządów, dlatego też nale-

ży przeprowadzać bardzo dokładny wywiad dotyczący nie tylko tego objawu, ale również współistniejących i przebytych chorób mogących powodować kaszel, a także warunków pracy.

Zbierając wywiad, należy zwrócić uwagę przede wszystkim na:

- palenie papierosów – liczba wypalanych dziennie i długość okresu palenia,
- czas trwania i okoliczności pojawienia się kaszlu po raz pierwszy,
- związku kaszlu z porą roku, porą dnia, spożywaniem posiłków, pozycją ciała,
- wysiłkiem, wykonywaną pracą, ekspozycją na alergeny i czynniki drażniące,
- charakter kaszlu,
- u dzieci ponadto na stan zdrowia rodziny, stan psychiczny dziecka oraz rodziny.

## Zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych

Uważa się, że w tym zespole, dawniej nazywanym „postnasal drip syndrome”, wydzielina z nosa lub zatok przynosowych spływa do części krtańowej gardła i krtani, stymulując miejscowe receptory kaszlowe i powodując miejscowy stan zapalny [5]. Zespół ten jest częstym objawem. Chory często chrząka, ma uczucie przeszkody w gardle, kaszle często w czasie rozmowy. Skarży się na zatkanie nosa, katar wodnisty, kichanie, świąd błon śluzowych, a w przypadku zapalenia zatok – dodatkowo na bóle głowy i twarzy, ropną wydzielinę z nosa. Przyczyną tego zespołu może być alergiczny nieżyt nosa, naczynioruchowy nieżyt nosa, polipy nosa, przewlekłe zapalenie zatok, zakażenie wirusowe i bakteryjne. Diagnostyka tego zespołu musi być szczegółowa i wnikliwa. Obejmuje badanie laryngologiczne, testy alergiczne, badania radiologiczne zatok obocznych nosa. W terapii zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji w połączeniu z lekami sympatykomimetycznymi obkurczającymi błonę śluzową nosa, gdyż przewlekłe zapalenie zatok może, poza kaszlem zwykle z odkrztuszaniem, ale także nieproduktywnym, nie dawać żadnych objawów.

## Astma oskrzelowa

Astma jest najczęstszą przyczyną przewlekłego kaszlu u dzieci i drugą u dorosłych. Cechą charakterystyczną astmy jest nadreaktywność oskrzeli w odpowiedzi na czynniki swoiste (alergeny pyłków traw, drzew, sierści zwierząt, roztozca kurzu domowego) lub nieswoiste (wysiętek, pyły, zimne powietrze). Napady duszności, kaszel, świsty i ściskanie w klatce piersiowej oraz

zmienne natężenie objawów w ciągu doby przemawiają za astmą oskrzelową. Kaszel jest najczęściej suchy, męczący, pojawia się po wysiłku, w nocy, po ekspozycji na alergeny lub czynniki drażniące. Zmienia swój charakter po napadzie duszności. Jest wtedy wilgotny, a plwocina ma charakter śluzowy. Leczenie jest leczeniem astmy oskrzelowej. W wariantcie kaszlowym astmy (zespół Corrao) kaszel jest jedynym objawem, a wykazanie nadreaktywności z użyciem metacholiny powszechnie uważa się za „złoty standard” dla rozpoznania tego zespołu. Rozpoznanie potwierdza się, gdy po zastosowaniu leków wziewnych glikokortykosteroidów (gks) i beta<sub>2</sub>-mimetyków kaszel ustępuje. Kaszel zmniejsza się po tygodniu leczenia, ale całkowicie może ustąpić dopiero po 8 tygodniach, a nawet po dłuższym okresie [5]. W razie braku poprawy po stosowaniu leków wziewnych można do terapii dołączyć antagonistę receptora leukotrienowego.

W przypadku ciężkiego kaszlu lub opornego na powyższe leczenie zaleca się stosowanie krótko działających glikokortykosteroidów systemowych.

U dzieci z kaszlem nieswoistym i czynnikami ryzyka astmy zaleca się próbę leczenia beklometazonem (2–3 tyg. 400 µg/d.) lub budesonidem w dawce równoważnej. Po tym okresie leczenia należy ponownie skontrolować stan zdrowia dziecka [2].

## Choroba refluksowa przełyku (GERD)

Przewlekły kaszel w przebiegu GERD może być wywołany przez

- odruch przełykowo-tchawiczo-oskrzelowy,
- makro- i mikroaspirację treści żołądkowej do tchawicy.

U chorych z kaszlem przewlekłym, którzy skarżą się na typowe objawy, jak zgaga lub zarzucanie treści pokarmowej, lub nasilenie kaszlu po zmianie pozycji albo w czasie przyjmowania posiłku przy prawidłowym obrazie RTG klatki piersiowej, należy podejrzewać GERD jako przyczynę kaszlu. Nie ma wyróżniających się cech kaszlu w przebiegu choroby refluksowej, a czas trwania kaszlu także może być różny od kilku tygodni do kilku lat [6].

Jeżeli GERD jest przyczyną kaszlu, to aż w 75% epizodów refluksu nie ma objawów z przewodu pokarmowego i kaszel jest jedynym objawem GERD [7]. Refluks może sięgać górnych dróg oddechowych i wywoływać również inne objawy, jak: chrypka, ból gardła i uczucie przeszkody w gardle, suchość gardła i bezgłos.

Metody diagnostyczne w rozpoznawaniu GERD jako przyczyny kaszlu nie są dostatecznie czułe. 24-godzinna pH-metria przełyku, badanie

impedancji przełykowej mogą być użyteczne w rozpoznawaniu, ale zaleca się przed wykonaniem tych testów próbę leczenia empirycznego. Ours i wsp. stwierdzili, że tylko 35% chorych z przewlekłym kaszlem i nieprawidłową pH-metrią przełyku odpowiada na leczenie inhibitorami pompy protonowej. Na podstawie tych obserwacji wnioskowali, że nie można opierać się na wynikach pH-metrii w diagnostyce kaszlu wywołanego przez GERD. Przyczyną takiego wyniku może być fakt, że przewlekły kaszel może być wywołany także przez refluks niekwaśny [8].

Chorym z przewlekłym kaszlem wywołanym przez chorobę refluksową przełyku zaleca się:

- dietę niskotłuszczową z wyłączeniem czekolady, cebuli, czosnku, kawy, mocnej herbaty, coli, alkoholu,
- redukcję masy ciała,
- zaprzestanie palenia papierosów,
- stosowanie inhibitora pompy protonowej 2 × dziennie przez 3 miesiące,
- ewentualne dołączenie leków prokinetycznych.

## Nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (NEZO)

Jedną z przyczyn przewlekłego kaszlu jest nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli. Częstość występowania ocenia się na 10–30% przewlekłe kaszlących [9]. Cechami charakterystycznymi tej jednostki chorobowej są: występowanie przewlekłego kaszlu bez nadreaktywności oskrzeli i bez odwracalnej obturacji dróg oddechowych z towarzyszącą eozynofilią > 3% w płwocinie indukowanej lub w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [9]. NEZO i astmę oskrzelową znamionują podobieństwa. Analiza indukowanej płwociny wykazała podobny skład komórkowy w obu jednostkach chorobowych. Obserwowano także podobne stężenie markerów zapalenia: leukotrienów cysteinowych oraz eozynofilowego białka kationowego, a w bioptatach z oskrzeli wykazano w obu przypadkach nacieczenie eozynofilami błony podśluzowej i pogrubienie błony podstawowej. Są jednak pewne różnice w tych jednostkach chorobowych, np. w NEZO zidentyfikowano mastocyty w błonie mięśniowej oskrzeli, a tego zjawiska nie ma w astmie oskrzelowej. Toczy się dyskusja wśród badaczy, czy NEZO jest odrębną jednostką chorobową czy też początkowym stadium astmy. Problemu nadal nierozstrzygnięto.

W wytycznych American College of Chest Physicians zwraca się uwagę na możliwość związku występowania NEZO z narażeniem na alergeny zawodowe [10]. Leczeniem pierwszego wyboru chorych z przewlekłym kaszlem wywoła-

nym NEZO jest stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych oraz unikanie znanego czynnika przyczynowego. Obserwowano nawroty kaszlu oraz eozynofilii w płwocinie po odstawieniu terapii GKS [10]. Jednak doniesiono, że tylko u 18% chorych (po 7-letniej obserwacji) ustąpiły kaszel i eozynofilia w płwocinie. U pozostałych chorych na NEZO wystąpiły objawy typowe dla astmy lub nieodwracalność obturacji, a 6% chorych wymagało systemowej kortykosteroidoterapii [12]. A więc mimo przewlekłego leczenia GKS można się spodziewać progresji tej choroby.

## Kaszel wywołany przez rozstrzenie oskrzeli

Głównym objawem rozstrzeni oskrzeli jest przewlekły kaszel. Może być suchy, niekiedy z krwiopluciem. Stopniowo zwiększa się ilość wykrztuszanej płwociny, zazwyczaj ropnej, gdyż rozstrzenie oskrzeli ulegają kolonizacji bakteriami. Gdy choroba ujawnia się we wczesnym dzieciństwie, należy myśleć o mukowiscydozie, szczególnie wtedy, gdy występują również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Przyczyną przewlekłego kaszlu w przebiegu rozstrzeni może być także u dzieci zespół dyskinezy rzęsek, a u dorosłych mikobakterioza, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna czy gruźlica. Wynik RTG klatki piersiowej nie jest charakterystyczny, natomiast TKWR jednoznacznie potwierdza rozpoznanie oskrzeli. Przy podejrzeniu mukowiscydozy należy oznaczyć stężenie chloru w pocie, a następnie wykonać badanie genetyczne w celu wykazania mutacji genu CFTR.

Leczenie obejmuje zabiegi rehabilitacyjne, leki rozszerzające oskrzela, a w okresie zaostrzeń bakteryjnych – antybiotyki.

## Kaszel polekowy

U blisko 15% chorych przyjmujących inhibitory angiotensyny (ACE) z powodu nadciśnienia, niewydolności krążenia lub nefropatii cukrzycowej występuje suchy kaszel. Inhibitory ACE hamują przekształcenie angiotensyny I do angiotensyny II oraz rozkład kinazy II metabolizującej m.in. bradykininę. Bradykinina nagromadzona w oskrzelach wywołuje kaszel i skurcz przez stymulowanie włókien C. Chorym z przewlekłym kaszlem przyjmującym inhibitory ACE zawsze należy lek odstawić, niezależnie od czasu trwania terapii, jeśli nie podejrzewa się innej przyczyny tego objawu. Kaszel ustępuje zazwyczaj w ciągu 1–4 tygodni, niekiedy nawet po 3 miesiącach po odstawieniu leków [13].

## Kaszel wywołany przez choroby tytoniozależne

Do chorób tytoniozależnych należą m.in. przewlekła obturacyjna choroba płuc i rak płuca.

Palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP w około 90%. W POChP kaszel występuje okresowo lub codziennie, niekiedy przez cały dzień. Ma charakter produktywny, chorzy najczęściej odkrztuszają po przebudzeniu. Towarzyszy temu duszność początkowo wysiłkowa, w bardziej zaawansowanym stadium – spoczynkowa. Badanie diagnostyczne obejmuje m.in. RTG klatki piersiowej, spirometrię, próbę wysiłkową, gazometrię krwi tętnicznej. Leczenie kaszlu w POChP polega na właściwym leczeniu odpowiedniego stadium POChP.

W raku płuca kaszel jest najczęstszym objawem. Występuje u około 75% chorych. Niekiedy towarzyszy temu krwioplucie, duszność lub bóle w klatce piersiowej.

U chorych z kaszlem i czynnikami ryzyka zachorowania na raka płuca należy wykonać klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz bronchoskopię, TK oraz wdrożyć leczenie w zależności od stadium choroby i wyniku badania histopatologicznego.

U ludzi dorosłych przyczynami przewlekłego kaszlu mogą być także zakażenia (gruźlica, mykobakterioza) śródmiąższowe choroby płuc o ustalonej lub nieustalonej etiologii, choroby tarczycy czy układu sercowo-naczyniowego.

W przypadku gdy wykluczy się u dorosłego najczęstsze przyczyny nadal utrzymującego się kaszlu, należy wykonać TK oraz bronchoskopię.

## Inne przyczyny kaszlu u dzieci

U dzieci można stwierdzić inne czynniki etiologiczne przewlekłego kaszlu. Kaszel z przewlekłym odkrztuszaniem ropnej płwociny może być objawem (oprócz mukowiscydozy i zespołu pierwotnej dyskinezy rzęsek) wady anatomicznej oskrzeli, aspiracji ciała obcego lub nawracających zakażeń w przebiegu niedoborów odporności.

Przewlekły kaszel może towarzyszyć wszystkim w zasadzie niedoborom odporności i występować w przebiegu nawracających zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Wiadomo, że pełną zdolność produkcji przeciwciał dziecko osiąga w późniejszym wieku: IgM około 12. miesiąca życia, IgG w wieku szkolnym, a IgA około 12. r.ż. U małych dzieci obserwuje się także upośledzenie migracji i chemotaksji neutrofilów. Nic więc dziwnego, że duża ekspozycja na patogeny wirusowe w skupiskach przedszkolnych skojarzona z wolniejszym dojrzewaniem układu odpornościowego jest przyczyną częstych nawet 5–7 zakażeń w ciągu roku.

Charakter kaszlu w nawracających zakażeniach w przebiegu niedoborów odpornościowych zależy od flory bakteryjnej w drogach oddechowych. Może być produktywny lub nieproduktywny.

Kaszel suchy może występować w zakażeniach wirusowych i drobnoustrojami atypowymi, a produktywny w zakażeniach typowych bakteryjnych (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*). Przyjmuje się, że jeżeli do 2. r.ż. dzieci chorują na zakażenie dróg oddechowych 7–9 razy w roku, a po 7. r.ż. 5 razy w roku, należy poszerzyć diagnostykę zakażeń o badania immunologiczne.

Jeżeli kaszel wystąpił po raz pierwszy w trakcie krztuszenia, można podejrzewać obecność ciała obcego w oskrzelach jako przyczynę przewlekłych dolegliwości. Gdy towarzyszy karmienie u noworodków może być przejawem wad wrodzonych przetoki przetykowo-tchawiczej lub uchyłków przetyku. U dzieci z przewlekłym kaszlem należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie laryngologiczne oraz u starszych spirometrię. Należy zalecić unikanie narażenia na dym tytoniowy.

Według zaleceń ekspertów nie należy rozpoznawać u dzieci i dorosłych kaszlu o niewyjaśnionej przyczynie (poprzedni termin „idiopatyczny kaszel”) dopóki nie wykluczy się innych, także rzadkich przyczyn. Rozpoznanie kaszlu nawykowego lub psychogennego można ustalić po przeprowadzeniu szczegółowej diagnostyki i zmniejszeniu kaszlu po psychoterapii [2]. Kaszel psychogeny nie występuje w nocy.

## Piśmiennictwo

1. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001; 18: 647–654.
2. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC. Diagnosis and management of cough: executive summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl. 1): 1S–23S.
3. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481–492.
4. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715–1721.
5. Cheriyan S, Greenberger PA, Paterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994; 73: 478–480.

6. Lallo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentation of cough. *J Clin Immunol* 1996; 98(Suppl. 5): S91–S96.
7. Irwin RS, French CL, Curley FJ. Chronic cough to gastroesophageal reflux, clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511–1517.
8. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131–3138.
9. Brightling CE, Pavorol ID. Eosinophilic bronchitis an important cause of prolonged cough. *Ann Med* 2000; 32: 446–451.
10. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 116S–121S.
11. Park SW, Lee M, Jang SA et al. Devezop of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 1998–2004.
12. Berry MA, Haragon B, McKenna S et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 598–601.
13. Dicipingatis PV. Angiotenisin – converting enzyme inhibitor induced cough: ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(Suppl.): 1695–1735.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Renata Jankowska  
Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM  
ul. Grabiszyńska 105  
53-439 Wrocław  
Tel.: (071) 33-49-559  
Fax: (071) 33-49-596  
E-mail: r.jankowska@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Otyłość – przyczyny i następstwa

## Obesity – causes and consequences

MIROŚLAW JAROSZ<sup>E, F</sup>, WIOLETA RESPONDEK<sup>E, F</sup>

Zakład Żywnienia Szpitalnego i Dietetyki z Kliniką Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywnienia w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** W patogenezie otyłości znaczącą rolę odgrywają czynniki środowiskowe i genetyczne. U podstaw rozwoju nadmiernej masy ciała leży zaburzony bilans energetyczny organizmu, gdy energia spożyta przekracza energię wydatkowaną. Badania epidemiologiczne pozwoliły na zidentyfikowanie czynników środowiskowych sprzyjających nadwadze i otyłości. Przede wszystkim należy tu wymienić siedzący tryb życia. W Polsce główną formą spędzania wolnego czasu jest bierny odpoczynek – przeciętny Polak spędza kilka godzin dziennie przed telewizorem. Sposób żywienia – rozpowszechnienie spożywania produktów o dużej gęstości energetycznej (bogatotłuszczowe, o dużej zawartości cukrów prostych, a małej błonnika pokarmowego), nieregularność posiłków, przygotowywanie ich na bazie smażenia – sprzyja spożywaniu nadmiernej liczby zbędnych kalorii. U dzieci istotną rolę w rozwoju otyłości odgrywa zwiększona konsumpcja napojów słodzonych (soft drinks), a zbyt niskie spożycie produktów mlecznych. Coraz bardziej powszechny zwyczaj jadania poza domem, a szczególnie żywności typu fast food wiąże się z rozwojem nadmiernej masy ciała. Otyłość stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia. Jest ona istotną przyczyną przedwczesnej umieralności, np. w USA rokrocznie powoduje 300 000 przedwczesnych zgonów. Główną przyczyną przedwczesnej umieralności wśród osób otyłych są choroby układu krążenia (ChUK). Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że osoby otyłe częściej chorują na nadciśnienie, a ryzyko wystąpienia u nich zawału jest kilkakrotnie większe niż u osób z prawidłową masą ciała. Otyłość 3–7 razy zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Rozwój istotnej części nowotworów (raka jelita grubego, gruczołu krokowego, piersi, szyjki macicy, endometrium, jajnika) wiąże się z nadmierną masą ciała. Z innych zaburzeń stanu zdrowia, z jakimi kojarzy się otyłość, należy wymienić choroby zwyrodnieniowe stawów, kamicę pęcherzyka żółciowego, zespół nocnego bezdechu, zaburzenia w funkcjonowaniu układu rozrodczego oraz zaburzenia psychosocjologiczne.

**Słowa kluczowe:** otyłość, przyczyny, konsekwencje zdrowotne.

**Summary** The environmental and genetic factors play a very important role in the pathogenesis of obesity. The excessive body mass results mainly from an impaired energy balance, i.e., when the energy intake exceeds the energy expenditure. Epidemiological studies facilitated specifying the environmental factors favourable to overweight and obesity. They, first of all, include a sedentary lifestyle. The most common form of leisure in Poland is passive relaxation, as an average Pole spends a few hours a day in front of their TV set. Moreover, a diet based on the very common products with a very energy density (fat-rich products containing high amounts of simple sugars and insufficient amounts of fiber), irregular meals and fired meals lead to an excessive intake of needless calories. The development of obesity in children is additionally stimulated by the increased soft drinks consumption and insufficient dairy intake. Eating out, especially in fast food restaurants, becomes more and more popular, which is conducive to gaining excessive body weight. Obesity is a serious health threat. It is a significant cause of premature mortality, e.g., in the United States 300 000 premature deaths connected with obesity is reported every year. The main causes of premature mortality among obese persons are cardiovascular diseases (CVD). The results of epidemiological studies showed that obese patients are more susceptible to hypertension, with a few times higher risk of myocardial infarction than in patients with appropriate body mass. Obesity increases the risk of type II diabetes up to 3–7 times, as well as the incidence of most cancer types (colorectal, prostate gland, breast, cervical, endometrial, and ovarian cancer). Other health disorders related to obesity include osteoarthritis, cholelithiasis, sleep apnea syndrome, reproductive system diseases and psychosociological disorders.

**Key words:** obesity, causes, consequences.

## Wstęp

Nadwaga i otyłość to ogromny problem epidemiologiczny w większości krajów rozwiniętych

gospodarczo. Przewidywania są zatrważające. Wydaje się, że otyłość stanie się wiodącą przyczyną zgonów, wyprzedzającą w tym względzie nawet palenie papierosów. Dla przykładu w USA,

w 2000 r. 18,1% ogólnej liczby zgonów spowodowane było chorobami związanymi z nikotynizmem i niewiele mniej, bo 16,6%, z nadwagą bądź otyłością [1]. Szacuje się, że koszty opieki zdrowotnej u osób z nadwagą i otyłością są o 44% wyższe niż u osób z prawidłową masą ciała.

## Przyczyny otyłości

Od wielu lat toczą się dyskusje dotyczące przyczyn nadwagi i otyłości. Zadawane są także pytania, dlaczego doszło do tej wielkiej epidemii oraz czy otyłość jest chorobą, czy naturalną reakcją na patologiczne środowisko (żywienie, aktywność fizyczna, stres, zanieczyszczenia żywności i inne). Z pewnością odpowiedzi na te pytania nie są proste. Jednakże w świetle współczesnej wiedzy należy podkreślić, że mechanizmy prowadzące do otyłości są złożone i zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe odgrywają rolę w patogenezie tej choroby.

Rozwój cywilizacyjny (siedzący tryb życia, wzrost spożycia tłuszczów zwierzęcych i cukrów prostych) doprowadził do rozpowszechnienia głównej przyczyny otyłości, jaką jest przedłużający się stan zaburzonego bilansu energetycznego, kiedy to energia spożyta przekracza energię wydatkowaną. Należy podkreślić, iż spożywanie w ciągu dnia jedynie 100 kcal więcej (odpowiada to mniej więcej 1 łyżce oleju lub kromce chleba z masłem), w stosunku do liczby kalorii spalonych przez organizm, może stać się, w ciągu roku, przyczyną przyrostu masy ciała około 5 kg. Oszacowano także, że wprowadzenie „pilota” do telewizora mogło być przyczyną przyrostu masy ciała około 1,5 kg w ciągu roku u sporej liczby ludzi.

Na wydatek energetyczny organizmu składają się trzy elementy [2]. Przedstawiono je w tabeli 1.

Jak wynika z tego zestawienia najwięcej energii pochłania spoczynkowa przemiana materii, czyli wszystkie zjawiska fizjologiczne, jakie dzieją się w organizmie w czasie spoczynku. Zależy ona od wielu czynników, m.in. od płci i wieku. Warto zwrócić uwagę, że począwszy od około 18. roku życia RMR obniża się o 2–3% na każdą dekadę życia. U kobiety z natury będzie ona niższa o 5–10% niż u mężczyzny o tym samym wzroście i masie ciała.

**Tabela 1. Elementy wydatku energetycznego organizmu**

Spoczynkowa przemiana materii (RMR – resting metabolic rate)	60–75%
Aktywność fizyczna	15–30%
Termiczny efekt żywności (tzw. termogeneza, TEF – <i>thermic effect of food</i> )	ok. 10%

Termiczny efekt żywności – oznacza energię zużytą podczas spożywania, trawienia, wchłaniania i metabolizowania żywności.

Otyłości więc sprzyjać będą wszystkie czynniki zmniejszające wydatek energetyczny i te, które powodują zwiększone spożycie energii. Sam fakt zmniejszania się, wraz z wiekiem, podstawowej przemiany materii może stać się przyczyną dodatniego bilansu energetycznego, a w konsekwencji nadmiernej masy ciała [3].

## Mała aktywność fizyczna

Bardzo ważną przyczyną dodatniego bilansu energetycznego jest zmniejszenie aktywności fizycznej, i to właśnie siedzący tryb życia należy uznać za jedną z najważniejszych przyczyn rozprzestrzenienia otyłości [4].

Aktywność fizyczna Polaków jest bardzo niska [5]. Przeciętny Polak spędza kilka godzin dziennie przed telewizorem. Z biegiem lat przybywa w naszym kraju samochodów, różnego rodzaju udogodnień – pilot do telewizora, pilot do radia, komputer, który pozwala na załatwianie wielu spraw, czy wręcz wykonywanie pracy bez wychodzenia z domu. W codziennym życiu mamy coraz mniej sytuacji, które zmuszałyby nasze mięśnie do pracy. Niepokojący jest fakt zmniejszania się częstości uprawiania jakiegokolwiek rodzaju aktywności – wśród dzieci i młodzieży.

Wśród dzieci główną przyczynę małej aktywności fizycznej upatruje się w oglądaniu telewizji. W USA przeciętne dziecko w wieku 2–11 lat spędza tygodniowo na oglądaniu telewizji 23 godziny [6]. Taki styl życia istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nadmiernej masy ciała. Wynika to, jak się przypuszcza, nie tylko z faktu małej aktywności fizycznej, ale również ze zwiększonej konsumpcji z powodu sięgania po przekąski przy oglądaniu, a także zmniejszonej spoczynkowej przemiany materii związanej z całkowitą biernością oglądającego programy telewizyjne. Nie bez znaczenia są również reklamy telewizyjne zachęcające zwykle do produktów, których nie można zaliczyć do grupy prozdrowotnych. Stąd też zalecenie ograniczenia czasu oglądania telewizji należy do niezbędnych elementów profilaktyki otyłości. American Academy of Pediatrics Committee on Communication proponuje, aby czas dziennego siedzenia przed telewizorem zredukować do 1–2 godzin [7]. Brak aktywności fizycznej ma negatywny wpływ na nasze zdrowie i samopoczucie, nie tylko ze względu na zagrożenie nadwagą i otyłością, ale także zwiększenie ryzyka innych chorób przewlekłych, np. choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia, cukrzycy, kamicy żółciowej [8].



## Gęstość energetyczna diety

Tak zwany styl diety zachodniej obwiniany jest za wzrastającą częstość otyłości. Nie do końca jednak jasne jest to, które z elementów tej diety mają decydujące znaczenie. Dieta zachodnia bowiem charakteryzuje się nie tylko dużym spożyciem tłuszczu, lecz także wysoką zawartością białka, cukrów rafinowanych w stosunku do pełnoziarnistych produktów zbożowych, a niską zawartością włókna pokarmowego.

Wydaje się, że istotne znaczenie ma tutaj gęstość energetyczna diety (GED). Parametr ten oznacza ilość energii dostępnej dla organizmu w wyniku spożycia jednostki wagowej lub objętości żywności. Największy wpływ na GED ma zawartość w diecie tłuszczu (zwiększa GED) i wody (zmniejsza GED).

O znaczeniu GED świadczą badania [9], w których porównywano wpływ na redukcję masy ciała diety ubogotłuszczowej z dietą o takiej samej zawartości tłuszczu, ale wzbogaconej w błonnik. Druga dieta miała więc niższą gęstość energetyczną i w przypadku jej stosowania stwierdzono 3-krotnie większy ubytek masy ciała niż przy stosowaniu diety tylko niskotłuszczowej. Tak więc dieta o wysokiej gęstości energetycznej, czyli bogatotłuszczowa, a uboga w warzywa i gruboziarniste produkty zbożowe, będzie przyczyniać się do przyrostu masy ciała, a o niskiej – będzie w dużej mierze przed nim chronić. Poczyniono również obserwacje, które wskazują, że po posiłkach o niskiej gęstości energetycznej poczucie sytości powstaje szybciej, niż po posiłkach o wysokiej gęstości energetycznej.

## Częstość posiłków

Inna cechą współczesnego sposobu żywienia jest znaczna nieregularność posiłków i chaotyczność w ich spożywaniu. Nierzadkim modelem jest spożywanie jednego posiłku rano i obfitej tzw. obiadokolacji. A co w międzyczasie? – zwykle chwyta się w pośpiechu przekąski, które zazwyczaj nie mają większej wartości odżywczej, a kalorii dostarczają sporo, a przy tym wszystkim wcale nie zaspokajają łaknienia.

Nieregularność posiłków to nie tylko groźba spożywania zbędnych kalorii, ale także ryzyko zmniejszenia wydatku energetycznego organizmu. W pracy Farshchi i wsp. [10] zaobserwowano, iż osoby spożywające swe posiłki chaotycznie i nieregularnie mają mniejszą termogenezę, a więc i w tym mechanizmie są narażone na dodatni bilans energetyczny, a w konsekwencji przybytek masy ciała.

## Nieświadome spożywanie kalorii

Często należna liczba kalorii jest przekraczana z powodu nieświadomości, ile dany produkt może dostarczać kalorii. Dla przykładu jeden sucharek (bezcukrowy!) ma 40 kcal, kawałek macy (sprzedawanej w prostokątnych pudełkach) – to 69 kcal. Wystarczy więc zjeść z kawą trzy sucharki, a dostarczą one organizmowi 120 kcal. Innym przykładem może być traktowanie soków owocowych jako napojów służących jedynie do zaspokojenia pragnienia. Tymczasem 1 szklanka wody to 0 kcal, a 1 szklanka soku to około 100 kcal. Oczywiście i sucharki, i maca czy sok owocowy mogą znaleźć się w dziennym jadłospisie. Ważne jest jednak, aby ich wartość kaloryczną wliczać do energetyczności całodziennej diety.

Często też zapomina się, iż napoje alkoholowe to również źródło kalorii – 0,5 l piwa dostarcza 250 kcal, kieliszek (40 g) koniaku – 94 kcal, a kieliszek wina (100 g) – 68 kcal.

## Sposób przyrządzania potraw

Najbardziej rozpowszechnionym sposobem przygotowywania posiłków jest smażenie. Niewątpliwie przyczynia się to do nadkonsumpcji kalorii i dodatniego bilansu energetycznego. Tłuszcz ma wysoką gęstość energetyczną – 1 g dostarcza 9 kcal (dla porównania – 1 g węglowodanów, czy białka dostarcza 4 kcal). 1 łyżka oleju to około 100 kcal – dodając ją więc do smażenia, o tyle zwiększamy wartość energetyczną przygotowywanej potrawy.

## Czynniki genetyczne

Czynniki genetyczne pełnią pewną funkcję w rozwoju otyłości. Cechy takie jak, m.in. dystrybucja tkanki tłuszczowej, spoczynkowa przemiana materii, zmiany w wydatku energetycznym w odpowiedzi na zwiększone spożycie żywności, preferencje żywieniowe – w 30–40% mają charakter dziedziczny [11]. Uważa się jednak, że czynniki genetyczne sprzyjają rozwojowi otyłości przy współistnieniu niekorzystnych czynników środowiskowych (wadliwy sposób żywienia, mała aktywność fizyczna, stres). Fakt dziedziczności cech związanych z otyłością nie oznacza więc, iż osoba predysponowana jest skazana na bycie otyłą, oznacza jedynie, iż taka osoba bardziej precyzyjnie musi dbać o swój bilans energetyczny, tak aby ilość spożytej energii nie przekraczała energii wydatkowanej. Inaczej mówiąc, skłonność genetyczna oznacza większą predyspozycję na rozwój otyłości w przypadku istnienia niekorzystnych czynników środowiskowych.

## Geny w otyłości

Istnieje kilka rzadkich zespołów chorobowych uwarunkowanych genetycznie, w których obrazie klinicznym dominuje otyłość, np. zespół Wilego-Pradera, Laurence'a-Moonna-Biedla, Alströma, choroba Dercuma – tłuszczakowatość bolesna.

Badania ostatnich lat natomiast przyniosły odkrycia dotyczące roli czynników genetycznych w rozwoju „zwykłych” form nadwagi i otyłości.

Do genów, mutacjom których przypisuje się predyspozycję do rozwoju otyłości, należy zaliczyć geny dla receptora leptyny, receptora adrenergicznego  $\beta_3$ , białka rozprzegającego błony mitochondrialnej, insuliny, melanokortyny, PPAR-gamma [12].

## Zaburzenia endokrynologiczne

W praktyce dość rzadko otyłość jest wynikiem zaburzeń endokrynologicznych. Z najważniejszych należy wymienić niedoczynność tarczycy, chorobę i zespół Cushinga, niedobór hormonu wzrostu, rzekomą niedoczynność przytarczyc.

## Leki sprzyjające otyłości

Należy również pamiętać, że niektóre leki, bądź przez wzrost łaknienia, bądź przez wpływ na metabolizm, mogą sprzyjać otyłości [13]. Do takich leków należy zaliczyć:

- antypsychotyczne (clozapine, olanzapine),
- przeciwdepresyjne (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO),
- leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina),
- steroidy, progestageny,
- leki przeciwcukrzycowe (insulina, pochodne sulfonylomocznika).

Podsumowując, należy podkreślić, że na rozwój nadwagi i otyłości wpływa wiele czynników, jednak najważniejsze z nich to błędy w żywieniu i mała aktywność fizyczna, a więc czynniki, które możemy modyfikować.

## Następstwa otyłości

### Zwiększona umieralność ogółem

Nadwaga i otyłość są związane ze zwiększoną umieralnością. Ludzie otyli żyją krócej. Osoby z BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> mają od 50 do 100% większe ryzyko przedwczesnego zgonu niż osoby z BMI = 20–25 kg/m<sup>2</sup>. Szacuje się, iż każdego roku w USA otyłość jest przyczyną 300 000 przedwczesnych zgonów [14]. Adams i wsp. [15] analizowali zależność między ryzykiem zgonu a BMI w grupie

61 317 osób w wieku 50–71 lat. Wśród niepalących badanych nadwaga związana była ze zwiększonym ryzykiem zgonu o 20–40%, natomiast otyłość zwiększała to ryzyko 2–3-krotnie.

Obserwuje się bardzo niepokojące zjawisko zahamowywania trendu wydłużania się przeciętnego trwania życia w wielu krajach, a jest to konsekwencją narastania występowania otyłości. Przewiduje się, że jeśli sytuacja w zakresie epidemiologii nie zmieni się w ciągu kilkunastu lat w wielu krajach (USA, Wielka Brytania) dojdzie wręcz do zjawiska skracania się przeciętnego trwania życia w przypadku, gdy tendencja występowania otyłości/nadwagi nie zmieni się [16].

### Choroby układu krążenia

Główną przyczyną przedwczesnej umieralności wśród osób otyłych są choroby układu krążenia (ChUK): choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność mięśnia serca. Ryzyko wystąpienia zawału serca u kobiet z BMI > 29 kg/m<sup>2</sup> jest trzykrotnie wyższe niż u kobiet z BMI mieszczącym się w granicach normy [17].

### Czynniki ryzyka chorób układu krążenia związane z otyłością

Otyłość wiąże się z zaburzeniami, które zwiększają ryzyko rozwoju miażdżycy, a tym samym ChUK. Przede wszystkim należy tu wymienić zaburzenia lipidowe, czyli hiperlipidemię. W otyłości charakteryzuje się ona podwyższonym poziomem trójglicerydów [hipertrójglicydemia] i obniżeniem cholesterolu frakcji HDL [High Density Lipoproteins – lipoproteiny o wysokiej gęstości] [18]. W badaniach National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zaobserwowano, że dyslipidemia występuje u 31% mężczyzn z prawidłową masą ciała, u 36% z nadwagą i 44% z otyłością. Dla kobiet wartości te wynosiły odpowiednio – 14,21 i 28% [19].

Osoba otyła, szczególnie gdy rozwinęło się u niej nadciśnienie i/lub hipertrójglicydemia ma również tendencję do zwiększonej krzepliwości krwi. Jak wiadomo, skłonność ta jest bardzo niekorzystna, gdyż zwiększa ryzyko powstania zawału mięśnia serca i udaru mózgu [20]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że osoby otyłe częściej chorują na nadciśnienie niż osoby o prawidłowej masie ciała [21]. Szczególnie wrażliwe są kobiety otyłe – mają one cztery razy większe ryzyko rozwoju nadciśnienia rozkurczowego niż kobiety o należytym masie ciała [22]. Zaobserwowano również, iż młodzi ludzie otyli są bardziej narażeni na rozwój nadciśnienia i wystąpienie udaru mózgu niż ich szczupli rówieśnicy [23].

## Zespół metaboliczny

Otyłość brzuszna często jest jednym z objawów zespołu metabolicznego. W tabeli 2 podano parametry, które należy ocenić przy podejrzeniu zespołu metabolicznego.

Według zaleceń amerykańskich (Adult Treatment Panel III) [24] zespół metaboliczny można rozpoznać przy współwystępowaniu trzech cech spośród podanych w tabeli 2. Według zaleceń europejskich (International Diabetes Federation) do rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne jest stwierdzenie otyłości brzusznej oraz dwóch cech z pozostałych podanych w tabeli 2.

Głównym zjawiskiem w zespole metabolicznym jest oporność na insulinę [25]. Początkowo organizm przełamuje tę oporność przez coraz większe wydzielanie insuliny. Dochodzi do hiperinsulinemii, która jako taka jest już niekorzystna – sprzyja rozwojowi nadciśnienia i zaburzeniom gospodarki tłuszczowej. Z czasem zwiększone stężenie insuliny już nie są w stanie przełamać insulinoporności, dochodzi do hiperlikemii i rozwija się cukrzyca.

Oceniono, iż zespół metaboliczny istotnie zwiększa ryzyko zgonu ogółem i z powodu chorób układu krążenia [26]. Należy podkreślić, że redukcja masy ciała uwrażliwia tkanki na działanie insuliny i może odwrócić opisany bieg wydarzeń [27].

## Cukrzyca typu 2

Otyłość 3–7 razy zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, a osoba z BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> ma 20-krotnie większe ryzyko rozwoju cukrzycy niż osoba z BMI mieszczącym się w granicach normy [28]. Otyłość towarzysząca cukrzyce znacznie zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności z ich powodu [29]. Należy podkreślić, że głównym elementem leczenia cukrzycy typu 2 jest właśnie redukcja ma-

sy ciała. W badaniach Finnish Diabetes Program and the Diabetes Prevention Program [30] przeprowadzonych wśród osób z zaburzoną tolerancją węglowodanów średni spadek m.c. o 7% redukowało ryzyko rozwoju cukrzycy o 58%.

## Nowotwory

W prospektywnych badaniach Cancer Prevention Study I przeprowadzonych w USA obejmujących 750 tys. mężczyzn i kobiet stwierdzono, iż umieralność z powodu niektórych nowotworów u osób otyłych jest wyższa niż u osób z prawidłową masą ciała [31]. U mężczyzn dotyczyło to raka jelita grubego, z powodu którego umieralność u pacjentów z nadwagą była o 60% wyższa niż u mężczyzn z prawidłową masą ciała oraz raka gruczołu krokowego. U kobiet nadmierna masa ciała była związana z wyższą umieralnością z powodu raka piersi, szyjki macicy, endometrium, jajników i pęcherzyka żółciowego.

Mechanizm związku między nadwagą a większym ryzykiem rozwoju nowotworów pozostaje niejasny [32]. Jedną z hipotez tłumaczy to w ten sposób, iż otyłość wiąże się z większą liczbą wszystkich komórek organizmu oraz z częstszymi ich podziałami, co zwiększa ryzyko powstawania komórek nieprawidłowych. Według tej teorii nadmiar kalorii spożywany w okresie dzieciństwa sprzyja rozwojowi dużych narządów, z dużą liczbą komórek, natomiast nadkonsumpcja w okresie życia dorosłego przyczynia się do nasilonych podziałów komórkowych błon śluzowych. W przypadku tzw. nowotworów hormonozależnych (rak macicy) bierze się pod uwagę mechanizm wpływu nadmiaru estrogenów i przedłużonej ekspozycji na nie, w wyniku uwalniania ich z nadmiernej tkanki tłuszczowej.

## Inne konsekwencje zdrowotne otyłości

Z innych zaburzeń stanu zdrowia, z jakimi kojarzy się otyłość, należy wymienić choroby zwyrodnieniowe stawów, kamicę pęcherzyka żółciowego, zespół nocnego bezdechu, zaburzenia w funkcjonowaniu układu rozrodczego oraz zaburzenia psychosocjologiczne.

### Choroby zwyrodnieniowe stawów

U osoby otyłej łatwiej dochodzi do zmian zwyrodnieniowych w stawach, zwłaszcza kończyn dolnych i związanych z tym przykrych dolegliwości, jakimi są bóle, obrzęki, ograniczenie ruchomości. W przeciwieństwie do chorób układu krążenia i cukrzycy, choroby stawów kojarzą

Tabela 2. Cechy zespołu metabolicznego wg ATP III

Otyłość brzuszna	Obwód talii
Mężczyźni	> 102 cm (94 cm)*
Kobiety	> 88 cm (80 cm)*
Trójglicerydy	≥ 150 mg/dl
HDL-cholesterol	
Mężczyźni	< 40 mg/dl
Kobiety	< 50 mg/dl
Ciśnienie tętnicze	≥ 130/85 mm Hg
Glikemia na czczo	≥ 110 mg/dl (≥ 100 mg/dl)*

\* Zalecenia International Diabetes Federation dla populacji europejskiej.

Tabela 3. Względne ryzyko [WR] powikłań zdrowotnych u osób z otyłością (WHO, 1998) (wg [40])

Wzrost ryzyka		
Duży (WR > 3)	Umiarkowany (WR 2–3)	Łagodny (WR 1–2)
Cukrzyca typu 2 Zaburzenia lipidowe Oporność na insulinę Zespół hipowentylacji Bezdech nocny	choroba niedokrwienna serca nadciśnienie tętnicze choroba zwyrodnieniowa stawów hiperurikemia i dna moczanowa	rak (piersi, macicy, okrężnicy) zaburzenia hormonalne bezpłodność zespół policystycznych jajników wzrost powikłań po narkozie powikłania ciążowe

się z bezwzględnym nadmiarem tkanki tłuszczowej, niezależnie od jej dystrybucji w organizmie [33].

### Kamica pęcherzyka żółciowego

U osób otyłych stężenie cholesterolu w żółci jest wysokie, a kwasów żółciowych – niskie. Jest to przyczyną zwiększonej litogenności żółci, czyli zwiększonej skłonności do tworzenia złogów [34]. Na rozwój kamicy żółciowej szczególnie narażone są otyłe kobiety po 40. r.ż. W tym miejscu warto wspomnieć, że zbyt rygorystyczna redukcja kalorii w czasie odchudzania (poniżej 1000 kalorii) może sprzyjać bądź zaostrzeniu objawów związanych z istniejącą kamicią żółciową, bądź wręcz może spowodować powstanie złogów w pęcherzyku żółciowym [35].

### Zespół nocnego bezdechu

Definiuje się go jako występowanie braku przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwające dłużej niż 10 s i powtarzające się częściej niż 5 razy na godzinę. Typowym objawem tego zespołu jest bardzo głośne chrapanie, uczucie porannego zmęczenia, trudna do pokonania senność w ciągu dnia. Dolegliwość ta dotyczy głównie mężczyzn, ale kobiety, szczególnie bardzo otyłe, są na nią również narażone [36].

Otyłość wpływa na funkcje układu oddechowego w różnych mechanizmach. Mechaniczne obciążenie ściany klatki piersiowej przez tkankę tłuszczową zwiększa pracę związaną z wykonaniem wdechu szczególnie u osoby w pozycji leżącej. Z kolei duża masa śródbrzuszej tkanki tłuszczowej wywiera nacisk na wątrobę i wypycha ją ku górze, zmniejszając przestrzeń wewnątrzpiersiową – wszystko to pogarsza warunki

oddychania, zaburza wymianę gazów (dwutlenku węgla i tlenu) w płucach.

Zespół nocnego bezdechu sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego, prawokomorowej niewydolności serca, jest też związany ze zwiększoną umieralnością z powodu chorób układu krążenia. Redukcja masy ciała, obok innych korzyści, poprawia także funkcjonowanie układu oddechowego [37].

### Zaburzenia układu rozrodczego

Kobiety otyłe częściej cierpią na zaburzenia miesiączkowania. Cięższe ich częściej rozwiązane są cięciem cesarskim, a ryzyko wystąpienia w ich przebiegu nadciśnienia, zatrucia ciążowego, cukrzycy ciężarnych czy infekcji dróg moczowych jest większe niż u kobiet z prawidłową masą ciała [38].

### Zaburzenia psychosocjologiczne

Osoby otyłe często cierpią na zaburzenia lękowe i depresyjne. Nierzadko trudno ustalić, czy wystąpiły one w przebiegu otyłości, czy po części były jej przyczyną. Otyłość niewątpliwie sprzyja nasileniu tych zaburzeń. W szwedzkich badaniach [39] przeprowadzonych wśród osób z poważną otyłością (Swedish Obese Subject Study – SOS) stwierdzono, że objawy depresji i lęku u tych osób występowały istotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Ocena swego stanu zdrowia, poczucia wartości była tak zła, bądź gorsza niż osób cierpiących z powodu przewlekłego bólu czy uogólnionej choroby nowotworowej.

Reasumując, osoba otyła ma znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia różnych zaburzeń w jej stanie zdrowia niż osoba o prawidłowej masie ciała. W tabeli 3 przedstawiono poziom ryzyka powikłań zdrowotnych u osób z otyłością.

### Piśmiennictwo

1. Trend of the Month: Obesity to overtake smoking as leading cause of death drug. *Benefit Trends* 2004; 16: 164–165.
2. Garrow JS, James WPT, Ralph A. *Human nutrition and dietetics*. London: Churchill Livingstone; 2000.

3. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *NEJM* 1997; 337: 396–407.
4. Ballor DD, Keesey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise induced changes in body mass, fat mass, and fat free mass in males and females. *Int J Obes* 1991; 15: 717–726.
5. Special Eurobarometer 213. European Opinion Research Group; 2004.
6. American Academy of Pediatrics. Children, adolescents, and television. *Pediatrics* 2001; 107: 423–426.
7. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424–430.
8. *Physical Activity and Health*. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
9. Manjiang Y, Roberts SB. Dietary energy density and weight regulation. *Nutr Rev* 2001; 59: 247–258.
10. Farshchi HR, Taylor MA, McDonald IA. Beneficial metabolic effects on regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy obese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 16–24.
11. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27: 325.
12. Tatoń J, Bernas M. Genetyka otyłości. *Terapia* 2005; 166: 14–16.
13. Purnell JQ. Obesity. [medscape.com/viewarticle/501298](http://medscape.com/viewarticle/501298).
14. Calle EE, Thun MJ, Petrelli J et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *NEJM* 1999; 341: 1097–1105.
15. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *NEJM* 2006; 355: 763–778.
16. Department of Health-Economic and Operational Research. *Life expectancy projections, Government Actuary's Department: estimated effect of obesity (based in straight line extrapolation of trends)*. London: The Stationery Office; 2004.
17. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968–977.
18. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 855–867.
19. Hertz RP, Unger AN, McDonald M et al. The impact of obesity on work limitations and cardiovascular risk factors in the U.S. Workforce. *J Occupa Envir Med* 2004; 46: 1196–1203.
20. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *The Am J Med* 2003; 115: 37–41.
21. Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI. Hypertension and Obesity. *Rec Prog Horm Res* 2004; 59: 169–205.
22. August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocr Metabol* 1999; 84: 1862–1866.
23. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA et al. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2177–2184.
24. Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2005; 285: 2486–2497.
25. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Zespół metaboliczny: zintegrowane ujęcie wielu aspektów klinicznych insulinooporności i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Terapia* 2005; 16: 529–534.
26. Sundström J, Risérus U, Byberg L et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006; 332: 878–882.
27. Toumilehto J, Lindström J, Erickson JG. Prevention of 2 type diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344: 342–350.
28. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76–79.
29. Krauss RM, Wintson M, Fletcher RN. Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98: 1472–1476.
30. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diab Care* 2002; 25: 148–198.
31. Garfinkel L. Epidemiology of obesity and mortality. *Obes Res* 1999; 7(Suppl. 1): 1S.
32. Winick M. Mechanisms of the obesity and cancer connection. *Obes Res* 1999; 7(Suppl. 1): 2S.
33. Okoro C, Hootroan J, Strine T et al. Disability, arthritis, and body weight among adults 45 years and older. *Obes Res* 2004; 12: 854–861.
34. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA et al. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *NEJM* 1989; 321: 563–569.
35. Spirt BA, Graves LW, Weinstock R et al. Gallstone formation in obese women treated by a low-caloric diet. *Int J Obes* 1995; 19: 593–595.
36. Gami AS, Caples SM, Comers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 869–894.
37. Harman EM, Block AJ. Why does weight loss improve the respiratory insufficiency of obesity. *Chest* 1986; 90: 153–154.
38. Galtier-Dereure F, Montpeyroux F, Boulout P et al. Weight excess before pregnancy: complications and cost. *Intern J Obes* 1995; 19: 443–448.
39. Sullivan M, Karlsson J, Sjostrom L. Swedish obese subjects [SOS] – an intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. *Int J Obes* 1993; 17: 503–512.
40. WHO: Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva 1998.

Adres do korespondencji:  
Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz  
Instytut Żywności i Żywienia  
ul. Powsińska 61/63  
02-903 Warszawa  
Tel.: (022) 550-96-77  
E-mail: mjarosz@izz.waw.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Praktyczne aspekty rozpoznawania i leczenia najczęstszych chorób pasożytniczych

## Practical aspects of the management of the most frequent parasitic infections

JOLANTA JASONEK<sup>A, B, D-F</sup>, LESZEK SZENBORN<sup>A, D</sup>, ERNEST KUCHAR<sup>D-F</sup>Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Leszek Szenborn

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** W Polsce najczęściej występują zarażenia wywołane przez owsiki i lamblie jelitowe, znacznie rzadziej występuje toksokaroza i glistnica. Chorują głównie dzieci. Owsica może wywoływać objawy rozdrażnienia i zaburzenia snu. Rozpoznanie najprościej ustalić na podstawie wymazu z odbytu. Leczenie prowadzi się w warunkach ambulatoryjnych. Warunkiem skuteczności jest przerwanie łańcucha samozakażeń. Lamblioza może powodować objawy dyspeptyczne, zaburzenia wchłaniania i utratę masy ciała. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania kału i treści dwunastniczej. Lekiem z wyboru jest metronidazol lub tynidazol. Pacjenci sprawiający trudności diagnostyczne wymagają wykonania badań w warunkach szpitalnych. Toksokaroza polega na inwazji narządowej postaci larwalnych glisty psiej lub kociej, bez zajęcia przewodu pokarmowego. Najczęstszą postacią kliniczną jest zespół larwy wędrującej trzewnej, schorzenie o niecharakterystycznym przebiegu, podejrzewane najczęściej przede wszystkim na podstawie znacznej eozynofilii. Diagnostykę i leczenie prowadzi się w warunkach szpitalnych. W codziennej praktyce lekarza rodzinnego stosunkowo często spotykamy się z problemami diagnostycznymi przy podejrzeniu zarażenia pasożytniczego, zwykle dotyczy to glistnicy i toksokarozy. Zarażenia pasożytnicze odporne na leczenie mogą świadczyć o powtarzających się zarażeniach lub fałszywie dodatnich wynikach badań diagnostycznych i powinny skłonić do skierowania pacjenta do ośrodka specjalistycznego. W pracy przedstawiono opisy czterech infekcji pasożytniczych (toksokarozy, lambliozy, owsicy i glistnicy) w aspekcie praktycznym, z uwzględnieniem sposobu zarażenia, objawów klinicznych, diagnostyki i interpretacji badań dodatkowych oraz podano adresy rekomendowanych stron internetowych poświęconych schorzeniom pasożytniczym.

**Słowa kluczowe:** toksokaroza, lamblioza, owsica, glistnica, rozpoznanie.

**Summary** Infestations with pinworm and *Giardia lamblia* seem to be the most prevalent parasitic problems in Poland. Toxocarosis and ascariasis are definitely less frequent. Children are most commonly affected. Enterobiasis causes irritation and sleep disturbances. The diagnosis requires microscopic evaluation of specimen from perianal region e.g. "scotch tape test". Treatment is ambulatory and involves household sanitation. Gardiasis may cause dyspeptic symptoms, malabsorption and weight loss. Stool and duodenal content studies are diagnostic. Problematic patients should be managed in hospital. Toxocarosis is an organ invasion of larval stadium of *Toxocara sp.* worms. The most common clinical form is *visceral larva migrans* syndrome, usually unspecific clinical condition suspected in patients with hyper eosinophilia. The four most common parasitic infections (toxocarosis, giardiasis, enterobiasis and ascariasis) are described in practical aspects including prevalence, pathogenesis, symptoms and treatment. Major websites on parasites are included.

**Key words:** toxocarosis, giardiasis, enterobiasis, ascariasis, diagnosis.

## Wstęp

Pasożyty jelitowe towarzyszą od wieków ludzkości na wszystkich kontynentach i wciąż stanowią istotny problem zdrowotny. Rozpowszechnienie zarażeń pasożytniczych na świecie, a szczególnie geohelmintoz, w krajach o ciepłym klimacie jest bardzo duże; liczbę samych przypadków zarażeń glistą ludzką szacuje się na miliard ludzi, głównie w Azji [1]. W Polsce choroby pasożytnicze występują znacznie rzadziej; najczęściej rozpoznaje się

zarażenia wywołane przez owsiki i lamblie jelitowe, sporadycznie toksokarozę i glistnicę [2]. W codziennej praktyce lekarza rodzinnego stosunkowo często spotykamy się z problemami diagnostycznymi przy podejrzeniu zarażenia pasożytniczego. Przypadki powtarzających się dodatnich wyników badań kału świadczą raczej o nawracających zarażeniach lub pomyłkach laboratoryjnych niż oporności na leki. Poniżej omówiono cztery, jak się wydaje najistotniejsze pod względem klinicznym, zarażenia pasożytnicze spotykane w Polsce.

## Toksokaroza, *toxocariasis* ICD-10 B83.0 *visceral larva migrans* H45.1 *endophthalmitis*

Toksokaroza jest inwazyjną geohelmintozą spowodowaną zarażeniem nicieniem z rodzaju *Toxocara* sp. Żywicielami ostatecznymi są psy (*Toxocara canis*) i koty (*Toxocara cati*), a także inne spokrewnione gatunki, np. lisy, wilki [3]. Choroba dotyczy głównie młodych zwierząt. Człowiek zaraża się przypadkowo. Sprzyja temu kontakt ze zwierzętami domowymi, zabawa, prace ogrodowe, spożywanie niemytych owoców i warzyw, niedostateczne mycie rąk i połykanie ziemi, tzw. pica, dlatego najczęściej chorują małe dzieci. W organizmie człowieka nigdy nie wykształca się postać dorosła pasożyta. Mikroskopijne larwy migrują przez błonę śluzową żołądka i krążenie trzewne do różnych narządów: wątroby, oka, mózgu, płuc i innych. Jako silny materiał antygenowy larwy wywołują znaczny odczyn zapalny typu reakcji ziarniniakowej z naciekiem eozynofilowym. Odczyn sprzyja uśmierceniu larw, ale jest przyczyną objawów i zespołów chorobowych, np.: eozynofilowego, ziarniniakowego zapalenia wątroby, zapalenia płuc, stanów spastycznych oskrzeli, objawów obrzękowych, i/lub ogniskowych mózgu, bólów stawów, mięśni, artropatii i osutek skórnych [3–5]. Otorbione larwy w organizmie człowieka mogą przeżyć bardzo długo, nawet do 11 lat [3].

### Źródło zarażenia człowieka – młode psy i koty

Jaja *Toxocara* sp. występują w odchodach psów i kotów (i innych pokrewnych zwierząt) oraz zanieczyszczonej odchodami ziemi. Jaja *Toxocara* sp. nie występują w odchodach ludzkich. Głównym źródłem zarażeń są młode zwierzęta, które mogą być masowo zarażone. Toksokaroza może być częstsza niż się powszechnie uważa. Wykonane ostatnio na terenie Warszawy badania sekcyjne szczeniąt wykazały obecność *Toxocara canis* u 92% psów ze schronisk i u 72% psów domowych [3].

### Chorobotwórczość

Objawy chorobowe zależą od masywności zarażenia, lokalizacji i typu reakcji obronnej. Wyróżnia się następujące zespoły kliniczne:

- 1) zespół larwy wędrującej trzewnej VLM (*visceral larva migrans*),
- 2) toksokarozę oczną,
- 3) hipereozynofilię.

### Najczęstsze objawy

Zwykle występuje: kaszel, bóle głowy, brzucha, powiększenie węzłów chłonnych, hepato-

splenomegalia, stany podgorączkowe, osłabienie, obniżenie łaknienia, nadwrażliwość, rzadziej bóle kończyn.

### Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

Typowe odchylenia w badaniach laboratoryjnych to: wysoka leukocytoza z hipereozynofilią (> 10%), niedokrwistość niedobarwliwa, hipergammaglobulinemia, podwyższone stężenie IgE oraz podwyższona aktywność aminotransferaz.

### Toksokaroza oczna

Zawsze jest jednostronna [3]. Larwy *Toxocara* sp. drogą naczyniową mogą dostać się do przedniej komory oka i tylnego odcinka gałki ocznej, powodując patologie naczyńki, ciała rzęskowego i siatkówki. Pierwotnie zmiany mogą mieć różną lokalizację. Przy umiejscowieniu w okolicy plamki żółtej objawy w postaci zaburzenia widzenia występują wczesnie. Przy lokalizacji brzeżnej przebieg jest skryty. W późniejszym stadium może dochodzić do degeneracji siatkówki, wytworzenia ziarniniaków kwasochłonnych, proliferacji wewnątrzgałkowych i wylewów. Zmiany oczne bywają mylone z gruźlicą i nowotworami [3, 6]. Mogą wystąpić późno, wiele lat po zarażeniu i bez pierwotnych oznak zajęcia narządu wzroku, dlatego wymagana jest systematyczna kontrola okulistyczna przez 10 lat od rozpoznania toksokarozy. Leczenie prowadzą lekarze okuliści.

### Objawy/powikłania

Najczęstsze objawy i następstwa toksokarozy ocznej to zez i jaskra, rzadziej występuje zaćma, ograniczenie pola widzenia i ślepota.

### Diagnostyka toksokarozy

Podstawą rozpoznania toksokarozy u ludzi są badania serologiczne. Badania wykrywają swoiste przeciwciała klasy IgG, które mogą utrzymywać się latami i rzadko wygasają całkowicie. Komercyjne testy do oznaczania swoistych IgM nie są produkowane. Ze względu na reakcje krzyżowe reakcje z innymi pasożytami (np. glistą) mogą wystąpić wyniki fałszywie dodatnie. Podwyższony poziom IgE występuje u większości zarażonych [3, 5].

### Leczenie

Najczęściej stosowane leki to:

- 1) Albendazol (Zentel) 15 mg/kg przez 7 dni,
- 2) Dietylkarbamazyna (Notezine, Hetrazan) 6 mg/kg przez 21 dni.



Ze względu na lokalizację larw *Toxocara sp.* wewnątrz tkanek, skuteczność leczenia jest niepewna i wymaga leczenia specjalistycznego w ośrodku referencyjnym. Glikokortykosteroidy stosuje się w toksokariozie ocznej oraz przypadkach przebiegających z bardzo wysoką eozynofilią, zapaleniem mięśni, hiperleukocytozą i innych cięższych powikłaniach [3, 7, 8].

## Lamblioza (syn. giardioza) (*giardiasis*) ICD-10 A07.1

Schorzenie wywołuje jednokomórkowy pierwotniak *G. lamblia*, występujący w dwóch formach: trofozoitu i cysty. Pasożyt jest kosmopolitą, znacznie częściej spotykanym w strefie klimatu tropikalnego niż umiarkowanego. Postacią inwazyjną jest cysta. Cysty mogą przetrwać w kale parę tygodni, a w środowisku wodnym (baseny, stawy, zbiorniki wodne) przez parę miesięcy [8, 9]. Podkreślenia wymaga fakt, że cysty nie giną pod wpływem działania 3% chloraminy [9]. Ludzie zarażają się przez korzystanie z basenów, zbiorników wodnych zanieczyszczonych odchodami oraz picie zanieczyszczonej wody i mycie naczyń skażoną wodą. Zarażenia występują częściej u małych dzieci, osób podróżujących przez różne strefy klimatyczne i imigrantów oraz homoseksualnych mężczyzn. Częstość zakażeń bezobjawowych jest szacowana na 3% populacji. Wśród osób z objawami ze strony przewodu pokarmowego zarażenie występowało u około 6% badanych [10].

### Chorobotwórczość

Lamblioza jest chorobą jelita cienkiego, dwunastnicy, dróg żółciowych, rzadziej przewodów trzustkowych. Po zarażeniu drogą pokarmową pasożyt namnaża się w przewodzie pokarmowym. Zdarza się wydalanie do kilkudziesięciu milionów cyst na dobę w gramie kału. Zarażenia mogą być bardzo masywne i nawracające, zwłaszcza u osób z niedoborem immunoglobulin w klasie IgA.

### Źródła zarażenia

**1. Środowisko.** Głównym źródłem zarażenia w krajach o niskich standardach higieny jest woda zanieczyszczona odchodami. Cysty mogą także migrować z pyłem i kurzem i osiadać na różnych przedmiotach. Muchy i inne owady przenoszą cysty w swoim przewodzie pokarmowym (gdzie mogą przetrwać parę dni) wprost na żywność, dlatego bardzo ważną jest ochrona żywności przed dostępem owadów.

**2. Człowiek.** Zarażenia bezpośrednio drogą fekalno-oralną są równie częste, jak zarażenia związane z wodą. Możliwe są zarażenia przez kontakty bezpośrednie, zwłaszcza w dużych skupiskach ludzkich, np.: na koloniach, obozach, w internatach, koszarach itd. Jest to typowa choroba „brudnych rąk”.

**3. Zwierzęta.** Mniej znanym, udokumentowanym źródłem zarażeń są zwierzęta domowe i hodowlane: psy, koty, bydło oraz inne. Dlatego przed podjęciem leczenia wymagany jest dokładny wywiad dotyczący kontaktu człowieka ze zwierzętami, i wyeliminowanie zarażeń od zwierząt [9].

### Najczęstsze objawy

Najczęściej spotykane objawy chorobowe wynikają z zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego spowodowanych infestacją pasożytami. Należą do nich: objawy dyspeptyczne (brak łaknienia, odbijania, nudności, wzdęcia, bóle w nadbrzuszu, biegunki, rzadziej zaparcia wymioty, utrata masy ciała). Objawy związane z alergizacją to najczęściej wysypki, bóle głowy, nadmierna senność, łatwe męczenie się, czasami stany podgorączkowe. Objawy pojawiają się po kilku dniach od zarażenia. U osób z niedoborem IgA (oraz IgG) inwazyjność zarażenia znacznie wzrasta i objawy mogą być bardziej nasilone [11].

### Powikłania

Stosunkowo częste powikłania lambliozy to zaburzenia wchłaniania, niedożywienie z następczym zaburzeniem rozwoju dzieci.

### Diagnostyka

Wykrycie cyst lub trofozoitów w preparatach bezpośrednich kału, treści dwunastniczej lub biopatach jelita cienkiego jest absolutnym potwierdzeniem. W przypadku obecności małej liczby cyst w próbce kału można stosować metody zagęszczania. Zaleca się kilkakrotne powtarzanie badań co 2–3 dni. Oprócz badania mikroskopowego kału można wykonać testy immunofluorescencji lub immunoenzymatyczne (ELISA, EIA). Pobranie treści dwunastniczej może wymagać wykonania gastrokopii [9].

### Leczenie

- 1) Metronidazol 250 mg 3 × dziennie (u dzieci 15 mg/kg w 3 dawkach) przez 5 dni,
- 2) Tynidazol 2 g jednorazowo,
- 3) Inne rzadziej stosowane: azytromycyna, chlorochina, kwinakryna, paromycyna, furazolidon, bacytracyna, albendazol, nitazoksanid [7, 12].

Nawroty objawów klinicznych mogą wynikać z oporności na leki, reinfekcji lub występowania wtórnej nietolerancji laktozy po zakażeniu. Przypadki odporne na leczenie warto skierować do specjalisty chorób zakaźnych. Niemowlęta karmione wyłącznie piersią dwukrotnie rzadziej ulegają zarażeniom lamblami [17].

## Glistnica (*ascariasis*) ICD-10 B77

Glista ludzka *Ascaris lumbricoides* jest kosmopolitycznym pasożytem, największym robakiem obłym jelita cienkiego. Szacuje się, że w skali świata jest to najbardziej rozpowszechnione schorzenie pasożytnicze, dotyczące ponad jednej czwartej ludzkości [1]. W USA glistnica zajmuje pod względem częstości występowania trzecie miejsce wśród obléńców przewodu pokarmowego po zarażeniu owsikiem i włosogłówką [13]. Częstość zarażeń jest szacowana na około 1%. Zarażenie zwykle ma związek z zanieczyszczeniem gleby odchodami ludzkimi.

### Źródło zarażenia

Najczęstszym źródłem są pokarmy skażone jajami glist i ziemia (geofagia u dzieci). Jaja wymagają rozwoju w środowisku zewnętrznym, w atmosferze tlenu, w temperaturze około 25°C przez okres około 3 tygodni. Bezpośrednio po złożeniu nie stanowią zagrożenia dla człowieka, dlatego niemożliwe są samozarażenia i zarażenia przez styczność z chorym [3, 14].

### Chorobotwórczość: cykl rozwojowy

Jaja glist są niezwykle odporne na czynniki fizykochemiczne i środki dezynfekcyjne. Z dojrzałego jaja w przewodzie pokarmowym, po kilku-kilkunastu godzinach, wylęga się larwa, która przebija ściankę jelita i wędruje drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych przez krążenie wrotne i prawe serce do płuc. Tam po przebicciu pęcherzyków płucnych odbywa dalszy rozwój i kolejne linienia. Następnie ze śluzem larwa długości już około 1,5 mm, dostaje się do gardła, zostaje połknięta i ostatecznie trafia do jelita cienkiego, gdzie osiąga dojrzałość płciową. Cykl rozwojowy trwa około 2,5 miesiąca. Zamknięcie cyklu wymaga obecności samca i samicy. Dorosły pasożyt żyje w jelicie przez 1–2 lata [14].

### Objawy

Objawy zależą od fazy cyklu rozwojowego i masywności zarażenia. Najczęściej glistnica przebiega bezobjawowo. W czasie wędrówki

larw przez płuca dochodzi do mechanicznych uszkodzeń nabłonka oddechowego i objawów podrażnienia układu oddechowego, czasami zapalenia płuc (ze zwiewnymi naciekami typu Loefflera) [1, 9]. Dominują wówczas objawy płucne przypominające astmę oskrzelową (duszność, świsty, przewlekły kaszel), może wystąpić gorączka, bóle w klatce piersiowej, krwioplucie i objawy alergizacji: wysypki, pokrzywka, zapalenie spojówek (grudki, swędzące wysypki – reakcja eozynofilowa). Faza jelitowa zwykle jest bezobjawowa. U dzieci, rzadko u dorosłych, mogą występować objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak łaknienia, bóle brzucha, wzdęcia, nudności, wymioty, rzadziej biegunka, zmniejszenie masy ciała i niedożywienie (z zaburzeń wchłaniania). W przypadku masywnej inwazji możliwe jest wyniszczenie organizmu, a u dzieci poniżej 10 roku życia niedrożność jelit. Dorosłe glisty mają tendencję do wciskania się w wąskie przewody, np.: żółciowe, trzustkowe, powodując objawy niedrożności.

### Powikłania

Glistnica może prowadzić do niedoborów pokarmowych, zwłaszcza witaminy A, białek i laktozy. U chorych możliwa skłonność do występowania astmy oskrzelowej i schorzeń atopowych [15, 16]. Do rzadkich powikłań należą: kolka żółciowa, niedrożność przewodu pokarmowego i perforacja ściany jelita z zapaleniem otrzewnej [1, 9, 14].

### Czynniki ryzyka

Najważniejsze czynniki ryzyka to geofagia u dzieci oraz czynniki genetyczne: udowodniono wrodzoną skłonność do zarażeń glistą ludzką [18].

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania glistnicy jest wykrycie dorosłych osobników lub jaj glisty w kale. Badanie może być fałszywie ujemne w przypadku gdy osobniki w jelicie nie mają jeszcze zdolności rozmnażania się, są zbyt stare, albo w jelicie występują osobniki jednej płci. Zaleca się kilkakrotne powtórzenie badań w odstępach parodniowych. Badania dodatkowe pomocne w ustaleniu rozpoznania to: eozynofilia we krwi obwodowej występująca głównie w fazie płucnej, objaw mało swoisty oraz badania obrazowe: zdjęcie RTG jamy brzusznej z kontrastem (masywne zarażenia), USG jamy brzusznej (glistnica dróg żółciowych) i RTG klatki piersiowej w fazie płucnej [1, 9, 14].

### Leczenie

1) Albendazol (Zentel) 400 mg jednorazowo,

- 2) Mebendazol (Vermox) 500 mg jednorazowo,
- 3) Pyrantel (Combantrin) – 11 mg/kg, maksymalnie 1,0 g jednorazowo dopuszczony do stosowania u kobiet w ciąży,
- 4) inne rzadziej stosowane: nitazoksanid, iwermektyna, piperazylna.

Na terenach endemicznych można rozważyć okresowe odrobaczanie dzieci [1, 7, 14].

## Owsica (*enterobiasis*) ICD-10 B80

Owsik ludzki *Enterobius vermicularis* jest kosmopolitycznym pasożytem jelita grubego. Rzadziej umiejscawia się w drogach rodnych, często powoduje reinfekcję, w tym samozarażenia. Populację zarażoną szacuje się na 200 mln na świecie. Chorują głównie dzieci, zarażenie może dotyczyć kilkunastu procent populacji dziecięcej. Owsica jest uważana za najczęstszą robaczycę w Polsce i USA. Człowiek jest jedynym znanym gospodarzem [8, 14].

### Źródło zarażenia

Zarażony człowiek i powierzchnie skażone jajami: ręce, ubrania, pościel, kurz, naczynia.

### Drogi zarażenia

Do zarażeń dochodzi drogą fekalno-oralną, wziewną z aerozolem powietrznym, przez samozarażenia za pośrednictwem rąk lub wsteczne samozarażenia.

### Chorobotwórczość: cykl rozwojowy

Ciężarna samica wypełza nocą przez odbyt i składa około 8000–12 000 jaj pokrytych kleistą substancją sprzyjającą przyklejaniu się jaj do rąk, bielizny i innych przedmiotów. Może temu towarzyszyć silny świąd okolicy odbytu. Rozwój larw wewnątrz jaj zachodzi w ciągu około 6 godzin, dlatego część wylęgłych larw może dokonać wstecznej inwazji: wnikać przez odbyt do jelita grubego, gdzie przechodzi dalszy rozwój. Inne mogą być przenoszone przez ręce do ust, powodując samozarażenie. Cykl rozwojowy trwa około 1–3 miesięcy. W związku z możliwością samozarażeń owsica może trwać długo i wymagać wielokrotnego leczenia. Nie dochodzi do rozmnażania w organizmie człowieka, dlatego bez samozarażeń choroba kończy się samoistnie w ciągu 4–6 tygodni.

### Objawy

Zarażenia małą liczbą pasożytów (< 100) przebiegają bezobjawowo. W liczniejszych wy-

stępują objawy, takie jak: świąd odbytu nasilający się w nocy lub rano, który jest objawem wiodącym, drażliwość, nadpobudliwość nerwowa, niepokój, obgryzanie paznokci, zaburzenia snu i bezsenność.

### Powikłania

Najczęstszym powikłaniem są wtórne nadkażenia bakteryjne związane z drapaniem, rzadko występują; utrata masy ciała, zapalenie dróg rodnych i zapalenie wyrostka robaczkowego.

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania owsicy jest wykrycie dorosłych osobników lub jaj w okolicy odbytu. Zwykle stosuje się wymazy z okolicy odbytu lub badania przy użyciu celofanowej taśmy klejącej – czułość przy wielokrotnym powtarzaniu sięga 90%. Badanie kału jest mało przydatne, wykrywalność jaj owsika w kale wynosi tylko 5%.

### Leczenie

- 1) Pyrantel (Combantrin) 11 mg/kg jednorazowo (maks. 1,0 g), leczenie należy powtórzyć po 2 tygodniach,
- 2) Mebendazol (Vermox) 100 mg jednorazowo, leczenie należy powtórzyć po 2 tygodniach,
- 3) Albendazol (Zentel) 400 mg jednorazowo, leczenie należy powtórzyć po 2 tygodniach [7].

Bardzo ważną rolę w ograniczeniu owsicy odgrywają dokładnie przestrzegane zalecenia higieniczne: mycie rąk po korzystaniu z toalety i przed jedzeniem, mycie okolicy odbytu po każdym wypróżnieniu, pranie, gotowanie i prasowanie bielizny, codzienna zmiana bielizny, spanie w obcisłych spodenkach oraz wietrzenie pomieszczeń i częste odkurzanie [1, 9].

Źródła informacji na temat chorób pasożytniczych dostępne są na stronach internetowych:

<http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/>

<http://www.who.int/wormcontrol>

<http://www.nematode.net>

<http://www.freshchools.org>

[http://healthoasisresort.org/parasite\\_information.html](http://healthoasisresort.org/parasite_information.html)

### Podsumowanie

Pasożyty jelitowe wciąż stanowią istotny problem zdrowotny na świecie i w naszym kraju. W Polsce najczęściej występują zarażenia wywołane przez owsiki i lamblie jelitowe, znacznie rzadziej występuje toksokaroza i glistnica. Chorują głównie dzieci. Owsica może wywoływać ob-

jawy rozdrażnienia i zaburzenia snu. Rozpoznanie najprościej ustalić na podstawie wymazu z odbytu. Leczenie prowadzi się w warunkach ambulatoryjnych. Warunkiem skuteczności leczenia jest przerwanie łańcucha samozarażeń. Lamblioza może powodować biegunkę, objawy dyspeptyczne, zaburzenia wchłaniania i utratę masy ciała. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania kału i treści dwunastniczej. Lekiem z wyboru jest metronidazol lub tynidazol. Pacjenci sprawiający trudności diagnostyczne wymagają wykonania badań w warunkach szpitalnych. Toksokaroza polega na inwazji narządowej przez postacie larwalne glisty psiej lub kocięj, bez zajęcia przewodu pokarmowego. Najczęstszą postacią kliniczną jest zespół larwy wędrującej trzewnej, schorzenie o niecharakterystycznym przebiegu, rozpoznawane przede wszystkim na podstawie znacznej eozynofilii. Swoiste przeciwciała klasy IgG mogą utrzymywać się latami i rzadko wygasają całkowicie. Diagnostykę i leczenie toksokarozy

proceeds in hospital conditions. Heavy form of toxocarosis is ocular. The first symptom of toxocarosis is usually blindness and visual disturbance. Treatment is performed by ophthalmologists, the patient requires regular control by many years. Trichuriasis, although frequent, is currently relatively rare in Poland. Due to difficulties and diagnostic errors related to the similarity of the eggs of the parasite to the remains of food (fat globules, pollen etc.) the diagnosis and treatment of trichuriasis in reference centers. Recognizing parasitic diseases is easy with a typical clinical picture. Available effective drugs. Repeating many times additional results of parasitological tests do not tell about the resistance to treatment, but about repeated infections or false positive results of diagnostic tests and should lead to the referral of the patient to a specialist.

## Piśmiennictwo

- Bethony J, Brooker S, Albonico M et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006; 67(9521): 1521–1532.
- Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce*. Biuletyn roczny. Warszawa: PZH; 2006.
- Borecka A, Dobosz S, Gawor J i wsp. *Toksokaroza. Epidemiologia, klinika, diagnostyka, leczenie i zapobieganie*. Warszawa: Wydawnictwo: Agencja Reklamowo-Wydawnicza A. Grzegorzczak; 2005.
- Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(2): 265–272.
- Pawłowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminthol* 2001; 75(4): 299–305.
- Yokoi K, Goto H, Sakai J, Usui M. Clinical features of ocular toxocariasis in Japan. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11(4): 269–275.
- Anon. *The Medical Letter* 1998; 2, 40(1017): 1.
- Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. Common Intestinal Parasites. *Am Fam Physician* 2004; 169(5): 1161.
- Deryło A (Red.). *Parazytologia i akarontologia medyczna*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2002.
- Hörman A, Korpela H, Sutinen J et al. Meta-analysis in assessment of the prevalence and annual incidence of *Giardia* spp. and *Cryptosporidium* spp. infections in humans in the Nordic countries. *Int J Parasitol* 2004; 34(12): 1337–1346.
- Ekdahl K, Andersson Y. Imported giardiasis: impact of international travel, immigration, and adoption. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72(6): 825–830.
- Anon. *The Medical Letter* 2004; 46(1190): 70.
- Khuroo MS. Ascariasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25(3): 553–577.
- Cook GC Editor. *Manson's tropical diseases*. London: WB Saunders; 1996.
- Hlaing T. Ascariasis and childhood malnutrition. *Parasitology* 1993; 107 Suppl.: S125–S136.
- Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 1, 165(11): 1489–1493.
- Mahmud MA, Chappell CL, Hossain MM et al. Impact of breast-feeding on *Giardia lamblia* infections in Bilbeis, Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(3): 257–260.
- Williams-Blangero S, Subedi J, Upadhayay RP et al. Genetic analysis of susceptibility to infection with *Ascaris lumbricoides*. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(6): 921–926.

Adres do korespondencji:  
Lek. med. Jolanta Jasek  
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych AM  
ul. Bujwida 44  
50-345 Wrocław  
Tel.: (071) 733-18-00  
E-mail: joljason@go2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Diagnostyka różnicowa postaci zapalenia pęcherza moczowego u dzieci

### Clinical differentiation of the urinary bladder inflammation forms in children

ANNA JUNG<sup>E, F</sup>

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Jung

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Zakażenia układu moczowego (ZUM) u dzieci, w częstości zgłoszeń do pediatry i lekarza rodzinnego, zajmują drugie miejsce po zakażeniach układu oddechowego. Według danych epidemiologicznych ZUM stanowi około 10–20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i 40–50% zakażeń szpitalnych. Poważnym problemem są nawracające zakażenia układu moczowego, mogące być przyczyną uszkodzenia zapalnego nerek. Ważną rolę odgrywają tu czynniki genetyczne, m.in. receptory toll-podobne (TLR, *Toll-like receptors*), które modyfikują odpowiedź na lipopolisacharydy ścian komórkowych bakterii Gram(-) i warunkują ich nefrotoksyczność wobec nabłonka cewek nerkowych. Spośród znanych TLR, główną rolę w zapaleniach pęcherza moczowego odgrywają receptory TLR11 obecne na komórkach nabłonka dolnych dróg moczowych. W grupie przyczyn potencjalnie promujących nawroty ZUM należy również uwzględnić przewlekłe zmiany zapalne śluzówki pęcherza moczowego: zmiany typu *cystitis cystica*, metaplastzę płaskonabłonkową nabłonka pęcherza. Badanie cystoskopowe umożliwia makroskopową ocenę śluzówki pęcherza oraz pobranie wycinków do badania. Istotną rolę w przyczynach nawracających ZUM odgrywają neurogenne i nieneurogenne dysfunkcje dolnych dróg moczowych. Stąd dla diagnostyki różnicowej pomocna jest ocena urodynamiczna i ultrasonograficzna.

**Słowa kluczowe:** zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, neurogenna dysfunkcja pęcherza, dzieci.

**Summary** Urinary tract infections (UTI) in pediatric practice are the second, after infections of the respiratory tract, in terms of frequency in location of bacterial infections. According to epidemiological data, UTI account for 10–20% of community-acquired infections and for 40–50% of hospital infections. Recurrent infections of urinary system may lead to renal parenchyma lesions. If renal tubular epithelial cells are damaged, lipopolysaccharide-induced renal failure may occur in the course of infection caused by Gram negative bacteria toll-like receptors (TLR). TLR 11 plays a fundamental role in urinary bladder inflammation. Within causes of recurrent urinary tract infection may be *cystitis cystica* or squamous metaplasia of urinary bladder. *Cystitis cystica* is the inflammation of the mucous and submucous membrane of urinary bladder. Cystoscopic evaluation enables macroscopic examination of mucous membrane condition in the urinary bladder and collection of sections for examination. Neuropathic bladder dysfunction and non-neurogenic lower urinary tract dysfunction play important role in recurrent urinary tract infections. Uroflowmetry and ultrasound examination can be added in clinical differentiation of the UTI causes.

**Key words:** urinary tract infection, urinary bladder inflammation, neuropathic bladder dysfunction, children.

Układ moczowy jest częstą lokalizacją zakażeń bakteryjnych u dzieci. Według danych epidemiologicznych zakażenia układu moczowego (ZUM) stanowią około 10–20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych i około 40–50% zakażeń szpitalnych [1]. Najczęściej dotyczą dolnego odcinka układu moczowego, tj. pęcherza moczowego i/lub cewki moczowej.

Do rozwoju ZUM dochodzi drogą wstępującą lub krwiopochodną. Zakażenie drogą krwiopo-

chodną występuje głównie w wieku noworodkowym i wczesnoniemowlęcym. W wieku późniejszym zakażenia tą drogą są sporadyczne i występują głównie w przebiegu zakażeń uogólnionych.

Po okresie niemowlęcym ZUM rozwija się w wyniku zakażenia drogą wstępującą, kiedy uropatogenne bakterie docierają do pęcherza moczowego z przestrzeni podnapletkowej, dolnych odcinków przewodu pokarmowego lub dróg rodnych.

W warunkach prawidłowych swobodny spływ moczu do pęcherza moczowego, a także całkowite opróżnianie pęcherza podczas mikcji stanowią skuteczny mechanizm obronny przed wtargnięciem drobnoustrojów. Również obecność wydzieliny śluzowej cewki moczowej utrudnia przyleganie bakterii do nabłonka cewki i powoduje ich skuteczne wypłukiwanie strumieniem moczu.

Istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi ZUM jest **zaleganie moczu w pęcherzu moczowym**, spowodowane nieprawidłowościami anatomicznymi lub czynnościowymi utrudniającymi odpływ moczu z pęcherza. Wśród nich wyróżnia się następujące stany [2]:

A. Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych:

- 1) zaburzenia mikcji,
- 2) nieneurogena dysfunkcja pęcherza,
- 3) neurogena dysfunkcja pęcherza.

B. Nieprawidłowości anatomiczne:

#### wrodzone

- u dziewczynek: sklejenie warg sromowych, przetrwała zatoka moczowo-płciowa, przetrwała kloaka, odbył pochwoy, wierzchniactwo, wycicowanie pęcherza, wycicowanie kloaki, zdwojenia układu rodowego i dolnych dróg moczowych, wrodzony uchyłek pęcherza, ektopowe ureterocoele, ektopia ujścia moczowodu;
- u chłopców: wąski napletek, stulejka, zwężenie ujścia zewnętrznego cewki, spodziectwo, zastawki cewki, uchyłki cewki, wierzchniactwo, wycicowanie kloaki, zarosnięty odbył z przetoką do cewki, wrodzony uchyłek pęcherza, ektopowe ureterocoele, ektopia ujścia moczowodu;

#### nabyte

- zwężenia, przetoki i uchyłki w trakcie urazów zewnętrznych narządów płciowych i/lub dolnych dróg moczowych;
- zwężenia, przetoki i uchyłki powstałe w trakcie zabiegów operacyjnych;
- zwężenia powstałe w wyniku zabiegów endoskopowych [2].

Spośród **bakterii uropatogennych** najczęściej w badaniach bakteriologicznych moczu w ostrych zapaleniach pęcherza moczowego jest hodowana *E. coli*. Jest to uwarunkowane szeregiem cech tego szczepu, warunkujących specyficzną wirulencję wobec komórek nabłonka dróg moczowych. Ponadto z innych bakterii G-ujemnych znaczącą rolę przypisuje się szczepom *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*.

Ostatnio, poza specyfiką szczepu bakteryjnego warunkującą jego patogenność dla układu moczowego, zwraca się uwagę na czynniki genetyczne, które osobniczo mogą zwiększać podatność na

rozwój zakażenia. Obecność receptorów Toll-podobnych **TLR** (*toll-like receptors*) może zmieniać odpowiedź tkankową wobec patogenów.

W przebiegu ZUM na skutek reakcji lipopolisacharydów bakteryjnych z receptorami TLR może dochodzić do aktywacji komórek nabłonka cewek nerkowych, a także makrofagów i komórek dendrytycznych tkanki śródmiąższowej nerki [3]. Wynikiem tej aktywacji jest ekspresja cytokin prozapalnych i uaktywnienie regulatora procesów zapalnych NF-kappa-beta. Może to prowadzić do uszkodzenia struktur cewkowo-śródmiąższowych nerki w wyniku nacieczenia ich leukocytami oraz rozwoju odczynu zapalnego.

Największe znaczenie w tych procesach przypisuje się receptorowi TLR4, który spełnia zasadniczą funkcję w uszkodzeniach nerek powodowanych przez lipopolisacharydy w przebiegu zakażenia bakteriami G(-). W badaniach doświadczalnych wykazano, że komórki nabłonkowe układu moczowego pochodzenia ludzkiego posiadają układ molekularny umożliwiający reakcję na zakażenie uropatogennymi szczepami *E. coli*. Uczestniczą w niej fimbrie drobnoustrojów oraz receptory TLR obecne na komórkach nabłonka dróg moczowych [4]. Dalszym etapem, przy objęciu procesem zapalnym górnych odcinków układu moczowego, może być postępujące włóknienie tkanki śródmiąższowej nerek. Dochodzi wtedy do uwalniania z macierzy mezangium endogennych ligand, takich jak: fibrynogen, siarczan heparanu, fibronektyny, które pobudzają receptory TLR4 na makrofagach [5].

Z kolei Zhang i wsp. [6] wykazali, że receptor TLR11 (którego byli odkrywcami), występujący w nerce i pęcherzu moczowym, spełnia istotną funkcję w ograniczaniu zakażeń bakteriami uropatogennymi. Upośledzenie ekspresji receptora TLR11 może predysponować do nawracających zakażeń układu moczowego.

Poza zakażeniami szczepami bakterii uropatogennych, zapalenia pęcherza mogą być także wywołane **innymi czynnikami infekcyjnymi**. Zakażenia adenowirusowe (zwłaszcza typ 11, 21) mogą być przyczyną ostrych krwotocznych zapaleń pęcherza, przebiegających z objawami bolesnych mikcji i zaburzeniami dyzurycznymi.

Zakażenia atypowe *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* mogą być czynnikami sprawczymi uporczywych, przewlekających się zapaleń pęcherza. U młodych osób, aktywnych seksualnie, wśród przyczyn ZUM zlokalizowanych w obrębie dolnego odcinka układu, może występować zakażenie pierwotniakowe *Trichomonas vaginalis*. Z kolei u pacjentów leczonych przewlekle antybiotykami lub otrzymujących leczenie immunosupresyjne może wystąpić grzybicze zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez drożdżaki (*Candida albicans*) lub grzyby

pleśniowe (*Aspergillus*). Znane jest również chemiczne zapalenie pęcherza występujące jako powikłanie jatrogenne w przebiegu leczenia cyklofosfamidem.

Spośród innych przyczyn sprzyjających ZUM warto uwzględnić w poszukiwaniu czynnika przyczynowego **przewlekłe zmiany zapalne śluzówki pęcherza moczowego**.

Jedną z nich jest wysiękowe zapalenie błony podśluzowej pęcherza moczowego, tzw. *cystitis cystica*, będące rodzajem pęcherzykowego zapalenia błony śluzowej z odczynowym, zapalno-wysiękowym odczynem warstwy podśluzówkowej [7].

Zmiany w pęcherzu moczowym, które można rozpoznać wyłącznie badaniem cystoskopowym, występują głównie u dziewczynek w okresie przedpokwitaniowym (80% chorych). Podstawowe objawy choroby: częstomocz, naglące parcia, a w badaniu moczu krwinkomocz oraz często znamienna bakteruria *E. coli*, nie są charakterystyczne i występują również w innych ZUM.

Rozpoznanie potwierdza cystoskopowy obraz makroskopowy, w którym są widoczne drobne wypełnione płynem pęcherzyki umiejscowione na błonie śluzowej trójkąta pęcherza moczowego. Badanie mikroskopowe zmienionych zapalnie wycinków śluzówki pęcherza wykazuje wzmożoną aktywność metaboliczną komórek. Jest to prawdopodobnie związane ze wzmożonym wydzielaniem immunoglobulin, zwłaszcza IgA, której podwyższone stężenie w moczu stwierdza się u chorych ze zmianami typu *cystitis cystica*. Patogeneza choroby pozostaje niewyjaśniona. W podawanych hipotezach uwzględnia się możliwość powstawania zmian na podłożu przewlekłego procesu zapalnego, wpływu czynników hormonalnych i/lub alergizujących. Ochronną rolę przypisuje się hormonom płciowym, ponieważ zmiany występują głównie w wieku przedpokwitaniowym i po okresie menopauzy.

Leczenie zmian typu *cystitis cystica* jest trudne i obejmuje intensywne, długotrwałe leczenie przeciwbakteryjne (nitrofurantoina, trimetoprim stosowane naprzemiennie). Równolegle stosuje się leczenie miejscowe metodą płukania pęcherza moczowego roztworami antybiotyków (neomycyna, gentamycyna) stosowanych 3–4 razy dziennie w cyklach siedmiodniowych powtarzanych przez kilka miesięcy.

Innym rodzajem zmian jest **metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka urotelialnego** błony śluzowej pęcherza moczowego, która również

jest stwierdzana w obecności klinicznych objawów nawracającego zakażenia układu moczowego (NZUM) [8]. Zmiany widoczne w badaniu cystoskopowym polegają na obecności ograniczonych białych pól nawarstwionego nabłonka zlokalizowanych w obrębie trójkąta i szyi pęcherza, ujść moczowodów, rzadziej na tylnej ścianie pęcherza. Pozostała śluzówka pęcherza na ogół jest niezmienną. Objawy kliniczne dotyczyły nieswoistych dolegliwości bólowych zlokalizowanych w okolicy podbrzusza, zaburzeń w oddawaniu moczu w postaci trudności z rozpoczęciem mikcji w obecności bolesnego parcia, które towarzyszyły NZUM. Podobne objawy i zmiany morfologiczne w pęcherzu moczowym opisywano u dojrzałych kobiet i wiązano ze zmianami hormonalnymi wieku okołomenopauzalnego.

W 2002 r. ukazała się pierwsza publikacja opisująca przypadek 15-letniej dziewczynki, u której wykryto zmiany typu metaplazji nabłonka urotelialnego w przebiegu nawracających dolegliwości bólowych okolicy podbrzusza z epizodami krwimoczem [9]. W kolejnych latach ukazywały się pojedyncze doniesienia o występowaniu tego typu zmian na śluzówce pęcherza u dziewcząt w wieku pokwitania.

Poza uporczywymi objawami klinicznymi, w opisywanych przypadkach niepokój budzi rodzaj zmian histologicznych mogących przekształcić się w zmiany przednowotworowe. Stąd potrzeba wczesnego wykrycia zmian, oceny histopatologicznej i dalszej kontroli specjalistycznej.

Należy również podkreślić znaczenie badania cystoskopowego w diagnostyce przyczyn NZUM, a także w monitorowaniu stwierdzanych zmian.

W rozpoznaniu różnicowym różnorodnych, opisanych powyżej rodzajów zapalenia pęcherza moczowego, jest pomocny prawidłowo zaplanowany program diagnostyczny. Poza podstawowym i bakteriologicznym badaniem moczu wskazane jest badanie ultrasonograficzne układu moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem oceny zalegania moczu w pęcherzu po mikcji, struktury anatomicznej i grubości ściany pęcherza. Badanie urodynamiczne powinno być wykonane u pacjentów z nieprawidłowym zapisem przepływu cewkowego, a także wykazujących kliniczne cechy zaburzeń mikcji [10, 11] lub nieprawidłowy obraz radiologiczny dolnych dróg moczowych w cystografii [12]. W przypadku uporczywych, nawracających stanów zapalnych pęcherza moczowego kolejnym etapem diagnostycznym jest ocena cystoskopowa śluzówki pęcherza.

## Piśmiennictwo

1. Bochniewska V, Goszczyk A, Jung A. Zakażenie układu moczowego u dzieci. *Pediatr Med Rodz* 2006; 2(1): 30–37.
2. Baka-Ostrowska M. Zakażenia układu moczowego – spojrzenie urologa. *Pol Merk Lek* 2008; XXIV(Supl. 4): 90–94.
3. Kazimierczak K, Kopeć W, Klinger M. Receptory Toll-podobne (TLR) w patogenezie chorób nerek. *Pol Merk Lek* 2007; XXIII, 137: 382–385.
4. Samuelsson P, Hang L, Wullt B et al. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004; 72, 6: 3179–3186.
5. Anders HJ, Banas B, Schlondorff D. Signaling danger: Toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 854–867.
6. Zhang D, Zhang G, Hayden MS et al. A toll-like receptor that prevent infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004; 303: 1522–1526.
7. Muszyńska J, Goszczyk A, Jurkiewicz B, Samotyjek J. Zmiany śluzówki pęcherza moczowego o typie *cystitis cystica* w przebiegu nawracających zakażeń układu moczowego. *Pediatr Med Rodz* 2007; 3(3): 177–182.
8. Jurkiewicz B, Bokwa T, Matuszewski Ł i wsp. Metaplazja płaskonabłonkowa nabłonka urotelialnego błony śluzowej pęcherza moczowego – doniesienie wstępne. *Pediatr Med Rodz* 2005; 1(4): 266–271.
9. Ankem MK, Grotas A, Shurtleff B et al. Nonkeratizing squamous metaplasia of the bladder in children. *Infect Urol* 2002; 15: 22–25.
10. Skobejko-Włodarska L. Neurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa. *Pol Merk Lek* 2008; XXIV(Supl. 4): 124–130.
11. Skobejko-Włodarska L. Nieneurogenne zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych. *Pol Merk Lek* 2008; XXIV(Supl. 4): 131–137.
12. Wyszynska T. Zakażenia układu moczowego. *Stand Med* 2003; 5: 39–43.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Anna Jung  
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
Tel.: (022) 681-72-36  
E-mail: ajung@wim.mil.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Moczenie nocne – niedoceniany problem u dzieci

## Nocturnal enuresis – the underestimated problem in children

KATARZYNA KILIŚ-PSTRUSIŃSKA<sup>A, B, D-F</sup>Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Danuta ZwolińskaA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Moczenie nocne jest istotnym, ale niedocenianym problemem u dzieci. W pracy przedstawiono definicję i terminologię związaną z moczeniem nocnym, dane epidemiologiczne, etiopatogenezę moczenia nocnego (przede wszystkim pierwotnego monosymptomatycznego), następstwa, zasady rozpoznawania i terapii. Zwrócono uwagę na aspekty psychospołeczne moczenia nocnego, jego negatywny wpływ na rozwój dziecka. Podkreślono konieczność wczesnej i szczegółowej diagnostyki moczenia nocnego ze względu na jego wieloczynnikowy charakter. Od jej wyników zależy wybór adekwatnego leczenia. Skuteczna terapia przyczynia się nie tylko do ustąpienia „mokrych nocy”, prowadzi także do poprawy funkcjonowania psychicznego dziecka.

**Słowa kluczowe:** moczenie nocne, dzieci, epidemiologia, etiologia, następstwa.

**Summary** Nocturnal enuresis is an important, but underestimated problem in children. In this paper definition and associated terminology of nocturnal enuresis, epidemiological data, etiology (first of all etiology of primary monosymptomatic nocturnal enuresis) and consequences of the disease, principles of diagnostics and therapy were presented. Psychological and social aspects of nocturnal enuresis, their negative influence on child development were analysed. Early and detailed diagnostics is necessary, because nocturnal enuresis has multifactorial character. Proper diagnosis determines the choice of the best therapeutic approach. Effective therapy reduces wet nights and improves psychical efficiency.

**Key words:** nocturnal enuresis, children, epidemiology, etiology, consequence.

## Wstęp

Moczenie nocne (łac. *enuresis nocturna*) to mimowolne oddanie moczu w trakcie snu przez dziecko będące w wieku, w którym tę czynność powinno już kontrolować. Zgodnie z terminologią Komitetu Standaryzacji ICCS (International Children's Continence Society) określenie „moczenie nocne” jest synonimem nocnego okresowego nietrzymania moczu [1]. Może być:

- 1) pierwotne, gdy występuje od urodzenia, a przerwy w moczeniu są krótsze niż 6 miesięcy,
- 2) wtórne, gdy dziecko nie moczyło się przynajmniej przez 6 miesięcy,
- 3) monosymptomatyczne – nie towarzyszą mu inne objawy ze strony dolnych dróg moczowych,
- 4) niemonosymptomatyczne – z obecnymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, takimi jak: nietrzymanie moczu w dzień, parcia naglące, wysiłek i/lub ból podczas mikcji, przerywany strumień moczu.

Zależnie od częstości „mokrych nocy” wyróżnia się moczenie nocne łagodne (mniej niż 1 raz

na tydzień), umiarkowane (2–3 epizody w tygodniu) lub ciężkie (powyżej 3) [2]. Niektórzy autorzy sporadyczne oddanie moczu w trakcie snu określają jako „zmożenia łóżka” (ang. *bedwetting*), w odróżnieniu od moczenia nocnego (ang. *nocturnal enuresis*), podkreślając odmienne implikacje kliniczne tych stanów [3].

Moczenie nocne jest schorzeniem, a także objawem chorób układu moczowego lub innych narządów [4, 5]. Wymaga szybkiej diagnostyki i leczenia.

## Kontrola oddawania moczu

W procesie gromadzenia i wydalania moczu zasadniczą rolę odgrywają dolne drogi moczowe, których funkcja jest regulowana przez układ nerwowy. Umiejętność kontrolowania oddawania moczu nabywana jest przez dziecko stopniowo wraz z dojrzewaniem układu nerwowego oraz rozwojem prawidłowej czynności dolnych dróg moczowych [5, 6]. Z wiekiem wzrasta pojemność

pęcherza moczowego, który staje się zbiornikiem umożliwiającym zachowanie suchości. Reguluje się dobowy rytm produkcji moczu przez nerki, zależny od interakcji czynników nerkowych i neuroendokrynych, m.in. wazopresyny, reniny, angiotensyny oraz układu współczulnego [5]. Około 3. r.ż. dochodzi do świadomej kontroli nad czynnością zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, co pozwala na podjęcie decyzji o rozpoczęciu i zakończeniu mikcji [7, 8]. W kolejnym roku dziecko świadomie kontroluje odruch rdzeniowy nadzorujący wypieracz, co umożliwia zainicjowanie i wyhamowanie skurczu wypieracza. Panowanie nad procesem oddawania moczu w dzień wyprzedza umiejętność powstrzymania mikcji także w nocy. Większość dzieci w wieku 4 lat zdolna jest do pełnej kontroli oddawania moczu. W rozmaitych grupach środowiskowych i kulturowych gotowość ta jest jednak oceniana różnie; najczęściej przyjmuje się, że dzieci powinny kontrolować oddawanie moczu w nocy około 5. r.ż. [1, 4, 9].

## Epidemiologia moczenia nocnego

Z badań epidemiologicznych, w większości dotyczących dzieci od 6. do 12. r.ż., wynika, że moczzenie nocne (niezależnie od etiologii) występuje u 5–10% z nich [4, 9, 10]. Wyższą chorobowość odnotowano m.in. w populacji tureckiej i koreańskiej, odpowiednio: 15,1 i 16,4% [11, 12]. Obserwowane różnice prawdopodobnie nie są spowodowane genetyczną predyspozycją, ale odmiennością kulturową i związanymi z nią zasadami, takimi jak: wiek rozpoczynania treningu czystości i osiągania sprawności kontroli mikcji, także statusem socjoekonomicznym. Częściej moczą się chłopcy aniżeli dziewczynki (w stosunku 2:1 w grupie 7-latków), a różnice te wraz z wiekiem zmniejszają się [5, 9]. W 11.–12. r.ż. częstość występowania moczenia nocnego jest niższa, wynosi od 1,2 do 4,7%. Pojedyncze badania dotyczące młodocianych wskazują, że problem moczenia nocnego występuje u od 0,5 do 1,1% 16–17-latków [13, 14]. Dotkniętych jest nim także 0,5% dorosłych, co wykazano m.in. w randomizowanych badaniach populacji 13 081 Holendrów [15]. Wieloletnie obserwacje wskazują na tendencję do samoistnego ustępowania moczenia nocnego z szybkością 15% na rok, jednak – jak podkreślają Hjalmas i wsp. – ryzyko, iż nielezione moczące się dziecko pozostanie nim na resztę swojego życia wynosi aż 3% [16]. W Polsce moczy się 5,6% dzieci w wieku 5–14 lat (czyli około 300 000). Wśród 5-latków moczy się 12,7% dzieci, 6-latków – 8,6%, 7-latków – 5,8%, a wśród 8-latków

– 5,0%. W starszych grupach (9–11 oraz 12–14 lat) problem ten występuje odpowiednio u 5,0 i 3,7% dzieci [17, 18].

Przedstawione dane epidemiologiczne wskazują, że moczzenie nocne jest nie tylko problemem medycznym, lecz także społecznym i ekonomicznym (obciążenia finansowe ponoszone przez pacjentów i ich rodziny).

## Etiologia moczenia nocnego

Moczzenie nocne jest schorzeniem, któremu mogą nie towarzyszyć inne nieprawidłowości; może mieć ono charakter niemonosymptomatyczny (np. zespoły dysfunkcji wydalania), wreszcie może być objawem chorób różnych układów i narządów, w tym układu moczowego [4–6, 16]. Zlekceważenie problemu moczenia nocnego może skutkować nierozpoznaniami chorób, będących jego przyczyną lub współistniejących zaburzeń, a także prowadzić do różnego rodzaju powikłań somatycznych (uszkodzenie narządów układu moczowego) i następstw psychospołecznych, negatywnie wpływających na rozwijające się dziecko.

Moczzenie nocne może występować w zespołach dysfunkcji wydalania, czyli zaburzeniach czynnościowych dolnych dróg moczowych, do których zaliczane są m.in. pęcherz nieneurogeny i neurogeny, pęcherz nadreaktywny (nadczynny) [6]. Czasami towarzyszy zaburzeniom o typie rzadkiego oddawania moczu lub nadmiernej częstości mikcji w ciągu dnia.

Objaw moczenia nocnego może występować w chorobach układu moczowego (wady dróg moczowych, kamica moczowa, zakażenia układu moczowego, nowotwory pęcherza moczowego), nerwowego (urazy, zapalenia i guzy rdzenia kręgowego, urazy i guzy mózgu, neuropatie, choroby demielinizacyjne), w chorobach przebiegających z wielomoczem (cukrzyca, moczówka – niezależnie od etiologii, zaawansowane stadia przewlekłej choroby nerek), także u pacjentów otyłych, z padaczką, zaporciami, w stanach alergicznych, u dzieci z przerostem migdałków podniebiennych i migdałka gardłowego. Moczzenie nocne częściej jest obserwowane w grupie dzieci z opóźnionym rozwojem i z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) aniżeli w populacji ogólnej [2, 3]. Perinatalne nieprawidłowości (niedotlenienie, toksemia, niska masa urodzeniowa), zwiększające ryzyko neurologicznych dysfunkcji, mogą być również związane z moczeniem nocnym.

Około 85% wszystkich przypadków moczenia nocnego stanowi pierwotne monosymptomatyczne moczzenie nocne [2, 4, 5].

## Pierwotne monosymptomatyczne moczzenie nocne (PMMN)

PMMN jest heterogennym zaburzeniem. Pomimo licznych badań, jednoznacznie nie określono jego przyczyny, a moczzenie u danego dziecka może być wynikiem współwystępowania kilku nieprawidłowości [2, 3, 18, 19].

W etiologii PMMN istotną rolę mogą odgrywać uwarunkowania genetyczne, modulowane przez oddziaływania somatyczne i środowiskowe. Stwierdzono, że PMMN występuje u 40–45% potomstwa jednego z rodziców moczącego się w dzieciństwie i u 70–77% dzieci, gdy moczzenie dotyczyło obojga ich rodziców. Ryzyko współwystępowania moczzenia nocnego u brata lub siostry bliźniaka jednojajowego wynosi 43–68%, a w przypadku bliźniąt dwujajowych – 19–36%. Geny odpowiedzialne za PMMN zlokalizowano na chromosomie 8, 12, 13 (13q13–14) (tzw. gen ENUR1) i 22 [20, 21]. Sugerowany jest autosomalny dominujący typ dziedziczenia z penetracją przekraczającą 90%.

Do innych nieprawidłowości, które mogą leżeć u podłoża tego typu moczzenia nocnego, zaliczane są: zaburzenia snu, zbyt mała pojemność pęcherza moczowego lub zaburzenia jego czynności, nocna poliuria. Wskazuje się na związek moczzenia nocnego z dysfunkcją wybudzania, polegającą na braku zmiany fazy snu (i w rezultacie wybudzenia) w odpowiedzi na impulsację z wypełnionego moczem pęcherza [22]. Tradycyjnie PMMN łączony jest z głębokim snem [23]. Opublikowane ostatnio wyniki badań Yeunga i wsp. wskazują, że dzieci moczące się mają płytszy sen aniżeli ich zdrowi rówieśnicy, związany z częstszym korowym pobudzeniem, ale i z niezdolnością do całkowitego wybudzenia [24]. Autorzy sugerują, że przejście do stanu czuwania, kontrolowanego przez ośrodki korowe, może być paradoksalnie hamowane przez długotrwałą stymulację z pęcherza moczowego. W tym kontekście moczzenie nocne należy traktować jako wynik interakcji między nadczynnością pęcherza moczowego a korowym wybudzeniem (tzw. dialog mózg–pęcherz). Inni badacze zwracają uwagę na zaburzone dojrzewanie ośrodków w pniu mózgu, mających kluczowe znaczenie w pobudzeniu kory mózgowej, co może prowadzić do nieprawidłowej kontroli mikcji u osób moczących się [25]. U 60–65% pacjentów z PMMN stwierdza się nocną poliurię, spowodowaną zaburzeniem dobowego rytmu wydzielania wazopresyny i/lub peptydów natriuretycznych, spożywaniem zwiększonej ilości płynów i pokarmów przed snem [2, 4, 5, 19]. Zmniejszoną pojemność pęcherza moczowego wykazano u około 30% moczących się. U części z nich występują zaburze-

nia czynności pęcherza moczowego, rejestrowane w badaniach cystometrycznych wykonywanych nocą, przy prawidłowej funkcji pęcherza w ciągu dnia [3, 5, 6].

W etiologii moczzenia nocnego zwraca się również uwagę na zaburzenia dobowego rytmu wydzielania sodu, hiperkalciurię, dysfunkcję akwaporyny 2, zaburzenia filtracji kłębuszkowej, nie związane z sekrecją wazopresyny, tylko z mechanizmami cewkowo-kłębuszkowego sprzężenia zwrotnego oraz udziałem hormonów wazoaktywnych [26].

Wyniki badań nad patofizjologicznymi czynnikami pierwotnego monosymptomatycznego moczzenia nocnego obrazują złożoność tej nieprawidłowości. Wskazują na możliwość współwystępowania u niektórych dzieci kilku zaburzeń (np. nocnej poliurii ze zmniejszoną pojemnością pęcherza moczowego), co musi być uwzględnione w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym. Zwraca się również uwagę na niedoskonałość narzędzi używanych w celu postawienia rozpoznania. W wielu przypadkach moczzenie nocne nie stanowi izolowanego objawu, towarzyszą mu inne dysfunkcje wydalania, nie zawsze łatwe do oceny. Na przykład Butler i wsp. uważają, że moczzenie nocne częstsze niż 2 razy w tygodniu rzadko jest moczaniem monosymptomatycznym [3].

## Aspekty psychospołeczne moczzenia nocnego

Moczzenie nocne wywiera niekorzystny wpływ na rozwój psychospołeczny dziecka. Osoby moczące się mają negatywny obraz własnej osoby, zaniżoną samoocenę [27, 28]. Unikają kontaktów z rówieśnikami, nie zawierają nowych znajomości ani nie utrzymują dotychczasowych, izolują się od otoczenia. Wolańczyk i wsp., porównując postawy wobec choroby dzieci moczących się, chorujących na astmę i ze schorzeniami serca, stwierdzili, że moczzenie nocne wywiera silniejszy ujemny wpływ na psychikę dziecka aniżeli schorzenia o cięższym przebiegu i gorszym rokowaniu [27]. Dzieci moczące się mają wyższy poziom neurotyzmu, trudności w koncentracji, niższą samoświadomość, demonstrują zaburzenia zachowania częściej niż osoby niemoczzące się [29]. Oceniają swoje możliwości i kompetencje w różnych sferach aktywności życiowej niżej aniżeli ich rówieśnicy [30]. Negatywny obraz własnej osoby związany jest z płcią (dominuje u dziewcząt) i nasila się w miarę wzrastania. Skuteczna terapia moczzenia nocnego zdecydowanie podnosi samoocenę.

Moczzenie nocne dziecka może być źródłem sytuacji konfliktowych w rodzinie. Prowadzi do

pogorszenia relacji: rodzice–dziecko, dziecko–rodzeństwo. Matki dzieci z PMMN oceniają jakość swojego życia jako niższą aniżeli matki dzieci zdrowych, prezentują natomiast istotnie wyższy poziom depresji (Inwentarz Depresji Becka) [31]. Pomimo to matki często nie postrzegają moczenia nocnego dziecka jako trudnej sytuacji. W przeprowadzonych w Polsce badaniach 50% z nich zadeklarowało, że dolegliwość dzieci nie stanowi dla nich żadnego problemu (lub niewielki), a 61% uważało, że nie jest to problem także dla ich dzieci [18].

## Diagnostyka moczenia nocnego

Podstawową rolę w diagnostyce moczenia nocnego odgrywa szczegółowo zebrany wywiad. Pytania powinny dotyczyć: okresu, od kiedy występuje moczzenie nocne (czy od urodzenia), częstości mokrych nocy, ich charakterystyki (w której części nocy następuje oddanie moczu, jego ilość, czy dziecko wybudza się). Należy zwrócić uwagę, czy dziecko moczy się również w dzień, jak często oddaje mocz, w jakich ilościach, czy ma dolegliwości podczas mikcji, czy występują objawy przemawiające za zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych (kucanie, krzyżowanie nóg). Ważna jest informacja dotycząca ilości przyjmowanych płynów i ich rozłożenia w ciągu dnia, zwyczajów żywieniowych, wzorca snu dziecka. Konieczne jest ustalenie przewlekłych chorób u pacjenta, którym może towarzyszyć nietrzymanie moczu. Istotne są dane o rodzinnym występowaniu problemu moczenia nocnego, o rozwoju psychoruchowym dziecka i treningu czystości.

Ostatnio zespół lekarzy specjalistów, skupionych przy Stowarzyszeniu Pomocy Dzieciom z Moczaniem Nocnym „Dobra Nocka” opracował schemat wstępnego postępowania diagnostycznego [32]. Składa się ono z 4 etapów: wywiadu, oceny „Karty Kontroli Oddawania Moczu”, badania pacjenta i badań dodatkowych. Wywiad obejmuje 4 pytania: czy moczzenie nocne występuje od zawsze, czy moczzenie nocne występuje tylko w nocy, czy dziecko w ciągu dnia prawidłowo oddaje mocz, czy dziecko prawidłowo oddaje stolec? Cztery pozytywne odpowiedzi wstępnie sugerują PMMN. Analiza kart kontroli oddawania moczu dostarcza informacji o sposobie oddawania moczu, pojemności pęcherza moczowego, występowaniu objawów parć naglących i nawykach żywieniowych dziecka. Zapisywanie obserwacji przez opiekunów lub moczącego się młodocianego systematyzuje je i uwiarygodnia. Badanie pacjenta musi zawierać dokładną ocenę narządów moczowo-płciowych, okolicy krzyżowo-lędźwiowej, kończyn dolnych.

Badania dodatkowe w zaproponowanym schemacie obejmują: badanie moczu (ogólne i bakteriologiczne), USG układu moczowego z zaleganiem moczu po mikcji. Ten wstępny schemat może stanowić dobry punkt wyjścia do efektywnej pomocy dziecku moczącemu się i jego rodzinie. Kompleksowa ocena pozwala na wstępne rozpoznanie i podjęcie decyzji o ewentualnej dalszej diagnostyce i stosownej terapii. Należy podkreślić konieczność analizy uzyskiwanych danych pod kątem występowania u dziecka przewlekłej choroby nerek.

## Ogólne zasady postępowania terapeutycznego

Leczenie moczenia nocnego powinno być rozpoczęte natychmiast po zgłoszeniu problemu przez rodziców lub opiekunów dziecka. Pierwszym etapem terapii jest rozmowa z dzieckiem i członkami jego rodziny, mająca na celu w sposób adekwatny do rozwoju intelektualnego i emocjonalnego zainteresowanych wyjaśnienie przyczyn moczenia i wskazanie możliwości, jak można temu zaradzić. Istotne jest podkreślenie, że wyleczenie jest możliwe, a proste czynności mogą mieć znaczący wpływ na zmniejszenie lub ustąpienie moczenia nocnego. Należą do nich: właściwe nawyki żywieniowe, w tym: ograniczenie ilości płynów w godzinach wieczornych, zwłaszcza napojów gazowanych, rezygnacja z nocnego przyjmowania płynów, unikanie wieczornej kompensacji względnego dziennego odwodnienia (wskutek niespożywania płynów rano do śniadania i w szkole), oddanie moczu bezpośrednio przed snem, regularne mikcje w ciągu dnia, właściwa postawa przy oddawaniu moczu, regulacja wypróżnień z przewodu pokarmowego. Przestrzeganie zaleceń właściwego trybu życia pozwala na całkowite ustąpienie moczenia w 20% przypadków PMMN, a w pozostałych 80%, w których konieczne jest dodatkowe leczenie, przyczynia się do jego optymalizacji [2, 4, 5, 16].

Szczególne postępowanie terapeutyczne ściśle związane jest z ustaloną przyczyną moczenia nocnego. W przypadkach moczenia objawowego podstawową rolę odgrywa leczenie choroby zasadniczej. W pierwotnym monosymptomatycznym moczaniu nocnym przede wszystkim stosowany jest syntetyczny analog wazopresyny – desmopresyna [2, 3, 19]. Uzupełnia ona niedobór endogennej wazopresyny, prowadzi do zagęszczenia moczu i zmniejszenia nocnej poliurii. Skuteczność terapii, definiowana jako zmniejszenie częstości „mokrych nocy” przynajmniej o 90%, odnotowano w wielu randomizowanych badaniach u 60–70% leczonych [2, 5, 16]. U pa-

cyjntów z moczaniem nocnym i małą pojemnością pęcherza moczowego istnieją wskazania do leczenia lekami antycholinergicznymi. Zaleca się także stosowanie dźwiękowych urządzeń alarmujących. U części pacjentów, niereagujących na monoterapię, konieczne jest wieloelementowe leczenie ze względu na złożoną etiopatogenezę nocnego nietrzymania moczu.

Dziecko moczące się i jego rodzina powinny być objęte opieką psychologiczną, której celem jest zmniejszenie poczucia winy u dziecka, podniesienie jego samooceny, wypracowanie właściwych postaw u dorosłych. Skuteczne leczenie moczzenia poprawia także funkcjonowanie psychiczne pacjentów. Prowadzi do normalizacji zaburzeń snu, regulacji funkcji pnia mózgu, podnosi sprawność intelektualną [24].

## Podsumowanie

Moczzenie nocne jest niedocenianym problemem wieku rozwojowego, o szerokim zasięgu, wymagającym szybkiej diagnostyki i terapii dostosowanej do jej wyników. Świadomość społeczna tego zagadnienia jest niska. Obserwowane ustępowanie nocnego nietrzymania moczu wraz z wiekiem nie może usprawiedliwiać oczekiwań, iż dziecko z niego „wyrośnie”. Nieleczone moczzenie nocne może prowadzić do zaburzeń somatycznych i psychospołecznych.

## Piśmiennictwo

1. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314–324.
2. Lottmann HB, Alova I. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; (155): 8–16.
3. Butler RJ, Heron J. The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 257–264.
4. Djurhuus JC, Rittig S. Nocturnal enuresis. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 317–320.
5. Nevés T, Läckgren G, Tuvemo T et al. Enuresis-background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; (206): 1–44.
6. Chiozza ML. Dysfunctional voiding. *Pediatr Med Chir* 2002; 24: 137–140.
7. Sillén U. Bladder function in infants. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2004; (215): 69–74.
8. Sillén U. Bladder function in healthy neonates and its development during infancy. *J Urol* 2001; 166: 2376–2381.
9. Hunskaar S, Burgio K, Clark A et al. *Epidemiology of urinary and faecal incontinence and pelvic organ prolapse*. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A Editors. *Incontinence*. Vol 2. Plymouth: Health Publication Ltd; 2005: 255–302.
10. Chiozza ML, Bernardinelli L, Caione P et al. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl. 3): 86–89.
11. Lee SD, Sohn DW, Lee JZ et al. An epidemiological study of enuresis in Korean children. *BJU Int* 2000; 85: 869–873.
12. Serel TA, Akhan G, Koyuncuoglu HR et al. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 537–539.
13. Hellström AL, Hanson E, Hanson S et al. Micturition habits and incontinence at age 17-reinvestigation of a cohort study at age 7. *Br J Urol* 1995; 76: 231–236.
14. Swithinbank LV, Brookes ST, Shepherd AM, Abrams P. The natural history of urinary symptoms during adolescence. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl. 3): 90–93.
15. Hirasig RA, van Leerdam FJ, Bolk-Bennink L, Janknegt RA. Enuresis nocturna in adults. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 533–536.
16. Hjalmas K, Arnold T, Bower W et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004; 171: 2545–2561.
17. Raport Instytutu SMG/KRC Poland Media dla Ferring Pharmaceuticals, 2002.
18. Raport Instytutu SMG/KRC Poland Media dla Ferring Pharmaceuticals, 2007.
19. Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2008; 179: 2389–2395.
20. Von Gontard A, Hollmann E, Eiberg H et al. Clinical enuresis phenotypes in familial nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997; 183: 11–16.
21. Von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E et al. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001; 166: 2438–2443.
22. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 294–302.
23. Bader G, Nevés T, Kruse S, Sillén U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep* 2002; 25: 579–583.
24. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2414–2415.

25. Freitag CM, Röhling D, Seifen S, Pukrop R, von Gontard A. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 278–284.
26. De Guchteneere A, Vande Walle C, Van Sintjan P et al. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 2007; 178: 2626–2629.
27. Wolańczyk T, Banasikowska T, Złotowski P, Wiśniewski A, Paruszkiewicz G. Attitudes of enuretic children towards their illness. *Acta Paediatr* 2002; 91: 844–848.
28. Van Hoecke E, Baeyens D, Vanden Bossche H et al. Early detection of psychological problems in a population of children with enuresis: construction and validation of the Short Screening Instrument for Psychological Problems in Enuresis. *J Urol* 2007; 178: 2611–2615.
29. Van Hoecke E, De Fruyt F, De Clercq B et al. Internalizing and externalizing problem behavior in children with nocturnal and diurnal enuresis: a five-factor model perspective. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 460–468.
30. Theunis M, Van Hoecke E, Paesbrugge S et al. Self-image and performance in children with nocturnal enuresis. *Eur Urol* 2002; 41: 660–667.
31. Egemen A, Akil I, Canda E et al. An evaluation of quality of life of mothers of children with enuresis nocturna. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 93–98.
32. Stowarzyszenie Pomocy Dzieciom z Moczeniem Nocnym „DOBRA NOCKA”; [www.moczenienocne.pl](http://www.moczenienocne.pl).

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska  
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej AM  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52  
50-369 Wrocław  
Tel.: (071) 733-13-50  
Fax: (071) 733-13-59  
E-mail: [kilis@nefped.am.wroc.pl](mailto:kilis@nefped.am.wroc.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Nadciśnienie tętnicze pierwotne u dzieci:  
łagodne czy ciężkie?

## Primary hypertension in children: mild or severe?

KATARZYNA KILIŚ-PSTRUSIŃSKA<sup>A, B, D, F</sup>Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Danuta Zwolińska**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Nadciśnienie tętnicze pierwotne (NTP) jest coraz częściej rozpoznawane w wieku rozwojowym i u coraz młodszych dzieci. Nie jest chorobą „łagodną”. Przedstawiono etiopatogenezę, przebieg kliniczny i powikłania narządowe, występujące już we wczesnych etapach choroby. Omówiono współwystępujące zaburzenia metaboliczne i otyłość – główny czynnik patogenetyczny NTP w wieku rozwojowym. Zwrócono uwagę na konieczność wczesnej oceny układu krążenia u dzieci z NTP. Podkreślono możliwość prewencji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego od najmłodszych lat.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze pierwotne, dzieci, powikłania sercowo-naczyniowe, zaburzenia metaboliczne.

**Summary** Recently primary hypertension (PH) has been diagnosed in developmental age more often and in younger children. It is not a mild disease. In this paper etiopathogenesis of PH, clinical course of the disease and cardiovascular complications in early stage of PH were presented. Coexisting metabolic abnormalities and obesity – the main pathogenetic factor of PH, were discussed. The early diagnosis of circulatory system is necessary in children with PH. The possibility of cardiovascular risk factor prevention was underlined.

**Key words:** primary hypertension, children, cardiovascular complications, metabolic disorders.

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze występuje u 1–3% populacji poniżej 18. r.ż. [1]. Zgodnie z aktualną definicją, nadciśnienie tętnicze w wieku rozwojowym to stan, w którym średnie wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego w przynajmniej trzech niezależnych pomiarach są równe lub większe od 95 centyla dla wieku, płci i wzrostu dziecka (wg kategoryzacji IV Raportu Grupy Roboczej ds. Kontroli Ciśnienia Tętniczego u Dzieci z 2004 r.) [2]. Wartości ciśnienia tętniczego poniżej 90 centyla uważane są za prawidłowe, natomiast mieszczące się w granicach 90–95 centyla wskazują na stan przednadciśnieniowy. Rozpoznawany jest on także u nastolatków, u których ciśnienie tętnicze przekracza 120/80 mm Hg, nawet gdy jest ono niższe niż wartości odpowiadające 90 centylowi dla wieku, płci i wzrostu. U dzieci wyróżnia się dwa stadia nadciśnienia tętniczego: pierwsze – od wartości 95 centyla do 5 mm Hg powyżej 99 centyla, drugie: przy wartościach przekraczających 5 mm Hg powyżej 99 centyla.

W wieku rozwojowym dominuje wtórne nadciśnienie tętnicze w przebiegu schorzeń mięszu nerek, naczyń nerkowych, koarktacji aorty i endokrynopatii [3, 4]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne (NTP) występuje zdecydowanie rzadziej, ale jest rozpoznawane coraz częściej. W latach 80. ubiegłego wieku wśród dzieci leczonych w klinikach hipertensjologicznych 84% miało nadciśnienie wtórne, a 16% – pierwotne [5]. W kolejnej dekadzie odsetek ten wynosił odpowiednio: 77 i 23% [6]. Obecnie w specjalistycznych ośrodkach nadciśnienia tętniczego wieku rozwojowego obie postaci stwierdzane są z częstością około 50% [7]. NTP dominuje wśród nastolatków [3, 4], jednak obserwuje się wzrost częstości występowania tej postaci nadciśnienia tętniczego u coraz młodszych dzieci.

## Nadciśnienie tętnicze pierwotne – etiopatogeneza i przebieg

NTP jest złożonym zespołem chorobowym, w którym wskutek interakcji czynników genetycz-

nych i środowiskowych zakłócona zostaje homeostaza ustroju, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego powyżej wartości arbitralnie uznanych za prawidłowe, a także różnorodnych objawów metabolicznych, hemodynamicznych i neurohumoralnych [2, 8–10]. Chorzy na NTP nie stanowią jednorodnej grupy; u różnych osób może występować odmienna etiopatogeneza zaburzeń.

Istotną rolę w rozwoju NTP odgrywają czynniki genetyczne, warunkujące do 40–50% zmienności wartości ciśnienia [11, 12]. Wyniki długofalowych, 27-letnich badań prospektywnych wykazały, że wartości ciśnienia u rodziców są ważnym predykatorem rozwoju ciśnienia od dzieciństwa do wczesnej dorosłości [13]. Bryl i wsp. stwierdzili, że ryzyko wystąpienia NTP u dzieci, których ojcowie chorują na nadciśnienie tętnicze, jest 5,4-krotnie wyższe aniżeli u dzieci ojców zdrowych. Choroba matki powoduje ryzyko 8-krotne, natomiast nadciśnienie u obojga rodziców zwiększa 10,5-krotnie możliwość jego obecności u dziecka [14]. Inni szacują ryzyko wystąpienia NTP u potomstwa na 30%, gdy jedno z rodziców choruje na nadciśnienie, i na 40% w przypadku, gdy problem ten dotyczy obojga rodziców [15]. Z kolei Robinson i wsp., badając dzieci i młodych dorosłych do 21. r.ż., wykazali, że 49% z nich miało rodziców chorujących również na NTP, a 10% – na nadciśnienie tętnicze wtórne [16]. Dziedziczone są także fenotypy pośrednie nadciśnienia tętniczego, m.in. profil lipidowy, zaburzenia modulacji aldosteronu, wzrost stężenia kwasu moczowego, zwiększona aktywność adrenergiczna, sodowrażliwość i insulinoporność [3, 4, 17, 18].

Podatność na rozwój NTP może być związana z małą masą urodzeniową i zmniejszoną liczbą nefronów [19]. Zdaniem niektórych autorów hiperurikemia jest typowa dla NTP i dyskryminuje pierwotne oraz wtórne postaci nadciśnienia. Według Feig i wsp., kwas moczowy odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie NTP; przez wpływ na zwężenie naczyń krwionośnych powoduje stwardnienie nerkowych tętniczek doprowadzających, ponadto zmienia wartość ciśnienia natriurezy, prowadząc do rozwoju nadciśnienia sodozależnego [17].

Do rozwoju NTP przyczyniają się także czynniki, jak: dieta, otyłość, zmniejszona aktywność fizyczna, czynne i bierne palenie papierosów [2, 16, 18, 20]. Obecnie uważa się, że nadwaga i otyłość są głównymi czynnikami patogenetycznymi nadciśnienia pierwotnego w wieku rozwojowym.

### Otyłość a NTP

W krajach rozwijających się i rozwiniętych narasta występowanie otyłości i towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych. Z raportu opracowane-

go w 2005 r. przez The International Obesity Task Force wynika, że co piąte europejskie dziecko ma nadwagę lub otyłość [21]. Szacuje się, że w Polsce problem ten dotyczy od 15 do 30% dziewcząt i chłopców [22]. Otyłość zwiększa 3–4-krotnie ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego; jest ono tym większe, im chory jest młodszy [20]. Nadwaga jest dominującym fenotypem pośrednim NTP [23]. Polskie dzieci chore na NTP mają większe wartości BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*) aniżeli dzieci zdrowe, a 59% z nich spełnia kryteria rozpoznania nadwagi i otyłości. Wśród ich amerykańskich rówieśników z NTP, głównie rasy kaukaskiej, otyłość odnotowano u podobnego odsetka pacjentów (53%) [7]. Wyniki analiz 8 dużych badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, obejmujących 47 000 dzieci rasy kaukaskiej i Afroamerykanów, dowodzą, że wyższe wartości ciśnienia tętniczego mają dzieci z wyższym BMI, niezależnie od rasy, wieku i płci [24]. Obniżenie masy ciała ze zmniejszeniem BMI powoduje poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego u dzieci otyłych i z NTP [25].

### Przebieg NTP u dzieci i młodzieży

NTP u dzieci występuje głównie jako stan przednadciśnieniowy lub 1. stadium nadciśnienia. Często rozpoznawane jest u osób z wczesniej obserwowanym „nadciśnieniem białego fartucha” lub „zamaskowanym” nadciśnieniem tętniczym, będącym jego odwrotnością [26, 27]. Najczęściej przebiega bezobjawowo lub w postaci fenotypowej ekspresji podatności genetycznej. Flynn i Alderman, na podstawie oceny dzieci amerykańskich, nakreślili kliniczny obraz dziecka z NTP: to nastolatek, z podwyższonym BMI ( $27,9 \pm 7,4$ ) i otyłością [7]. Podobnie w Polsce dzieci z NTP, zarówno dziewczęta, jak i chłopcy, są wyżsi, ciężsi i mają większe BMI w porównaniu z normotensyjnymi rówieśnikami [18].

Do niedawna NTP w wieku rozwojowym, odmiennie niż wtórne postaci nadciśnienia tętniczego, uważano za stosunkowo łagodną chorobę ze względu na krótki czas jej trwania oraz brak jawnych klinicznie, poważnych powikłań narządowych. Wyniki badań ostatnich lat prowadzą do odmiennych wniosków. Wskazują na występowanie uszkodzeń sercowo-naczyniowych już we wczesnych etapach choroby.

### Powikłania narządowe u dzieci z NTP

W badaniach Antoniewicz i wsp. stwierdzono występowanie powikłań sercowo-naczynio-



wych u ponad 40% dzieci i młodzieży w momencie rozpoznania NTP, przed rozpoczęciem leczenia [23]. Przerost lewej komory serca wykazano u 45% pacjentów, a u 12% jej masa przekraczała 51 g/m<sup>2</sup> (99 centyla u dzieci i młodzieży), co wiązane jest z 4-krotnym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego u osób dorosłych [28]. Odnotowano pogrubienie ściany dużych naczyń tętniczych; wartości cIMT i flMT (grubość kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych wspólnych, ang. *carotid intima-media thickness* – cIMT i udowych powierzchownych, ang. *femoral MT* – flMT) były znamienne wyższe u chorych na NTP aniżeli w grupie zdrowych (odpowiednio 0,47 vs 0,43 i 0,36 vs 0,33;  $p < 0,05$ ). Wykazano także zmiany w drobnych naczyniach. Retinopatię nadciśnieniową I° według Keitha-Wagenera odnotowano u 46% badanych, a u 1 chłopca – II°. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy, stwierdzając przerost lewej komory serca u 31–49% dzieci i młodzieży chorych na NTP oraz przebudowę ściany tętnic szyjnych [4, 7, 29].

Uważa się, że w patogenezie zmian sercowo-naczyniowych istotną rolę odgrywają, poza bezwzględnymi wartościami ciśnienia tętniczego, nadwaga i otyłość oraz towarzyszące im zaburzenia metaboliczne: dyslipidemia, insulinooporność [3, 4, 10, 18]. Podnoszone jest także znaczenie pulsacyjnego urazu naczynia związanego z amplitudą odkształcenia tętnicy w przebiegu izolowanego skurczowego nadciśnienia tętniczego – najczęstszej postaci NTP w wieku rozwojowym [2]. Podobnie jak dorośli, dzieci chore na NTP są narażone bardziej aniżeli zdrowe na stres oksydacyjny [30]. Reakcje wolnorodnikowe w przebiegu choroby są nasilone, bariera antyoksydacyjna upośledzona, co może prowadzić do wczesnej przebudowy naczyń tętniczych. Udowodniono, że uszkodzenie narządowe w przebiegu NTP związane jest z względnym nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej (otyłość centralna), a nie z bezwzględną zawartością tłuszczu w organizmie. Tkanka tłuszczowa trzewna uważana jest za narząd aktywny metabolicznie, wydzielający liczne hormony i adipocytokiny o działaniu prozapalnym, prozakrzepowym i presyjnym. Może przyczyniać się do rozwoju zmian miażdżycowych, odwrotnie niż tkanka tłuszczowa podskórna, której przypisywane są efekty protekcyjne [31].

Na możliwość występowania powikłań w przebiegu NTP wskazują także obserwacje dzieci z nadciśnieniem „białego fartucha” lub „zamaskowanym” nadciśnieniem tętniczym [26, 27]. Nadciśnienie „białego fartucha” opisywane jest u 44–80% dzieci. U jego podłoża leżą zmiany hemodynamiczne związane z nadmierną aktywnością układu współczulnego. Nie zawsze jest

ono zjawiskiem przejściowym i przez to „łagodnym”. Krążenie hiperkinetyczne u osób podatnych może prowadzić do zwiększenia oporu naczyniowego i utrwalenia nadciśnienia tętniczego [26]. „Zamaskowane” nadciśnienie tętnicze występuje u 7–11% dzieci, przeważnie u chłopców, 2–3-krotnie częściej u członków rodzin obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Wykazano jego związek z przyspieszonym tętnem i otyłością [27]. Stanowi częściej, aniżeli nadciśnienie „białego fartucha”, czynnik powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego w postaci przerostu lewej komory serca już w wieku rozwojowym, a u dorosłych – zmian nerkowych i miażdżycy aorty.

### Prewencja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci i młodzieży z NTP

Nadciśnienie tętnicze jest złożonym zespołem chorobowym. Najczęściej współwystępuje z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak: dyslipidemia, hiperurikemia, insulinooporność, które korelują z sobą i związane są z nadwagą/otyłością. Obecność zespołu metabolicznego jest głównym predykatorem uszkodzeń narządowych w przebiegu NTP [10].

Już we wczesnych etapach postępowania diagnostycznego, dzieci i młodzież z NTP powinni być oceniani pod kątem występowania powikłań narządowych nadciśnienia. Ich rozpoznanie przemawia, zgodnie z przyjętymi zaleceniami terapii, za wcześniejszym rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego lub jego intensyfikacją [2]. Dotyczy to zwłaszcza osób z rozpoznaniem stanem przednadciśnieniowym lub chorych leczonych metodami niefarmakologicznymi.

Farmakoterapia skutecznie obniża wartości ciśnienia tętniczego, ale nie leczy choroby. Konieczna jest zmiana stylu życia. Optymistyczne jest to, że obejmuje on czynniki, które poddane regularnej interwencji, są modyfikowalne. Terapia behawioralna, program aktywności fizycznej, konsultacje żywieniowe powinny dotyczyć nie tylko dziecka, ale całego jego najbliższego środowiska. Zmiana trybu życia nie jest łatwa, wymaga współpracy z „zainteresowanymi”, której brak wynika głównie z uwarunkowań psychicznych i socjoekonomicznych (wykształcenie, zawód, dochód). Stąd NTP jest nie tylko problemem medycznym, lecz także politycznym, społecznym i ekonomicznym. Jego globalna skala nie zmniejsza możliwości indywidualnych oddziaływań lekarskich [32].

Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego pierwotnego, powinna być prowadzona od najmłod-

szych lat. Ważna jest promocja prozdrowotnego stylu życia, wczesna identyfikacja dzieci i młodzieży o dużym ryzyku rozwoju chorób układu krążenia (szczególnie istotne: wywiad rodzinny

i osobniczy – w tym perinatalny, ocena masy ciała i ciśnienia tętniczego) oraz w odpowiednim czasie podejmowanie stosownych działań interwencyjnych.

## Piśmiennictwo

1. Śladowska J, Niemirska A, Litwin M i wsp. Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży. Część I – zasady postępowania diagnostycznego. *Stand Med* 2005; 1: 1452–1461.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
3. Lurbe E, Rodicio JL. Hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 2004; 22: 1423–1425.
4. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1558–1568.
5. Feld LG, Springate JE. Hypertension in children. *Curr Probl Pediatr* 1988; 18: 317–373.
6. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS Jr, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 186–189.
7. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 961–966.
8. Wyrzykowski B. *Nadciśnienie tętnicze pierwotne*. W: Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2004: 365–371.
9. Zwolińska D, Kiliś-Pstrusińska K. *Odrębności nadciśnienia tętniczego u dzieci*. W: Więcek A, Kokot F (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. T. 4. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2005: 147–155.
10. Litwin M, Śladowska J, Antoniewicz J et al. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 875–882.
11. Lauer RM, Burns TL, Clarke WR, Mahoney LT. Childhood predictors of future blood pressure. *Hypertension* 1991; 18(Suppl. 3): 174–181.
12. Robinson RF, Batsky DL, Hayes JR et al. Significance of heritability in primary and secondary pediatric hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 917–921.
13. van den Elzen AP, de Ridder MA, Grobbee DE et al. Families and the natural history of blood pressure. A 27-year follow-up study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 936–940.
14. Bryl W, Miczke A, Cymers M, Pupek-Musialik D. Występowanie czynników ryzyka u dzieci i młodzieży z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Arterial Hypertens* 2005; 9: 433–442.
15. Williams SS. Advances in genetic hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 192–198.
16. Robinson RF, Batsky DL, Hayes JR et al. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1379–1384.
17. Feig DI, Johnson RJ. The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutr* 2007; 17: 79–83.
18. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 767–774.
19. Barker DJ. Birth weight and hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 357–358.
20. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441–447.
21. 3 International Obesity Task Force, European Union Platform Briefing Paper. Brussels, 15 March 2005.
22. Matusik P, Małecka-Tendera E. Otyłość dzieci i młodzieży w Polsce jako problem dla pediatrii. *Klin Pediatr* 2007; 15: 4–6.
23. Antoniewicz J, Litwin M, Daszkowska J i wsp. Powikłania narządowe u dzieci z rozpoznaniem i nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Przegl Lek* 2006; 63(Supl. 3): 101–106.
24. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1007–1019.
25. Krebs NF, Jacobson MS; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424–430.
26. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007; 150: 491–497.
27. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 651–654.
28. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1056–1062.
29. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111: 61–66.
30. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111: 1985–1991.

31. Niemirska A, Litwin M, Antoniewicz J i wsp. Rozkład tkanki tłuszczowej a uszkodzenie narządowe u chłopców z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Przegl Lek* 2006; 63(Supl. 3): 49–53.
32. Bryl W. Prewencja czynników ryzyka u osób w młodym wieku. *Przegl Kardiadiabetol* 2008; 3: 44–48.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska  
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej AM  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52  
50-369 Wrocław  
Tel.: (071) 733-13-50  
Fax: (071) 733-13-59  
E-mail: kilis@nefped.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Wskaźniki jakości usług medycznych świadczonych dla pacjentów chorych przewlekle

## Quality indices of health care for the chronically ill

DONATA KURPAS<sup>1, 2, A-F</sup>, JAROSŁAW DROBNIK<sup>1, 2, D</sup>, ANDRZEJ STECIWKO<sup>1, 2, D</sup><sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

<sup>2</sup> Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu

Rektor: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określa, że choroby przewlekle staną się wiodącą przyczyną niepełnosprawności do roku 2020 i mogą być najkosztowniejszym problemem zdrowotnym systemu opieki zdrowotnej. Poprawa opieki nad chorymi przewlekle w opiece podstawowej w konsekwencji spowoduje zmniejszenie poziomu hospitalizacji i zapotrzebowania na opiekę specjalistyczną, w tym skrócenie czasu oczekiwania na wizytę w poradniach specjalistycznych. Konieczne stanie się jednak rozbudowanie opieki socjalnej nad chorym przewlekle w konsekwencji przebywania chorych przede wszystkim w opiece domowej. W zaleceniach WHO stwierdzono jednoznacznie, że instytucjonalna opieka jest dla chorego formą gorszą i powinna być traktowana jako ostateczna wobec braku domowej. Podwyższenie poziomu jakości opieki nad chorymi przewlekle powoduje zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności, ograniczając w wymiarze klinicznym zaostrzenia chorób przewlekłych i redukując konieczność instytucjonalizacji, a w wymiarze ekonomicznym – obniżając wydatki wiążące się z terapią chorych przewlekle. W pracy przedstawiono próbę określenia swoistych wskaźników jakości usług medycznych świadczonych dla pacjentów chorych przewlekle.

**Słowa kluczowe:** opieka podstawowa, chory przewlekle, jakość.

**Summary** World Health Organization (WHO) determined that long-term illness will become the leading cause for disability by 2020 and can be the most expensive health problem of the health care system. Improvement in primary care for chronically ill will lower the level of hospitalization and demand of specialist care, including shortening of waiting time for visit in specialist clinics. However in consequence of taking care for chronically ill in household care, extending social care for chronically ill will become necessary. It was stated in WHO recommendations explicitly that institutional care is worse for patient and should be treated as eventual if the patient lacks care at home. Improved quality level of care for chronically ill limits morbidity and mortalities due to controlling acute phases of chronic illness in clinical measurement and reducing necessity for institutionalization, and in economic measurement – reducing expenses involved with therapy for chronically ill. An attempt to determine unique indices of medical service quality offered for chronically ill was described in the paper.

**Key words:** primary care, chronically ill, quality.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określa, że choroby przewlekle staną się wiodącą przyczyną niepełnosprawności do roku 2020 i mogą być najkosztowniejszym problemem zdrowotnym systemu opieki zdrowotnej. Szacuje się, że u 133 mln ludzi na całym świecie, w tym niemal u połowy populacji USA i u 17,5 mln populacji Wlk. Brytanii, występują choroby przewlekle i liczba ta ma wzrastać o 1% rocznie do 2030 r., dając w konsekwencji populację 177 mln chorych przewlekle. Według danych WHO, u 75% populacji ogólnej występuje co najmniej jedna choroba przewlekła, a niemal połowa osób

z chorobami przewlekłymi cierpi na co najmniej dwie choroby wymagające stałego kontaktu z opieką zdrowotną.

U 6 na 10 pacjentów praktyk w Wlk. Brytanii wykazuje się symptomy mogące świadczyć o zwiększonym ryzyku rozwinięcia się choroby przewlekłej. 75% pacjentów powyżej 75. r.ż. zgłasza się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu chorób przewlekłych, a do roku 2030 występowanie chorób przewlekłych u pacjentów powyżej 65. r.ż. prawdopodobnie podwoi się [1].

Choroby przewlekle występują u około 40% populacji ogólnej pacjentów praktyk lekarzy ro-

dzinnych na Dolnym Śląsku. Najczęściej pacjenci skarżą się na przewlekle schorzenia kardiologiczne (24,48%) i kolejno ortopedyczne (19,04%), endokrynologiczne (13,9%), gastroenterologiczne (10,24%), rzadziej – alergologiczne (4,8%), nefrologiczne i neurologiczne (po 4,16%) oraz angiologiczne (4%) [2, 3]. Na terenie Dolnego Śląska jedynie choroby układu krążenia odpowiadają za 16% hospitalizacji i około 47% wszystkich zgonów, a nowotwory są przyczyną 11% hospitalizacji i 26% wszystkich zgonów [4].

Powszechnie wiadomo, że wystąpieniu chorób przewlekłych zapobiegać można już na poziomie opieki podstawowej przez właściwie prowadzony system edukacji zdrowotnej, pamiętając o tym, że odpowiednie zachowania zdrowotne odpowiadają w 50% za ich wystąpienie, a czynniki genetyczne i środowiskowe jedynie w 20% [1, 2].

Ogrom powyższej problematyki wzbudza więc coraz szersze zainteresowanie stworzeniem opieki zdrowotnej ukierunkowanej na choroby przewlekłe, z jej zmianą z systemu reaktywnego reagującego wówczas, gdy zgłasza się osoba już chora – na proaktywny i skupiający się na utrzymaniu danej osoby w stanie zdrowia tak długo jak to tylko możliwe.

Aktualne czołowe deficyty w opiece nad chorym przewlekle według NHS dotyczą:

- nieprzebrzeżenia wytycznych postępowania,
- braku koordynatorów opieki nad chorym przewlekle,
- braku oceny działań długoterminowych (tym samym braku oceny efektywności opieki),
- niedostatecznej edukacji pacjentów [1].

**Z kolei za kluczowe aspekty organizacji systemu opieki nad chorym przewlekle uważa się (wg WHO):**

- określenie populacji pacjentów z chorobami przewlekłymi,
- zróżnicowanie pacjentów ze względu na stopień ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych,
- wykorzystanie systemu informacji dotyczących pacjenta i populacji,
- poprawę systemu zarządzania placówkami opieki podstawowej,
- zaangażowanie pacjentów w opiekę zdrowotną,
- obecność w systemie *case-managers*,
- stworzenie i wykorzystanie interdyscyplinarnego zespołu,
- integrację konsultacji lekarzy rodzinnych i innych specjalistów,
- integrację opieki ponad granicami referencyjności systemu opieki zdrowotnej,
- ukierunkowanie w stronę zmniejszenia zbędnych wizyt w poradniach i przyjęć na oddziały szpitalne,
- poprawę opieki środowiskowej z wykorzystaniem zasobów społeczności lokalnej (grupy

samopomocy, programy lokalne zogniskowane na środowisko domowe pacjentów itd.),

- stworzenie jasnych, ale interdyscyplinarnych standardów postępowania w przypadku poszczególnych chorób przewlekłych.

Wskazuje się, że szczególnej opieki wymagać będą rodziny w złej sytuacji socjoekonomicznej, które są obciążone większym ryzykiem występowania problemów zdrowotnych [5, 6].

Będąc domeną aktualnego systemu opieki zdrowotnej krótkie konsultacje w opiece zdrowotnej, dające w konsekwencji pomoc w przypadkach nagłych, według zajmujących się problemem opieki nad chorymi przewlekle ulegną transformacji do wizyt będących swoistą negocjacją dalszego postępowania zarówno klinicznego, jak i socjalnego między pacjentem, jego rodziną i profesjonalistami interdyscyplinarnego zespołu. Sam funkcjonujący system opieki zdrowotnej zogniskowany na opiece nad chorym przewlekle dotyczyć będzie całej populacji pacjentów danej praktyki lekarza rodzinnego, ale też poszczególnych grup pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia chorób przewlekłych i kolejno grupy pacjentów już chorych narażonych na wystąpienie powikłań, a w konsekwencji zmniejszenie jakości życia i samej długości jego trwania.

Przeprowadzone w Kanadzie w 2001 r. badania wśród populacji 7980 profesjonalistów opieki zdrowotnej wykazały z kolei, że najczęściej wymienianymi barierami efektywnie funkcjonującej opieki ukierunkowanej na choroby przewlekłe są:

- czas (poświęcony na wizytę, aspekty kliniczne, ale przede wszystkim edukację pacjenta),
- kompleksowość opieki (wieloaspektowość samej choroby przewlekłej, ale i brak przestrzegania zaleceń, tzw. *non-compliance* – wraz ze wzrostem poziomu kompleksowości dotyczącej danego zaburzenia obniża się bowiem *compliance* pacjentów),
- obciążenie pracą,
- brak funduszy wspierających opiekę nad chorymi przewlekle,
- niewystarczające zasoby ludzkie [7].

Dostępne są także analizy programów ukierunkowanych na poprawę opieki nad chorymi przewlekle w ramach systemu praktyk lekarzy rodzinnych. Program *Castlefields Health Centre* (Wielka Brytania) skutkowało 15% zmniejszeniem przyjęć do szpitala osób w wieku podeszłym, skróceniem pobytu w szpitalu o 31%, zmniejszeniem całkowitej liczby dni pobytu w szpitalu o 41%. Podobne wyniki opisywano w konsekwencji implementacji Programu Evercare (USA). Dodatkowo nim wykazano zmniejszenie o 50% nieplanowanych hospitalizacji, znamienne zmniejszenie zażywanych leków z poprawą stanu klinicznego pacjentów przy 97% satysfakcji pacjentów i profesjonalistów opieki zdrowotnej

z samego Programu. W konsekwencji obserwacji w Veterans Administration (1994–1998, USA) również potwierdzono zmniejszenie czasu hospitalizacji o 50% i redukcję przyjęć ostrodyżurów o 35% [1].

Poprawa opieki nad chorymi przewlekle w opiece podstawowej w konsekwencji spowoduje zmniejszenie poziomu hospitalizacji i zapotrzebowania na opiekę specjalistyczną, w tym skrócenie czasu oczekiwania na wizytę w poradniach specjalistycznych. Konieczne stanie się jednak rozbudowanie opieki socjalnej nad chorymi przewlekle w konsekwencji przebywania chorych przede wszystkim w opiece domowej. W zaleceniach WHO stwierdzono jednoznacznie, że instytucjonalna opieka jest dla chorego formą gorszą i powinna być traktowana jako ostateczna wobec braku opieki domowej [8].

W konsekwencji opieki zdrowotnej o wysokim poziomie jakości pacjenci przewlekle chorzy stają się „zarządzającymi” swoją chorobą, w pełni świadomymi odpowiedzialności za jej przebieg, w partnerskiej relacji z profesjonalistami opieki zdrowotnej, którzy mają jedynie stwarzać środowisko dające szanse najlepszej kontroli choroby przewlekłej i redukcji jej następstw klinicznych, psychologicznych, socjalnych, jak i ekonomicznych. Podwyższenie poziomu jakości opieki nad chorymi przewlekle powoduje zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności, ograniczając w wymiarze klinicznym zaostrzenia chorób przewlekłych i redukując konieczność instytucjonalizacji, a w wymiarze ekonomicznym – obniżając wydatki wiążące się z terapią chorych przewlekle.

## Piśmiennictwo

1. NHS Colin-Thomé D, Belfield G. Improving Chronic Disease Management. [cyt. 5.08.2007]. Dostępny na URL: <http://www.dh.gov.uk/organization>.
2. Kurpas D, Steciwko A. Choroby przewlekle wśród pacjentów lekarza pierwszego kontaktu na Dolnym Śląsku. *Pol Med Rodz* 2004; 6(1): 48–51.
3. Kurpas D, Staniszewski A, Jasińska A, Steciwko A. Organizacja opieki długoterminowej w krajach Unii Europejskiej. *Fam Med Prim Care Rev* 2006; 8, 3: 974–981.
4. Drobniak J, Susło R, Sapilak B, Steciwko A. Zgony i hospitalizacje – analiza przyczyn w populacji Dolnego Śląska. *Fam Med Prim Care Rev* 2006; 8, 3: 600–602.
5. Department of Health and Social Services. *Inequalities in health: report of a working group chaired by Sir Douglas Black*. London: DHSS; 1980.
6. Acheson D. *Independent inquiry into inequalities in health*. London: HMSO; 1998.
7. Maclean-Alley B. Chronic disease management. Results from Physician Survey. [cyt. 6.08.2007]. Dostępny na URL: <http://www.health.gov.bc.ca/cdm/research/index.html>.
8. Derejczyk J. Potrzeby zdrowotne osób starszych a polska służba zdrowia. W: *Jak żyć długo i w pełnym zdrowiu?* [cyt. 11.05.2007]. Dostępny na URL: [http://www.filantropia.org.pl/publikacje/my\\_tez\\_rozdzial\\_6.pdf](http://www.filantropia.org.pl/publikacje/my_tez_rozdzial_6.pdf).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Donata Kurpas  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
Tel.: (071) 326-68-75  
E-mail: [dkurpas@hotmail.com](mailto:dkurpas@hotmail.com)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Lekarz rodzinny wobec śmierci i umierania

## Family doctor practice in the face of decease and verge of death

ROMAN KURZBAUER<sup>1, 2, E, F</sup><sup>1</sup> Katedra Nauk Fizjologiczno-Medycznych, Zakład Medycyny Sportowej i Higieny Szkolnej Akademii Wychowania Fizycznego w Katowicach

Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Roman Kurzbauer

<sup>2</sup> Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu

Rektor: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Autor porusza problemy, z jakimi ma do czynienia lekarz rodzinny wobec ciężko chorego i umierającego pacjenta. W artykule stwierdzono, że wiadomości lekarzy z zakresu umierania i śmierci są skąpe. O tych zagadnieniach nie mówi się przysłyszonym lekarzom w ciągu długich i uciążliwych studiów medycznych. Wiadomości nabyte w ramach praktyki zawodowej ograniczają się do pewnych utartych stereotypów działania, nie zawsze opartych na współczesnych osiągnięciach światowej medycyny. Dowodem na to są przykłady (śmierci, zgonów, cudownych uzdrowień itp.) podawane np. przez telewizję, prasę – czasami z branży medycznej – a nawet wystąpienia lekarzy nie w pełni do tego przygotowanych. Wystąpienia te mogą wzbudzić niezdrowe sensacje, lecz są, niestety, wynikiem braku odpowiedniej wiedzy u osób, które je głoszą. W sumie dobrze, że istnieją kontrowersje i różnice zdań, bo prowadzić one będą do wzrostu zainteresowania problemami śmierci i dalszego rozwoju intensywnej opieki medycznej, a ludzie pracujący w tej dziedzinie muszą doprowadzić do wbudowania w naszą kulturę i świadomość pojęcia śmierci mózgu (pnia mózgu) w ciele, w którym jeszcze bije serce. Przecież obowiązek stosowania zabiegów ratujących życie kończy się dla lekarza tam, gdzie kończą się jego możliwości i to lekarze rodzinni powinni mieć przede wszystkim na uwadze.

**Słowa kluczowe:** umieranie, śmierć, lekarz rodzinny.

**Summary** Problems faced by the family doctor when dealing with the serious cases or patients on the verge of death are discussed. The paper states that doctors' knowledge on dying and human decease are not satisfactory. These subjects are not discussed during long and burdensome medical studies. Knowledge obtained during the medical practice is limited to some routine actions, not always based on the last achievements of the world medicine. Examples of death, miraculous cure, decease, given by media (TV, press), sometimes given by medical journals and even doctors, not well qualified in this field, are the best proof of that. Such statements may cause sensation, but unfortunately they are only the effect of poor qualifications of authors. However, controversies are positive issues, as they may lead to increase in interest of the problem of death and to development of medical care. The persons involved have to incorporate into our culture and consciousness the term of brain damage (brain stem damage) in a body with beating heart. It is obvious that doctor's obligation to life saving ends where his/her medical ability ends, and this has to be taken into account by home doctors, first of all.

**Key words:** decease, verge of death, family doctor.

Przez ostatnie kilkadziesiąt lat zasadniczo zmienił się nasz stosunek do śmierci. Umieranie stało się tematem tabu. W miejsce, wynikającego przede wszystkim z wiary, poddania się pojawił się gwałtowny opór, a nawet historyczna negacja. W przeciwieństwie do tego rozluźnieniu uległy, postrzegane dotąd jako tabu, sprawy seksu, przemocy, gwałtu i zabijania. Wynikiem zmian w strukturze duchowej i psychologicznej człowieka stała się nie tylko demonstracja większej swobody, lecz także pojawienie się zmian emocjonalnych i gwałtowne wypieranie się strachu przed śmiercią. Poznanie tych zjawisk doprowadziło do

powstania i rozwoju tanatologii – nauki zajmującej się problematyką nieuniknionej śmierci [1].

Do tej pory nie było chyba epoki, w której panowałby tak dziwny stosunek do śmierci jak obecnie. Zajmujemy się wszystkim, aby tylko zapomnieć o czekającym nas końcu życia. Pomagają nam zrozumieć ten problem kino, telewizja, prasa i czasami kontakty osobiste. *Media vita in morte sumus* – „żyjąc – umieramy” – tę średniowieczną maksymę, przypisaną Notkerowi przyjął Luter, mamy dzisiaj szalenie rzadko na uwadze.

Jednych pochłaniają problemy codziennego życia, chęć ciągłego awansu i poprawy statusu fi-

nansowego; dla innych życie ma sens i ma rozpocząć się dopiero po śmierci. Postawy te mają pomóc w opanowaniu strachu przed śmiercią. Można uważać śmierć za koniec bezwzględny naszego „życia”, jak i również za początek dalszego i lepszego „życia” po śmierci.

Wobec tego stosunek do śmierci jest bardzo osobisty i wynika z wiary, wykształcenia, światopoglądu i filozoficznej mentalności danej jednostki. Tak rozumując, tylko teologowie i filozofowie mieliby prawo rozmyślania o śmierci i uwzględniania jej w swych naukach. Czy nie powinni głębiej zastanawiać się nad nią lekarze, powołani przez społeczność ludzką do zwalczania śmierci, a w każdym razie do odsuwania jej w czasie? Czy ich wybitna nieraz wiedza nie powinna być poparta znajomością filozofii i psychologii? Dla lekarza, a szczególnie medycyny rodzinnej, nie może być obojętna rzeczywistość, przeciwko której usiłuje występować i z którą ma walczyć przede wszystkim wtedy, gdy zna całą rodzinę chorego i gdy jego taktowne podejście do problemu śmierci jest szalenie ważne. W przeciwnym wypadku lekarz staje się rzemieślnikiem, który jest w stanie wykonywać swój zawód, nie zgłębiając jego tajemnic. W tak rozumianej medycynie choroba odpowiada defektowi lub awarii części maszynierii życia, którą należy naprawić, natomiast nie ma tu miejsca na śmierć. Jej wystąpienie jest dowodem, że zawiodła sztuka lekarska, a często wobec narastającej „roszczeniowości” pacjentów i ich rodzin i niezrozumienia istoty śmiertelnej choroby doprowadza do konfliktów. Wynika z tego zupełnie błędny osąd o kompromitacji lekarza przy każdym zgonie, bo według obecnego stanu wiedzy medycznej, a raczej pseudomedycznej, śmierć jest wynikiem bezsilności medycyny [2].

Z terapią ludzkiej egzystencji lekarz medycyny rodzinnej spotyka się przede wszystkim, lecząc w warunkach domowych chorych „terminalnych”, jak również chorych, których tylko niektóre funkcje życiowe są utrzymywane sztucznie za pomocą aparatury [3].

Niektórzy chorzy czy to przez wypowiedziane, czy też „nieme” pytania zmuszają lekarza do zajęcia konkretnego stanowiska. Spotyka to każdego lekarza, niezależnie od tego, czy się on do tego przyznaje, czy nie. Jakże wielka otchłań ludzkiego istnienia otwiera się przed lekarzem w obliczu śmierci. Przed lekarzem, który do wypełnienia tego zadania nie został, niestety, przygotowany w czasie studiów, ponieważ w przyrodniczo-chemicznej, współczesnej medycynie nie ma śmierci, o niej się nie mówi, nią się tylko straszy i co najwyżej są zwłoki jako preparat anatomiczny, patologiczny lub sądowy [1].

O ile dawniej osobiste doświadczenie przeżywania śmierci innych składało się na całość do-

świadczenia życiowego, o tyle dzisiaj ciężko chorzy znikają z aktywnego życia rodziny, trafiając do szpitali lub zakładów dla nieuleczalnie chorych, chociaż ostatnio coraz częściej pozostają w domu w ramach tzw. Hospicjum domowego. Ludzie starzy coraz częściej przebywają wśród swoich rówieśników w domach starców. Pochowaniem ciała, z zachowaniem odpowiednich rytuałów, zajmują się zakłady pogrzebowe i w ten sposób współczesny człowiek traci możliwość zdobycia doświadczenia w przeżywaniu śmierci [4].

Zmiany zwyczajów pochówku, w których pierwotnie dominowała żałoba trwająca czasami przez wiele miesięcy, spowodowały odsunięcie umierania i śmierci z pola widzenia ludzi żyjących, umożliwiając człowiekowi oswojenie się z nimi w ciągu życia. Dzisiaj żałobę nosi się krótko. Często jest ona tylko symboliczna, a jeszcze częściej pozostaje jedynie w świadomości osoby dotkniętej tragedią śmierci bliskiego człowieka. Izolowanie osób nieuleczalnie chorych i starych, a więc tych wszystkich, którzy stoją w obliczu śmierci, powoduje utratę kontaktu obu stron w chwili śmierci [1].

Stwierdzono, że od umierającego często odwracają się: rodzina, przyjaciele, personel medyczny i duchowni. Wiadomo też, jak bardzo odosobnieni i izolowani są umierający przebywający nawet w szpitalu i klinikach. Lekarze i pielęgniarki przychodzą do ich separetek niejako tylko z konieczności, na samym końcu obchodu lekarskiego i przebywają tam krócej aniżeli w salach innych pacjentów. Umierający bywa nie tylko izolowany, ale równocześnie, niestety, pozbawiony swojej godności. Określa się go jako beznadziejny przypadek, a jego śmierć jako „*exitus letalis*” [5].

Czy należy choremu mówić o jego beznadziejnym stanie zdrowia i perspektywie rychłego zgonu? Istnieją tu dwa całkowicie przeciwstawne poglądy: według pierwszego – pacjent nie powinien wiedzieć niczego o swoim stanie, według drugiego – powinien być poinformowany. Jako uzasadnienie pierwszego poglądu przytacza się oszczędzanie stanu psychicznego pacjenta, moralny obowiązek zachowania tajemnicy lekarskiej oraz to, że chory wcale nie musi i nie chce znać faktów, że nie wolno niszczyć nadziei. Drugi pogląd jest uzasadniony tym, że prawdomówność może wyzwolić kolosalną aktywność i opór chorego (walka o własne życie), podczas gdy kłamstwo podcina autorytet lekarza. Dlaczego dermatolodzy powiadają praktycznie każdego chorego z rakiem skóry o tej chorobie, a chirurdzy są bardziej powściągliwi? Czyżby ci drudzy mieli mniejsze możliwości terapeutyczne? Przecież to ostatnie stwierdzenie nie zawsze jest prawdą. Uważam, że nie ma powszechnie obowiązującej odpowiedzi na wyżej postawione py-



tania. Zależy ona w głównej mierze od tego, w jakim stopniu pacjent „dojrzał” do usłyszenia prawdy, a przede wszystkim, w jakim stopniu dojrzały jest lekarz, by ją we właściwy sposób przedstawić. Praktyka dowodzi, że mimo lęku i obawy ludzie pragną poznania prawdy, której w Polsce często się nie mówi w przeciwieństwie do USA, gdzie obligatoryjnie się ją obwieszcza. Dopiero przyjęcie jej wyzwala akceptację wobec możliwości śmierci, powoduje ustąpienie uporczywego przeciwstawienia się tej możliwości i ujawnia zachowane siły życiowe. Wymagającym największego napiętnowania jest postępowanie polegające na przedstawieniu złudnych, zupełnie bez pokrycia obietnic cudownego uzdrowienia, najczęściej przez przyrzeczenie wykonania jakiejś nowej, rewelacyjnej operacji lub terapii ratującej życie. Te „rewelacyjne” metody najczęściej w ogóle nie mają medycznego uzasadnienia i są szczególnie niebezpiecznym sposobem okłamywania chorego (często są wyrażane przez pseudomedyczne „autorytety”) [6].

Pojęcie pomocy lekarskiej w czasie umierania stało się dzisiaj wieloznaczne; jest ono mianowicie rozumiane jako pomoc udzielana umierającemu pacjentowi oraz jako eutanazja, czyli pomoc ułatwiająca śmierć, coraz powszechniejsza w wielu krajach. Ta ostatnia jest zarówno przedmiotem gwałtownych sporów etycznych, jak i przedmiotem dyskusji prawnych. W równym stopniu zależy także od tego, jakie nastawienie wobec śmierci mają pacjent, lekarz i społeczeństwo – jest to zatem problem filozoficzno-medyczno-psychologiczny, bardzo trudny do jednoznacznej oceny.

W Polsce co kilka minut umiera człowiek. Nigdy dotąd nie był on, w swoich ostatnich godzinach życia, tak samotny, jak dzisiaj i pozostawiony sam z bólem, lękiem i potrzebą ludzkiego ciepła. Negujemy – niestety – śmierć, a jeżeli bierze się ją pod uwagę, to najczęściej w sensie awarii, której można było uniknąć, albo godnego pożalowania nieszczęśliwego wypadku.

Nie ma właściwej i jedynej recepty na udzielenie pomocy przez lekarza podczas umierania. Na przykład przy ratowaniu niedoszłych samobójców nie wystarcza płukanie żołądka, interwencja chirurgiczna lub internistyczna. Z chwilą odzyskania przez nich świadomości należy pilnie przeprowadzić z nimi rozmowę wchodzącą, o ile to możliwe, w zakres właściwej psychoterapii (konsultacja psychiatryczna). W przypadku śmiertelnie chorego dziecka, jako rodzice wymagają również psychologicznego, ludzkiego wsparcia.

Rozwój medycyny spowodował, że zaczęto bardziej interesować się tym, co jest właściwe śmierci, jak ją zdefiniować i w którym momencie ona następuje. Przed wiekami problem praktycz-

nie nie istniał. Po prostu człowiek zmarł i koniec. Nie zastanawiano się nad samym momentem śmierci, nad uściśleniem go w czasie, nad kolejnością umierania narządów i wreszcie nad samym mechanizmem. Należy podkreślić, że wiele spraw do dzisiaj jest niejasnych i na ich rozwiązanie przyjdzie jeszcze trochę poczekać.

Rozwój anestezjologii i intensywnej terapii umożliwił utrzymanie ludzi przy życiu znacznie dłużej, niż było to przedtem możliwe. Jednocześnie przyczynił się do tego rozwój transplantologii. Przeszczepienie narządów stało się możliwe wtedy, gdy przekonano się i stwierdzono, że nie wszystkie narządy i tkanki umierają równocześnie. Niektóre z nich funkcjonują po śmierci człowieka przez krótszy lub nieco dłuższy czas [1].

Najbardziej wrażliwa na niedokrwienie jest tkanka mózgowa, bowiem przerwanie dopływu krwi do mózgu powoduje w ciągu 4–6 minut (w zależności od wieku) nieodwracalne jego uszkodzenie. Inne narządy są bardziej odporne na niedokrwienie. Wątroba jeszcze przez 20–30 minut może wykonywać swoje funkcje, naturalnie im bliżej tej granicy, tym czynność jej jest bardziej upośledzona. Dla nerek czas ten waha się między 40–50 minutami. Po upływie godziny właściwie nie udaje się przywrócić pracy nerek. Serce jest w stanie, bez uszczerbku dla swojej funkcji, wytrzymać 10–15 minut niedokrwienia. Najmniej wrażliwa na niedokrwienie jest skóra, która jeszcze przez kilkadziesiąt godzin po ustaniu pracy mózgu może wykazywać czynności w postaci wzrostu włosów i paznokci.

Zanim jednak lekarze doszli do tego, że przyczyną zgonu jest ustanie pracy mózgu, przez wiele lat istniało mnóstwo teorii próbujących rozwiązać to zagadnienie. I tak uważano przez całe stulecie, a było to poparte wieloma poglądami religijnymi i wierzeniami, że moment śmierci następuje wtedy, gdy dusza rozstaje się z ciałem, co praktycznie miało nastąpić w momencie ustania oddychania. Dlatego też w wielu językach słowo „dusza” ma takie samo lub bardzo podobne brzmienie do słowa „oddech”, na zasadzie tradycyjnych pojęć funkcji życia (w hebrajskim *nephes*, *mach* w asyryjskim, *pneuma* w grece, *spiritus* w łacinie, *nafas* w arabskim, *host* w staroangielskim). Uważano więc, że w momencie ustania życia człowiek przestaje oddychać, czyli śmierć następuje w momencie przerwania oddechu. Potwierdzają to przekazy pisane. I tak w księdze Starego Testamentu (*Genesis* 2, 7) czytamy „Wtedy Pan stworzył człowieka z prochów ziemi i wśpął w jego nozdrza życie”.

Także w naszym języku popularnie używano i używa się zwrotu „wyzionąć ducha” jako synonimu słowa „śmierć”. Co ciekawe, w żadnej religii świata (we wczesnych źródłach) nie wspomina się o sercu lub tętnie jako warunkach życia.

Ewolucja pojęcia śmierci datuje się od początku lat 50. XX wieku, kiedy starano się odpowiedzieć na pytanie, w jakim momencie człowiek nie żyje, i na podstawie których do dziś uważa się, że za zmarłą można uznać osobę, której mózg nie żyje. Dodatkowym argumentem w dyskusji na temat uznania mózgu jako jedynej narzędu, którego funkcja nie może być zastąpiona przez maszynę, było opisanie w 1959 r. przez naukowców z Lyonu przypadków śmierci osobniczej na podstawie śmierci mózgu. Przyjęto początkowo nieśmiało, a następnie coraz bardziej odważnie, że dana jednostka nie żyje w momencie, kiedy nie żyje jej mózg. Następne badania pozwoliły ustalić, że z całego mózgu najważniejszą jego częścią jest tzw. pień mózgu, znajdujący się na podstawie czaszki. Uszkodzenie jego powoduje nieodwracalne zatrzymanie oddechu, postępujący spadek ciśnienia tętniczego, narastające zwolnienie akcji serca, spadek temperatury ciała i inne objawy wegetatywne. Wynikiem tego jest całkowita utrata czynności układu nerwowego, pozostaje tylko automatyczna czynność serca, stopniowo zresztą zanikająca, i czasami ledwie uchwytne odruchy rdzeniowe. Po kilku godzinach, czasami dopiero po kilku dniach, dochodzi zawsze do zatrzymania akcji serca.

Nieodwracalne uszkodzenie pnia nie daje aktywności życiowej, myśli, uczucia, kontaktu z otoczeniem. Nie ma więc niczego, co by mogło uzasadnić użycie przymiotnika „*sapiens*” przy rzeczowniku „*homo*”. Kluczem do zachowania życia jest zdolność zachowania przytomności i zdolności do zachowania oddechu. Śmiercią jest więc nieodwracalna utrata przytomności z nieodwracalną utratą oddechu, co wiąże się w konsekwencji z zatrzymaniem krążenia. Śmierć jest śmiercią pnia mózgu, ponieważ pień mózgu jest kluczem do wszystkich funkcji, które warunkują istnienie człowieka jako niezależnej biologicznie jednostki – jest to najważniejsze stwierdzenie, będące podstawą do rozpoznania zgonu [1].

Mimo tak oczywistego stwierdzenia, rozpoznanie śmierci nie zawsze jest takie proste i powoduje burzliwe dyskusje między naukowcami, lekarzami i etykami. Doprowadziło również do konieczności opracowania odpowiednich kryteriów, na podstawie których można by z całą pewnością stwierdzić śmierć. Jest to o tyle istotne, że dla celów transplantacji narządów należy z dużą dokładnością określić moment zgonu. Pierwsze takie kryteria opracowano w 1969 r. i nazwane zostały kryteriami harwardzkimi. Dwa lata później nieco zmienione i uzupełnione kryteria opracowano w Minneapolis w stanie Minnesota. Na ich podstawie opracowano kryteria uznane powszechnie w Anglii i w większości państw świata. Jest jednak dużo państw na naszym glo-

bie, gdzie jeszcze nie opracowano odpowiednich kryteriów śmierci. Brytyjskie kryteria opublikowane zostały w „*British Medical Journal*” i „*Lancet*” w listopadzie 1976 r. pt.: „*Diagnosis of brain death*” (Diagnoza śmierci mózgu). O ważności zagadnienia świadczy fakt, że w Stanach Zjednoczonych w lipcu 1981 r. prezydencka komisja do badań problemów etycznych w medycynie złożyła raport do prezydenta i rządu, który zawierał powtórzenie znanych kryteriów opracowanych w Minneapolis i zawierał oświadczenie, że jeżeli nie ma funkcji pnia mózgu, to cały mózg nie może funkcjonować i oznacza to śmierć jednostki. Tam też ustalono jednolity protokół zgonu obowiązujący we wszystkich stanach USA.

W Polsce kryteria śmierci mózgu opracowane zostały przez komisję Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej i podane do wiadomości w 1994 r. Są one bardziej rygorystyczne niż opracowane przez Amerykanów i określają dokładnie, jakie badania należy przeprowadzić, aby rozpoznać śmierć mózgu. Nie chciałbym przytaczać w tym miejscu wszystkich specjalistycznych badań, jakie należy wykonać według naszego ministerstwa; jest ich dużo, niektóre z nich są czasochłonne oraz stosunkowo drogie. W moim przekonaniu nie wszystkie trzeba wykonywać. Dopóki jednak przepisy te obowiązują, należy je przestrzegać i respektować, mimo że stanowią one pewną barierę w rozwoju transplantologii w naszym kraju.

Na zakończenie pragnę stwierdzić, że wiadomości lekarzy z zakresu umierania i śmierci są skąpe. O tych zagadnieniach nie mówi się przyszłym lekarzom w ciągu długich i uciążliwych studiów medycznych. Wiadomości nabyte w ramach praktyki zawodowej ograniczają się do pewnych utartych stereotypów działania, nie zawsze opartych na współczesnych osiągnięciach światowej medycyny. Dowodem na to są przykłady (śmierci, zgonów, cudownych uzdrowień itp.) podawane np. przez telewizję, prasę – czasami z branży medycznej – a nawet wystąpienia lekarzy nie w pełni do tego przygotowanych. Wystąpienia te mogą wzbudzić niezdrowe sensacje, lecz są, niestety, wynikiem braku odpowiedniej wiedzy u osób, które je głoszą. W sumie dobrze, że istnieją kontrowersje i różnice zdań, bo prowadzić one będą do wzrostu zainteresowania problemami śmierci i dalszego rozwoju intensywnej opieki medycznej, a ludzie pracujący w tej dziedzinie muszą doprowadzić do wbudowania w naszą kulturę i świadomość pojęcia śmierci mózgu (pnia mózgu) w ciele, w którym jeszcze bije serce. Przecież obowiązek stosowania zabiegów ratujących życie kończy się dla lekarza tam, gdzie kończą się jego możliwości.

Przerwanie oddechu sztucznego i farmakologicznego podtrzymywania krążenia u pacjenta,

u którego na podstawie badań i dokładnej oceny czynności mózgu stwierdzono śmierć, powinno się uważać za akt humanitarny i konieczny, bez względu na to, czy dany pacjent może być wykorzystany jako potencjalny dawca narządów.

*Qualis vita et mors ita* – „jakie życie, taka śmierć” – głosi stare łacińskie przysłowie. Obecne czasy spowodowały, że żyjemy godnie – umieramy więc też z godnością.

## Piśmiennictwo

1. Kurzbauer R. Zagadnienie śmierci w ujęciu psychologicznym i medycznym. *Ann Acad Med Siles* 2002; Supl. 42: 81–88.
2. Świątek B. *Wola śmierci a obowiązek ratowania życia*. Materiały Konferencji „Problemy współczesnej tanatologii”. Wrocław 2004; 8: 85–92.
3. Jurek T, Świątek B. *Prawne aspekty relacji lekarz–pacjent w praktyce lekarza rodzinnego*. II Kongres Top Medical Trends, Poznań 7–8 III 2008: 261.
4. De Walden-Galuszko K. *Trudne problemy opieki paliatywnej*. II Kongres Top Medical Trends. Poznań 7–8 III 2008: 155.
5. Hołub G. Etyczna problematyka chorób przewlekłych. *Med Prakt* 2007; 6: 109.
6. Galuszka A. *Człowiek przewlekle chory, aspekty psychoegzystencjalne*. Katowice: Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego; 2005: 63.

Adres do korespondencji:

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Roman Kurzbauer  
Katedra Nauk Fizjologiczno-Medycznych  
Zakład Medycyny Sportowej i Higieny Szkolnej  
Akademia Wychowania Fizycznego  
ul. Mikołowska 72 A  
40-165 Katowice  
Tel.: (032) 207-51-58  
E-mail: j.gebolys@awf.katowice.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Problemy dopingu sportowego  
w praktyce lekarza rodzinnego

## Problem of sport doping in family doctor's practice

ROMAN KURZBAUER<sup>1, 2, E, F</sup><sup>1</sup> Katedra Nauk Fizjologiczno-Medycznych, Zakład Medycyny Sportowej i Higieny Szkolnej Akademii Wychowania Fizycznego w Katowicach

Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Roman Kurzbauer

<sup>2</sup> Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu

Rektor: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Autor omawia problemy związane z dopingiem sportowym, omawiając szerzej bardzo niebezpieczny doping insuliny. Podaje objawy, na jakie powinni zwrócić uwagę lekarze rodzinni podczas dopingu różnymi preparatami farmakologicznymi. Mając na względzie wątpliwe działania insuliny na wzrost masy mięśniowej oraz niezwykle wysokie ryzyko utraty zdrowia lub życia związane z przyjmowaniem tego leku, doping insuliny wydaje się bardzo niebezpieczny. Opinie o bezpiecznym stosowaniu insuliny wynika z tego, iż insulina postrzegana jako środek ratujący życie, a nie preparat mogący zagrozić zdrowiu. Jednocześnie jest to lek tani i stosunkowo łatwo dostępny, a w niektórych krajach można go nabyć bez recepty. Całe szczęście u nas w kraju bez recepty insuliny nabyć się nie da. Nie stanowi to jednak dla pseudokulturyistów dużej przeszkody. Postęp, jaki obserwuje się w medycynie, elektronice i dostępie do informacji, nabrał zapierającego dech w piersiach tempa przez ostatnie lata. Środki dopingowe i suplementy dietetyczne nie stanowią tu żadnego wyjątku. Sztucznie pozyskiwany hormon wzrostu, EPO, doping genetyczny oraz insulina stanowią poważne wyzwanie dla świata sportu. Na koniec artykułu podano przykłady środków dopingujących i objawów ubocznych, jakie one powodują.

**Słowa kluczowe:** doping sportowy, doping insuliny, objawy, lekarz rodzinny.

**Summary** Problems related with sport doping are discussed, very dangerous insulin doping in particular. Symptoms that have to be observed by the family doctor, when doping by various medicines is applied, are given. Taking into account the questionable medical action of insulin to increase in muscle mass and extremely high risk of health loss or even loss of life resulting from insulin application, insulin doping seems to be very dangerous. Opinion that application of insulin is safe results from the fact that insulin is seen as life saving medicament and not the life threatening one. At the same time it is a relatively cheap and easily accessible medicament. In some countries it can be purchased without prescription. Fortunately, insulin cannot be purchased without prescription in Poland. However, it is not a big problem for pseudo culturists. Progress that can be observed in medicine, electronics and access to information is incredibly fast during last years. Doping medicaments and dietetic supplements are among them. Artificially obtained Growth Hormone, EPO, genetic doping and insulin are serious challenges for the today's world of sport. The paper is supplemented by examples of doping medicaments and side effects that they cause.

**Key words:** sport doping, insuline doping, symptoms, family doctor.

W praktyce w dopingiu najczęściej chodzi o to, aby zwiększyć masę mięśniową, a w ciele człowieka znajduje się około 400 mięśni szkieletowych i stanowią one 40–50% masy ciała.

Dopingiem nazywamy sztuczne podnoszenie wydolności fizycznej i psychicznej zawodnika metodami wykraczającymi poza normalny „naturalny” trening, choć w praktyce granica między dopingiem a treningiem jest często bardzo trudna do ustalenia. Ogólnie za doping uważa się meto-

dy medyczne lub fizyczne, potencjalnie szkodliwe dla zdrowia, które zostały oficjalnie zabronione [1, 2].

Doping jest bardzo często szkodliwy dla zdrowia, czasami może wywoływać kalectwo lub śmierć, jeśli jest stosowany nieostrożnie, bez naukowych podstaw, szczególnie przez młodzież i dzieci. Niektóre współczesne metody dopingu stosowane pod ścisłą kontrolą specjalisty są niezwykle trudne do wykrycia, a umiejętnie stoso-

wane wcale nie muszą powodować ujemnych skutków zdrowotnych, przynajmniej w okresie aktywności sportowej. Ich działania uboczne mogą się jednak ujawnić już po zakończeniu kariery sportowej, gdyż bezpieczeństwo większości stosowanych metod i środków dopingowych nie jest tak dobrze przebadane, jak dostępne na rynku legalne środki farmakologiczne i nie ma jak na razie danych na temat wyników działania tych środków.

W sporcie amatorskim oraz w większości dyscyplin uprawianych zawodowo stosowanie dopingu karane jest dyskwalifikacją, odebraniem medalu lub zakazem udziału w zawodach sportowych na pewien czas, liczony w miesiącach lub latach. Istnieją jednak dyscypliny sportowe, w których nie ma kontroli antydopingowej (np. zawodowy boks amerykański, zawodowa kulturystyka). Szczególnie groźny jest doping stosowany do własnych, prywatnych celów przez osoby uprawiające sport rekreacyjny, a nie jest on w większości krajów świata zabroniony, jednak zabroniony jest handel określonymi grupami związków chemicznych. Niektóre związki są legalnie dostępne jako preparaty z grupy paraleków [3].

Powszechnie znane i jak najbardziej legalne jest pojęcie dopingowania w znaczeniu kibicowania czy zagrzewania zawodnika do sportowej rywalizacji. Dzięki tego rodzaju działaniom możliwy staje się wzrost mobilizacji organizmu, sprzyja uzyskiwaniu maksymalnej skuteczności do osiągania jak najlepszego wyniku sportowego. W tego typu sytuacjach mamy do czynienia z oddziaływaniem czynników natury psychicznej. Doping psychiczny nie ogranicza się tylko do owego kibicowania. Wyraża się on również w mobilizacji wewnętrznej samego zawodnika, dla którego sukces sportowy to nie tylko satysfakcja i uznanie, to również spełnienie oczekiwań, to nagroda niekiedy za lata wielu wyrzeczeń i ciężkiej pracy, to wreszcie często wysoka nagroda materialna, na której jak się wydaje najbardziej sportowcom zależy [2, 3].

Niezależnie od dopingu psychicznego lub psychologicznego we współczesnym sporcie obserwowane jest zjawisko dopingu farmakologicznego. W przypadku zastosowania tego rodzaju wspomaganie, na skutek jego „nakładania” się na doping psychiczny, mamy do czynienia ze wzrostem natężenia siły oddziaływania dopingującego. Użycie określonych preparatów prowadzi bowiem do wzmożenia specyficznego rodzaju mobilizacji, wyrażającej się w zwiększaniu np. akcji serca, częstości tętna, możliwości wysiłkowych, odporności na ból lub zmęczenie. Najbardziej groźne jest to, że zastosowanie dopingu farmakologicznego prowadzi do zakłóceń systemu obronnego, w wyniku czego może dochodzić do wyrażnego przekraczania granic adaptacyjnych ustroju.

Doping farmakologiczny i fizyczny zakłóca procesy przystosowawcze w sposób, który wymyka się spod jakiegokolwiek kontroli. Jego zastosowanie wiąże się z nieporównywalnie większym ryzykiem w stosunku do tego, które towarzyszy wywoływaniu podobnych rezultatów wskutek oddziaływań naturalnych. Na skutek zastosowania dopingu tylko w zakresie skutków doraźnych może dojść do takiego wysiłku, którego efekty nie są możliwe do przewidzenia. W wyniku nadmiernej przeciążenia i ogrzania może nastąpić trwałe zaburzenie pracy niektórych narządów, a nawet całego organizmu, co może doprowadzić nawet do śmierci [4].

Obowiązująca obecnie definicja dopingu sprowadza się do zakresu stosowania przez sportowców określonych klas środków farmakologicznych. Dowodem stosowania przez zawodnika dopingu jest stwierdzenie w jego moczu (lub w płynach ustrojowych) ściśle określonego (zakazanego) związku lub jego metabolitu. Zgodnie z przytoczoną definicją, za doping uznaje się nie tylko stosowanie przez sportowców zakazanych środków, ale również wszelkich metod utrudniających ich identyfikację oraz ich ilościowe określenie. Z punktu widzenia sportowego zastosowanie dopingu łamie zasadę uczciwej rywalizacji, fałszuje wynik sportowy, podważa cel sportu i powoduje okradanie rywali z należnych im nagród i wynagrodzeń z tytułu reklam. Z dopingiem farmakologicznym mamy do czynienia wówczas, gdy sportowiec w sposób zamierzony stosuje niedozwolone środki dopingujące, usuwając m.in. subiektywne objawy zmęczenia i bólu, hamując w ten sposób jego naturalny mechanizm obronny [1, 3].

Badania antydopingowe wykazują, że w tego rodzaju proceder wciągani są nie tylko sportowcy wysokiej klasy, ale niestety również młodzież dopiero rozpoczynająca karierę sportową. Bardzo znamienne są ujawnione wyniki analizy dokumentacji dotyczącej stosowania dopingu farmakologicznego przez sportowców byłej NRD powszechnie dostępne w Internecie. Były to praktyki, które można nazwać eksperymentami na człowieku, naturalnie całkowicie utajnione, kierowane przez wybitnych naukowców, dysponujących najlepszym zapleczem laboratoryjnym. Różnego rodzaju środki były podawane systematycznie nawet dzieciom w kilkuletnich okresach, ze ściśle określoną, corocznie wzrastającą dawką. Zawodnicy ci bili rekordy świata, zdobywali medale olimpijskie lub mistrzowskie świata. Dziś nie jeden z nich płaci za to utratą zdrowia. W 1998 r. odbył się proces byłych trenerów i lekarzy, w którym wszyscy przyznali się do zarzucanych im czynów, co bynajmniej nie uchroniło ich przed karami. Największym paradoksem jest to, że większość wschodniemieckich „dopingowa-

nych trenerów” znalazła zatrudnienie i trenuje zawodników prawie na całym świecie [2, 5, 6].

Poniżej podaję przykład potwornie niebezpiecznego dopingu, jakim jest stosowanie insuliny [7].

Insulina egzogenna to lek niezwykle niebezpieczny. Bezpodstawne przyjmowanie tego preparatu wiąże się z wysokim ryzykiem utraty zdrowia i niemal w 100% kończy się kalectwem. Co więcej, nawet jednorazowe nieumiejętne użycie tego środka może wywołać bezpośrednie zagrożenie życia. A jednak mimo tak wielu niebezpieczeństw insulina wciąż zdobywa nowych propagatorów. Szczególnie wśród młodych kulturystów, a jej „popularność” od kilku lat wzrasta.

Ryzyko utraty zdrowia, jakie niesie za sobą bezpodstawne przyjmowanie preparatów insuliny, jest naprawdę wysokie. Nie ma wątpliwości, iż wiele osób stosujących ten lek będzie w niedalekiej przyszłości zmagać się z poważnym kalectwem. Dla niektórych nawet jedna dawka preparatu może okazać się tragiczna. W przeciwieństwie np. do steroidów anabolicznych, których jednorazowe przedawkowanie nie powinno wywołać poważniejszych konsekwencji, przyjęcie nieodpowiedniej ilości insuliny może zakończyć się zgonem. W przypadku tego leku nie można określić, jaka dawka preparatu jest bezpieczna dla zdrowego człowieka. Z jednej strony znane są przypadki przeżycia po wstrzyknięciu dużych dawek, z drugiej zdarzały się wypadki śmiertelne po zwykłych dawkach terapeutycznych. Użycie nieodpowiedniej porcji insuliny może wywołać stan ciężkiej hipoglikemii i doprowadzić do zbyt długiego i znacznego niedoboru glukozy w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. W ten sposób mogą rozwinąć się objawy ciężkiego uszkodzenia mózgu. Niektórym osobom stosującym insulinę wydaje się, iż potrafią doskonale rozpoznawać stan hipoglikemii i skutecznie mu przeciwdziałać. Niestety objawy niedocukrzenia nie zawsze dają się w porę przewidzieć, gdyż nagły spadek stężenia cukru może nastąpić nawet po długim czasie od wstrzyknięcia leku i zależy od podania glukozy i sposobu wstrzyknięcia insuliny.

Chociaż oddziaływanie insuliny na wzrost syntezy białek komórkowych jest wyraźne, to jednak nie ma żadnych dowodów naukowych świadczących o tym, iż przyjmowanie tego hormonu z zewnątrz wpływa w jakikolwiek sposób na dodatkowy przyrost masy mięśniowej. Wiadomości na temat niewiarygodnego działania tego hormonu pochodzą jedynie z dziwnych przedruków, nielegalnych podręczników oraz Internetu. Niestety, wszystkie te źródła łączy jeden, wspólny mianownik: całkowity brak wiarygodności. Pomijając wszystkie aspekty zagrożeń zdrowotnych, jakie niesie za sobą użycie tego hormonu,

doping insuliną wydaje się także bezsensowny z punktu widzenia kulturystyki. Jak wiadomo większość osób uprawiających ćwiczenia siłowe dąży nie do uzyskania wielkiej bezkształtnej bryły ciała, ale przede wszystkim żywo umięśnionej i proporcjonalnej sylwetki. Przyjmowanie insuliny wybitnie temu nie sprzyja, a tymczasem w każdym kiosku kupić można bogato ilustrowane czasopisma kulturystyczne, w których wychwala się insulinę.

W kulturystyce insulinę w celach dopingowych stosuje się najczęściej bezpośrednio po treningu lub pod koniec jego trwania, przyjmując jednocześnie posiłek wysokowęglowodanowy. Tego typu praktyka jest niezwykle niebezpieczna, gdyż organizm po zakończonym treningu znajduje się w stanie znacznej hipoglikemii powysiłkowej. Nieodpowiednie użycie insuliny oraz niewłaściwe dobranie ilości węglowodanów w stanie silnego niedocukrzenia organizmu może zakończyć się tragicznie.

Zastosowanie insuliny jako środka dopingu farmakologicznego budzi duże kontrowersje. Do dzisiaj nie ma żadnych przesłanek naukowych, jakoby przyjmowanie tego środka z zewnątrz dawało spektakularne efekty w postaci wzrostu masy i siły mięśniowej. Należy pamiętać, że osoby poddające się eksperymentom z insuliną jednocześnie zażywają wiele innych leków, jak EPO, hormon wzrostu czy steroidy anaboliczno-androgenne. W efekcie stosowania tego typu „koktajli”, trudno stwierdzić, który preparat wykazuje potencjalne właściwości anaboliczne.

Mając na uwadze wątpliwe działanie insuliny na wzrost masy mięśniowej oraz niezwykle wysokie ryzyko utraty zdrowia lub życia związane z przyjmowaniem tego leku, doping insuliną wydaje się bardzo niebezpieczny. Opinia o bezpiecznym stosowaniu insuliny wynika z tego, iż insulina postrzegana jest jako środek ratujący życie, a nie preparat mogący zagrozić zdrowiu. Jednocześnie jest to lek tani i stosunkowo łatwo dostępny, a w niektórych krajach można go nabyć bez recepty. Całe szczęście u nas w kraju bez recepty insuliny nabyć się nie da. Nie stanowi to jednak dla pseudokulturystów dużej przeszkody.

Postęp, jaki obserwuje się w medycynie, elektronice i dostępie do informacji, nabrał zapierającego dech w piersiach tempa przez ostatnie lata. Środki dopingowe i suplementy dietetyczne nie stanowią tu żadnego wyjątku. Sztucznie pozyskiwany hormon wzrostu, EPO, doping genetyczny oraz insulina stanowią poważne wyzwanie dla świata sportu. Badania i będące ich efektem odkrycia z dziedziny genetyki owocują odkrywaniem coraz to nowych rodzajów środków dopingowych, jak: SARM czy substancje blokujące działanie miostatyny. Miostatyna sprawuje funkcje naturalnego moderatora wzrostu, wytwarzana

jest przez mięśnie szkieletowe, hamuje wzrost mięśni szkieletowych. Zablokowanie jej działania może prowadzić do dużego przyrostu masy mięśniowej. SARM (selektywne modulatory receptora androgennego) namierzają receptory anorogeniczne w specyficznych tkankach, takich jak mięśnie czy kości. SARM określany jest mianem „Świętego Graala” anaboliików, ponieważ powodują przyspieszoną budowę mięśni bez angażowania innych organów i tkanek. Skoncentrowanymi na mięśniach SARM-em z pewnością będą bardzo zainteresowane osoby starsze, o osłabionych kościach, zanikach mięśni, pacjenci cierpiący na choroby pourazowe lub zwyrodnieniowe, a także sportowcy pragnący poprawić swoje wyniki. Te leki już istnieją, sięgnięcie po nie przez tysiące ludzi na świecie wydaje się tylko kwestią czasu [4, 6, 8].

Poniżej podaję przykłady działań ubocznych środków dopingujących, na które powinni zwrócić uwagę lekarze rodzinni.

#### **A. Steroidy anaboliczno-androgenne syntetyczne, pochodne testosteronu**

1. Feminizacja
  - ginekomastia,
  - podwyższona tendencja do odkładania tłuszczu.
2. Wirylicacja
  - zaburzenia miesiączkowania,
  - chrypka lub obniżenie głosu,
  - przerost łechtaczki,
  - zarost na twarzy,
  - łysienie typu męskiego.
3. Jądra
  - Zahamowanie czynności
  - Redukcja produkcji testosteronu
  - Obniżenie spermatogenezy
  - Atrofia jąder
  - Po krótkotrwałym wzroście, obniżenie libido.
4. Wątroba
  - żółtaczka cholestatyczna,
  - plamica wątrobowa,
  - nowotwory wątroby.
5. Układ sercowo-naczyniowy
  - zwiększone ryzyko miażdżycy naczyń wieńcowych,
  - wzrost cholesterolu całkowitego i trójglicerydów,
  - wzrost ldl, obniżenie hdl,
  - nadciśnienie tętnicze,
  - przerost serca.
6. Narząd ruchu
  - przedwczesne zamknięcie nasad kostnych u dzieci – zahamowanie wzrostu,
  - zwiększona podatność na obrażenia – zerwanie i naderwanie ścięgien.
7. Psychika
  - depresja po zakończeniu cyklu,

- niecierpliwość, irytowanie się, uczucie niepokoju, skłonność do wybuchu gniewu i użycia przemocy,
  - uzależnienie psychiczne.
8. Gruczoł krokowy
    - przerost gruczołu krokowego,
    - rak gruczołu krokowego.
  9. Skóra
    - trądzik,
    - rozstępki skórne,
    - przyspieszenie łysienia,
    - obrzęk szczególnie twarzy.
  10. Układ pokarmowy
    - uczucie pełności,
    - nudności, wymioty,
    - luźne stolce, biegunka.
  11. Inne – związane z iniekcjami
    - ryzyko przeniesienia chorób zakaźnych (HIV, wzw typu B lub C),
    - wstrząs anafilaktyczny,
    - miejscowe ropne zapalenie skóry.

#### **B. Hormon wzrostu (GH)**

- powiększenie języka,
- upośledzona tolerancja glukozy,
- przerost rąk, stóp i twarzy (akromegalia),
- powiększenie narządów wewnętrznych,
- zespół cieśni garstka.

#### **C. Stymulanty (np. amfetamina, efedryna, kofeina)**

- drażliwość,
- bezsenność,
- niepokój,
- bóle lub zawroty głowy,
- arytmia, bradykardia lub tachykardia,
- skoki ciśnienia tętniczego,
- nudności, wymioty,
- ból brzucha,
- spadek apetytu.

#### **D. Diuretyki**

- odwodnienie,
- zawroty głowy, zaburzenie równowagi,
- bóle głowy,
- arytmia,
- kurcze mięśni,
- niewydolność nerek.

#### **E. Erytropoetyna (EPO)**

- nadciśnienie tętnicze,
- incydenty zakrzepowe,
- nagła śmierć (liczne przykłady),
- bóle głowy i stawów,
- obrzęki,
- nudności.

#### **F. Insulina – objawy hipoglikemii**

- bladeść skóry, szybkie pocenie się,
- drżenie rąk i nagłe uczucie osłabienia,
- silne uczucie głodu, kołatanie serca,
- pogorszenie procesu widzenia, rozdrażnienie, zachowania agresywne, bóle głowy,
- zasłabnięcie z utratą przytomności.

## Piśmiennictwo

1. Borysławski K i wsp. Sport – perspektywy rozwoju i zagrożenia. *Adv Clin Ex Med* 2002; II, I(Suplement).
2. Melvin W. *Granice wspomagania*. Kraków: Med Sport; 1999.
3. Klukowski K i wsp. Medycyna i psychologia sportu. *Post Med Lot* 2004; I, I.
4. Potaczek DP. The issue of gene doping. *Hum Mov* 2005; 6: 104.
5. Mroczkowska H. Percepcja realnego i subiektywnego ryzyka stosowania dopingu w sporcie. *Med Sport* 2007; 23: 86.
6. Obmiński Z. Efektywność dopingu przy użyciu TH<sub>6</sub>, insuliny lub ludzkiego hormonu wzrostu: fakty czy mity. *Med Sport* 2005; 21: 141.
7. Chwaluk A. Insulina jako środek dopingu farmakologicznego. *Med Sport* 2001; 17: 126.
8. Pietruszewski M, Lewicki R. Zagrożenia zjawiskiem dopingu w środowisku uczniów szkoły podstawowej klas V–VIII. *Med Sport* 2000; 16: 33.

Adres do korespondencji:

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Roman Kurzbauer  
Katedra Nauk Fizjologiczno-Medycznych  
Zakład Medycyny Sportowej i Higieny Szkolnej  
Akademia Wychowania Fizycznego  
ul. Mikołowska 72 A  
40-165 Katowice  
Tel.: (032) 207-51-58  
E-mail: j.gebolys@awf.katowice.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



**Na płycie CD znajduje się opublikowany artykuł oznaczony w spisie treści następującym numerem (z podaniem strony):**

**160 (s. 921).**

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Choroby serca u kobiet – różnice płci

## Heart disease in women – sex differences

KRYSZYNA ŁOBOZ-GRUDZIEN<sup>1</sup>, A, B, E, F, JOANNA JAROCH<sup>2</sup>, A, B, E, F<sup>1</sup> Katedra Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Krystyna Łoboz-Grudzień

<sup>2</sup> Oddział Kardiologiczny Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Krystyna Łoboz-Grudzień

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmiertelności u kobiet. W artykule dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego różnic w zależności od płci w rozpoznawaniu i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i implikacje dla opieki zdrowotnej. Stabilna dławica jest najczęstszym pierwszym objawem choroby wieńcowej u kobiet. Pomimo zwiększonego profilu ryzyka kobiety są niedostatecznie diagnozowane i mniej agresywnie leczone od mężczyzn. Kobiety rzadziej są kierowane do testów wysiłkowych ze względu na duży odsetek wyników fałszywie dodatnich i rzadziej do alternatywnych obciążeniowych technik obrazowych. Istnieją różnice płci w obrazie klinicznym i w prognozowaniu w ostrych zespołach wieńcowych (ACS). Kobiety z ostrym zespołem wieńcowym są starsze i mają więcej chorób współistniejących. Nietypowe bóle w klatce piersiowej u kobiet są przyczyną niedostatecznego rozpoznawania ostrych zespołów wieńcowych. Mniejszy odsetek kobiet prezentuje zawał mięśnia serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Kobiety z ACS częściej mają powikłania w okresie wewnątrzszpitalnym. Przedstawione odmienności odzwierciedlają różnice patofizjologiczne ostrych zespołów wieńcowych u kobiet i mężczyzn. Kobiety poddawane zabiegom rewaskularyzacji obciążone są wyższym ryzykiem i gorszym rokowaniem odległym. Czynniki ryzyka dla rozwoju niewydolności serca różnią się w zależności od płci. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca odgrywają większą rolę u kobiet. Niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową („dysfunkcją rozkurczową”) częściej występuje u kobiet. Ważna jest identyfikacja różnic płci w celu postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych i w celu poprawy opieki zdrowotnej u kobiet.

**Słowa kluczowe:** choroby serca, kobiety, różnice płci.

**Summary** The cardiovascular disease is the leading cause of death among women. This article reviews the current literature on the gender-related differences in the diagnosis and treatment of cardiovascular disease and healthcare implication. The stable angina is more common as an initial presentation of coronary disease in women. The women despite higher risk characteristics are investigated and treated less aggressively than men. The women are not referred for stress testing because of the high rate of false positives and rare to alternative stress imaging technique. Gender differences exist in acute coronary syndrome (ACS) in terms of clinical profiles, presentation and outcome. Women with ACS are older and have more co morbid factors. The lack of significant chest pain may be a major reason why women have more unrecognized ACS. A smaller percentage of women than men had infarction with ST elevation. Women had more complications than men during hospitalization. These differences reflect pathophysiologic differences between men and women. Women undergoing coronary revascularization procedures have a higher risk for an adverse outcome compared with men. Risk factors for development of heart failure also differ by sex. Hypertension and diabetes mellitus have a greater role in women. Heart failure with preserved systolic function – “diastolic dysfunction” – is more common in women. It is important to identify gender-related differences in management of cardiovascular disease to improve healthcare of women.

**Key words:** heart disease, women, sex differences.

## Wstęp

W ostatniej dekadzie wzrasta zainteresowanie koncepcją medycyny swoistej dla płci. Jakkolwiek istnieje wiele dowodów, rekomendacje to-

warzystw naukowych nie uwzględniają różnic w zależności od płci, są „gender-neutral” [1, 2]. Dowodem na różnice zależne od płci w odpowiedzi na leki jest ocena efektu aspiryny w prewencji pierwotnej zawału mięśnia serca i udaru

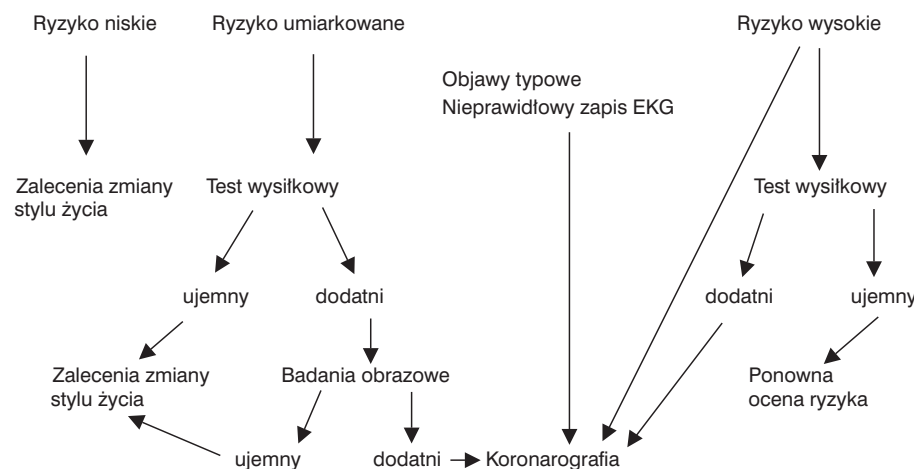
[3]. W badaniu Women's Health Study z aspiryną w prewencji pierwotnej u 39 876 zdrowych kobiet w wieku > 45 lat nie stwierdzono przewagi aspiryny nad placebo w zmniejszeniu ryzyka zawału serca oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej w całej grupie w obserwacji 10-letniej. Natomiast obserwowano 17% redukcję ryzyka udaru mózgu i największe korzyści odnosiły kobiety w wieku 65 lat lub więcej [3]. Z analizy podgrup płci z danych z badań WHS, HOT i Primary Prevention Project wynika, że u kobiet aspiryna zmniejsza o 19% ryzyko udaru mózgowego bez wpływu na ryzyko zawału serca. W przeciwieństwie do tego analiza połączonych danych z badań Physicians Health Study, British Doctors' Trial, Thrombosis Prevention Trial, HOT i Primary Prevention Project wykazała, że u mężczyzn aspiryna zmniejsza istotnie o 32% ryzyko pierwszego zawału serca z nieistotnym zwiększeniem ryzyka udaru mózgu [3].

Według danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia w 2004 r., choroby sercowo-naczyniowe odpowiadały w Europie za 43% zgonów u mężczyzn i 55% u kobiet, w tym choroba wieńcowa odpowiedzialna była za 21% zgonów u mężczyzn i 23% u kobiet, natomiast udar mózgu był częstszą przyczyną zgonów u kobiet (15% w porównaniu z 11% u mężczyzn) [1].

## Stabilna choroba wieńcowa

Stabilna dławica jest najczęstszym pierwszym objawem choroby wieńcowej u kobiet, natomiast u mężczyzn częściej ujawnia się jako zawał serca. Różnice w obrazie klinicznym choroby wieńcowej u kobiet są przyczyną niedostatecznego jej

rozpoznawania. U kobiet choroba wieńcowa objawia się nietypowymi bólami w klatce piersiowej, nudnościami, wymiotami, łatwym męczeniem się [4, 5]. Zatem rozpoznanie dławicy u kobiet jest trudniejsze. Korelacja między objawami a istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych jest słaba. Rejestry kliniczne wykazywały rozbieżne wyniki dotyczące postępowania diagnostycznego z chorymi z dławicą piersiową w zależności od płci. Udowodniono niższą wartość predykcyjną prób obciążeniowych u kobiet [4]. Test wysiłkowy EKG u kobiet cechuje się wyższym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (36–67%) niż u mężczyzn (4–44%), z powodu niższego prawdopodobieństwa występowania choroby przed testem [4]. Podkreśla się natomiast wysoką negatywną wartość prognostyczną ujemnego testu wysiłkowego u kobiet. Powstaje pytanie, czy u kobiet należy rekomendować obrazowe testy obciążeniowe (scyntyografię perfuzyjną, echokardiografię obciążeniową z prowokacją wysiłkiem lub stymulacją farmakologiczną)? W świetle zaleceń Grupy Roboczej ESC z 2006 r. nie ma wystarczających danych, aby zalecać zastępowanie standardowej próby wysiłkowej EKG testami obciążeniowymi, obrazowymi [4]. Prawdopodobieństwo występowania choroby wieńcowej może być określone z równoważną dokładnością na podstawie obrazu klinicznego oraz czynników ryzyka Framingham (wiek, poziom cholesterolu LDL i HDL, ciśnienie krwi, palenie papierosów, cukrzyca) [6], jak i na podstawie niewazyjnych testów diagnostycznych. W związku z tym testy wysiłkowe i/lub obrazowe badania obciążeniowe echokardiograficzne lub izotopowe rekomenduje się u chorych z umiarkowanym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej przed



Ryzyko niskie: młode kobiety z nietypowymi dolegliwościami, bez czynników ryzyka.  
Ryzyko umiarkowane: dolegliwości typowe/nietypowe, 1 czynnik ryzyka.  
Ryzyko wysokie: dolegliwości typowe, 2 czynniki ryzyka.

**Rycina 1.** Algorytm postępowania w stabilnej dławicy piersiowej u kobiet (wg [7] w modyfikacji własnej)

testem. U chorych z ryzykiem niskim: młodych, bez czynników ryzyka i z nietypowymi dolegliwościami przewidziane są zazwyczaj zalecenia zmiany stylu życia. Z kolei chorych z ryzykiem wysokim określonym przez typowe dolegliwości i obecność 2 czynników ryzyka, a także objawowych ze zmianami niedokrwiennymi w spoczynkowym zapisie EKG, można kierować do koronarografii bez poprzedzenia jej testami nieinwazyjnymi [7].

Algorytm postępowania w diagnostyce choroby wieńcowej u kobiet przedstawia rycina 1.

Dane z unikatowego badania populacyjnego Euro Heart Survey of Stable Angina dostarczyły dowodów na różnice w zależności od płci na wielu poziomach postępowania z chorym ze stabilną dławicą piersiową od oceny wstępnej do rewaskularyzacji [8]. Kobiety stanowiły 42% spośród 3779 chorych włączonych do 1-letniej obserwacji.

Wykazano, że kobiety rzadziej miały wykonywane testy wysiłkowe, nawet po uwzględnieniu klinicznych czynników, takich jak: wiek, choroby współistniejące i nasilenie objawów. Rzadsze wykonywanie prób wysiłkowych u kobiet tłumaczy się dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Co interesujące, zaledwie u 1/4 kobiet, u których nie wykonano testów wysiłkowych EKG, zastosowano alternatywne obrazowe testy obciążeniowe. Kobiety rzadziej kierowane były do koronarografii oraz do rewaskularyzacji serca [8]. Leczenie przeciwplatekcyjne i statyny rzadziej stosowane były u kobiet nawet po potwierdzeniu choroby niedokrwiennej serca (71% vs 79%). U kobiet stwierdzano 2-krotnie zwiększone ryzyko śmiertelności i zawału mięśnia serca nie zakończonego zgonem niezależnie od wieku i innych predyktorów niekorzystnego przebiegu, takich jak: zaburzenia funkcji lewej komory, stopień zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych, cukrzyca [8].

W praktyce klinicznej powinny być brane pod uwagę różnice płci w obrazie klinicznym i w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, szczególnie różnice wartości predykcyjnej testów diagnostycznych. Zbyt rzadkie wykonywanie prób obciążeniowych u kobiet i brak potwierdzenia choroby niedokrwiennej serca wiąże się z implikacjami w postaci niewystarczającego stosowania prewencji wtórnej u kobiet.

## Ostre zespoły wieńcowe

Kobiety z zawałem mięśnia serca są starsze i rzadziej prezentują w EKG przetrwałe uniesienie odcinka ST (STEMI), później trafiają do szpitala, co stanowi przyczynę mniejszego stosowania leczenia trombolitycznego. W badaniu GISSI-2,

w którym porównywano leczenie tkankowym aktywatorem plazminogenu tPA vs streptokinaza STK z heparyną lub bez heparyny u kobiet zanotowano zwiększone ryzyko udarów krwotocznych, które utrzymywało się nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka [9]. Pomimo że istnieją dowody na podobne korzyści z leczenia trombolitycznego u obu płci wyrażone odsetkiem otwartych tętnic dozawałowych, redukcją ponownej reokluzji i poprawą funkcji lewej komory, to w rejestrze MITRA (Maximal Individual the Therapy of Acute myocardial infarction) kobiety rzadziej otrzymywały terapię reperfuzyjną [10].

W badaniu GUSTO IIb substudy (Global Use of Strategies to Open – Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes), w którym porównywano dożylną heparynę z hirudyną (12 142 chorych, w tym 3662 kobiet) wykazano, że kobiety były starsze, częściej w wywiadzie występowało nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, choroba naczyń mózgowych. W mniejszym odsetku u kobiet w stosunku do mężczyzn występował zawał mięśnia serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (27,2% vs 37% u mężczyzn). U kobiet częściej występowały powikłania wewnętrzshpitalne, włączając obrzęk płuc, arytmie przedsionkowe i śmiertelność 30-dniową (6,0% vs 4,0% u mężczyzn) [11]. Interesujący był fakt, że w koronarografii u kobiet częściej stwierdzano nieistotne zmiany w naczyniach wieńcowych. W tych przypadkach należy brać pod uwagę zmiany w mikrokrążeniu wieńcowym, dysfunkcję śródbłonna.

Analiza różnic w zależności od płci została przeprowadzona w badaniu Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. Do rejestru włączono 10 253 chorych, w tym 1010 stanowiły kobiety i 3709 mężczyźni poniżej 65. r.ż. [12]. U kobiet poniżej 65. r.ż. rzadziej występował zawał mięśnia serca z przetrwałym uniesieniem ST (39% vs 51% u mężczyzn), częściej przy wypisie rozpoznawano niestabilną dławicę piersiową (UA). Powyżej 65. r.ż. zarówno u kobiet, jak i mężczyzn stwierdzano podobny rozkład występowania różnych postaci klinicznych ACS. Kobiety > 65 r.ż. z zawałem STEMI rzadziej otrzymywały terapię reperfuzyjną (43% vs 53%), częściej rozwijały niewydolność serca. Zarówno u młodszych, jak i starszych kobiet wykazywano w koronarografii mniej zaawansowaną chorobę naczyń wieńcowych. Jedną z przyczyn rzadszego stosowania leczenia reperfuzyjnego u kobiet jest opóźniona hospitalizacja. Brak istotnych bólów w klatce piersiowej jest przyczyną nierozpoznawania zawału mięśnia serca. 43% kobiet w obserwacji McSweeney i wsp. przyjmowanych z zawałem mięśnia serca nie zgłaszało typowych bólów w klatce piersiowej. U kobiet często pierwszym objawem zawału mięśnia serca jest duszność, nudności, łatwe męczenie [13].

Kobiety z cechami niedokrwienia mięśnia serca, przy braku istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, stanowią wyzwanie dla kardiologów. 50% kobiet z bólami w klatce piersiowej prezentuje prawidłowy obraz w koronarografii w porównaniu z 17% mężczyzn. Istnieją nowe dane wskazujące, że kobiety z objawami dławicy pomimo braku istotnych zmian w tętnicach wieńcowych stanowią grupę zwiększonego ryzyka. Johnson i wsp. w badaniu Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) analizowali 673 kobiety, spośród nich 412 z nieistotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych i 216 kobiet z istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych. Spośród 412 chorych bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych u 189 utrzymywały się przetrwałe bóle wieńcowe w obserwacji 1-roczonej. Złożony punkt końcowy (śmiertelność, zawał mięśnia serca, udar, niewydolność serca) były 2-krotnie wyższe u kobiet z przetrwałym bólem w klatce piersiowej (14,4% vs 8,5%) [14].

Wyniki tego badania mają implikacje dla zdrowia publicznego. Podważają tezę, że kobiety z prawidłowymi naczyniami wieńcowymi mają dobre rokowanie. W praktyce klinicznej kobiety pomimo jednakowego profilu ryzyka częściej są klasyfikowane do niskiego ryzyka i rzadziej mają wdrażane działania prewencyjne. Mniej zaawansowane zmiany w tętnicach wieńcowych są przyczyną niedostatecznego rozpoznawania choroby niedokrwiennej serca u kobiet, rzadziej wykonywania testów diagnostycznych i koronarografii. Młode kobiety z zawałem mięśnia serca stanowią grupę wysokiego ryzyka i należy rozpatrywać tę grupę w aspekcie różnic płci i wczesnej śmiertelności po zawale serca. Różnice patofizjologiczne w budowie blaszki miażdżycowej, wazoaaktywności naczyń i funkcji śródbłonna są odpowiedzialne za gorsze rokowanie u kobiet. Pomimo zwiększonego ryzyka u kobiet leczenie reperfuzyjne i terapia farmakologiczna zgodna z rekomendacjami rzadziej jest stosowana.

## Przezskórne interwencje wieńcowe (PCI)

W ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia ST (NSTEMI) i niestabilnej dławicy piersiowej (UA) optymalna strategia dla kobiet pozostaje kontrowersyjna. Analiza badania klinicznego, w którym porównywano długoterminowe efekty wczesnej strategii inwazyjnej (do 7 dni) z postępowaniem konserwatywnym w NSTEMI-ACS: FRISC-II – Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease (udział kobiet – 30%), wykazała korzyści z wczesnej strategii interwencyjnej jedynie u mężczyzn. Prognozowanie u kobiet było gorsze, wykazywa-

no nieistotny wzrost zawału mięśnia serca i śmiertelności w obserwacji odległej [15]. Powstały wątpliwości, czy postępowanie u kobiet powinno być takie same jak u mężczyzn?

Wyniki badania FRISC-II pozostają w kontrowersji do wyników badania TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina With Aggrastat and Determine Cost of Therapy With Invasive or Conservative Strategy). Włączono 2229 chorych z UA/NSTEMI (kobiety stanowiły 34%) do wczesnego postępowania inwazyjnego lub konserwatywnego do 48 godzin od początku objawów [16]. Wykazano podobne korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej u osób podwyższonego ryzyka u obu płci. W świetle korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej u kobiet wysokiego ryzyka z dodatnimi biomarkerami istnieje konieczność poszerzonej stratyfikacji ryzyka u kobiet.

W ostatnim okresie rozwój kardiologii interwencyjnej, wprowadzenie stentów i leczenia wspomagającego farmakologicznego przyczynił się do poprawy rokowania u kobiet po zabiegach kardiologii interwencyjnej. Pomimo to gorsze prognozowanie wiąże się z wyższym profilem ryzyka u kobiet, opóźnioną hospitalizacją, starszym wiekiem, mniejszą masą ciała i chorobami współistniejącymi. Z powodu małych rozmiarów tętnic wieńcowych u kobiet rzadziej wszczepiane są stenty, częściej w czasie procedur występuje dyssekcja tętnic wieńcowych [17]. Po zabiegach PCI kobiety częściej mają bóle dławicowe, co ogranicza ich aktywność i pogarsza jakość życia.

Korzyści z pierwotnej angioplastyki wieńcowej u kobiet w porównaniu z leczeniem trombolitycznym wykazano w badaniu PAMI trial, do którego zrandomizowano 315 chorych (27% kobiet) z STEMI [18]. Szacuje się, że można zapobiec 56 zgonom/1000 kobiet leczonych pierwotną PCI niż leczeniem fibronolitycznym w porównaniu z tylko 42 zgonami na 1000 leczonych mężczyzn [19].

Przegląd 10 randomizowanych placebo kontrolowanych badań z inhibitorami receptorów płytkowych GP IIb/IIIa, jako leczeniem wspomagającym PCI w ostrych zespołach wieńcowych ( $n = 13\ 166$ , 26% kobiet), wykazał istotną redukcję złożonego punktu końcowego (zgon, zawał nie zakończony zgonem) w 6 miesięcy po PCI. Korzyści z antagonistów GP IIb/IIIa, szczególnie przy implantacji stentów, odnosili chorzy wysokiego ryzyka, włączając starsze kobiety, z dodatnią troponiną i z cukrzycą [20]. Metaanaliza badań z zastosowaniem abciximabu jako leczenia wspomagającego PCI (EPIC, EPILOG, EPISTENT) obejmująca 6595 chorych (26,9% kobiet) nie wykazała różnic w zależności od płci w zapobieganiu niepożądanych zdarzeń w obserwacji odległej, jakkolwiek u kobiet występowało większe ryzyko powikłań krwotocznych [21].

Badania ze stentami powlekanyymi w elektrywnych interwencjach wieńcowych nie wykazały różnic w zależności od płci. Redukcja restenozy i konieczność ponownej rewaskularyzacji i dużych zdarzeń sercowych niepożądanych w obserwacji 1-roczonej była podobna u kobiet i mężczyzn [22].

## Zabiegi rewaskularyzacji chirurgicznej (CABG)

Wykazywano zwiększoną śmiertelność i ryzyko powikłań wewnątrzszpitalnych po zabiegach CABG u kobiet w porównaniu z mężczyznami [23]. Różnice płci wiązano u kobiet z węższymi naczyniami wieńcowymi, rzadziej stosowaną do rewaskularyzacji tętnicą piersiową wewnętrzną i częściej przeprowadzaną niekompletną rewaskularyzacją. Po uwzględnieniu jednak masy ciała, klinicznych i angiograficznych czynników okazało się, że płeć nie jest predyktorem złego rokowania [24].

W badaniu klinicznym BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) oceniono 1829 chorych (kobiety stanowiły 27%). Kobiety były starsze (64% vs 60,5%), częściej stwierdzono u kobiet niewydolność serca (14% vs 7%), nadciśnienie tętnicze (68% vs 42%), cukrzycę (31% vs 15%) niż u mężczyzn. U kobiet rzadziej stosowano do rewaskularyzacji tętnicę piersiową wewnętrzną (72% vs 85%) i częściej przeprowadzano niekompletną rewaskularyzację. Przeżywalność 5-letnia nie różniła się u kobiet i mężczyzn, niezależnie czy była zastosowana chirurgiczna czy przeszkońska rewaskularyzacja [25]. Na uwagę zasługuje, że u kobiet częściej notowano okołoproceduralną zastoinową niewydolność serca lub obrzęk płuc, pomimo rzadziej przebytego zawału mięśnia serca i dysfunkcji skurczowej lewej komory. Kobiety mimo prawidłowej funkcji skurczowej częściej rozwijają niewydolność serca w mechanizmie dysfunkcji rozkurczowej ze względu na częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego i obecność przerostu lewej komory serca [25].

Analiza 51 187 chorych po zabiegach CABG (30% stanowiły kobiety) w rejestrze National Cardiovascular Network database w latach 1993–1999 wykazała u kobiet w porównaniu z mężczyznami więcej czynników ryzyka i chorób współistniejących. U kobiet w młodszej grupie wiekowej < 50 notowano 3-krotnie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (3,4% vs 1,1%). Różnice te zacierały się w starszym wieku. U młodych kobiet poddawanych zabiegom CABG częściej występowała cukrzyca, przebyte udar, niewydolność serca, niewydolność nerek. Przyczyny są nieznane, być może odgrywa rolę

w tych przypadkach brak protekcyjnego działania hormonów, zaburzenia receptorów estrogenowych, dysfunkcja jajników, rozpalne działanie hormonalnej terapii zastępczej [23, 24].

Wyniki zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego są podobne u kobiet i mężczyzn. Młode kobiety prezentują wysokie ryzyko wewnątrzszpitalnych powikłań i śmiertelności po zabiegach CABG w porównaniu z mężczyznami. Ryzyko zwiększone jest u kobiet z cukrzycą.

## Niewydolność serca

Niewydolność serca u kobiet częściej występuje w wieku podeszłym z zachowaną funkcją skurczową (niewydolność rozkurczowa). Udo wodniono różnice w zależności od płci w zakresie epidemiologii, etiologii rozpoznawania, prognozowania i leczenia niewydolności serca [26, 27]. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca stanowią większe ryzyko rozwoju niewydolności serca u kobiet, natomiast u mężczyzn dominuje w etiologii choroba niedokrwienna serca. W badaniu SOLVD częściej przyczyną niewydolności serca u kobiet było nadciśnienie tętnicze (55% vs 39%) i cukrzyca (49,3 vs 37,2%), natomiast rzadziej przebyte zawał mięśnia serca (56% vs 69%) [54]. Badanie Euro Heart Failure Survey potwierdziło, że u kobiet z niewydolnością serca częściej zachowana jest funkcja skurczowa [28]. Badania epidemiologiczne Framingham i NHANES-1 wykazały lepsze prognozowanie w niewydolności serca u kobiet niż u mężczyzn. W badaniu Framingham 5-letnie przeżycie u kobiet wynosiło 3,2 lata w porównaniu z 1,7 lat u mężczyzn [29]. Przyczynę lepszego prognozowania u kobiet należy upatrywać w rzadziej występującej etiologii niedokrwiennnej.

Wiedza na temat różnic płci w odpowiedzi na leki jest niedostateczna, nie ma więc podstaw do uwzględniania różnic płci w rekomendacjach leczenia niewydolności serca. Brak jest badań prospektywnych dotyczących oceny ACE-inhibitorów w niewydolności serca w zależności od płci. Dane pochodzą z badań retrospektywnych. Analiza podgrup badania CONSENSUS i SOLVD wykazała mniejsze korzyści z zastosowania ACE-inhibitorów u kobiet. W badaniu CONSENSUS enalapryl powodował 51% redukcję śmiertelności w obserwacji 6-miesięcznej u mężczyzn, podczas gdy zaledwie 6% redukcję śmiertelności u kobiet [26]. Na podstawie przeglądu 30 randomizowanych badań klinicznych z inhibitorami ACE w niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową wykazano mniejsze korzyści u kobiet [30]. Natomiast metaanaliza przeprowadzona przez Flathera i wsp. badań klinicznych z zastosowaniem ACE-inhibitorów po zawale serca (SAVE,

AIRE, TRACE i SOLVD), obejmująca łącznie 12 763 chorych, w tym 2396 kobiet, nie wykazała różnic w redukcji śmiertelności w obserwacji odległej (śr. 35 miesięcy) w zależności od płci [31]. Nie ma zatem przekonujących dowodów, że kobiety nie odnoszą korzyści z ACE-inhibitorów, jakkolwiek efekt jest mniejszy niż u mężczyzn. Inhibitory konwertazy powinny być rekomendowane u kobiet tak samo często, jak u mężczyzn.

W badaniu MERIT-HF, w którym dodawano metoprolol o przedłużonym uwalnianiu do diuretyku, ACE-inhibitora i naporstnicy, nie zanotowano korzyści w redukcji śmiertelności u kobiet. Natomiast kiedy analiza redukcji śmiertelności została przeprowadzona łącznie dla 3 badań z beta-blokerami w niewydolności serca (MERIT-HF, CIBIS III i COPERNICUS), korzyści były porównywalne dla obu płci [32].

U osób, które nie tolerują ACE-inhibitorów, alternatywę stanowią blokery receptora angiotensyny II. W badaniu CHARM ( $n = 7599$ , kobiety stanowiły 32%) nie wykazano różnic w zależności od płci [33].

Dowodów na różnice zależne od płci w odpowiedzi na leczenie dostarczyła *post hoc* analiza badania DIG (Digitalis Investigation Group) [34]. U kobiet, u których stosowano naporstnicę, stwierdzono zwiększoną śmiertelność w porównaniu z placebo. Wyniki mają znaczenie dla praktyki klinicznej, wskazują na potrzebę oceny stężenia digoksyny w surowicy krwi, pożądany poziom powinien być poniżej 1,0 ng/ml [34].

Przypuszczalne mechanizmy różnej odpowiedzi na leki wiążą się z różnicami farmakokinetyki w zależności od płci. Wynikają z różnych stężeń hormonów, mniejszej masy ciała i większej proporcji tkanki tłuszczowej u kobiet. Udowodniono także różnice w aktywności enzymów, które biorą udział w metabolizmie leków oraz różnice w przesączaniu kłębuszkowym [2].

Podsumowując różnice w obrazie klinicznym, choroby wieńcowe są przyczyną niedostatecznego jej rozpoznawania u kobiet. W praktyce klinicznej powinny być brane pod uwagę różnice płci w obrazie klinicznym i w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, szczególnie różnice wartości predykcyjnej testów diagnostycznych. Zbyt rzadkie wykonywanie prób obciążeniowych u kobiet i brak potwierdzenia choroby niedokrwiennej serca wiąże się z implikacjami pod postacią niewystarczającego stosowania prewencji wtórnej u kobiet. We współczesnej praktyce klinicznej kobiety są niedostatecznie diagnozowane i niewystarczająco leczone zgodnie z medycyną opartą na faktach.

Istnieje potrzeba identyfikacji różnic związanych z płcią w obrazie klinicznym i patofizjologii w celu poprawy opieki nad populacją kobiet i w celu poznania swoistych czynników ryzyka i czynników protekcyjnych. Istnieje konieczność zwiększenia świadomości u kobiet na temat umieralności związanej z chorobami sercowo-naczyniowymi przez działania edukacyjne [35–37].

## Piśmiennictwo

1. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG et al. Cardiovascular disease in women: statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
2. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender – specific prescription for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571–1572.
3. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–1381.
5. Świątecka G, Kubica J, Reczuch K. *Choroba niedokrwienności serca*. W: Świątecka G (red.). *Choroby serca u kobiet*. Gdańsk: Via Medica; 2000: 165–187.
6. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
7. Jackson G. *Stable angina pectoris (recognition and management)*. In: Wenger NK, Collins P Editors. *Women Heart Disease*. Taylor & Francis; 2005: 595–607.
8. Daly C, Clemens F, Sendon JL et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Gender Differences in the Management and Clinical Outcome of Stable Angina. *Circulation* 2006; 113: 490–498.
9. Maggioni AP, Franzosi MG, Santaro E et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2) and International Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1–6.
10. Heer T, Schiele R, Schneider S et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (The MITRA Registry). *Am J Cardiol* 2002; 89: 511–517.
11. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD et al. For the global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes II b investigators. Sex, clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341: 226–232.
12. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK et al. Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 663–670.

13. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2619–2623.
14. Johnson BB, Show LJ, Pepine CJ et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) STUDY 4. *Eur Heart J* 2006; 27: 1408–1415.
15. Lagerqvist B, Safstrom K, Stohle E et al. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 41–48.
16. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndrome. *JAMA* 2002; 288: 3124–3129.
17. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 940–953.
18. Stone GW, Grines CL, Browne KF et al. Implication of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction – a comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 66–72.
19. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL et al. GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndrome Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004; 147:133–139.
20. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. A meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189–198.
21. Cho L, Topol EJ, Balog C et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab is independent of gender. Pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 381–386.
22. Holmes DR, Jr Leon MB, Moses JW et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus – eluting stent versus a standard stent in patient at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634–640.
23. Jacobs AK. Coronary Revascularization in Women in 2003. Sex-Revisited. *Circulation* 2003; 107: 375–377.
24. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation* 2002; 105: 1176–1181.
25. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization. A report from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1998; 98: 1279–1285.
26. Petrie MC, Dawson NF, Murdoch DR et al. Failure of women's health. *Circulation* 1999; 99: 2334–2341.
27. Wenger NK. Women, heart failure and heart failure therapies. *Circulation* 2002; 105: 1526–1528.
28. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–463.
29. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive cardiac failure in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1993; 88: 107–115.
30. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
31. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. For the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–1581.
32. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS et al. On Behalf of the MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585–1591.
33. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al: Effects of Candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
34. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex – based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403–1411.
35. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women Expert Panel/Writing Group. *Circulation* 2004; 109: 672–693.
36. Kornacewicz-Jach Z, Podolec P, Kopec G i wsp. Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący profilaktyki chorób układu krążenia u kobiet /www.pfp.edu.pl/.
37. Łoboz-Grudzień K, Jaroch J. *Próby kliniczne u kobiet – znaczenie i wartość w systemie edukacji*. W: Świątecka G, Kornacewicz-Jach Z (red.). *Choroby serca u kobiet*. Gdańsk: Via Medica; 2007: 99–117.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Krystyna Łoboz-Grudzień

Wydział Zdrowia Publicznego AM

Oddział Kardiologiczny Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka

ul. Traugutta 116

50-420 Wrocław

Tel.: (071) 342-73-05

E-mail: kloboz@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



**Na płycie CD znajdują się opublikowane artykuły oznaczone w spisie treści następującymi numerami (z podaniem strony):**

**162** (s. 935), **163** (s. 938), **164** (s. 941).

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zakażenia u pacjentów onkologicznych  
w praktyce lekarza rodzinnego

## Infections in cancer patients and family doctor care

MICHAŁ MATYSIAK<sup>E, F</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Matysiak**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Pacjenci leczeni z powodu nowotworu za pomocą chemioterapii należą do grupy szczególnie narażonych na wystąpienie zakażenia, gdyż granulocyty obojętnochłonne są jednym z celów leczenia przeciwnowotworowego. Ryzyko wystąpienia infekcji jest duże już przy liczbie granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1000/mm<sup>3</sup>, a jest szczególnie duże przy liczbie granulocytów obojętnochłonnych poniżej 500/mm<sup>3</sup>. Ze względu na grożące tym chorym niebezpieczeństwo rozwoju ciężkiego zagrażającego życiu zakażenia, gorączkujący pacjenci w okresie neutropenii powinni być bezzwłocznie przyjęci do oddziału szpitalnego. Mając na uwadze, iż u pacjentów onkologicznych w okresie neutropenii może dojść do gwałtownego pogorszenia ich stanu ogólnego, należy jak najszybciej włączyć empiryczną antybiotykoterapię. Pacjenci onkologiczni w pełnej remisji, po zakończeniu chemioterapii, u których nie stwierdza się neutropenii w czasie zakażeń dróg oddechowych, powinni być leczeni przez lekarzy pierwszego kontaktu. Lekarze rodzinni powinni być także włączeni do leczenia zakażeń dróg oddechowych u pacjentów onkologicznych w okresie leczenia podtrzymującego remisję. W artykule tym omawiane są aktualne metody leczenia zakażeń dróg oddechowych u pacjentów onkologicznych w aspekcie ich zastosowania przez lekarzy opieki podstawowej.

**Słowa kluczowe:** zakażenia, chory onkologiczny, zakażenia dróg oddechowych.

**Summary** Patients undergoing chemotherapy are at considerable risk for infection. The primary cell line affected by chemotherapy is the neutrophil. A neutrophil count of less than 1000/mm<sup>3</sup> is frequently associated with serious invasive infection. An absolute neutrophil count less than 500/mm<sup>3</sup> often seen in cancer patients, is considered life threatening. Due to the risk for life-threatening infection in the patient with fever and neutropenia, current practice suggests that patients meeting the above criteria should be urgently admitted to the hospital. Because the progression of infection in neutropenic patients can be rapid and such patients with early bacterial infections cannot be reliably distinguished from non-infected patients at presentation, empirical antibiotic therapy should be started promptly. The cancer patients in remission, without neutropenia, after the chemotherapy, during the respiratory tract infections should be treated by the family doctors. The family doctors should also be involved in the treatment of respiratory tract infection that occurs in the cancer patient during the maintenance therapy. This article discusses available therapeutic options focusing on the current treatment strategies for respiratory tract infections in primary care.

**Key words:** infections, cancer patient, respiratory system infections.

Postęp w zakresie leczenia chorób nowotworowych u dzieci sprawił, iż w 2010 r. wśród młodych ludzi w wieku od 15 do 45 lat znajdować się będzie 1:250 osoba leczona/wyleczona z powodu nowotworu, która jak każdy z nas znajduje się pod opieką lekarza rodzinnego. Zakażenia górnych dróg oddechowych u tych pacjentów, będące najczęstszą przyczyną zgłaszania się pacjentów po poradę lekarską, stawiają więc przed lekarzem praktykiem wiele dodatkowych problemów. Mam tu na myśli szczególnie dopasowanie rodzaju terapii do aktualnego okresu leczenia

choroby nowotworowej i podjęcie decyzji o leczeniu ambulatoryjnym lub skierowaniu chorego w trybie pilnym do szpitala. Problemem związanym z leczeniem zakażeń u pacjentów onkologicznych jest wysokie zużycie antybiotyków w tej grupie chorych, co prowadzi do zwiększenia narastania oporności bakterii na poszczególne ich grupy. Dodatkowo należy pamiętać, iż przyczyną zakażeń u pacjentów onkologicznych mogą być także drobnoustroje uznawane powszechnie za niechorobotwórcze i pochodzące z flory endogennej.

Podjmując decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do leczenia ambulatoryjnego, opieramy się na ocenie stanu klinicznego chorego, z uwzględnieniem etapu leczenia nowotworu oraz wyników morfologii krwi obwodowej. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zakażeń u pacjentów onkologicznych jest granulocytopenia i czas jej utrzymywania się. Ryzyko infekcji wzrasta znacznie przy bezwzględnej liczbie granulocytów obojętnochłonnych mniejszej niż  $1000/\text{mm}^3$ , a jest szczególnie wysokie przy neutropenii poniżej  $500/\text{mm}^3$ . Pacjenci, u których głęboka neutropenia utrzymuje się powyżej 10 dni, są szczególnie narażeni zarówno na nowe zakażenie, jak i reaktywację zakażeń latentnych, głównie wirusowych i pierwotniakowych [1].

Poza ww. zaburzeniami, u pacjentów onkologicznych obserwuje się także upośledzenie funkcji granulocytów, a zwłaszcza chemotaksji, fagocytozy oraz wewnątrzkomórkowego zabijania [2]. Istotną rolę wśród czynników sprzyjających występowaniu zakażeń u chorych onkologicznych odgrywają także niedożywienie, współistniejące niedobory białkowe i energetyczne oraz zaburzenia w budowie naturalnych barier ochronnych (skóry, błon śluzowych). To one w połączeniu z częstymi hospitalizacjami zwiększają ryzyko kolonizacji błon śluzowych przez florę szpitalną, charakteryzującą się na ogół znaczną odpornością na stosowane antybiotyki. Szerokie zastosowanie inwazyjnych technik diagnostycznych oraz konieczność stałego utrzymywania dostępu do żył (cewniki centralne, wenflony, biopsje szpiku, nakłucia łędźwiowe) są kolejnymi czynnikami usposabiającymi do szerzenia się infekcji. Badając pacjentów, trzeba pamiętać, iż gorączka jest częstym objawem obserwowanym wśród chorych onkologicznych. Może być ona związana z samym procesem nowotworowym, martwicą guza, transfuzją, chemioterapią czy reakcjami alergicznymi, jednak w aż 55–70% przypadków świadczy o zakażeniu [3]. Postępowanie diagnostyczne i lecznicze u gorączkujących pacjentów onkologicznych w okresie neutropenii odbiega od ogólnie przyjętych zasad postępowania z chorym, u którego nie stwierdza się obniżonej liczby granulocytów. Zmiana odpowiedzi ustroju u pacjentów onkologicznych w neutropenii jest przyczyną natychmiastowego skierowania do szpitala i wczesnego rozpoczęcia leczenia za pomocą antybiotyków o szerokim spektrum działania, podawanych dożylnie w maksymalnych dawkach, po uprzednim zabezpieczeniu materiału do badań diagnostycznych. Warto podkreślić, iż w około 50% przypadków przyczyną gorączki w tej grupie chorych, nigdy nie będzie ustalona za pomocą dostępnych badań mikrobiologicznych i oceny klinicznej (gorączka nieznanego pochodzenia – FUO – *fever of unknown origin*).

Pacjent onkologiczny w okresie leczenia podtrzymującego, a także pacjent w remisji nowotworu, między poszczególnymi cyklami chemioterapii czy też wyleczony z nowotworu może i powinien być leczony przez lekarza rodzinnego.

Jeżeli zakażenie wystąpi w okresie leczenia podtrzymującego remisję, należy odstawić dotychczas stosowane leki przeciwnowotworowe i dalsze postępowanie uzależnić od stanu ogólnego pacjenta, wyników morfologii krwi obwodowej i pobranych posiewów. Gdy liczba krwinek białych jest większa niż  $2000/\text{mm}^3$ , a liczba granulocytów większa niż  $1000/\text{mm}^3$ , a jednocześnie nie stwierdza się cech niedokrwistości i małopłytkowości, pacjent jest w dobrym stanie klinicznym, o kwalifikacji do leczenia ambulatoryjnego lub szpitalnego decyduje wynik badania przedmiotowego. Gdy w badaniu przedmiotowym stwierdza się cechy wirusowego zapalenia dróg oddechowych, można prowadzić leczenie objawowe w warunkach ambulatoryjnych, tak jak u chorych bez nowotworu. Należy pamiętać, by unikać stosowania preparatów immunostymulujących. Gdy badanie przedmiotowe chorego w dobrym stanie wskazuje na wystąpienie u niego zakażenia bakteryjnego dróg oddechowych, można prowadzić antybiotykoterapię w warunkach domowych, stosując leczenie skorygowane według Rekomendacji 2003, tj. cefalosporyny II generacji, aminopenicyliny z inhibitorem beta-laktamaz czy linkozamidy. Jedynie w przypadku alergii na penicylinę dopuszczalne jest podanie makrolidów.

U chorych po przeszczepie szpiku kostnego o wyborze między leczeniem ambulatoryjnym a szpitalnym decyduje okres dzielący przeszczep do początku infekcji, a także stan ogólny pacjenta i morfologia krwi obwodowej z rozmazem.

Leczenie pacjentów po zakończeniu terapii onkologicznej nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad, z tą tylko różnicą, iż w przypadku zapalenia ucha środkowego antybiotykoterapię rozpoczyna się niezwłocznie. Brak efektów leczenia po 48 godzinach skutkować powinien zmianą antybiotyku.

Zakażenia górnych dróg oddechowych są najczęstszą przyczyną zgłaszania się pacjentów po poradę lekarską. Badania epidemiologiczne prowadzone na całym świecie, doprowadziły do wniosku, iż zdecydowana większość zakażeń górnych dróg oddechowych ma etiologię wirusową. Uważa się, że odpowiadają one za 70–85% przyczyn ostrego zapalenia gardła i migdałków u dzieci powyżej 3. r.ż. i aż 90–95% u dorosłych. Czynniki etiologicznymi są najczęściej rhinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirusy Epstein-Barr, Coxsackie, *Herpes simplex* oraz wirusy paragrypy i grypy. Wśród bakteryjnych czynników etiologicznych zapalenia gardła i migdałków, które odpowiedzialne są za 15–30% zaka-

żeń u dzieci i 5–10% u dorosłych, wymienić należy przede wszystkim *Streptococcus pyogenes* i znacznie rzadziej paciorkowce grupy C i G. Sporadycznie bakteryjną przyczyną zapalenia gardła i migdałków może być *Neisseria gonorrhoeae* czy *Mycoplasma pneumoniae* [4–6]. Do zakażenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* dochodzi zarówno przez bezpośredni kontakt z osobą chorą czy z zakażoną wydzieliną z nosogardła, jak i drogą kropelkową. Uważa się też, iż zakażenie to może być spowodowane uaktywnieniem się nosicielstwa [7]. Należy pamiętać, iż okres inkubacji zakażenia wynosi od 12 godzin do 4 dni, a okres zakaźności kończy się 24 godziny od rozpoczęcia skutecznej antybiotykoterapii. Jeżeli u chorego nie stosowano antybiotykoterapii, okres zakaźności przedłuża się do około tygodnia od ustąpienia objawów choroby. Według Carapetis i wsp. [4], ryzyko przeniesienia zakażenia *Streptococcus pyogenes* od osoby chorej na pozostałych domowników wynosi około 25%. U 40% z nich dojdzie do rozwoju anginy, podczas gdy u pozostałych wystąpi przejściowy stan nosicielstwa [8, 9]. Z tego też względu osoba chora z otoczenia pacjentów onkologicznych powinna być izolowana przez minimum 24 godziny od rozpoczęcia antybiotykoterapii, by nie być dla nich źródłem zakażenia.

Rozróżnienie między wirusowym a bakteryjnym zapaleniem gardła nie zawsze jest łatwe. Obecnie uważa się, że wywiad chorobowy oraz badanie przedmiotowe nie pozwala w pełni na różnicowanie między etiologią wirusową i bakteryjną. Istotną jest zatem możliwość weryfikacji diagnoz za pomocą szybkich testów antygenowych bądź posiewów [10, 11]. Testy do wykrywania antygenów PBHGA opierają się na ekstrakcji antygeny polisacharydowego PBHGA i związaniu go z przeciwciałem połączonym z odczynnikami. W rezultacie stwierdzić można aglutynację lub zmiany zabarwienia. Uważa się, iż prawidłowo wykonane testy zapewniają czułość rzędu 76–87% i swoistość od 90 do 97%. Ze względu na to, iż dane te są zbliżone do parametrów uzyskiwanych przy posiewach z wymazów z gardła, panuje pogląd, iż wykonywanie posiewów nie jest konieczne, jeżeli szybkie testy antygenowe, których czułość przekracza 90%, nie wykazały obecności paciorkowców [10, 11].

Za wirusową etiologią zapalenia gardła przemawiają będą kaszel, katar, biegunka i bóle mięśniowe oraz obecność wydzieliny w nosie, współistniejące zapalenie spojówek, a także zmienny obraz śluzówek gardła, lecz bez wysięku i obrzęku w obrębie migdałków.

Za zakażeniem bakteryjnym przemawia nagły początek choroby, kontakt z osobą chorą na paciorkowcowe zapalenie gardła w ciągu ostatnich 14 dni, a także gorączka, nudności, wymioty. To-

warzyszy im wysięk i obrzęk na błonie śluzowej migdałków, a także odczyn ze strony układu chłonnego pod postacią powiększonych, bolesnych szyjnych przednich węzłów chłonnych.

Leczeniem z wyboru w paciorkowcowym zapaleniu gardła jest penicylina, gdyż zapewnia ona 100% wrażliwość na *S. pyogenes* i eradykację paciorkowca u 70–98% chorych, a także zapobiega powikłaniom, skraca czas trwania choroby i okres zakaźności oraz ma zarówno wąski profil działania, jak i mało objawów ubocznych. Pozycji penicyliny nie podważyło obserwowane w ostatnich latach narastanie liczby niepowodzeń klinicznych i bakteriologicznych w leczeniu anginy za pomocą penicyliny, które w latach 70. ubiegłego wieku oceniano na 2–10%, a obecnie na około 30%. Uważa się, że winę za ten stan rzeczy ponosi brak przestrzegania przez chorych zaleceń lekarskich dotyczących zarówno dawki leku, jak i czasu jego podawania. Leczenie anginy paciorkowcowej za pomocą penicyliny trwać bowiem musi aż 10 dni.

W leczeniu anginy paciorkowcowej nie należy stosować amoksycyliny, gdyż w dawkach skutecznych w leczeniu zapalenia gardła zapewnia ona eradykację jedynie pneumokoków w pełni wrażliwych na penicylinę, powodując selekcję pneumokoków o wyższych wartościach minimalnych stężeń hamujących, a tym samym przyczynia się do rozwoju oporności pneumokoków [12].

Alternatywą dla penicyliny w leczeniu anginy paciorkowcowej są cefalosporyny zarówno I, jak i II generacji. Najważniejszym przedstawicielem pierwszej generacji cefalosporyn jest cefadroksyl, który znalazł szczególne miejsce w terapii pierwszego rzutu anginy paciorkowcowej i traktowany jest jako lek alternatywny wobec penicyliny. Należy pamiętać, by nie rozpoczynać leczenia anginy od cefalosporyn II generacji, z wyjątkiem chorych w trakcie leczenia podtrzymującego remisję, gdyż są to leki przewidziane dla terapii niepowodzenia leczenia początkowego lub w razie wystąpienia nawrotów anginy. Rola cefadroksylu w leczeniu pierwszego rzutu anginy wynika zarówno z jego spektrum działania, które obejmuje także najważniejsze kopatogeny, jak i wygodny w dawkowaniu (2 ×/dobę), co łącznie z dobrym smakiem leku poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich. Cefadroksyl okazał się także skuteczniejszy od penicyliny, amoksycyliny i makrolidów w leczeniu anginy paciorkowcowej, co przejawia się mniejszą niż przy ww. preparatach liczbą niepowodzeń klinicznych. Jest on także lekiem zapewniającym wyższą niż penicylina skuteczność w eliminacji przewlekłego nosicielstwa paciorkowcowego.

Zastosowanie makrolidów w leczeniu anginy paciorkowcowej jest bardzo ograniczone, pomimo tego, że ich skuteczność w eradykacji *S. pyo-*

genes z nosogardła wykazano dla erytromycyny [13, 14], klaritromycyny [15, 16], azitromycyny [17, 18]. Warto jednak podkreślić, że ta grupa antybiotyków nie zapobiega gorączce reumatycznej. Dodatkowo wrażliwość *S. pyogenes* na makrolidy jest bardzo zmienna i wykazuje znaczne wahania zależne od częstości ich stosowania. W Polsce, według danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów [19], w 2005 r. około 15% szczepów *S. pyogenes* izolowanych od chorych z zapaleniem gardła/migdałków podniebiennych było opornych na makrolidy. Tym samym ze względu na nieprzewidywalną wrażliwość *S. pyogenes* na makrolidy ich zastosowanie w leczeniu anginy paciorkowcowej powinno się ograniczyć jedynie do pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

Omawiając leczenie zakażeń górnych dróg oddechowych, nie sposób pominąć zapalenia ucha środkowego. Także w etiologii tej choroby zasadniczą rolę odgrywa zakażenie wirusowe, głównie wirusów RS i rinowirusów oraz koronawirusów, wirusów grypy i paragrypy. Spośród bakterii zapalenie ucha środkowego powodują głównie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Rzadziej przyczyną zapalenia ucha są paciorkowce ropne czy gronkowce złociste [20].

Rodzaj leczenia zapalenia ucha środkowego uzależniony jest od etapu leczenia choroby nowotworowej, wieku pacjenta i jego stanu klinicznego. Wskazaniem do antybiotykoterapii natychmiastowej jest ciężki stan pacjenta i wiek poniżej 6. miesiąca życia, obustronne zapalenie ucha środkowego u dziecka poniżej 2. roku życia, wyciek z ucha, a także wystąpienie zapalenia ucha środkowego u pacjenta, który otrzymuje leczenie cytostatyczne podtrzymujące remisję lub zakończył leczenie nowotworu. U pozostałych chorych w dobrym stanie ogólnym, antybiotykoterapię można odroczyć o 24–72 godziny. W tym okresie należy stosować leczenie objawowe za pomocą paracetamolu lub NLPZ. Antybiotykiem I rzutu w zapaleniu ucha środkowego jest amoksycylina. Leczenie za pomocą amoksycyliny, niepowikłanego zapalenia ucha środkowego u dzieci powyżej 2. roku życia może trwać 5 dni. Przy braku efektów leczenia empirycznego za pomocą amoksycyliny stosuje się amoksycylinę z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz, a także cefalosporyny II generacji, pod którą to nazwą należy rozumieć cefprozil i aksetyl cefuroksymu. U pacjentów z zapaleniem ucha środkowego nie zaleca się stosowania cefakloru, gdyż nie gwarantuje on skuteczności w odniesieniu do pneumokoków o pośredniej wrażliwości na penicylinę ani też nie należy stosować kotrimoksazolu ze względu na dużą oporność pneumokoków na ten lek. Cefalosporyny są także

zalecane u pacjentów z nadwrażliwością późną na amoksycylinę. U chorych z nadwrażliwością typu natychmiastowego stosuje się makrolidy, spośród których należy wymienić jedynie azytromycynę i klarytromycynę, co wynika z ich aktywności wobec pałeczek hemofilnych [21].

Ze względu na etiologię, zasady leczenia zapalenia zatok obocznych nosa są takie same, jak w zapaleniu ucha środkowego. Uważa się, że czas trwania objawów zapalenia zatok powyżej 10 dni jest najważniejszym kryterium różnicującym zakażenie wirusowe i bakteryjne. Wykonywanie badań obrazowych w każdym przypadku zapalenia zatok nie jest zalecane. Są one, a szczególnie tomografia komputerowa, potrzebne w diagnostyce przypadków podejrzanych o powikłania.

W fazie początkowej leczenia empirycznego zaleca się leczenie objawowe, a rozpoczęcie antybiotykoterapii uzależnione jest od niepowodzenia objawowej terapii wstępnej lub obecności objawów wskazujących jednoznacznie na etiologię bakteryjną. Antybiotykoterapia początkowa obejmować powinna amoksycylinę, natomiast antybiotykoterapia skorygowana amoksycylinę z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz lub cefalosporyny II generacji o wysokim T > MIC, czyli cefprozil i aksetyl cefuroksymu.

Zmiana antybiotyku wskazana jest u chorych z objawami bakteryjnego zapalenia zatok leczonych w ciągu ostatniego miesiąca antybiotykami, a także u pacjentów w przypadku wystąpienia alergii na  $\beta$ -laktamy lub innych postaci nietolerancji leczenia początkowego lub jego niepowodzenia czy też wczesnego nawrotu choroby [22–24]. Także i w tym schorzeniu brak jest wskazań do zastosowania kotrimoksazolu czy też cefakloru.

W przypadkach przewlekłego zapalenia zatok w terapii empirycznej poza amoksycyliną z inhibitorami  $\beta$ -laktamaz zaleca się klindamycynę.

Wystąpienie zapalenia płuc u pacjenta onkologicznego wymaga od lekarza podstawowej opieki medycznej szczególnej uwagi. W kwalifikacji do leczenia ambulatoryjnego lub szpitalnego należy uwzględnić stan pacjenta, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, CRP, a także etap leczenia przeciwnowotworowego i ewentualne objawy uboczne lub powikłanie tego leczenia. Należy pamiętać, że z uwagi na często niejednoznaczny obraz kliniczny zapalenia płuc badanie radiologiczne jest tym, które pozwala na potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania zapalenia płuc. Jest ono szczególnie wskazane u dorosłych chorych z objawami sugerującymi zakażenie dolnych dróg oddechowych, wciąganie międzyżebry, tachykardię powyżej 100/min i/lub *tachypnoe* powyżej 24/min, i/lub temperaturę powyżej 38°C, i/lub ogniskowe zmiany osłuchowe.

U dzieci wskazania do rutynowego badania radiologicznego klatki piersiowej w podejrzaniu

zapalenia płuc nie są tak jednoznaczne. Wykonanie badania radiologicznego jest zalecane u gorączkującego dziecka w wieku poniżej 5. roku życia, pomimo braku osłuchowych objawów zakażenia układu oddechowego, jeżeli w morfologii krwi obwodowej stwierdzony jest wysoki poziom leukocytów i brak innych przyczyn tego odchylenia. Nie jest także konieczne wykonywanie rutynowego kontrolnego badania radiologicznego, jeżeli stwierdzane jest ustępowanie objawów klinicznych zapalenia płuc [25].

Antybiotykoterapia uzależniona jest od sugerowanej etiologii zakażenia. Najczęściej czynnikiem wywołującym zapalenie płuc jest *Streptococcus pneumoniae*, stąd lekiem pierwszego rzutu jest amoksylicyna lub ampicylina.

Lecząc dzieci, należy pamiętać, iż antybiotyk doustny może być podawany dzieciom powyżej 3. miesiąca życia. Skuteczność leczenia doustnego dzieci młodszych nie została udowodniona [26].

Jeżeli podejrzewa się pozaszpitalne zachłystowe zapalenie płuc, należy myśleć o udziale pałeczek Gram-ujemnych i beztlenowych ziarenkow-

ców Gram-dodatnich, stąd leczenie powinno obejmować amoksylicynę z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz, a leczenie alternatywne klindamycynę lub penicylinę z metronidazolem. Zapalenie płuc będące powikłaniem po grypie, spowodowane jest z reguły przez *S. aureus*, stąd lekiem z wyboru u tych chorych będą cefalosporyny II generacji lub amoksylicyna z inhibitorem  $\beta$ -laktamaz.

Atypowe zapalenie płuc wymaga terapii za pomocą makrolidów.

Przedstawione powyżej propozycje postępowania w przypadku leczenia zakażeń dróg oddechowych u pacjentów onkologicznych muszą być każdorazowo dostosowywane do aktualnego stanu zdrowia chorego, a przede wszystkim do etapu jego leczenia choroby nowotworowej. W razie pogorszenia się stanu pacjenta musi on być NIEZWŁOCZNIE skierowany do hospitalizacji, gdyż każde opóźnienie we wdrożeniu intensywnej niekiedy terapii może nieść za sobą bezpośrednie zagrożenie życia. Dlatego tak istotna jest współpraca między lekarzem opieki podstawowej a onkologami w każdym przypadku i na każdym etapie leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Połowniak-Pracka H. Zakażenia na oddziałach onkologicznych i chirurgii onkologicznej. *Zakażenia* 2003; 3: 100.
2. Matysiak M. Leczenie zakażeń występujących u dzieci z chorobą nowotworową. *Med Science Rev – Paediatrics* 1998; 1: 8.
3. Pizzo PA, Meyers J. *Infections in cancer patients*. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA Editors. *Cancer – principles and practice of oncology*. 3rd ed. J.B. Lippincott Company; 1989.
4. Carapetis J, Steer A, Mulholland E et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685–694.
5. Matysiak M. Racjonalna ambulatoryjna antybiotykoterapia zakażeń górnych dróg oddechowych. *Klin Pediatr* 2005; 13, 3: 338–341.
6. Wannmaker L. *Epidemiology of streptococcal infections*. In: McCarty M Editor. *Streptococcal infections*. New York: Columbia University Press; 1954: 157–175.
7. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995; 96: 758–764.
8. Kiska D, Thiede B, Caracciolo J et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: epidemiology, clinical features and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997; 176: 992–1000.
9. Ebell M, Smith M, Barry H et al. The rational clinical examination: does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912–2918.
10. Centor R, Whitherspoon J, Dalton H et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–246.
11. Dagan R, Klugman K, Craig W et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 129–140.
12. Ginsburg C, McCracken G, Crow S et al. Erythromycin therapy for Group A streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1984; 138: 536.
13. Hovi T, Svahn T, Valtonen V. Twice a day regimen of erythromycinbase is effective in the treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 661.
14. Still J, Hubbard W, Poole J et al. Comparison of clarithromycin and penicillin suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(Suppl. 3): 134.
15. Stein G. Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 949–953.
16. Schaad U, 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.
17. O'Doherty B. Paediatric Azithromycin Study Group. Azithromycin versus penicilline V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 718–724.

18. Hryniewicz i wsp. *Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa 2006.
19. Carey J, Pichichero M. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 824–828.
20. Murray JL, Emparanza P, Lesinskas K et al. Efficacy and safety of a novel, single dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology – Head Neck Surgery* 2005; 133: 194–201.
21. Bennir M. Amoxicillin/clavulanate potassium extended release tablets: a new antimicrobial for the treatment of acute bacterial sinusitis and community – acquired pneumonia. *Exp Opin Pharm* 2003; 4: 1839–1846.
22. White A, Kaye C, Poupard J et al. Augmentin (Amoxicillin/clavunate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl S1: i3–i20.
23. Anon J, Feguson B, Twynholm M et al. Pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavunate (2000/125) in acute bacterial rhinosinusitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. *Ear Nose Throat J* 2006: 500–504.
24. Nohynek H, Valkeila N, Leinonen M et al. ERS, WBC, and CRP in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484–490.
25. Rojas M, Grandos C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severepneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2006 Issue 2. Art. No.: CD004979.pub2.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Michał Matysiak

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM

ul. Marszałkowska 24

00-576 Warszawa

Tel.: (022) 621-53-62

E-mail: matysiak@litewska.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## REVIEWS • PRACE POGLĄDOWE

## Some aspects of current antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B virus infection

## Wybrane aspekty aktualnych terapii przeciwwirusowych u chorych przewlekle zakażonych HBV

WŁODZIMIERZ MAZUR<sup>1, A, B, E, F</sup>, BEATA LOGIEWA-BAZGER<sup>2, A, B, E, F</sup>, JUSTYNA POŁOK<sup>2, E, F</sup>, MAREK BENIOWSKI<sup>1, E, F</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup> Szpital Specjalistyczny w Chorzowie

Kierownik: dr hab n. med. Włodzimierz Mazur

**A** – Study Design, **B** – Data Collection, **C** – Statistical Analysis, **D** – Data Interpretation, **E** – Manuscript Preparation, **F** – Literature Search, **G** – Funds Collection

**Summary** Chronic HBV infection (CHB) is one of the leading cause of liver-related morbidity and mortality and one of major global health challenges. Great waves of migration from countries of high or intermediate endemicity of HBV to these of low virus prevalence creates a new challenge, which may undermine efforts to eradicate disease or take it under control. The natural course of CHB and final outcome depends upon many factors, among which dynamic complex host-virus interaction including host immune response as well as molecular features of virus seems to play a crucial role. New definition of chronic HBV infection phases into immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state and reactivation could help us in assessing prognosis and are useful in optimizing treatment. Despite introduction of many new antiviral therapies eradication of HBV seems to be very difficult or even impossible, which is partially related to covalently closed circular (cccDNA). The role of cccDNA is extensively investigated. Prospective large cohort studies revealed that HBV-DNA is a strong risk predictor of progression of liver injury leading to end stage liver complications. Thus the primary goal of treatment for patients with CHB is to achieve sustained suppression of viral replication and remission of necroinflammation processes in liver tissue. Some aspects of new, currently approved antiviral therapies for CHB patients are presented and discussed. **Key words:** chronic HBV infection, antiviral therapies.

**Streszczenie** Pomimo znacznego postępu w diagnostyce, terapii oraz prewencji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B stanowi jeden z najpoważniejszych problemów medycznych w skali globalnej. Epidemiologia zakażenia HBV ulega znacznym zmianom, co wynika zarówno ze zróżnicowanego stopnia nosicielstwa w różnych obszarach, szeroko wprowadzonych programów profilaktyki swoistej, jak również znacznej migracji, szczególnie z krajów endemicznego występowania choroby. W ostatnich latach lepiej poznano naturalny przebieg zakażenia, uwarunkowany złożoną interakcją wirus-gospodarz, co pozwoliło na ponowne zdefiniowanie i wyodrębnienie kolejnych faz zakażenia: tolerancji immunologicznej, klirensu wirusowego, nieaktywnego nosicielstwa oraz u części chorych fazy reaktywacji, stwarzającej szczególne zagrożenie ze względu na nasiloną replikację wirusa. Szeroko przeprowadzone badania epidemiologiczne wskazują na znaczenie poziomu wirerii HBV-DNA jako czynnika ryzyka progresji choroby, rozwoju marskości wątroby oraz wystąpienia pierwotnego raka wątroby. Stąd kluczowe znaczenie w podejmowanym leczeniu przeciwwirusowym ma uzyskanie trwałej supresji replikacji wirusa, gdyż uzyskanie eradykacji HBV nie wydaje się możliwe w świetle najnowszych badań dotyczących kolistej, kowalentnie zamkniętej formy DNA wirusa (ccc DNA). W artykule przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące aktualnie istniejących możliwości leczenia przeciwwirusowego chorych przewlekle zakażonych HBV. **Słowa kluczowe:** przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B, leczenie przeciwwirusowe.

Despite great progress in our knowledge chronic hepatitis B virus infection (CHB) still remains one of major causes of liver-related morbidity and mortality. It is estimated that about 350–400 million people worldwide are chronically infected with HBV, but the prevalence of

HBsAg carriers varies significantly in different parts of the world [1]. In many countries including Poland the incidence of new cases of HBV infection significantly diminish in last decades mainly due to effectively established mass vaccination programs for children, however immigra-



tion trends from countries of high or intermediate endemicity of HBV creates a new challenge, which may undermine efforts to eradicate disease or take it under control [2]. Therefore appropriate adaptation of immigration and public health settings should be imposed. Now it is recommended that all immigrants from countries of high endemic prevalence of HBV infection should be screened for HBV and parallel vaccination program should be introduced for all who intend to take up permanent stay in EU [3, 4]. If left untreated chronic liver damage due to HBV infection could progress and results in increasing risk (25–30%) of cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) or hepatic failure [5]. According recent prognosis, at least 60 million people worldwide would die prematurely due to complications related to the HBV infection [6].

The significant variability in natural history of CHB and final outcomes depend on many factors affecting disease progression, however host immune response as well as molecular features of virus seems to play a crucial role [7]. Mutual host-virus interactions are very complicated, dynamic and still now fully defined. New data creates need for new definition of diseases phases, which could help us in assessing prognosis and might be useful in optimizing treatment. The current classification of phases of chronic HBV infection is based on presence and absence of HBeAg and anti-HBe, levels of HBV-DNA, ALT activity, pathological abnormalities and presumed immunological status of the individual patient. The natural HBV course can be divided into 4 phases based on virus-host interaction: immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state also defined as low or non-replication phase and final reactivation one [8].

The initial immunotolerant phase mainly regards patients who acquired HBV virus in childhood, adolescents and children with perinatally acquisition. These patients are characterized by: HBeAg positivity, high level of serum HBV-DNA, normal or slightly elevated activity of ALT and usually normal or mild pathological changes (absent or minimal inflammation, no or minimal fibrosis) [9]. Spontaneous or drug-induced loss of HBeAg antigen or seroconversion to anti-HBe is rare and usually accompanied by disease exacerbation. This phase may lasts for decades, usually 1 to 4, depending of age of acquisition of infection (lasts longer among these with perinatally acquired infection).

In the second phase (immune clearance) which may appear after variable period of HBeAg positivity more vigorous immune response takes place which is related with more active viral antigen recognition and procession. In the immune clearance phase one can observe high or fluctu-

ating HBV-DNA viremia levels with tendency towards diminishing levels, elevated or fluctuating levels of ALT and AST activities as well as more active necroinflammation and fibrosis. Among HBeAg positive patients HBV-DNA usually is greater than 20 000 IU/ml ( $10^5$ /ml). The flares of ALT generally precedes loss of HBeAg or HBeAg/anti-HBe seroconversion. This event is frequent particularly among adolescence or adult-acquired HBV infection.

The third phase named inactive carrier state (or low or non-replication) is characterized by absence of HBeAg and frequent presence of anti-HBe, persistently normal ALT activities and low (< 2000 IU/ml or  $10^4$ /ml) or undetectable levels of HBV-DNA. The analysis of liver biopsies samples reveals usually minimal necroinflammatory activities and low stage of fibrosis [10]. However the term "inactive carrier state" could be somehow misleading, because recently presented date of prolonged, prospective cohort studies performed among patients from various countries (USA, Italy, Taiwan) revealed different results [11, 12]. In this quiescent phase some patients can lose HBsAg and neutralizing anti-HBs antibodies appear in serum, but among others the disease may progress into fourth phase defined as reactivation one due to restoring of high-level viral replication. Such reactivation may occur spontaneously (particularly due to occurrence of HBV variants) or may be triggered by some form of immunosuppressive therapy.

In the reactivation phase the level of HBV-DNA viremia ranges from 2000 to 20 million IU/ml ( $10^4$ – $10^8$  copies/ml). Such increased replication capability may be related to wild-type virus (reseroconversion which means reversion back to HBeAg positive state) or (what is much more frequent) to HBV variants unable to express HBeAg but continually with reverse polymerase DNA activity. Thus the majority of patients in this phase are HBeAg negative and have elevated ALT. Liver biopsy samples assessment reveals moderate or severe necroinflammatory process and varied stages of fibrosis. At reactivation phase the disease progression is significant and cirrhosis may soon develop [13].

Inactive HBsAg carriers may seroconvert to HBsAg negative, anti-HBs positive status which seems to be most optimal outcome, however highly sensitive PCR-based techniques allow detection low-levels of HBV-DNA in serum or in liver tissue biopsy specimens [14]. Thus arise question about occult HBV infection, which is defined as long-lasting persistence of viral genome in liver tissue (or rarely in the serum) among individuals negative for HBsAg [15]. Occult HBV infection may result either from mutant viruses producing modified HBs antigen

undetectable for standard HBsAg laboratory assays or (what is more frequent) from vigor and efficient immune response which results in strong suppression of viral replication and HBsAg gene expression [16]. The clinical implications of HBV occult infection remains to be elucidated but epidemiological and molecular data indicate its impact on both liver disease progression as well as development of HCC [17]. There are data that HBV genotypes (from A to H) may influence both clinical pattern of chronic infection and the response to antiviral therapies [18, 19].

All these data highlights the need for permanent, often long-life monitoring of virologic status of infected HBV patients combined with conducting population-based surveillance for disease progression or development of HCC [20].

Many clinical studies clearly indicate that high levels of HBV-DNA viremia related to persistent HBV replication is one of most important determinant of risk of progression of liver disease. Prospective large cohort studies conducted in Taiwan revealed that HBV-DNA is a strong risk predictor of progression of liver injury leading to end stage liver complications [21, 22]. Others clinical studies revealed that permanent suppression of HBV replication results in delay of clinical progression and reduced risk of developing of advanced liver disease and HCC [23, 24].

Thus the primary goal of treatment for patients with CHB is to achieve sustained suppression of viral replication and remission of necroinflammation processes in liver tissue [25]. The final aim of chronic HBV therapy is to prevent progression to cirrhosis, hepatic failure and HCC. Since CHB infection and disease progression are long-lasting processes sometimes with noticeable clinical outcomes after years or decades of infection, surrogate end points are established to assess and determine response and efficacy of antiviral treatment. Standardized definitions of HBV antiviral therapy results (outcomes) were presented in details at the 2006 National Institutes of Health Workshop on "Management of Hepatitis B" and later published in 2007 [26, 27]. These data are introduced in different national guidelines for management of chronic HBV infection, usually annually updated [28]. Patients with CHB in the immune clearance or reactivation phases are potential candidates for antiviral treatment. However antiviral treatment for HBV infected still creates many problems and remains a significant clinical challenge.

Despite introduction of many new currently available antiviral therapies it is obvious that they are unable to eradicate the virus. The persistence of HBV is mainly related to covalently closed circular (cccDNA) which accumulates in hepatocyte nuclei during viral infection [29]. It is a unique

stable episomal replicative intermediate and serve as a template for transcription of progenomic RNA and thus HBV genes. The cccDNA does not significantly disturb hepatocyte metabolism, thus considering long-life of hepatocytes it seems clear that the ability of cccDNA and thus viral genome to be maintained in cell nuclei is to some extent responsible for chronic infection and creates permanent risk of infected people for reactivation of HBV replication with all clinical consequences. The definite mechanism of the clearance of cccDNA remains unknown, although some mechanisms are suggested [30]. Many data indicate that antiviral therapy with potent HBV polymerase inhibitors can substantially reduce cccDNA levels, however total and permanent eradication was not observed.

Currently, there are 6 approved antiviral therapies for chronic hepatitis B virus infection [23, 27], categorized into immunomodulators oriented towards modulation of natural immune response against HBV and suppressors of viral replication.

The first group include two formulations of interferons: interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) and pegylated interferon alfa (PegIFN- $\alpha$ ). They have dominant immunomodulatory and less pronounced antiviral and antiproliferative properties. The meta-analysis of 15 studies with conventional IFN- $\alpha$  in HBeAg positive patients with chronic hepatitis B treated for 12–24 weeks revealed that HBeAg/anti-HBe seroconversion rate was 18%, while loss of HBsAg was observed in mean 7.8% of patients after one year of treatment [27]. The virological response assessed as undetectable serum HBV-DNA using hybridization or branched chain DNA (bDNA) assays with lower limit of detection 20 000 IU/ml (100 000 copies/ml) was observed in mean 37% of treated patients compared with 17% of those untreated and durability of response was 80–90%. Among patients with sustained virological response rate of loss of HBsAg increased to 11–25% over a 5-year followed up-period [27, 31] indicating that the remissions in this group of patients are of long duration. The analysis of 4 randomized controlled studies with conventional IFN- $\alpha$  in HBeAg negative patients with CHB revealed that the virological responses (assessed by hybridization or bDNA assay) were between 38–90% in treated vs 0–37% untreated but the durability of responses was as low as 10–20% [32]. Relapse rate ranges from 25% to 89%. Improved sustained response rate was observed with prolonged 24 months IFN- $\alpha$  therapy. However HBV-DNA tested by PCR methods remained detectable in serum among most of the patients, both HBeAg positive and negative, indicating difficulties in reliable results of antiviral treatment efficacy. The efficacy of PEG-IFN is sim-

ilar or slightly better than the recombinant one. Results from three major, randomized, controlled clinical studies assessing efficacy of treatment with PegIFN alfa-2a or PegIFN alfa-2b for 48 weeks in CHB HBeAg positive patients revealed that seroconversion rates assessed 24 weeks after treatment was stopped were between 29% and 36% respectively and loss of HBsAg was observed in 3% of patients [33]. Multivariate analysis revealed that in this group of patients higher pretreatment ALT levels, low HBV-DNA and HBeAg level were predictors of positive response, while gender, age, race and body weight did not seem to have any impact on final outcome. Patients infected with HBV genotype A presented better response than these with C and D. Combined lamivudine (LAM) and interferon therapy did not give any additional benefit over PegIFN alfa monotherapy despite more pronounced, rapid decrease in HBV-DNA viremia [33, 34]. In Poland PegIFN alfa-2a is the only approved PegIFN for the therapy in patients with CHB.

The second option of treatment for CHB patients is suppression of viral replication. This include 5 licensed nucleos(t)ide analogues: lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine and clevudine [35]; the first three are approved for use in Poland. The new agents: tenofovir and emtricitabine are currently under extensive investigations. Nucleos(t)ide analogues (NAs) display potent antiviral activity against HBV replication and some of them (lamivudine, adefovir) also against HIV, for which were originally developed. They present similar mode of action acts through inhibition of reverse transcription step of HBV replication, incorporation into growing HBV-DNA, which results in premature termination of chain elongation and thus suppression of viral replication. Simplicity of administration (oral usually once daily) influences good compliance. The tolerance is good with no or few side affects. The main problems in are viral rebound in most cases after termination of treatment as well as development of viral resistance to particular drugs. The appearance of mutant viral strains resistant to NAs should be interpreted carefully because presented results are often not comparable due to methodological differences of studies.

Lamivudine (LAM) was the first nucleoside analogue used to treat HBV infected patients, however drug was originally developed for treatment of HIV infection. The advantages are simple administration (if there is no renal insufficiency the standard dose is 100 mg once daily) relatively good efficacy in naive patients, low-cost and well tolerance. Among HBeAg positive CHB patients treated for 1 year with standard dose of LAM seroconversion HBeAg/anti-HBe ranges between 17–32% (mean about 20%) and increas-

es with prolonged treatment, while virological response was observed in about 38–45% [27]. Among patients with HBeAg negative CHB the virological response assessed as undetectable HBV-DNA by PCR assays were even better reaching 60% to 70% after 48 week treatment with LAM, however biochemical and virological relapses were observed in vast majority (80–90%) of patients when therapy was stopped [36]. Currently optimal duration of LAM therapy in CHB both HBeAg positive and negative patients remains unknown. One year standard LAM therapy leads to 5.4 log and 4.7 log drop of HBV-DNA levels in respectively HBeAg positive and HBeAg negative patients. Virological breakthrough can be detected earliest 6 months during LAM monotherapy are usually the result of selection of LAM-resistant mutations in different regions of HBV DNA polymerase. The most common mutation is related to substitution of methionine for valine or isoleucine (M204/V/I) in the tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD) motif of the HBV DNA polymerase. Genotypic LAM resistance are observed in 14% to 32% after 1 year of LAM therapy reaches approximately 60% to 70% after 5 years of interrupted treatment. The clinical courses of disease among patients with genotypic resistance are variable, but usually virological breakthrough is accompanied by exacerbation of liver disease, sometimes severe. Thus suggestions appeared that LAM use as first line therapy for CHB patients is controversial and such use should be restricted [27, 36].

Adefovir (ADV) is a nucleotide analogue presenting potent inhibitory properties of replication both for wild-type as well as LAM-resistant HBV. The approved dose of ADV is 10 mg once daily for the patients without renal impairment, because about 8% of patients receiving dose of 30 mg daily presented signs of nephrotoxicity. For these with creatinine clearance < 50 ml/min appropriate dosage adjustments are recommended. One year standard ADV therapy leads to 3.5 log and 3.7 log drop of HBV-DNA serum levels in respectively HBeAg positive and HBeAg negative patients. Among HBeAg positive CHB patients treated for 48 weeks with recommended dose of ADV (10 mg once daily) seroconversion HBeAg/anti-HBe rate was about 12% and increases with prolonged (3 year) treatment to near 45%, while virological response after 1 year was observed in about 21% [27]. Durability of HBeAg seroconversion was reported to be around 90%, but these date requires confirmation. Among patients with HBeAg negative CHB the virological response assessed as undetectable HBV-DNA by PCR assays were observed in about 51% of patients after 48 week treatment with ADV and near 67% after 5 years of therapy.

Unfortunately durability of response was very low, near 8%. Similarly to LAM optimal duration of ADV therapy in CHB patients is not precisely defined. In contrast to LAM observed development of genotypic resistance to ADV are at much lower rates, however different data are presented depending of applied methods with varied sensitivity. Another issue is that the novel mutations conferring resistance to ADV were detected (asparagine to threonine substitution N236T and alanine to valine to threonine substitution A 181 V/T). Among HBeAg negative CHB the cumulative genotypic resistance rates to ADV at 1, 2, 4 and 5 years were 0%, 2%, 18% and 29% respectively, however when more sensitive methods were applied higher rates were reported (near 20% after 2 years of therapy). ADV resistance was mainly detected among patients with prior LAM resistance switched to ADV monotherapy. Similarly to genotypic LAM resistance the clinical courses of HBV infection among patients with genotypic resistance to ADV are variable, but virological breakthrough, hepatitis flares or even hepatic decompensation were reported [37]. Patients presenting resistance to ADV are susceptible to LAM or entecavir, however difficulties emerge among those, with prior LAM resistance. There are some data indicating that in patients with genotypic resistance to LAM adding ADV is better than switching to ADV monotherapy, suggesting that for such patients combination therapy ADV plus LAM is superior [38].

Entecavir is a new nucleoside analogue strongly inhibiting all the HBV-DNA polymerase activities (priming, DNA dependent synthesis and reverse transcription). This results in profound and rapid suppression of HBV replication both of wild-type as well as LAM-resistant HBV. The approved dose of entecavir is 0.5 mg daily for the nucleoside-naive patients and 1.0 mg daily for LAM-refractory and resistant ones. Entecavir is characterized by potent antiviral activities. One year standard 0.5 mg therapy with entecavir in nucleoside naive patients leads to 6.98 log and 5.2 log drop of HBV-DNA serum levels in respectively HBeAg-positive and HBeAg-negative ones. Virological responses at the end of 1 year of entecavir therapy assessed as absence of HBV-DNA were 67% and 92% in HBeAg-positive and

HBeAg-negative patients respectively [27]. Suppression of HBV-DNA replication was accompanied by biochemical and histological improvement. Thus entecavir treatment has been demonstrated to be superior in suppression of HBV replication than lamivudine therapy for both HBeAg-positive and -negative, nucleoside naive patients, however when rates of HBeAg and HBsAg loss were compared unexpectedly there were no significant differences in comparison to LAM treated groups. Among HBeAg positive CHB nucleoside-naive patients treated for 48 weeks with recommended dose of entecavir (0.5 mg once daily) seroconversion HBeAg/anti-HBe rate was about 21% and increases with prolonged (2 year) treatment to near 33%. Virological response after 1 year was about 69% and increased to 81% after 2 years [27]. Durability of HBeAg seroconversion was reported to be around 67%. Among patients with HBeAg negative CHB the virological response assessed as undetectable HBV-DNA by PCR assays were observed in about 90% of patients after 48 week treatment. Similarly to LAM and ADV optimal duration of entecavir therapy in CHB both HBeAg positive and negative patients are not precisely defined. Entecavir proved also to be very effective in LAM-refractory HBV infection. There also case report indicating its effectiveness in ADV-resistant HBV mutants, however others studies are required. In sharp contrast to LAM and ADV development of genotypic resistance to entecavir is very low. After 2 years of entecavir therapy in nucleoside-naive patients virological breakthrough was demonstrated only in 3% of patients. However it is detected at higher rate (7–16%) among lamivudine-refractory patients indicating potential new emerging resistance problems. It is recommended that LAM treatment should be discontinued when patients are switched to entecavir to reduce the risk of entecavir resistance

Other new antiviral drugs and combination therapies are currently extensively studied as far as their usefulness in therapy of CHB patients. It seems reasonable that combined therapy strategies with simultaneously assessment of HBV resistance profiles could be more effective in obtaining sustained suppression of HBV replication and preventing the development of viral resistance.

## References

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2005; 25(Suppl.): 3–8.
2. Banatvala J, Van Damme P, Emiroglu N. Hepatitis B immunization in Britain; time to change? *BMJ* 2006; 332: 804–805.
3. Leuridan E, Vorsters A, Van Herck K et al. Hepatitis A and B surveillance and immunization programmes in Europe: EUROHEP.NET.project. *Arch Public Health* 2005; 63: 199–217.
4. Ulmer T for Hepatitis B expert group. *European orientation towards the better management of hepatitis B in Europe*. Recommendations of the Hepatitis B expert group. International Longevity Center; 2007: 9–27.
5. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 47–58.

6. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contribution of hepatitis B and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529–538.
7. Rehermann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 21–37.
8. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335–352.
9. Andreani T, Serfaty L, Mohand D et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 636–641.
10. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760–767.
11. Lin CL, Liao LY, Liu CJ et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferases levels. *Hepatology* 2007; 45: 1193–1198.
12. Craxi A, Yurdaydin C: *From viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection*. EASL Monothematic Conference (Istanbul, Turkey, October 6–8, 2005). *J Hepatol* 2006; 44: 1186–1195.
13. Chu M-Ch, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related cirrhosis. Natural history and treatment. *Sem Liv Dis* 2006; 26: 142–152.
14. Raimondo G, Polliciono T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160–170.
15. Hass M, Hannoun C, Kalinina T et al. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. *Hepatology* 2005; 42: 93–103.
16. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infection. *J Clin Virol* 2005; 34: S15–S21.
17. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004; 127: S56–S61.
18. Wai CT, Fontana RJ. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, variants and mutants. *Clin Liv Dis* 2004; 8: 321–352.
19. Liu Ch-J, Kao J-H. Clinical implications of hepatitis B virus genotype. *Hepatology Rev* 2006; 3: 33–40.
20. Rehermann B, Naumov NV. Immunological techniques in viral hepatitis. EASL Meeting Report. *J Hepatol* 2007; 46: 508–520.
21. Chen Ch-J, Yang H-I, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
22. Iloeje UN, Yang H-I, Su J et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678–686.
23. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement. *J Hepatol* 2003; 38: 533–540.
24. Lin SM, Yu ML, Lee CM et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 45–52.
25. Lau G, Marcellin P, Peters M. Chronic hepatitis B: a global health problem requiring coherent worldwide treatment strategies. *Hep Int* 2007; 1: 316–325.
26. Hoofnagle JH, Doo E, Liang JT et al. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056–1074.
27. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.
28. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J et al. Zalecenia terapeutyczne na rok 2008 (Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B). [www.pteilchz.org.pl](http://www.pteilchz.org.pl).
29. Bowden S, Jackson K, Littlejohn M, Locarini S. Quantification of HBV covalently closed circular DNA from liver tissue by real-time PCR. *Methods Mol Med* 2004; 95: 41–50.
30. Zoulim F. New insights on hepatitis B virus persistence from study of intrahepatic viral ccc DNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302–308.
31. Bortolotti F, Jara P, Barbera C. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715–718.
32. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B by 24 months interferon therapy. *Hepatology* 2003; 37: 756–763.
33. Lau GK, Piratvisutch T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–2695.
34. Marcellin P, Lau GK, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2 alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–1217.
35. Keeffe EB. Hepatitis B: explosion of new knowledge. *Gastroenterology* 2007; 133: 1718–1721.
36. Hadziyannis SJ. Therapy for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology Review* 2006; 3: 40–48.
37. Fung SK, Andreone P, Han SH et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005; 43: 937–943.
38. Funk SK, Chae HB, Fontana RJ et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283–290.

Address for correspondence:

Dr hab n. med. Włodzimierz Mazur

Katedra i Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Szpital Specjalistyczny w Chorzowie

ul. Zjednoczenia 10

41-500 Chorzów

Tel.: (032) 349-03-23, 0601 913-296

E-mail: [wlodekmazur@tlen.pl](mailto:wlodekmazur@tlen.pl)

Received: 16.06.2008

Revised: 4.07.2008

Accepted: 14.07.2008

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Epidemiologia gruźlicy wieku dziecięcego

## Epidemiology of pediatric tuberculosis

AGNIESZKA MAZURA<sup>A-F</sup>, JERZY ZIOŁKOWSKI<sup>A-F</sup>

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcych Katedry Pediatrii  
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
 Kierownik: prof. dr hab. med. Marek Kulus

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Gruźlica jest chorobą zakaźną, endemiczną, spowodowaną wtargnięciem do organizmu *Mycobacterium tuberculosis*. Zakażenie prątkiem gruźlicy, w zależności od wielu czynników, może przybierać różną formę kliniczną – od bezobjawowego zakażenia do ciężkiej, wyniszczającej i śmiertelnej choroby. O skali problemu mówią raporty światowe: co trzeci człowiek jest zakażony prątkiem gruźlicy. Według WHO i IUTLD co roku stwierdza się 8 mln nowych zachorowań na gruźlicę, z czego 1,3 mln stanowią dzieci. Rocznie na świecie z powodu gruźlicy umiera 3 mln ludzi, w tym 450 tysięcy dzieci [1–3]. W ostatnim czasie, mimo nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz dokonującego się postępu medycyny, obserwuje się sukcesywny wzrost zachorowań na gruźlicę, w tym również gruźlicę lekooporną. Prognozy mówią, że za 10–15 lat około 1 mld zostanie zarażonych, 150 mln ludzi zachoruje na chorobę gruźliczą, a w latach 2000–2020, 36 mln umrze z powodu tej choroby [4]. W pracy przedstawiono aktualną sytuację epidemiologiczną gruźlicy w Polsce i na świecie, z wyszczególnieniem gruźlicy wieku dziecięcego.

**Słowa kluczowe:** gruźlica, dzieci, epidemiologia.

**Summary** Tuberculosis is an endemic infectious disease, caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Tubercle bacillus infection depending on many factors may manifest in many different ways – in some cases the infection is asymptomatic and in other cases the course of the disease may be fatal. The range of the problem is emphasized by worldwide reports: every third human being is infected with bacillus tubercle. According to the WHO and IUTLD each year 8 million new tuberculosis infections are stated. 1.3 million of these regard children. Each year 3 million people (450 thousand children) die from tuberculosis [1–3]. Recently in spite of new diagnostic and therapeutic methods, in spite of a great progress in medicine science, incidence of the disease increases. The cases of drug-resistant tuberculosis are still reported. Experts predict that in 10–15 years approximately 1 billion of people will be infected, 150 million will develop the disease and in years 2000–2020 – 36 million people will die from the disease [4]. In this study the authors have described the current epidemiological data concerning tuberculosis in Poland with a special attention paid to the children tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, children, epidemiology.

## Wstęp

Gruźlica jest chorobą znaną od czasów prehistorycznych i od wieków była przyczyną zgonów ludzkości. Potwierdza to odkrycie szkieletu człowieka żyjącego około 5 tys. lat p.n.e. z charakterystycznymi zmianami gruźliczymi [5]. Dokumenty historyczne w postaci zapisów na glinianych tabliczkach o wyniszczającej chorobie i chorych kaszlących krwią sięgają VII w. p.n.e. [6].

Przełomem w walce z gruźlicą był rok 1882 – rok odkrycia przez Roberta Kocha prątka gruźlicy. Począwszy od tego czasu śmiertelność z powodu gruźlicy zaczęła się obniżać, jednak mimo tego, tylko w ciągu ostatnich dwustu lat gruźlica po-

chłonęła prawie miliard istnień ludzkich [7]. Od lat 90. XX w. notuje się nagły wzrost wskaźników epidemiologicznych, a gruźlica została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za poważne zagrożenie dla populacji na skalę światową.

Raporty dotyczące obecnej sytuacji epidemiologicznej gruźlicy na świecie prowadzone są przez WHO oraz IUTLD (Międzynarodową Unię Przeciw Gruźlicy i Chorobom Układu Oddechowego). Dane o gruźlicy w Europie publikowane są w corocznych raportach WHO „Surveillance of Tuberculosis in Europe – Euro TB” [8] i mogą być niedoszacowane ze względu na fakt, iż nie wszystkie kraje prowadzą statystyki. Statystyki dotyczące gruźlicy w Polsce prowadzone są przez

Zakład Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Epidemiologii gruźlicy dziecięcej nie można rozpatrywać bez epidemiologii dorosłych, bowiem sytuacja epidemiologiczna gruźlicy wieku dziecięcego jest odzwierciedleniem sytuacji epidemiologicznej wśród dorosłych. Należy pamiętać, że dziecko zaraża się tylko od chorego dorosłego [9]. I tak od prątkującego dorosłego ryzyko to wynosi 70%, od nieprątkującego – 18%. Wzrost zatem zachorowalności wśród dorosłych odpowiada proporcjonalnemu, logarytmicznemu wzrostowi zachorowań wśród dzieci. W transmisji zakażenia największe znaczenie mają ludzie młodzi i w wieku średnim, a więc osoby mające największy teoretycznie kontakt z dziećmi – rodzice, opiekunowie. W Polsce 40% osób zakażonych to osoby poniżej 49. roku życia [1, 10].

## Epidemiologia gruźlicy na świecie

Obecnie uważa się, że co trzecia osoba naszej populacji jest zakażona prątkiem gruźlicy. Według danych WHO co roku stwierdza się 8 mln zachorowań na gruźlicę, z czego 1,3 mln stanowią dzieci. Rocznie z powodu gruźlicy umiera 3 mln ludzi, w tym 450 tys. dzieci [1–3]. 95% zgonów notowanych jest w krajach rozwijających się.

Według danych WHO z 2002 r. największą liczbę przypadków gruźlicy notowano w krajach Azji Południowo-Wschodniej (w krajach byłego ZSRR) – 2890 (33%), a następnie w krajach Afryki – 2354 przypadków (26%). Amerykanie i Europejczycy stanowili razem 9% wszystkich przypadków, z czego połowa była to ludność napływowa.

Najwyższy wskaźnik zapadalności na gruźlicę (na 100 tys. ludności) notowano w Afryce, a następnie w Azji Południowo-Wschodniej i wynosił on odpowiednio: 350 i 182 [11]. Blisko 80% przypadków gruźlicy na świecie zarejestrowano w 22 krajach, spośród których najwięcej przypadków było w Indiach, następnie Chinach i Indonezji – odpowiednio: 20, 17 i 6% [12]. Za główną przyczynę tak wysokiej zapadalności na gruźlicę w krajach afrykańskich uważa się koincydencję zakażenia wirusem HIV, a w krajach byłego Związku Radzieckiego – głęboki kryzys socjoekonomiczny. Najwyższą śmiertelność z powodu gruźlicy w liczbach bezwzględnych notowano w krajach Azji Południowej, a najwyższy wskaźnik śmiertelności obserwowano w krajach afrykańskich. Na tych dwóch kontynentach wskaźniki zapadalności rosną najbardziej – około 1,1% rocznie, a liczba przypadków wzrasta o 2,4% rocznie [12].

Gruźlica u dzieci stanowi 10% ogółu przypadków, ale w niektórych krajach, np. Republice

Południowej Afryki, liczba sięga 39% wszystkich zachorowań [13].

Według prognoz WHO do roku 2015 liczba nowych zachorowań na gruźlicę może wzrosnąć o 4,5 mln (bez koincydencji z HIV), a wśród współzakażonych wirusem HIV do 7,5 mln [14].

Przyczynami wzrostu zachorowań na gruźlicę są: brak środków na leczenie w krajach rozwijających się, złe programy zwalczania choroby oraz brak konsekwencji w ich realizacji, narastanie lekooporności, bagatelizowanie problemu gruźlicy w krajach rozwiniętych. Pogorszenie sytuacji epidemiologicznej spowodowane jest również wzrostem liczby chorych przewlekłe z obniżoną odpornością, w tym zakażonych wirusem HIV, problemami cywilizacyjnymi, takimi jak narkomania i alkoholizm, jak również migracją ludności między kontynentami [15].

## Epidemiologia gruźlicy w Europie

Sytuacja epidemiologiczna gruźlicy na kontynencie europejskim jest zróżnicowana. Różnice te dotyczą wskaźników zapadalności, śmiertelności, współzakażenia wirusem HIV, lekooporności oraz postaciami gruźlicy. W związku z powyższym Europa została podzielona przez WHO na trzy obszary (regiony).

Pierwszy z nich to kraje Europy Zachodniej i kraje EU o najniższym wskaźniku zapadalności. Należą do nich: Austria, Belgia, Czechy, Dania, Szwecja, Norwegia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Włochy, Holandia, Wielka Brytania. Średni wskaźnik zapadalności wynosi 12,6, z najwyższym – 12,7 w Wielkiej Brytanii, a najniższym – 4,1 w Islandii. W grupie tej zarejestrowane jest 60 266 chorych. Największą liczbę chorych – 46% stanowili chorzy w wieku 15–44 lata, a 23% byli to ludzie starsi powyżej 64. r.ż. Wśród dzieci (grupa wiekowa 0–14 lat) gruźlicę notowano w 4% [8].

Region drugi to kraje Europy Centralnej i kraje EU, do których należą: Łotwa, Litwa, Estonia, Portugalia, Polska, Węgry, Bułgaria, Chorwacja, Macedonia, Bośnia i Hercegowina, Rumunia, Turcja. Średni wskaźnik zapadalności w tych krajach wynosi 50,7, z najwyższym w Rumunii – 146,0. Zarejestrowano tu 62 609 przypadków gruźlicy, z czego ponad połowa pochodziła z Rumunii i Turcji. Gruźlica dziecięca na tym obszarze stanowiła 5–14% ogółu. W Bułgarii i Rumunii rejestrowano wysokie wskaźniki w młodszych grupach wiekowych (15–44 lata), co dowodzi o dużym poziomie transmisji w tych krajach.

Trzeci obszar to kraje Europy Wschodniej, do których należą: Armenia, Azerbejdżan, Białoruś, Gruzja, Rosja, Ukraina, Mołdawia, Turkmenia, Kazachstan, Kirgizja, Uzbekistan. Średni wskaźnik

zapadalności w tej grupie wynosił 105, najwyższy zanotowano w Kazachstanie, Mołdawii i Gruzji – odpowiednio: 216, 142, 132. Zarejestrowano 291 288 przypadków gruźlicy, z czego ponad połowa należała do krajów byłego Związku Radzieckiego. Na tych obszarach notuje się najwyższą tendencję zwykłą wskaźników zapadalności oraz duży poziom transmisji. Przypadki gruźlicy dziecięcej stanowiły od 6 do 12% [8].

## Epidemiologia gruźlicy w Polsce

Od 2 lat Polska jest w grupie państw o współczynniku zapadalności poniżej 25, dokładnie – 24,3, i należy do grupy państw drugiej strefy [16]. Według raportów WHO z 2004 r. nasz kraj wśród krajów Regionu Europejskiego zajmuje 21. miejsce, wyprzedzając jedynie Portugalię, Estonię, Łotwę i Litwę. W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się powolny spadek zapadalności na gruźlicę, co może być jednak związane z niedostateczną wykrywalnością gruźlicy i rejestracją nowych zachorowań, a nie istotną poprawą sytuacji epidemiologicznej.

Do 1982 r. nie notowano w Polsce gruźlicy lekoopornej. Niestety, protokoły WHO z 1997, 2000 i 2004 r. donoszą już o oporności typu MDR na terenach Polski. Są to przypadki zarejestrowane wyłącznie w populacji dorosłych.

Sytuacja epidemiologiczna na obszarze Polski jest zróżnicowana, najlepsza w województwach: wielkopolskim, podlaskim, lubuskim – wskaźniki zapadalności odpowiednio: 14, 15, 17, najgorsza w województwie: lubelskim, świętokrzyskim i łódzkim – o współczynnikach zapadalności odpowiednio: 40, 36, 35. Najwyższą zapadalność obserwuje się u ludzi powyżej 65. r.ż., dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (współczynniki 32 do 16) oraz częściej u mieszkańców wsi. Gruźlica pozapłucna jest właściwie sprawą mar-

ginalną – współczynnik 2,2, najniższy – 1,3 na Podlasiu i w Małopolsce, najwyższy – 3,1 w Lubelskiem i Świętokrzyskiem [17]. Do najczęstszych postaci gruźlicy pozapłucnej należą gruźlicze zapalenie opłucnej (42,8%), następnie gruźlica węzłów chłonnych obwodowych, układu moczowo-płciowego i kości.

W Polsce zachorowania wśród dzieci stanowiły w 2003 r. 1,2% ogółu zachorowań. Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie zapadalność na gruźlicę w 2003 r. narastała z wiekiem – od 1,2% u dzieci do 14. r.ż. do 56,8% u dorosłych powyżej 65. r.ż. Począwszy od 1975 r. liczba zgonów wśród dzieci ma tendencję spadkową – w 1975 r. stwierdzono ich 16, 1985 r. – 4, 1995 r. – 1, 2001 r. – 1, w 2003 r. – 0 [18]. Obiektywne ryzyko zakażenia i zachorowania na gruźlicę w populacji dziecięcej może być ocenione na podstawie wskaźnika rocznego ryzyka zakażenia ARTI (*annual risk of infection*). Wskaźnik ten obliczany jest na podstawie testów tuberkulinowych wykonywanych okresowo w podobnych do siebie grupach dzieci. W Polsce wskaźnik ten od 30 lat wynosi niezmiennie 2% i nie zależy on od systemu raportowania ani dostępności do świadczeń zdrowotnych [19].

## Podsumowanie

O gruźlicy zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci nie wolno zapominać. Podsumowaniem tej pracy i zarazem refleksją niech będzie wypowiedź Arety Kochi – współtwórczyni Światowego Programu Zwalczenia Gruźlicy: „...w wielu rejonach świata gruźlica jest poza kontrolą (zwłaszcza u dzieci). Choroba, której można zapobiec i którą można wyleczyć, została w znacznej mierze zlekceważona. Żaden kraj nie jest wolny od gruźlicy” [20].

## Piśmiennictwo

1. Roszkowski K, Szczuka E. Epidemiologia gruźlicy. *Terapia* 2004; 2: 57–59.
2. *Tuberculosis in children. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes* WHO – Genewa, 2003: 1–66.
3. *Tuberculosis Respiratory Epidemiology in Europe* ERS. Monograph Nov 2000: 67–91.
4. Sinder DE. *Tuberculosis the world situation*. In: *Tuberculosis back to the future*. Chichester: John Wiley & Sons; 1993: 13–31.
5. Groer F, Krukowska H. *Gruźlica wieku dziecięcego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1962.
6. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin No Amer* 1993; 77: 1205–1217.
7. Ryan F. *Tuberculosis: The greatest story never told*. Swift Publishers, Worcestershire, Great Britain; 1992.
8. *Surveillance of tuberculosis in Europe – Euro TB. Report on tuberculosis cases notified in 2004*. WHO Collaborating Centre for the Surveillance of tuberculosis in Europe. March; 2006.
9. Ziołkowski J. Odrębności gruźlicy wieku dziecięcego. *Klin Pediatr* 2002; 10(5): 512–517.
10. Szczuka I. *Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2000 r.* Warszawa: Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą. Instytut Guźlicy i Chorób Płuc; 2001.
11. World Health Organization. *Global tuberculosis control. Control, surveillance, planning, financing*. Genewa, Switzerland. WHO/HTM/TB/2004.331. World Health Organization. Global tuberculosis control 2004.



12. Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis* 2003; 83: 4–14.
13. Gie RP, Beyers N, Schaaf HS et al. Tb or not Tb? An evaluation of children with an incorrect initial diagnosis of pulmonary tuberculosis. *South African Med J* 1995; 7: 658–662 (Abstract).
14. *WHO Report 2003 Global Tuberculosis*. Control WHO, Geneva 2003: 8–11; 167–181.
15. Agrous GA, Markowitz RJ, Kramer SS. Pulmonary tuberculosis in children. *Semin. Roentgenol* 1993; 2: 158–172.
16. *Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2005 r.* Warszawa: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc; 2006.
17. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopeć E. *Aktualna sytuacja epidemiologiczna gruźlicy i nowe zagrożenia dla świata. W: Postępy w medycynie zakażeń.* Hryniewicz W (red.). Warszawa; 2006: 71–79.
18. Bleed D, Dye C, Raviglione Mc. Dynamics and control of the global tuberculosis epidemic. *Inter J Tuberc Lung Dis* 2003; 3: 174–180.
19. Borgdoff MM. Annual risk of tuberculosis infection – timefor an update. *Bull WHO* 2002; 80: 501–502.
20. Kochi A. The global tuberculosis situation and new control strategy of the WHO. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 71–75.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Agnieszka Mazur

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wiekii Dziecięcego WUM

ul. Działdowska 1

01-184 Warszawa

Tel.: (022) 452-32-38

E-mail: amazur1@vp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Depresja jako czynnik ryzyka powikłań sercowych u chorych na chorobę niedokrwienną serca

### Depression as a risk factor of cardiac complications in patients with coronary heart disease

WALENTYNA MAZUREK<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Walentyna Mazurek

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (chns) D (depresja) jest częstym schorzeniem towarzyszącym i ma poważne konsekwencje w zwiększaniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z przyczyn sercowych. Praca przedstawia dane z badań klinicznych dotyczących wpływu i bezpieczeństwa leków anti-D u pacjentów z chns, głównie trójcyklicznych anti-D i SSRI. Trójcykliczne leki anti-D są skuteczne u pacjentów z chns w leczeniu D, ale dają objawy niepożądane niekorzystne dla takich chorych. SSRI mają łagodny wpływ na serce i są dobrze tolerowane.

**Słowa kluczowe:** depresja, choroba niedokrwienna serca, leczenie.

**Summary** Depression is common in patients with coronary heart disease (CHD) and it has serious consequences in terms of the risk of further cardiac events and cardiac mortality. This article reviews clinical trial data on the cardiac safety profiles of anti-D agents, particularly tricyclic antidepressants and SSRI. Tricyclic antidepressants are effective against D but are associated with cardiovascular side effects. SSRI have benign cardiovascular profiles and are well tolerated in patients with CHD.

**Key words:** depressive disorders, morbus ischemicus cordis, therapy.

Z danych WHO wynika, że depresja (D) stanowi czwarty najważniejszy problem zdrowotny na świecie. Ocenia się, że na D cierpi co najmniej 10% ogólnej populacji dorosłych, przy czym kobiety chorują 2 razy częściej niż mężczyźni. Liczba osób chorych na D stale wzrasta. Wiąże się to głównie z wydłużeniem życia, szybszymi zmianami środowiskowymi, jak migracja ludności, brak poczucia bezpieczeństwa, osamotnienie w otaczającym obcym tłumie. Na podstawie danych uzyskanych w 60 krajach roczna chorobowość dla D wynosi 3,2% [1]. Od kilkunastu lat niemal we wszystkich krajach Europy obserwuje się wzrost liczby hospitalizacji z jej powodu. D jest poważną chorobą o przewlekłym przebiegu, w wyraźnym stopniu pogarszającym jakość życia. Objawy D i lękowe mają negatywny wpływ na ocenę jakości życia [2]. Wyrażają się najczęściej uczuciem przygnębienia, smutku, utratą odczuwania radości bądź przyjemności. Pacjent z D negatywnie ocenia siebie, swoją przeszłość, przyszłość, jak i obecną sytuację. Osobnicy tacy są ignorowani przez otoczenie,

ale i przez lekarzy pierwszego kontaktu, którzy podawane skargi wiążą ze schorzeniami somatycznymi [3].

W ICD-10 uwzględnia się 3 rodzaje D:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań i zadowolenia,
- zmniejszenie energii i nadmierna męczliwość.

Spośród objawów dodatkowych uwagę zwracają: poczucie winy, wyrzuty sumienia, zmniejszenie zaufania albo szacunku do siebie, zmniejszona zdolność myślenia albo koncentracji uwagi, pobudzenie albo zahamowanie ruchowe, myśli albo zachowania samobójcze, zaburzenia snu, zmniejszone albo nadmierne łaknienie.

Rozpoznanie D opiera się na wykazaniu przynajmniej 5 z ww. objawów utrzymujących się co najmniej przez 2 tygodnie. Przyczyna D nie jest jednoznacznie określona, z całą pewnością jest to schorzenie o wieloczynnikowej etiologii. W wywoływaniu D uwzględnia się zaburzenia równowagi między układem adrenergicznym a parasympatycznym na korzyść tego pierwszego [4]. W badaniach Veitha i wsp. [5] wykonanych

u osób z dużą D wykazywano wyższe stężenia katecholamin w surowicy, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Uwzględnia się zaburzenia aktywności układu immunologicznego i aktywności zapalnej: zwiększone stężenie w surowicy cytokin prozapalnych i CRP [6]. Przy dużej D wykazywano także dysfunkcję układu podwzgórze–przysadka mózgowa–nadnercza ze wzmożoną syntezą kortyzolu, a co ma się wiązać z zaburzeniami poznawczymi [7, 8]. Nie zostało to jednak potwierdzone w innych badaniach. Nie bez znaczenia pozostają zmiany środowiskowe i styl życia, przewlekłe narażenie na stres [9]. Dużą rolę odgrywają czynniki społeczne, a przede wszystkim samotność, przewlekła choroba, izolacja, śmierć bliskiej osoby, kłopoty finansowe, a także czynniki psychologiczne wyrażające się negatywnym postrzeganiem świata, otoczenia i swojej osoby.

Z badań epidemiologicznych wynika, że D jest czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (chns), a z drugiej strony pojawienie się D u osoby już chorej na chns pogarsza jej rokowanie, co do nasilenia dolegliwości, a także skrócenia czasu przeżycia. D jest niezależnym czynnikiem ryzyka chns i nie ma związku z typowymi czynnikami zagrożenia miażdżycą, takimi jak: wiek, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia.

Najbardziej przekonujące dane uzyskano w badaniu Johns Hopkins Precursors Study trwającym przez 40 lat wśród 1190 studentów [10]. W okresie obserwacji spośród byłych studentów z objawami D ryzyko wystąpienia zawału albo chns = 2,1 w porównaniu ze studentami bez objawów D. Podobne wyniki uzyskał Ferketich i wsp. w badaniach wykonanych na populacji prawie 8 tys. osób z D bez objawów chns, u których w ciągu 10 lat od włączenia do badań ryzyko wystąpienia chns wynosiło 1,7 [11]. W badaniach (SHEP) wykonanych u prawie 4,5 tys. osób w wieku 60 lat i powyżej z nadciśnieniem tętniczym izolowanym w czasie 4,5-letniej obserwacji, osoby z D miały względne ryzyko śmierci 1,3, ryzyko zawału serca albo insultu mózgowego 1,2 w porównaniu z osobami nie obciążonymi D [12].

Wśród chorych na chns D może wystąpić u osób z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), jak i w postaciach przewlekłych. Nie wiadomo, w jaki sposób D zwiększa ryzyko zgonu, brak dowodów, że leczenie D poprawia przeżywalność, nie mamy wiedzy, które objawy lękowe ustąpią i można je zbagatelizować, a które są wyrazem utrwalonej D.

Frasure-Smith z Montreal Heart Institute wykazał, że osoby, u których w czasie hospitalizacji z powodu zawału serca wystąpi ciężka D, umierają 3–4 × częściej do 30 dni od zawału i 5 × czę-

ściej do 6 miesięcy [13]. W obserwacji 18-miesięcznej chorych z dużą D ujawnioną podczas świeżego zawału śmiertelność wynosiła 20%, podczas gdy u osób bez obciążenia D zaledwie 3% [14]. Wśród osób ze świeżym zawałem mięśnia sercowego 18% spełnia kryteria dla dużej D i ponad 45%, dla łagodnej D [13–15]. U takich chorych objawy D wywołane są silną emocją, lękiem i obawą zagrożenia życia, zmianą środowiska, wykonywanymi na nim nieznanymi, niejednokrotnie bolesnymi procedurami medycznymi, nieznaną otaczającą go aparaturą wydającą niepokojące dźwięki. Tacy chorzy wymagają przyjaznego nastawienia personelu medycznego, który w sposób życzliwy i jasny wytłumaczy sens i znaczenie poszczególnych zabiegów, co spowoduje zmniejszenie lęku i zarazem objawów D, a co najważniejsze poprawi ich rokowanie na najbliższą przyszłość, sprawi, że pacjent będzie uzyskiwał lepsze efekty w rehabilitacji kardiologicznej wdrożonej jeszcze w czasie hospitalizacji.

Należy zdać sobie sprawę z tego, że D ma niekorzystny wpływ na leczenie chns, utrudnia rehabilitację i nasila niesprawność fizyczną. W badaniach PREMIER wykonanych w 19 ośrodkach USA na materiale 1873 osób ze świeżym zawałem serca badano występowanie D w czasie hospitalizacji i po 1 miesiącu od opuszczenia szpitala. Podczas hospitalizacji 20,6% chorych miało objawy D, a po 1 miesiącu 13%. U osób z D był wyższy wskaźnik umieralności i ponownej hospitalizacji w ciągu 6 miesięcy. D była istotniejszym czynnikiem ryzyka badanych punktów końcowych od tradycyjnych czynników, takich jak: przebyty zawał, obniżona EF albo trwałe uniesienie ST [16].

Ocenia się, że w postaciach przewlekłych chns potwierdzonych koronarograficznie 1/5 chorych ma objawy D [17, 18]. Współistnienie D i chns ma poważne konsekwencje i wiąże się z większym ryzykiem incydentów wieńcowych i wyższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Chorzy tacy wymagają leczenia antydepresyjnego nie tylko dlatego, że D sama przez się jest poważnym schorzeniem, ale i dlatego, że poprawa stanu psychicznego leczonego ma się przyczyniać do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania kliniczne wykonane u osób z D leczonych kardiologicznie (CABG) w obserwacji 25-miesięcznej wykazały wyższą śmiertelność od tych bez D, odpowiednio: 12 i 2% [19].

Dlaczego u chorych z chns i D ryzyko zgonu jest 2 × większe? Nie ma na to wpływu ani stan zaawansowania chns, ani rozległość zawału, ani stopień uszkodzenia mięśnia sercowego [13]. Uwzględnia się poza ww. czynnikami biochemicznymi, hormonalnymi, immunologicznymi niezdrowy styl życia i swoiste wzorce zachowa-

nia: niższy status socjalny, gorsze wypełnianie zaleceń lekarskich [18]. Chorzy z D rzadziej przestrzegają diety niskocholesterolowej, rzadziej wykonują ćwiczenia fizyczne.

## Leczenie

Średnio 15% osób zgłaszających się do psychiatrii ma objawy D, przy czym ocenia się, że 50–60% nie zgłasza się do specjalisty i nie otrzymuje adekwatnego leczenia. A z kolei lekarze pierwszego kontaktu u 2/3 spośród zgłaszających się osób z D stosują leczenie objawowe, wiążąc podawane dolegliwości ze schorzeniami organicznymi. Również i kardiolodzy nie zwracają większej uwagi na stan psychiczny chorych z chns. W sytuacji rozpoznania D należy zdawać sobie sprawę, że pacjent sam sobie z tym schorzeniem nie poradzi. Potrzebuje pomocy specjalistycznej z indywidualnie dobranym sposobem postępowania. Przy wyborze leku antydepresyjnego (anty-D) należy kierować się jego działaniem na serce.

Do leków I rzutu stosowanych i zalecanych u chorych z chns należą trójcykliczne leki anty-D i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Trójcykliczne leki anty-D charakteryzują się wprawdzie dużą skutecznością anty-D, jednak u chorych z chns są rzadziej stosowane ze względu na ich wpływ na układ krążenia, wyrażający się hipotonią ortostatyczną, zwolnieniem przewodzenia w sercu, a zatem reakcjami podobnymi do wywieranych przez leki antyarytmiczne klasy I, które zwiększają śmiertelność u leczonych chorych, a w dodatku przyspieszają częstość serca, co nie jest korzystne u osób z chns [19]. Trójcykliczne leki anty-D są szczególnie przeciwwskazane u osób starszych, właśnie ze względu na wywoływaną hipotonię ortostatyczną i wydłużenie przewodnictwa wewnątrzsercowego. W badaniach porównujących nortryptylinę i paroksetynę wykazano, że oba te leki przy dawkowaniu osiągniętym stężenie terapeutyczne powodują przyspieszenie częstości serca [20]. W badaniach wykonanych w 9 ośrodkach prowadzonych przez lekarzy rodzinnych w W. Brytanii na łącznej liczbie 933 kobiet i mężczyzn z chns wykazano nasilenie objawów dławicowych u osób stosujących trójcykliczne leki anty-D [21].

Nie wykazano natomiast w tych badaniach, aby leki z grupy SSRI nasilały dolegliwości dławicowe. SSRI u chorych na chns są bardziej bezpieczne od innych leków anty-D, bo nie tylko poprawiają nastrój, ale nadto obniżają aktywność układu adrenergicznego, zmniejszają aktywność płytek krwi, zwiększają aktywność układu odpornościowego, a wszystkie te składowe mają istotne

znaczenie w powikłaniach sercowo-naczyniowych. SSRI zalecane u chorych z chns są grupą leków anty-D bogato reprezentowaną: sertralina, fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, nortryptylina, klomipramina. U chorych z chorobą wieńcową najczęściej stosowanymi spośród SSRI jest sertralina i fluoksetyna.

Sertralina stosowana przez 6 miesięcy w badaniach SADHART [22] u osób z D po zawale nie wpływała na rokowanie, natomiast w badaniach ENRICHD przeprowadzonych na znacznie większej populacji pacjentów ze świeżym zawalem, u których, niezależnie od leków anty-D, stosowano psychoterapię, wykazano redukcję o 40% ponownych zawałów i umieralności w czasie do 12 miesięcy [23]. Fluoksetyna u osób po zawale w wieku wynoszącym średnio 73 lata stosowana przez 7 tygodni w dawce dobowej 60 mg powodowała zwolnienie częstości pracy serca o 5 uderz./min, nie wpływała na ciśnienie tętnicze krwi, EKG i była dobrze tolerowana [24]. Podobnie w badaniach SADHART [22] sertralina podawana w dawce 50–200 mg/d. u osób z OZW nie pogarszała EF lewej komory, nie nasilała arytmii komorowych i nie wydłużała QT, nie wpływała na częstość serca, nie obniżała ciśnienia tętniczego, a poprawiając nastrój i redukując objawy D, zmniejszała ryzyko zgonu, udarów mózgu, zawałów, incydentów sercowo-naczyniowych (względne ryzyko tych incydentów = 0,68). Nie były to jednak wyniki istotne statystycznie ze względu na małą grupę badanych (368 osób).

Protekcyny wpływ SSRI na serce u pacjentów po przebytych zawale wykazywali również inni autorzy [26, 27]. Sertralina należy do najczęściej badanych SSRI u osób ze świeżym zawalem serca [28], jednak nie wykazano jednoznacznego korzystnego jej wpływu na stan psychiki, chociaż stwierdzano zmniejszenie podczas jej stosowania aktywności adrenergicznej i aktywności płytek krwi, a co wskazywałoby na jej kardioprotekcyjne działanie [24]. W wyżej cytowanym badaniu SADHART sertralina wyraźnie, w porównaniu z placebo, redukowała uwalnianie biomarkerów płytkowo-śródbłonkowych (beta-tromboglobulina) w 6. i 16. tygodniu leczenia. Nie wiadomo jednak, czy poprawa czynników krzepnięcia koreluje z poprawą nastroju. SSRI przez działanie zmniejszające aktywność płytek krwi mogą nasilać ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Jest to ważne u chorych z chns, którzy z zasady w większości przypadków zażywają leki przeciwplatekcyjne i u nich ryzyko powikłań krwotocznych jeszcze bardziej jest prawdopodobne. W badaniach SADHART 91% osób otrzymywało aspirynę i 19% dodatkowo plawiks i mimo tego nie obserwowano zwiększenia powikłań krwotocznych. Podobnie w badaniach na liczniejszym materiale, na populacji ponad 2800 osób, SSRI zmniejszały

aktywność płytek krwi, istotnie zmniejszały ryzyko zgonu, incydentów sercowo-naczyniowych (względne ryzyko tych incydentów = 0,58). Stosując SSRI u chorych z chns należy pamiętać o rozpoczynaniu leczenia od małych dawek, które należy stopniowo zwiększać w odstępach 2–3 tygodniowych. Początek działania występuje dopiero po 6–12 tygodniach i mimo poprawy nastroju leczenie należy kontynuować najmniej do 1 roku. Leki tej grupy są bardzo dobrze tolerowane. Wśród objawów niepożądanych mogą wystąpić: wysychanie śluzówki jamy ustnej, rozszerzenie źrenic, zaparcia, zwiększenie apetytu.

Wyniki większości badań potwierdzają niekorzystny wpływ współistniejącej D na wyniki leczenia chns. W ostrej fazie dużej D leczenie an-

ty-D jest bardziej skuteczne w poprawie stanu psychicznego i redukcji objawów u chorego z OZW, natomiast w fazie przewlekłej zmniejsza się liczba objawów D, ale czy wiąże się to z poprawą rokowania w przebiegu chns, nie mamy pewności ani dowodów klinicznych. Ciekawe, że osoby z chns są mało wrażliwe na metody psychoterapii, które u nich nie przynoszą pozytywnych wyników: bad MHART [14], ENRICHD [24], CREATE [29].

Do tej pory żadne z badań, łącznie z randomizowanymi i placebo kontrolowanymi, nie udowodniły w sposób jednoznaczny, że leczenie D poprawia rokowanie u osób z chns. Ważne jest u nich, że prowadzone leczenie poprawia jakość życia przez poprawę nastroju.

## Piśmiennictwo

1. Ustun TE, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 386–392.
2. Dobrzyńska E, Rymaszewska J, Kiejna A. Quality of life among persons with mental disorders. *Adv Clin Exp Med* 2007; 16: 173–178.
3. Tylee A, Walters P. Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: why does problem exist and what can be done? *Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl. 2): 27–30.
4. Carney R, Freedland K, Miller G et al. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53: 897–902.
5. Veith RC, Lewis N, Linares O et al. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine – induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 411–422.
6. Gold PW, Loriaux DJ, Roy A et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 1986; 314: 1329–1335.
7. Heim C, Newport DJ, Wagner D et al. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety* 2002; 15: 117–125.
8. Roose SP, Spatz E. Treating depression in patients with ischemic heart disease which agents are best to use and to avoid? *Drug Safety* 1999; 20: 459–465.
9. Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Wachowiak-Baszyńska H et al. Cytokiny a wskaźniki zmienności rytmu serca w przewlekłej niewydolności serca. *Kardiol Pol* 2005; 63: 478–485.
10. Ford DE, Mead LA, Chang PP et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1422–1426.
11. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ et al. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 261–268.
12. Wassertheit-Smoller S, Applegate WB, Berge K et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the Elderly). *Arch Intern Med* 1996; 156: 553–561.
13. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 227–240.
14. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18 month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999–1005.
15. Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. Depression and heart disease evidence of a link, and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2002; 16: 111–127.
16. Baker RA, Andrew MU, Schrader G et al. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: preliminary findings. *ANZ J Surg* 2001; 71: 139–142.
17. Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 241–247.
18. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1785–1789.
19. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS et al. Comparison of peroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287–291.
20. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V et al. Antidepressants as risk factor for ischemic heart disease: case control study in primary care. *BMJ* 2001; 323: 666–669.
21. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–709.

22. Taylor CB, Youngblood ME, Catelier D et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 792–798.
23. Montgomery SA, Beekman ATF, Sadavay J et al. Consensus statement on depression in the elderly. Prime care companion. *J Clin Psychiat* 2000; 2(Suppl. 5): 46–52.
24. Bergman LF, Blumenthal J, Burg M et al. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICHD): effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3106–3116.
25. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1894–1898.
26. Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Clary CM. Clinical and treatment response characteristics of late-life depression associated with vascular disease: a pooled analysis of two multicenter trials with sertraline. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry* 2001; 25: 347–361.
27. McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 617–623.
28. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evolution of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137–140.
29. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D et al. Effect of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian cardiac randomized evaluation of antidepressant and psychotherapy efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297: 367–379.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Walentyna Mazurek  
Katedra i Klinika Kardiologii AM  
Wybrzeże Wyspiańskiego 4  
50-367 Wrocław  
Tel.: (071) 784-26-11  
E-mail: walentynamazurek@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

**Na płycie CD znajduje się opublikowany artykuł oznaczony w spisie treści następującym numerem (z podaniem strony):**

**169 (s. 965).**

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zespół suchego oka w przebiegu zmian ogólnoustrojowych

## Dry eye syndrome in systemic diseases

MAŁGORZATA MULAK<sup>B, D-F</sup>, MARTA MISIUK-HOJŁO<sup>D-F</sup>, KAROLINA DEMBSKA<sup>B, D-F</sup>

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Marta Misiuk-Hojło

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Zespół suchego oka to jeden z najczęściej spotykanych problemów okulistycznych. Jest rozpoznawany zarówno u osób potencjalnie zdrowych, jak i u pacjentów leczonych z powodu innych chorób. Diagnostyka opiera się na wywiadzie, badaniu okulistycznym, internistycznym i na testach diagnostycznych. Główną rolę odgrywają: test Schirmera, czas przzerwania filmu łzowego (BUT) oraz cytologia impresyjna. Etiologia „suchego oka” jest bardzo różnorodna, może być spowodowana schorzeniami układu wzrokowego, jak i chorobami ogólnymi, jednak cechą wspólną jest pierwotny proces zapalny, w którym dochodzi do destrukcji gruczołów łzowych. Niniejszy artykuł stanowi przegląd zmian ogólnoustrojowych związanych z występowaniem objawów suchego oka. Należą tu głównie zaburzenia autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza oraz schorzenia endokrynologiczne, głównie zaburzenia gospodarki hormonalnej w okresie menopauzy oraz przyjmowanie leków zawierających estrogeny. Zespół suchego oka często współistnieje z zaburzeniami funkcji tarczycy. Dużą grupę pacjentów stanowią także osoby z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Należy zaznaczyć, że zmiany oczne, w tym zespół suchego oka, mogą stanowić pierwsze objawy choroby ogólnej.

**Słowa kluczowe:** zespół suchego oka, film łzowy, choroby ogólnoustrojowe, reumatoidalne zapalenie stawów.

**Summary** Dry eye syndrome is one of the most common ocular problems. It is recognized both in possibly healthy people and in patients treated for other diseases. Diagnosis is based on an interview, the general and the eye examinations, and diagnostic tests. The main role have: Schirmer test, break up time (BUT) and impressioning cytology. Aetiology of ‘dry eye’ is very diverse. It may be caused by illnesses such as visual and the general diseases, however, is a common feature of the initial inflammation which destroyed lacrimal glands. This article provides an overview of systemic changes associated with the symptoms of dry eye. These are mainly autoimmune disorders, such as rheumatoid arthritis, sarcoidosis and endocrine disorders, usually endocrine disruption effects during menopause and medicines containing estrogen. Dry eye syndrome often coexists with thyroid disorders. Many patients are also people treated for diabetes and hypertension. Ocular changes involve dry eye syndrome might be the first symptome of a systemic disease.

**Key words:** dry eye syndrome, tears, systemic diseases, rheumatoid arthritis.

Prawidłowy film łzowy stanowi naturalną barierę ochronną dla oka i składa się z trzech warstw, których niezaburzone proporcje warunkują sprawne funkcjonowanie obronne. Są to warstwa śluzowa, łzowa (łzy właściwe) i oleista. Zespół suchego oka, wynikający z dysfunkcji filmu łzowego, jest jednym z najczęściej spotykanych problemów okulistycznych. Zgodnie ze współczesną definicją, suche oko jest zaburzeniem filmu łzowego, wywołanym niedoborem łez lub nadmiernym ich odparowywaniem, co powoduje uszkodzenie powierzchni oka w obrębie szpary powiekowej i któremu towarzyszy uczucie dyskomfortu ocznego. Definicja ta uznaje liczne czynniki leżące u podstaw wszystkich chorób powierzchni oka. System kwalifikacji obejmuje

dwie główne kategorie stanów suchego oka: związany z niedoborem wodnej komponenty filmu łzowego i związany z nadmiernym odparowywaniem łez [1].

Częstość występowania suchego oka w populacji jest nieco odmienna u różnych autorów od 5,5% do 14,4% [2, 3], a najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest wiek, wraz z którym wzrasta częstość zachorowań, co jest spowodowane fizjologicznym spadkiem ilości produkowanych łez i zwiększonym ich parowaniem. Według Moss [3] do niezależnych i znaczących czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zespołu suchego oka należą: zapalenie stawów w wywiadzie, palenie papierosów, również w przypadku osób palących w przeszłości, kofeina, współist-



nienie chorób tarczycy, dny moczanowej, wysoki poziom cholesterolu, cukrzyca oraz stosowanie preparatów wielowitaminowych. Natomiast masa ciała, ciśnienie krwi, osteoporoza, udar, alergie, choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie okazywały się nieznaczącymi zmiennymi [3].

Etiologia „suchego oka” jest bardzo różnorodna; może ono być spowodowane zarówno schorzeniami układu wzrokowego, jak i chorobami ogólnymi, jednak jego cechą wspólną jest pierwotny proces zapalny, w którym dochodzi do zaburzeń ekspresji cytokin, uszkodzenia komórek nabłonkowych oraz destrukcji gruczołów łzowych i rogówki.

Rozpoznanie zespołu suchego oka opiera się na wywiadzie, badaniu okulistycznym i internistycznym oraz na testach diagnostycznych. Najbardziej popularnym z nich jest test Schirmera, badający warstwę wodną łez. Innymi stosowanymi metodami są określenie czasu przzerwiania filmu łzowego (BUT), barwienie rogówki różem bengalskim oraz cytologia impresyjna. Cytologia impresyjna polega na badaniu mikroskopowym nabłonków spojówki gałkowej. W odległości kilku milimetrów od rąbka rogówki na godzinie 12, 6, 3 i 9 do spojówki gałkowej przykładana się filtr z octanu celulozy w postaci trójkąta o wymiarach 5 × 5 × 5 mm, który należy docisnąć i oderwać wraz z zewnętrzną warstwą komórek nabłonka. Badanie wykonuje się po uprzednim podaniu kropli znieczulających do oka. Następnie filtr miliporowy, jako nośnik materiału, przykleja się do szkiełka podstawowego, utrwała i barwi. Metoda jest nieinwazyjna dla pacjenta i powtarzalna, a wyniki są obiektywne i nie zależą od łzawienia odruchowego. Metoda ta ponadto pozwala określić morfologię komórek, interakcje międzykomórkowe oraz obecność elementów napytywowych [4].

Jednym z nowoczesnych badań diagnostycznych pozwalającym zmierzyć podstawowe wydzielanie łez jest fluorofotometria komputerowa. Inne nowe metody diagnostyczne stosowane w okulistyce to chromatografia cienkowarstwowa (HPLC) oraz metoda immunoenzymatyczna (ELISA), pozwalające na dokładną ilościową i jakościową analizę białkowego składu filmu łzowego [5].

Choroby systemowe, w przebiegu których wykrywa się symptomy zespołu suchego oka, to przede wszystkim choroby autoimmunologiczne, takie jak: układowy toczeń rumieniowaty, zapalenie skórno-mięśniowe, reumatoidalne zapalenie stawów (RA) oraz pierwotny zespół Sjögrena i pemfigoid, a ponadto choroby tarczycy, niedobory witaminy A, sarkoidoza i zespół nabytego obniżenia odporności (AIDS). Niedobór wodnej warstwy filmu łzowego może być efektem uszkodzenia gruczołu łzowego przez proces zapalny,

nowotworowy lub uraz. Najczęściej spotykanym schorzeniem ogólnym, powodującym zapalną destrukcję gruczołów łzowych i ślinianek jest reumatoidalne zapalenie stawów (RA) [2, 6]. W badaniach Polanskiej i wsp., zespół suchego oka, potwierdzony pozytywnym testem BUT, wystąpił u 74% pacjentów z RA. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono istotną statystycznie zależność między objawami zespołu suchego oka a czasem trwania choroby powyżej 10 lat. U osób tych często występują powikłania rogówkowe, jednakże nie wykryto zależności między symptomami suchego oka i obecnością lub brakiem czynnika reumatoidalnego (RF). Według wielu źródeł czynnikiem ryzyka dla wystąpienia zespołu suchego oka jest płeć żeńska [2, 3], na co mają wpływ zaburzenia gospodarki hormonalnej w okresie menopauzy lub przyjmowanie leków zawierających estrogeny. Zespół suchego oka jest często rozpoznawany u kobiet w okresie menopauzy, dlatego też ujawnienie się go wiązano z niedoborem estrogenów. Niektórzy naukowcy twierdzą bowiem, że istnieją receptory estrogenowe w gruczołach łzowych wpływające na warstwę lipidową filmu łzowego. W ostatnich latach wykryto jednak, że w wieku starszym nie ma znaczącej różnicy w częstości występowania suchego oka w zależności od płci. Obecnie uważa się, że gruczoł łzowy posiada swoiste receptory androgenowe, a jego dysfunkcja jest wynikiem naturalnego, związanego z wiekiem u obu płci, spadku stężenia androgenów lub efektem terapii antyandrogenowej.

Znacząco większa częstość występowania suchego oka u kobiet w okresie menopauzy jest spowodowana utratą wysycenia androgenami, co skutkuje zmniejszeniem działania ochronnego i pobudzeniem reakcji zapalnych, a wtedy zdegenerowane komórki gruczołu łzowego stają się autoantygenami i stymulują wtórną reakcję autoimmunologiczną [1].

Jednocześnie należy pamiętać, że na ujawnienie się zespołu suchego oka mają wpływ także współistniejące choroby ogólne – w wykonanych badaniach epidemiologicznych u ponad 36% cierpiących z powodu suchości oczu wykryto choroby ogólne, w tym reumatoidalne zapalenie stawów u 61% [2]. Zespołowi Sjögrena często towarzyszy hipergammaglobulinemia poliklonalna typu nadczynności b-limfocytarnej, nieprawidłowy wynik testu lateksowego i Waalera-Rosego, czynnik reumatoidalny, a w 50% przypadków obecne są przeciwciała przeciwjądrowe. Przyczyną zespołu Sjögrena jest dziedziczna nieprawidłowość limfocytów T-supresorowych, uniemożliwiająca sprawowanie kontroli nad proliferacją limfocytów B, łącznie z produkcją przeciwciał nieswoistych narządowo. Powstanie zmian chorobowych, lub ich progresję, mogą

spowodować drobnoustroje obce antygenowo, miejscowe czynniki tkankowe lub zaburzenia równowagi hormonalnej [7]. Jako pierwotny, definiuje się zespół Sjögrena nie powiązany z innymi chorobami, wtórny występuje natomiast u chorych z toczniem rumieniowatym, reumatoidalnym lub tłuszczocowym zapaleniem stawów. W reumatoidalnym zapaleniu stawów obserwuje się niekiedy triadę objawów: xerophthalmia (zeskórzenie powierzchni oka), xerostomia (suchość w ustach) oraz poliartthritis (zapalenia wielostawowe); ponadto zmiany zapalne w płucach i innych narządach wewnętrznych. Według Jain i wsp. [8], powikłanie w postaci suchego oka dotyczy 12% dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Stwierdzono, że procesy autoimmunologiczne u tych dzieci obejmują powierzchnię gałki ocznej oraz gruczoł łzowy. Obserwowany proces zapalny jest efektem ciągłej aktywacji kaskady zapalnej, działającej na zasadzie błędnego koła, gdzie aktywacja limfocytów T i B, powoduje uwalnianie przez nie cytokin zapalnych, w tym interleukiny 2. Interleukina ta zwiększając stężenie mediatorów zapalnych w płynie łzowym, potęguje stan zapalny na powierzchni oka [7].

Suche zapalenie spojówki i rogówki jest także głównym objawem okulistycznym w przebiegu tocznia układowego, inne powikłania oczne tej choroby to wrzodziejące zapalenie rogówki, zmiany siatkówkowe i naczyniowe na dnie oczu oraz niedokrwienna neuropatia wzrokowa.

Objawy oczne często stanowią również pierwszą manifestację kliniczną sarkoidozy, wyprzedzając na wiele lat (od roku do 11 lat) występowanie zmian w płucach. Częstość zmian ocznych w tej niezakaźnej chorobie, cechującej się powstaniem ziarninującej reakcji zapalnej, głównie w płucach, waha się od 26% do 63% [9]. Ziarnina sarkoidalna może powstawać we wszystkich strukturach narządu wzroku. Najczęściej spotykanym objawem okulistycznym jest zapalenie błony naczyniowej oraz nieco rzadziej suche zapalenie spojówki i rogówki, spowodowane uszkodzeniem gruczołu łzowego. Heiligenhaus [10] natomiast zwraca uwagę, że objawy suchego oka obserwowane u pacjentów z sarkoidozą wynikają nie tylko z niedoborów składowej wodnej filmu łzowego, ale także z ubytków warstwy mucynowej i lipidowej. Lokalizacja zmian jest prawie zawsze obustronna i wieloogniskowa. Inną zmianą patologiczną dotyczącą spojówki i rogówki jest odkładanie się w nich złogów wapnia w przebiegu hiperkalcemii. Proces ostrej kalcyfikacji rogówki, któremu często towarzyszy światłowstręt, łzawienie, pieczenie oczu i przekrwienie gałek ocznych, obserwowano u pacjentów z bardzo wysokim poziomem wapnia w surowicy (ok. 14,7 mg%). Objawem wiodącym w sarkoido-

zie narządu wzroku jest jednak zapalenie błony naczyniowej i zmiany w obrębie wewnątrzgałkowego odcinka nerwu wzrokowego. Stan zapalny może dotyczyć przedniego, pośredniego i tylnego odcinka błony naczyniowej lub wszystkich wymienionych elementów jednocześnie. Najczęściej umiejscawia się on w pośrednim odcinku błony naczyniowej. Niektórzy wręcz wskazują na ciało rzęskowe jako punkt wyjścia procesu zapalnego w przebiegu sarkoidozy. Proces toczący się w ciele rzęskowym charakteryzuje się zmianami w ciele szklistym pod postacią „kul śnieżnych” i „sznurów pereł”, będących skupiskami cytotoksycznych leukocytów. Za patognomiczne dla sarkoidozy uważa się również zapalenie siatkówki „en tache de bougie” lub „candle wax dripping”. U około 50% chorych z wewnątrzgałkową sarkoidozą pojawia się zapalenie okołonaczyniowe siatkówki, głównie w obrębie małych naczyń żylnych [9].

Jednostką chorobową z pogranicza okulistyki i dermatologii jest pemfigoid bliznowaciejący – rzadkie schorzenie autoimmunologiczne, charakteryzujące się pęcherzami podnabłonkowymi na skórze i błonach śluzowych, zmętnieniem, unaczynieniem i owrzodzeniem rogówki. Obustronne i częste objawy suchego oka są spowodowane degradacją komórek kubkowych i zwłóknieniem przewodników odprowadzających gruczołu łzowego i gruczołów łzowych dodatkowych. Ciężki przebieg choroby doprowadza do zrostów powiekowo-gałkowych, zniekształcenia powiek, perforacji rogówki i jaskry wtórnej [11].

Zespół suchego oka często współistnieje także z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą [2, 12]. Analizując objawy okulistyczne u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1, stwierdzono, że wyniki testu Schirmera i BUT były znacząco niższe niż w grupie kontrolnej, głównie u chorych z czasem trwania cukrzycy powyżej 10 lat [12]. Objawy suchego oka u pacjentów z cukrzycą typu 2 narastają wraz z czasem trwania choroby [13], co może być wynikiem zaawansowania neuropatii cukrzycowej, choć dokładny patomechanizm zmian nie został jeszcze poznany [14]. Zmiana jakości i ilości wydzielanych łez jest proporcjonalna do stopnia retinopatii cukrzycowej i fotokoagulacji siatkówki [15, 16]. Według Rahman [17], test Schirmera i barwienie rogówki różem bengalskim mają większą wartość diagnostyczną u diabetyków niż test przerywania filmu łzowego BUT. Obok cukrzycy, również inne zaburzenia endokrynologiczne, jak np. choroby tarczycy, mogą powodować objawy suchego oka. Na podstawie ostatnio publikowanych badań uważa się, że schorzenia tarczycy nie zwiększają istotnie ryzyka występowania suchego oka [2].

Istnieją jednak doniesienia stwierdzające zależność między oftalmopatią tarczycową a uszko-

dzeniem powierzchni oka, w wyniku zmniejszonego wydzielania łez. Wystąpienie zespołu suchego oka wiąże się z retrakcją powieki górnej, wytrzeszczem, niedomykalnością szpary powiekowej, ograniczeniem ruchomości oka, jak również z upośledzeniem czynności gruczołu łzowego w przebiegu procesu zapalnego toczącego się w oczodole [5]. U pacjentów z aktywną orbitopatią tarczycową stwierdzono redukcję wydzielania łez, potwierdzoną dodatnim testem Schirmera i BUT, barwieniem różem bengalskim i cytologią impresyjną. Wydaje się, że uczucie pieczenia oraz szczypania oczu u pacjentów z orbitopatią tarczycową może być wywołane zarówno zwiększonym parowaniem, nieprawidłowym rozprawadzeniem łez poprzez powieki, jak i zmianą ich składu, przez zmianę profilu białek w filmie łzowym [5, 18]. Przyczyną uszkodzenia gruczołu łzowego w chorobach tarczycy są prawdopodobnie swoiste autooprzeciwciała przeciw receptorom TSH. Ekspresje tych receptorów wykazano również w gruczole łzowym, co sugeruje, że powstające w przebiegu choroby tarczycy autooprzeciwi-

ciała mogą wiązać się z receptorami TSH gruczołów łzowych, powodując ich uszkodzenie i wtórnie objawy zespołu suchego oka [18].

Istnieje niewiele opracowań dotyczących wpływu terapii jodem radioaktywnym J-131 na stan układu łzowego. W badaniach porównawczych, dotyczących grupy leczonej i kontrolnej, nie znaleziono między nimi istotnych różnic, biorąc pod uwagę wartości testu Schirmera i objawy suchego oka [19].

Zespół suchego oka jest często spotykanym schorzeniem w praktyce okulistycznej, rozpoznawanym zarówno u osób potencjalnie zdrowych, jak i u pacjentów leczonych z powodu innych chorób ogólnych. Wybór sposobu leczenia zależy od nasilenia objawów. Podstawę stanowi leczenie substytucyjne w postaci szerokodostępnych preparatów nawilżających, takich jak: sztuczne łzy, żele. W przypadkach, w których dochodzi do znacznego niedoboru łez, stosuje się zatyczki silikonowe, ewentualnie zamykanie punktów łzowych. Powikłania w postaci owrzodzeń rogówki kwalifikuje się do przeszczepu.

## Piśmiennictwo

1. Misiuk M, Mulak M, Szaliński M. Współczesne poglądy na etiologię i leczenie zespołu suchego oka. *Pol Med Rodz* 2003; 5(2): 131–135.
2. Sendeczka M, Baryluk A, Polz-Ducewicz M. Częstość występowania i czynniki ryzyka zespołu suchego oka. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 227–233.
3. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000 Sep; 118(9): 1264–1268.
4. Oziębło-Kupczyk M, Średzińska-Kita D, Kita K i wsp. Cytologia impresyjna w zespole suchego oka w przebiegu wybranych chorób reumatologicznych. *Klin Oczna* 2006; 108(10–12): 420–423.
5. Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B. Ocena stanu filmu łzowego u chorych z aktywną postacią orbitopatii tarczycowej. *Klin Oczna* 2005; 107(7–9): 479–482.
6. Polanská V, Hlinomazová Z, Fojtík Z, Nemec P. Dry eye syndrome in rheumatoid arthritis patients. *Cesk Slov Oftalmol* 2007 Nov; 63(6): 422–430.
7. Stańfiej J, Kaźmierczak K. Objawy suchego oka w chorobach ogólnoustrojowych lub powstające w wyniku ich leczenia. *Okulistyka* 4/2005; VIII: 54–57.
8. Jain V, Singh S, Sharma A. Keratoconjunctivitis sicca is not uncommon in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001; 20: 157–162.
9. Cieślicka E, Cieślicki J, Ziara D. Symptomatologia zmian ocznych w przebiegu sarkoidozy. *Klin Oczna* 1998; 100(3): 179–183.
10. Heiligenhaus A, Wefelmeyer E, Schrenk M. Tear-film deficiencies in patients with sarcoidosis; clinical study of 56 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002 Jul; 219(7): 502–506.
11. Brydak-Godowska J, Moneta-Wielgoś J, Pauk-Domańska M et al. Diagnostics and pharmacological treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Klin Oczna* 2005; 107(10–12): 725–727.
12. Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol* 2007 Nov–Dec; 17(6): 873–878.
13. Mnescu R, Niculescu M, Barascu D. Conjunctival stamps in diabetic patients. *Oftalmologia* 2007; 51(3): 91–94.
14. Wylegała E, Močko L, Woyna-Orlewicz A, Teper S, Orzechowska-Wylegała B. Diabetic complications with ocular surface. *Pol Merk Lek* 2006 Nov; 21(125): 495–497.
15. Li HY, Pang GX, Xu ZZ. Tear film function of patients with type 2 diabetes. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004 Dec; 26(6): 682–686.
16. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002 Oct 31; 2: 4.
17. Rahman A, Yahya K, Ahmed T. Diagnostic value of tears film tests in type 2 diabetes. *JPMA* 2007; 57(12): 577–581.
18. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004 Jun; 82(3 Pt 1): 291–297.

19. Fard-Esfahani A, Mirshekarpour H, Fallahi B et al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2007 Sep; 32(9): 696–699.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Małgorzata Mulak  
Katedra i Klinika Okulistyki AM  
ul. Chałubińskiego 2a  
50-368 Wrocław  
Tel.: (071) 784-24-27  
E-mail: bangeratlen.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie wstrząsu kardiogenego

## Modern view on etiopathogenesis and cardiogenic shock therapy

ANDRZEJ MYŚIAK<sup>E, F</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Walentyna MazurekA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Wstrząs kardiogeny występujący u chorych z ostrym zawałem mięśnia serca stanowi najczęstszą przyczynę zgonu. Niestety występowanie wstrząsu kardiogenego i śmiertelność z tego powodu pozostają praktycznie niezmiennie od 25 lat, pomimo postępów w kardiologii. Wstrząs kardiogeny jest spowodowany mechaniczną niewydolnością serca, w wyniku której dochodzi do zmniejszenia przepływu tkankowego poniżej wartości umożliwiających pokrycie niezbędnych potrzeb metabolicznych tkanek w spoczynku. W myśl definicji klinicznej, wstrząs kardiogeny cechuje się zmniejszeniem rzutu serca i hipoksją tkankową, przy spełnieniu warunku prawidłowego wypełnienia łożyska naczyniowego. W pracy omówiono etiopatogenezę wstrząsu kardiogenego oraz podstawy jego rozpoznawania, w tym diagnostykę laboratoryjną i monitorowanie hemodynamiczne. Przedstawiono także współczesną strategię, taktykę i logistykę postępowania u chorych ze wstrząsem kardiogenym.

**Słowa kluczowe:** wstrząs kardiogeny, patofizjologia, rozpoznanie, leczenie.

**Summary** Cardiogenic shock which appears in patients with acute myocardial infarction constitutes the most frequent cause of death. In spite of progress in cardiology both cardiogenic shock appearance and death rate resulting from it have been remaining unchangeable within the period 25 years unfortunately. Cardiogenic shock results from an acute heart failure. The failure triggers reduction of tissue perfusion below the value enabling indispensable metabolic needs coverage at rest. As a clinical definition depicts cardiogenic shock is characterised by a reduced cardiac output and hypoxia of tissue at a proper filling of vascular volume. Cardiogenic shock etiopathogenesis with its basic methods of diagnosis embracing laboratory diagnosis and hemodynamic monitoring have been discussed in the work. Modern strategy, tactics and logistics of patient's treatment have been presented either.

**Key words:** cardiogenic shock, pathophysiology, diagnosis, therapy.

Leczenie pacjentów ze wstrząsem kardiogenym (SC), pomimo rozwoju kardiologii i intensywnej terapii, stanowi w dalszym ciągu znaczące wyzwanie. Wstrząs kardiogeny stwierdza się u 8,6% pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) i uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz u 2% chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Najczęściej wstrząs kardiogeny rozwija się w przebiegu zawału mięśnia serca, obejmującego przynajmniej 40% masy lewej komory [1, 2]. Warto podkreślić, że częstość występowania i śmiertelność z powodu wstrząsu kardiogenego pozostawały niezmiennie od 25 lat, stanowiąc wiodącą przyczynę zgonu u chorych z ostrym zawałem mięśnia serca [1]. W ostatnim okresie stwierdzono jednak nieznaczne zmniejszenie częstości występowania wstrząsu kardiogenego oraz zgonów powstałych w jego następstwie [2]. Wiąże się to najprawdopo-

dobniej z częstszym i szybszym niż wcześniej podejmowaniem zabiegów pierwotnej przeszłonej angioplastyki wieńcowej (PPCI) w przebiegu ACS [3]. Badanie SHOCK to pierwsze zakończone randomizowane badanie, które porównywało leczenie zachowawcze i wczesną rewaskularyzację u chorych ze wstrząsem kardiogenym, ale już wcześniejsze nierandomizowane studia wykazywały nawet 40% zmniejszenie śmiertelności we wstrząsie kardiogenym po zastosowaniu pierwotnej przeszłonej angioplastyki wieńcowej (PPCI) [4].

Wstrząs kardiogeny jest wynikiem ostrej niewydolności serca, która w konsekwencji prowadzi do redukcji przepływu tkankowego uniemożliwiającej pokrycie niezbędnych spoczynkowych potrzeb metabolicznych. W ocenie klinicznej we wstrząsie kardiogenym dochodzi do zmniejszenia rzutu serca i hipoksji tkankowej, przy spełnie-

niu warunku odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego [5]. Należy przy tym podkreślić, że SC może rozwinąć się w przebiegu niewydolności zarówno lewej, jak i prawej komory serca.

Niewydolność skurczowa lewej komory serca w przebiegu SC powstaje w związku z niedokrwieniem mięśnia serca, globalnym niedotlenieniem, zapaleniem mięśnia serca, chorobą zastawkową, zastosowaniem preparatów zmniejszających kurczliwość mięśnia serca, urazem serca lub zaburzeniami metabolicznymi (kwasica, hipofosfatemia, zasadowica).

Lewokomorowa dysfunkcja rozkurczowa powstaje w związku z niedokrwieniem, przerostem komory, kardiomiopatią restrykcyjną, zapaleniem mięśnia serca, następstwami przedłużającego się wstrząsu hipowolemicznego lub septycznego, a także ucisku zewnętrznego serca za sprawą tamponady osierdziowej. Przyczyną dysfunkcji lewej komory może być także wzrost jej obciążenia następczego (afterload) wywołany przez stenozę ujścia aortalnego, kardiomiopatię przerostową, dynamiczną przeszkodę na drodze odpływu krwi z aorty, koarktację aorty, złośliwe nadciśnienie [5, 6].

Do typowych strukturalnych i zastawkowych przyczyn ostrej niewydolności lewej komory serca należą: stenoza zastawki mitralnej, niewydolność zastawki aortalnej lub mitralnej, zapalenie mięśnia serca, przeszkoda w napływie krwi z powodu śluzaka lub zakrzepu w przedsionku, dysfunkcję lub zerwanie mięśnia brodawkowatego, a także przerwanie ciągłości przegrody międzykomorowej lub wolnej ściany lewej komory [5, 6].

Niewydolność prawej komory serca powstaje najczęściej za sprawą gwałtownego wzrostu jej obciążenia następczego w przebiegu zatorowości płucnej, schorzeń naczyń płucnych i hipoksycznego ich skurczu, nieodpowiednio dobranych metod wentylacji zastępczej, wysokiego ciśnienia w pęcherzykach płucnych, zespołu niewydolności oddechowej, zwłóknienia oraz przewlekłej choroby obturacyjnej płuc, a także zaburzeń oddechowych podczas snu. Niewydolność prawokomorową mogą również indukować arytmie przedsionkowe i komorowe, w tym powodujące kardiomiopatię oraz zaburzenia przewodnictwa serca [5, 6].

Wstrząs kardiogeny rozwijający się w początkowym okresie zawału mięśnia serca najczęściej towarzyszy rozległej martwicy miokardium, z towarzyszącym poszerzaniem strefy niedokrwienia. Wstrząs kardiogeny występujący w okresie późniejszym spowodowany jest najczęściej powikłaniami mechanicznymi zawału mięśnia serca, wtórną zakrzepicą w udrożnionym wcześniej naczyniu lub zamknięciem kolejnych tętnic wieńcowych. Konsekwencją jest hipoperfu-

zja wieńcowa oraz istotne pogorszenie czynności lewej komory serca związane ze zwiększonym ciśnieniem późnorozkurczowym i niedociśnieniem systemowym [6].

Retencja sodu i wody stwierdzana podczas rozwijającego się wstrząsu kardiogenego oraz zwiększony systemowy opór naczyniowy zaostrażają dysfunkcję lewej komory serca. Jednocześnie zmniejszenie ciśnienia perfuzyjnego w tętnicach wieńcowych, szczególnie przy zaburzeniach drożności w wielu naczyniach, prowadzi do dalszego pogorszenia kurczliwości mięśnia serca, wywołuje więc dysfunkcję miokardium. Obszar zamrożonego, chociaż żywotnego mięśnia serca, może odgrywać istotną rolę w rozwijaniu wstrząsu kardiogenego. Klasyczne podejście do patogenezy wstrząsu kardiogenego zakłada jako element wyjściowy głęboką depresję kurczliwości miokardium, co doprowadza do zmniejszenia rzutu serca, niskiego ciśnienia tętniczego, nasilania niewydolności wieńcowej oraz dalszej redukcji kurczliwości i rzutu serca. Pośredniczona przez układ wegetatywny reakcja w postaci zwężenia naczyń i zwiększony opór systemowy są następstwem zmniejszonego rzutu serca. Istnieją jednak badania podważające obserwacje, podają w wątpliwość ten uznany paradygmat. W niektórych pracach wykazano, że średnia frakcja wyrzutowa lewej komory serca (EF) bezpośrednio po rozpoznaniu wstrząsu kardiogenego jest często tylko umiarkowanie zmniejszona, a systemowy opór naczyniowy najczęściej nie zwiększa się w wyniku stosowania leków naczyniozwężających. Należy dodać, że większość pacjentów, którzy przeżyli wstrząs kardiogeny, jest zaliczana do pierwszej klasy zastoinowej niewydolności serca [7]. W celu porównania, ustabilizowani pacjenci po przebytych zawałach mięśnia serca z kardiomiopatią zastoinową lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (CHF) cechują się często znacząco niższymi wartościami EF niż chorzy we wstrząsie kardiogenym. Mniejsza niż 30% frakcja wyrzutowa (EF) obserwowana jest także u pacjentów ze świeżym zawałem (AMI) bez niewydolności serca i innych powikłań [8]. Istnieją prace dotyczące chorych z zastoinową niewydolnością serca, wskazujące na istotną rolę w utrzymaniu rzutu minutowego, warunkowanego neurohormonalnie, powiększenia lewej komory z towarzyszącym rozszerzeniem naczyń obwodowych (CHF) [9]. Powszechny pogląd, że ostra redukcja rzutu serca prowadzi do kompensacyjnego zwężenia naczyń nie potwierdził się także u wielu pacjentów w badaniu SHOCK. Stwierdzono, że naczyniowy opór systemowy mieścił się w szerokim przedziale wartości, nie przekraczając 1350–1450 dyn/sec/cm<sup>-5</sup>, nawet przy zastosowaniu leków naczyniozwężających i inotropowo dodatnich [10]. Pomimo że funkcję

lewej komory u chorych we wstrząsie oceniano najczęściej w trakcie stosowania leków inotropowych i kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, które z założenia powodują zwiększenie frakcji wyrzutowej, badania hemodynamiczne ujawniały często oporną hipotensję, mały rzut serca i wysokie ciśnienie napełniania lewej komory [4].

Bardzo interesujące różnice w zakresie funkcji mięśnia serca między pacjentami, którzy przeżyli i zmarli, stwierdzano u chorych pozostających we wstrząsie naczyniopochoicznym (septycznym, redystrybucyjnym) [11–13]. U chorych zmarłych średni wskaźnik sercowy we wczesnym okresie pobytu w oddziale intensywnej terapii był większy, przy znacząco mniejszym systemowym oporze naczyniowym, w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli, ze stwierdzaną znaczącą dylatacją lewej komory serca oraz zachowanymi objętością wyrzutową i rzutem serca. Sformułowano hipotezę, że wzrost objętości lewej komory serca, a szczególnie jej objętości końcowo-rozkurczowej, może ułatwiać optymalizację obciążenia wstępnego oraz wykorzystanie mechanizmu Franka-Starlinga. Uznano, że przemijające ostre poszerzenie lewej komory serca i zwiększony systemowy opór naczyniowy są wyrazem adaptacji układu krążenia i korzystnym wskaźnikiem przeżywalności. Przeciwna reakcja hemodynamiczna (brak poszerzenia lewej komory serca, zmniejszony opór obwodowy) rejestrowana u pacjentów, którzy zmarli, może być wyrazem porażenia mięśni naczyń obwodowych, wynikającego z działania uwalnianych w stanach krytycznych czynników zapalnych i niektórych mediatorów [11]. Hipoksemia i zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi doprowadzają do zahamowania reakcji rozwijanych za pomocą baroreceptorów. W badaniach doświadczalnych wykazano, że również endotoksemia wywołuje znaczące zwiększenie pojemności przestrzeni wewnątrznaczyniowej bez zmian podatności naczyń. Wazodylatacja w tym stanie jest więc niezależna od stężenia we krwi amin katecholowych. Stwierdzone „porażenie” naczyń obwodowych uniemożliwia regulację dystrybucji krwi zalegającej w krążeniu obwodowym, co wpływa negatywnie na rzut serca. Po przywróceniu krążenia spontanicznego w wyniku resuscytacji wykazano również zmniejszenie objętości wyrzutowej lewej komory serca do 70% wartości sprzed zatrzymania krążenia, zmniejszenie naczyniowego oporu systemowego oraz tachykardię kompensującą dalsze zmniejszenie rzutu [14].

Liczne prace wskazują, że wstrząsowi kardiogenemu towarzyszą często kliniczne objawy systemowej odpowiedzi zapalnej. Nowe badania dowodzą, że systemowa odpowiedź zapalna z towarzyszącą aktywacją komplementu, ekspresją syntetazy tlenu azotu (iNOS), uwalnianiem

cytokin oraz rozszerzeniem naczyń, mogą odgrywać ważną rolę w powstawaniu wstrząsu, wpływając na dalsze rokowanie pacjentów [7]. Istnieją liczne dowody na temat roli reakcji zapalnej u pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca; prawie u 20% pacjentów ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu zawału mięśnia serca obserwowano kliniczne cechy nasilonej systemowej odpowiedzi zapalnej. Również u tych pacjentów stwierdzano bezpośrednio po wystąpieniu incydentu mały systemowy opór naczyniowy, co potwierdza, że nieadekwatna wazodylatacja może odgrywać istotną rolę w powstawaniu i rozwijaniu wstrząsu kardiogenego [15].

Interesujące jest to, że istotne zwiększenie markerów reakcji zapalnej występuje tylko u tych pacjentów ze wstrząsem kardiogenym, u których następuje progresja uszkodzenia wielonarządowego. Można więc przyjąć, że reakcja zapalna odgrywa większą rolę w rozwijaniu wstrząsu niż jego wywołaniu [16].

Również czynniki neurohormonalne mogą zaburzać regulację naczyniową u chorych we wstrząsie, w tym po przywróceniu krążenia spontanicznego. Trzeba przy tym wymienić rolę  $\beta$ -endorfiny, której uwalnianie u chorych w stanie krytycznym wiązane jest ze zmniejszeniem oporu naczyniowego, nie równoważonego przez jednocześnie wydzielane endogenne związki naczyniozężające [17, 18].

Wstrząs kardiogeny jest rozpoznawany w obecności objawów sugerujących pogorszenie perfuzji tkankowej po udokumentowaniu dysfunkcji serca i wykluczeniu lub korekcie takich czynników, jak: hipowolemia, hipoksja i kwasica. Do kryteriów hemodynamicznych rozpoznania wstrząsu kardiogenego należy zaliczyć przetrwałą hipotensję (skurczowe ciśnienie tętnicze  $< 90$  mm Hg lub między 90 i 110 mm Hg przy zastosowaniu kontrapulsacji aortalnej (IABP) lub amin katecholowych), zmniejszenie wartości wskaźnika sercowego  $< 2,2$  L/min/m<sup>2</sup>, zwiększenie wartości płucnego ciśnienia zaklinowania powyżej 15–18 mm Hg [5].

W praktyce podstawę rozpoznania stanowią: zimna, wilgotna skóra, oliguria  $< 20$  ml/godz., stężenie sodu w moczu  $< 3$  mmol/l, systemowe ciśnienie skurczowe  $< 90$  mm Hg utrzymujące się bez leczenia dłużej niż 30 min. Występują również zaburzenia rytmu serca oraz rzężenia w obrębie płuc i nadmierne wypełnienie żył szyjnych; jednak nieobecność tych objawów nie wyklucza obecności wstrząsu. Często wykazywany jest także rytm cwałowy. Głośny szmer skurczowy może być wyrazem niewydolności zastawkowej, podczas gdy głucho, ciche tony serca i *pulsus paradoxus* sugerują tamponadę serca.

Należy podkreślić, że zwiększenie wskaźnika oporu naczyniowego (SVRI) jest niemal zawsze

spowodowane przez zmniejszenie pojemności minutowej serca, a rzadziej przez pierwotne zwężenie naczyń i zmniejszenie łożyska naczyniowego. Występujący we wstrząsie kardiogenym zwiększony naczyniowy opór systemowy spowodowany jest, przynajmniej w początkowym stadium, przez znaczącą stymulację układu współczulnego, chociaż jak wykazano wyżej istnieją od tej zasady wyjątki.

W typowych przypadkach wstrząs kardiogeny cechuje się, jak wspomniano, zwiększonymi wartościami ciśnienia zaklinowania (PCWP), małym wskaźnikiem sercowym (CI) i zwiększonym systemowym oporem naczyniowym (SVRI). Należy jednak zwrócić uwagę, że w przebiegu chorób serca występują również inne postaci wstrząsu, do których należy zaliczyć: wstrząs naczyniopochodny, kojarzony co prawda najczęściej z sepsą jako przyczyną, ale występujący również u chorych po przywróceniu spontanicznego krążenia po jego zatrzymaniu (małe wartości PCWP, duży CI, mały wskaźnik systemowego oporu naczyniowego – SVRI) oraz wstrząs hipowolemiczny, powstały w wyniku przedawkowania środków moczopędnych lub nadmiernego pocenia, a także wymiotów i biegunki spowodowanych odruchami wegetatywnymi (obniżone PCWP, mały CI, zwiększony SVRI) [5]. Przydatnym markerem rokowniczym jest tzw. wskaźnik mocy serca (*cardiac power index* – CPI), który jest niezależnym predykatorem śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów ze wstrząsem kardiogenym [19].

Żaden wskaźnik laboratoryjny nie jest w pełni czuły i swoisty dla wstrząsu kardiogenego, jednak przydatne są testy wykrywające niedokrwienie mięśnia serca (troponiny T i I, mioglobina, CK-MB). Konieczne jest również zbadanie morfologii krwi, określenie profilu krzepnięcia (w tym d-dimerów), oznaczenie stężenia elektrolitów i kreatyniny oraz gazometrii. Zwiększone stężenie mleczanów uznawane jest także jako wskaźnik wstrząsu. Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) uważany jest jako kolejny indykator, który wspomaga sformułowanie prognozy; na wykluczenie SC pozwala co prawda małe stężenie BNP w surowicy, podczas gdy jego zwiększenie nie zawsze towarzyszy wstrząsowi kardiogenemu [5].

Wśród podstawowych procedur diagnostycznych wykonywanych u chorych ze wstrząsem kardiogenym należy wymienić radiogram klatki piersiowej, który pozwala na wykluczenie istotnej patologii w zakresie płuc i śródpiersia. Badanie echokardiograficzne wykonane jak najszybciej pozwala na wykluczenie tamponady serca oraz wskazań do pilnej interwencji kardiochirurgicznej, a także na określenie stref zaburzonej kurczliwości i wykrycie wady zastawkowej. Echokardiografia jest przydatna także w rozpoznaniu zawału prawej komory oraz zatorowości

płucnej i umożliwia wykrycie zaburzeń morfologii mięśnia serca, nadciśnienia płucnego, pozwalając przy tym na określenie frakcji wyrzutowej oraz innych wskaźników funkcji serca. Prawidłowy wynik badania elektrokardiograficznego minimalizuje prawdopodobieństwo zawału mięśnia serca jako przyczyny wstrząsu.

Ulokowanie cewnika w żyłę centralnej i pomiar centralnego ciśnienia żylnego ułatwia monitorowanie i utrzymanie prawidłowej objętości łożyska naczyniowego. Należy również monitorować ciśnienie tętnicze metodą bezpośrednią i diurezę godzinową.

Cewnik Swana-Ganza wprowadzony do tętnicy płucnej pozwala na określenie wskaźnika rzutu serca, kapilarnego ciśnienia płucnego oraz naczyniowego oporu płucnego i systemowego. Pomimo trwających od dawna kontrowersji związanych z oceną skuteczności leczenia chorych we wstrząsie leczonym w oparciu o pomiary i wskaźniki uzyskane przez cewnikowanie prawego serca, metoda ta ma wielu zwolenników i w dalszym ciągu jest elektywna, gdy leczenie oparte na parametrach nieinwazyjnych jest nieskuteczne [20]. Nie można również nie uwzględnić wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w zakresie klasyfikowania pacjentów z ostrą niewydolnością serca do poszczególnych grup ryzyka, determinujących wybór określonej terapii. Pozwala to na wstępnym etapie, jeszcze bez wdrażania procedur inwazyjnych, przewidywać rokowanie i optymalizować terapię. Należy jednak podkreślić, że klasyfikacja nasilenia klinicznego oparta na obserwacji krążenia obwodowego i osłuchiwaniu płuc nadaje się bardziej do oceny przewlekłej zrekompensowanej niewydolności serca. Bardziej przydatna w ocenie wstrząsu jest klasyfikacja Forrestera oparta na objawach klinicznych i cechach hemodynamicznych [21].

W okresie transportu do szpitala postępowanie u chorych we wstrząsie powinno uwzględniać wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji [22]. Należy zapewnić pacjentom prawidłową drożność dróg oddechowych, a jeżeli to konieczne wykonać intubację dotchawiczą i prowadzić wentylację zastępczą, uwzględniając, że wywołane zmiany ciśnień w klatce piersiowej mogą wpływać istotnie na obciążenie wstępne i następcze serca. U chorych ze wstrząsem kardiogenym spowodowanym zawałem mięśnia serca strategia wczesnej rewaskularyzacji uznawana jest jako korzystniejsza niż traktowane obecnie jako alternatywa agresywne postępowanie farmakologiczne, w tym tromboliza. Natychmiastowe przywrócenie drożności tętnicy dozawałowej jest więc podstawą leczenia wstrząsu spowodowanego zawałem prawej lub lewej komory serca [23]. W cytowanym już badaniu SHOCK, pomimo że



pilna rewaskularyzacja we wstrząsie kardiogenym nie zmniejszyła istotnie 30-dniowej śmiertelności, to jednak obniżyła o 20% śmiertelność po roku od incydentu. Największe korzyści z pilnej rewaskularyzacji odnieśli przy tym pacjenci < 75. roku życia [23].

Należy jednak podkreślić, że podjęcie decyzji o pilnym wykonaniu diagnostyki i podjęciu przezskórnej angioplastyki wieńcowej u chorych ze wstrząsem kardiogenym nie zwalnia z równoczesnego stosowania niezbędnych działań w zakresie intensywnej terapii [19]. W początkowym okresie leczenia zalecane jest stosowanie dużych stężeń tlenu w mieszaninie oddechowej, a w koniecznych przypadkach wentylacji zastępczej. Prowadzone równolegle do wdrażanych procedur rewaskularyzacyjnych postępowanie farmakologiczne nastawione jest przede wszystkim na utrzymanie odpowiedniej perfuzji mięśnia serca i innych narządów wewnętrznych. Celem takiego leczenia jest stabilizacja krążenia realizowana w oparciu o optymalizowanie obciążenia wstępnego (preload) i następczego serca (afterload), a tym samym przywrócenie prawidłowej różnicy między potencjalną mocą serca (wyrażoną wskaźnikiem mocy serca – CPI) a obciążeniem następczym. Nawet z teoretycznego punktu widzenia trudno więc zakładać, aby rutynowe, nie indywidualizowane, stosowanie leków zwężających naczynia we wstrząsie kardiogenym mogło w każdym przypadku przynosić korzystne efekty [24]. W celu oceny optymalnego wypełnienia łożyska naczyniowego należy przede wszystkim wykonywać pomiary ośrodkowego ciśnienia żylnego.

Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (IABP) w ostrych zespołach wieńcowych ma strategiczną wartość tylko jako etap przed możliwą rewaskularyzacją. Wykorzystanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej powinno więc poprzedzać PCI lub zabieg chirurgicznego przeszłowania tętnic wieńcowych. Metoda ta jest rekomendowana również w skojarzeniu z terapią trombolityczną, gdy nie jest możliwa rewaskularyzacja przezskórna lub kardiochirurgiczna. Brak jednak dowodów, że leczenie trombolityczne zmienia rokowanie we wstrząsie kardiogenym. Tromboliza może być mało skuteczna u chorych ze wstrząsem kardiogenym ze względu na gorszy przepływ wieńcowy w tym stanie. Należy przy tym dodać, że śmiertelność we wstrząsie kardiogenym jest wyższa po zastosowaniu t-PA w porównaniu ze streptokinazą [25]. Istnieją również dowody, że zastosowanie urządzeń typu VAD (*ventricular assist device*) do mechanicznego wspomaganie mogą przez znaczące odciążenie mięśnia serca doprowadzać do korzystnych zmian strukturalnych, poprawiając funkcję serca w bardziej znaczący sposób niż IABP [26]. Trudności z wyborem skutecznego postępowania far-

makologicznego u chorych ze wstrząsem kardiogenym wynikają z braku odpowiedniej liczby randomizowanych kontrolowanych badań w tym zakresie. Należy również podkreślić, że większość stosowanych obecnie we wstrząsie kardiogenym metod leczenia farmakologicznego rekomendowana jest w klasie zaleceń IIa lub IIb, przy poziomie gradacji dowodów naukowych B lub C [25].

Infuzja dożylna dobutaminy u chorych we wstrząsie kardiogenym powinna być stosowana tylko wtedy, gdy analiza parametrów hemodynamicznych uzasadnia stosowanie leków izotropowo dodatnich. Nowym lekiem wykorzystywanym u chorych we wstrząsie jest Natreacor (nesiritide) – peptyd natriuretyczny typu B, którego działanie, jak wynika z obecnych doświadczeń, przewyższa korzyści wynikające ze stosowania dobutaminy. Kolejnym nowym preparatem inotropowym jest lewosimendan, który łącząc się z sercową tropoiną C, zwiększa czułość miocytów na wapń, bez jednoczesnego zwiększenia zapotrzebowania na tlen. Jednocześnie w wyniku otwarcia kanałów K-ATP dochodzi do rozszerzenia naczyń obwodowych i wieńcowych, co potencjalnie ogranicza progresję niedokrwienia oraz ogłuszenie mięśnia serca. Lewosimendan jest jednak przeciwwskazany w niewydolności nerek i wątroby, ograniczeniach napływu i odpływu krwi z serca, ciężkiej hipotonii i tachykardii; praktycznie nie znajduje więc zastosowania w leczeniu wstrząsu, jest aplikowany w przewlekłej niewydolności serca [27]. Istnieją nieliczne jak dotąd badania, których wyniki wskazują nawet na progresję dysfunkcji serca po jego zastosowaniu u pacjentów ze wstrząsem kardiogenym i naczyniopochodnym [28]. Niektórzy autorzy wykazali, że zastosowanie lewosimendanu po PCI u chorych ze wstrząsem kardiogenym zwiększa istotnie rzut serca w porównaniu z dobutaminą [29]. Inhibitory fosfodiesterazy zalecane są obecnie jedynie w przypadkach, gdy nie uzyskano poprawy mocy serca (CPI) w wyniku zastosowania katecholamin, a także gdy istnieje konieczność ograniczania dawek katecholamin za sprawą indukowania przez nie dalszego niedokrwienia mięśnia serca i zaburzeń rytmu. Należy również uwzględnić, że inamrinon i milrinon wykazują dodatkowy efekt wazodylatacyjny.

Aminy katecholowe, takie jak norepinefryna czy dopamina, często są nadużywane w leczeniu wstrząsu kardiogenego. Ich bezkrytyczne stosowanie przy zwiększonym naczyniowym oporze systemowym, wynikającym z małego rzutu serca i ekstremalnej stymulacji współczulnej, prowadzi do dalszego zmniejszania różnicy między potencjalną mocą serca i obciążeniem następczym, a tym samym dalszego obniżania wskaźnika sercowego. Dochodzi do tego występujące

przy dużych dawkach zwiększenie konsumpcji tlenu przez miokardium. Należy uwzględnić także działanie depresyjne dopaminy na przysadkę mózgową, które ujawnia się już po 12 godzinach infuzji dożylniej [30].

Leki naczyniorozszerzające powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością we wstrząsie kardiogenym pod warunkiem jednoczesnego pełnego monitorowania i przy rygorystycznej analizie pomiarów i wskaźników hemodynamicznych. Z przyczyn opisanych wyżej, ich działanie może być bardzo korzystne, wręcz spektakularne, przy dużym oporze naczyniowym pomimo małego ciśnienia tętniczego. Takie postępowanie u pacjentów z hipotonią, mimo że znajduje oparcie w patofizjologii, doświadczeniu i logice, może jednak wzbudzać kontrowersje wynikające z tak zwanego myślenia zdroworozsądkowego, traktującego w tym wypadku ciśnienie tętnicze jako podstawowe kryterium stabilizacji układu krążenia. Należy podkreślić jednak, że nitroprusydek sodu może również doprowadzać do zespołu „podkradania wieńcowego”, chociaż szybka odwracalność działania po zaprzestaniu infuzji sprawia, że jest on wygodnym narzędziem terapeutycznym. Bezpieczniejsze nitraty i morfina mogą być wykorzystywane we wstrząsie kardiogenym w intencji zmniejszenia preload. Wazodylatatory są szczególnie ważne, gdy przyczyną wstrząsu jest ostra niewydolność mitralna.

We wstrząsie kardiogenym występującym w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego, PCI lub rewaskularyzacja chirurgiczna (CABG) powinny być przeprowadzone w ciągu pierwszych godzin (idealnie 2–4 godz.) od wystąpienia objawów. Aprobowany obecnie tak zwany czas drzwi–balon (*door-to-balloon time*), ograniczany jest okresem 90-minutowym. W rezultacie zastosowania pierwotnej PCI poprawia się przeżywalność 6-miesięczna i roczna, chociaż nie 30-dniowa [4]. Należy dodać, że chociaż CABG może przynosić dobre efekty w wybranych sytuacjach, to jednak ogólnie śmiertelność śródoperacyjna jest duża.

Pacjenci z zawałem prawej komory prowadzącym do wstrząsu kardiogenego są szczególnie wrażliwi na hipowolemię i mają skłonność do bradykardii oraz desynchronizacji przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Terapia nastawiona jest na jednoczesne uzyskanie odpowiedniego ciśnienia napełniania lewej komory serca, utrzymanie rytmu zatokowego lub synchronizowaną stymulację oraz stosowanie dobutaminy w celu zwiększenia funkcji skurczowej prawej komory.

W przypadku kardiomiopatii przerostowej należy forsować wypełnianie łożyska naczyniowego oraz stosować dożylnie beta-blokery, redukując ograniczenie restrykcji i poprawiając rzut serca [6, 25].

Rozpoznanie wstrząsu kardiogenego wiąże się ze śmiertelnością około 50%, z czego połowa zgonów występuje w ciągu 48 godzin [31]. Nie zmienił tego istotnie nawet postęp w zakresie wczesnego wykonywania pierwotnej PCI w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem odcinka ST. Wśród intensywnie leczonych z powodu wstrząsu kardiogenego, w tym z zastosowaniem IABP, u których wykonano następnie CABG, 50% pacjentów zmarło. Jeżeli stosowano urządzenia podtrzymujące funkcję lewej komory serca przeżyło tylko 35–45% pacjentów, jednak wśród nich dalsza prognoza w zakresie funkcji serca była z reguły dobra. U większości pacjentów, którzy przeżyli wstrząs kardiogeny, stwierdzana jest zaawansowana niewydolność serca. Jednak funkcja prawej komory serca na ogół normalizuje się u pacjentów, którzy przeżyli wstrząs kardiogeny w przebiegu zawału prawej komory serca [23].

Należy dodać, że śmiertelność u chorych we wstrząsie kardiogenym, u których nie zastosowano agresywnych technik właściwych dla wysoko zaawansowanych oddziałów intensywnej terapii kardiologicznej, wynosi 70–90%. W przypadku braku możliwości użycia IABP i przeprowadzenia zabiegu PCI wysokiego ryzyka lub interwencji chirurgicznej należy rozpocząć podstawowe zabiegi ratownicze oraz podjąć decyzję o transporcie chorego do odpowiedniego szpitala.

Dane dotyczące funkcji lewej komory serca, oporów naczyniowych i zespołu systemowej odpowiedzi zapalnej u części pacjentów z ostrą niewydolnością lewej komory w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego (badanie SHOCK) sugerują, że wstrząs kardiogeny nie zawsze jest prostą konsekwencją zredukowania funkcji lewej komory w przebiegu zawału serca i niedokrwienia, lecz także rozwoju reakcji zapalnej, w przebiegu której mediatory pobudzają ekspresję iNOS, co doprowadza do zwiększenia stężenia tlenu azotu, dysfunkcji miokardium i niekorzystnej adaptacji krążenia obwodowego. Badania eksperymentalne i wstępne prace kliniczne wskazują, że hamowanie iNOS poprawia przeżywalność w przebiegu wstrząsu [32, 33].

Należy podkreślić, że kluczem do poprawy rezultatów w leczeniu wstrząsu kardiogenego jest dobra logistyka postępowania, uwzględniająca szybką diagnostykę i natychmiastową terapię skierowaną na zwiększenie ciśnienia tętniczego i rzutu serca. Natychmiastowa koronarografia i rewaskularyzacja przezskórna, a w koniecznych przypadkach kardiokirurgiczna, uznawane są obecnie za standardowe metody poprawiające rokowanie we wstrząsie kardiogenym.

## Piśmiennictwo

1. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 340: 1162–1168.
2. Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA et al. Recent magnitude of and temporal trends (1994–1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: The second National Registry of myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 65–72.
3. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005; 4: 448–454.
4. Hochman JS, Sleeper L, Web J et al. Effect of early revascularization for cardiogenic shock on one-year mortality: the SHOCK Trial Results. *Circulation* 1999; 10: 1939.
5. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; 131: 47–59.
6. Califf RA, Bengston JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994; 330: 1724–1730.
7. Picard MH, Davidoff R, Sleeper L et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003; 107: 279–284.
8. Wollert KC, Dexler H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the beta-bloker world? *Circulation* 2002; 106: 2164–2166.
9. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
10. Menon V, Slater JN, White HD et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000; 108: 374–380.
11. Parker M, Shelhamer JH, Bacharach SL. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483–490.
12. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK. Gram-negative bacteraemia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986; 78: 259–270.
13. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 280–287.
14. Pinsky MR, Matuschak GM. Cardiovascular determinants of the hemodynamic response to acute endotoxemia in the dog. *J Crit Care* 1986; 1: 18–31.
15. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1643–1650.
16. Geppert A, Steiner A, Zorn G et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 2002; 30: 1987–1994.
17. Mysiak A. Zaburzenia hemodynamiczne i stężenie  $\beta$ -endorfiny w surowicy u chorych we wczesnym okresie poruszczeniowym. *Folia Cardiol* 2001; 5: 527–535.
18. Mysiak A, Kobusiak-Prokopowicz M, Kubler A. The dynamic of  $\beta$ -endorphin and cortisol plasma level changes in patients in postresuscitation period. *Resuscitation* 2002; 55, 1: 63–64.
19. Fincke R, Hochman JS, Lowe A et al. SHOCK Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2004; 2: 340–348.
20. Heart Failure Society of America: Executive Summary: HFSA 2006. Comprehensive Heart Failure Practice Guidelines. *J Card Fail* 2006; 12: 10–38.
21. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384–416.
22. Nollan JP, Deakin ChD, Soar J i wsp. *Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne u dorosłych. Wytoczne 2005 resuscytacji krążeniowo-oddechowej*. Kraków: Polska Rada Resuscytacji; 2005: 43–108.
23. Jacobs AK, Sleeper LA, Forman R et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from SHOCK Trial Registry. *Am Heart J* 2001; 141: 964–970.
24. Tan LB, Williams SG, Wright DJ. Ventriculo-arterial function curves – a new dimension in characterizing acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 407–410.
25. Nieminen MS. Key issues of European Society of Cardiology guidelines on acute heart failure. *Eur Heart J* 2006; 8(Suppl. E): E6–E11.
26. Thiele H, Sick P, Boudriot E et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005; 26: 1276–1283.
27. Nieminen MS. Pharmacological options for acute heart failure: current treatments and unmet needs. *Eur Heart J* 2005; 7(Suppl. B): B20–B24.
28. De Luca L, Colluci WS, Nieminen MS et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006; 27: 1908–1920.
29. Garcia-Gonzales MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ et al. Cardiogenic Shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2006; 7: 723–728.
30. Mysiak A. Neurohumoral consequences of intravenous infusion of dopamine in postresuscitation period. *Resuscitation* 2000; 45: S4: P-9.

31. Dixo SR, Alkafri H, Chami A. Clinical predictors of in-hospital death in patients with cardiogenic shock selected to undergo early revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(Suppl. A): 808–811.
32. Mysiak A, Boettiger BW, Padosch SA, Kobusiak-Prokopowicz M. Impact of beta-endorphin, prostaglandin F<sub>2α</sub>, and total catecholamines on haemodynamics in the postresuscitation period after cardiac arrest. *Eur J Heart Fail* 2005; 4(Suppl. 1): 178.
33. Ayres SM. Demystification of the septic response. *Crit Care Med* 1992; 20: 913–914.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Andrzej Mysiak  
Katedra i Klinika Kardiologii AM  
ul. Pasteura 4  
50-361 Wrocław  
Tel.: (071) 784-26-11  
E-mail: a-mysiak@go2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zakażenia układu moczowego w praktyce lekarza rodzinnego

## Urinary tract infection in the practice of family physician

MICHAŁ MYŚLIWIEC<sup>E, F</sup>Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Omówiono aktualne definicje, podziały, objawy, powikłania i zasady diagnostyki, różnicowania oraz leczenia zakażenia układu moczowego (ZUM). Przedstawiono opublikowane w 2008 r. zalecenia Kolegium Położników i Ginekologów w USA, dotyczące postępowania w ZUM u kobiet niebędących w ciąży oraz aktualne wytyczne dla lekarzy USA z 2007 r. Wymieniono stany, w których nie powinno się rutynowo wykonywać posiewów moczu. Zwrócono uwagę na konieczność dążenia do możliwie wczesnego i krótkiego stosowania leków przeciwbakteryjnych, w celu unikania powstawania szczepów lekoopornych. Podkreślono, że chinolony nie powinny być stosowane jako pierwszy rzut terapii w niepowikłanych ZUM dolnych dróg moczowych. Przedstawiono też możliwości zapobiegania ZUM z uwzględnieniem estrogenów i probiotyków.

**Słowa kluczowe:** zakażenie układu moczowego, diagnostyka, leczenie, zapobieganie.

**Summary** Contemporary definitions, classification, symptoms, complications diagnostics and treatment of urinary tract infection (UTI) are presented. Guidelines of the American College of Obstetrics and Gynecology for nonpregnant women with UTI and general rules of treatment for USA doctors are reviewed. Clinical states in which it is not recommended to screen for asymptomatic bacteriuria are itemized. A need of early and short antibacterial treatment to protect from resistant strain appearance is underlined. It is stressed that chinolon antibiotics should be reserved as a second-line of therapy of UTI. Possibilities of protection of UTI with estrogens and probiotics are also presented.

**Key words:** urinary tract infection, diagnosis, treatment, prophylaxis.

## Definicje

Główne informacje zawarte w pracy oparto na innej publikacji autora [1]. Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest to obecność bakterii (znacznie rzadziej grzybów, wirusów lub pasożytów) w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego. W tych częściach dróg moczowych nie powinno być bakterii, które często są obecne u ujścia zewnętrznego cewki moczowej, szczególnie u kobiet. Nie zawsze drobnoustroje wywołują odczyn zapalny ze strony tkanek. Nazywamy to stanem kolonizacji bakteryjnej, np. u chorych z cewnikiem dopęcherzowym.

Bakteriomocz (bakteriuria) oznacza obecność bakterii w moczu. Do niedawna uważano, że dowodem ZUM jest tzw. znamienna bakteriuria, czyli wykazanie  $\geq 10^5$  kolonii w posiewie 1 ml moczu pobranego ze środkowego strumienia. Obecnie dotyczy to tylko rozpoznania tzw. bezobjawowej bakteriurii. Prawie 50% kobiet ma objawy ZUM

przy znacznie mniejszej liczbie kolonii. U kobiety z objawami ZUM i bakteriurią  $10^2$  w ciągu doby dochodzi do podwojenia liczby kolonii bakteryjnych. Należy więc wdrożyć leczenie jak najwcześniej. Każda liczba bakterii w moczu u osoby z objawami klinicznymi wskazuje na ZUM, zwłaszcza przy obecności dużej liczby leukocytów w moczu (pyuria). Należy podkreślić, że brak pyurii nie wyklucza rozpoznania, gdyż może być spowodowany rozcieńczeniem moczu lub niewielkim odczynem ze strony nabłonka dróg moczowych, m.in. w stanach zmniejszonej odporności.

## Epidemiologia i drogi zakażenia

Ponad połowa kobiet ma co najmniej jeden raz w życiu ZUM, u 11% występuje ono raz w roku lub częściej. Najczęściej młode kobiety mają ZUM związane z rozpoczęciem stosunków płciowych (*honeymoon cystitis*). Ponad 40% zakażeń

wewnątrzszpitalnych przypada na ZUM wywołane szczepami lekoopornymi. U mężczyzn ZUM występuje rzadziej z powodu dłuższej cewki moczowej. Najczęściej, w prawie 100%, do zakażenia dochodzi na drodze wstępującej, wyjątkowo przez krew lub chłonkę.

Do ZUM predysponują: nieprawidłowości wrodzone dróg moczowych, odpływ pęcherzo-moczowodowy, przeszkoda w odpływie moczu, np. kamica lub przerost gruczołu krokowego, zaburzenia korelacji zwieracza i wypieracza pęcherza oraz inne zaburzenia urodynamiczne powodujące zaleganie moczu, pęcherz neurogeny, zabiegi na drogach moczowych, cewnikowanie pęcherza moczowego, dopochwowa antykoncepcja, stosunki płciowe, brak higieny i dłuższe unieruchomienie w łóżku. Bardzo ważną rolę odgrywa genetyczna predyspozycja, m.in. związana z grupą krwi P. Z tego powodu należy ustalić, czy nie ma skłonności rodzinnej do występowania ZUM, zwłaszcza u matki pacjentki.

Ważną rolę odgrywa uropatogenność drobnoustrojów. Zależy ona głównie od posiadania fimbrii typu P, M, S i X oraz wytwarzania aerobakteryj, hemolizyn i ureazy.

## Drobnoustroje wywołujące ZUM

Niepowikłane ZUM w 70–95% wywołuje *E. coli*, *S. saprophyticus* w 5–10%, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*; rzadziej *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* lub *Enterococcus*.

Powikłane ZUM wywołują: *Klebsiella* sp. 10–15%, *Pseudomonas* sp. do 10%, *P. mirabilis* i bakterie atypowe, rzadziej *Candida*, a bardzo rzadko *Cryptococcus neoformans*.

Bardzo rzadko ZUM wywołane jest innymi patogenami niż bakterie. Zdarza się to u chorych z obniżoną odpornością, np. otrzymujących leczenie cytostaticzne lub immunosupresyjne. U takich chorych patogenami mogą być: grzyby, głównie *Candida albicans*, *parapsolosis*, *glabrata* lub *tropicalis* oraz wirusy, zwłaszcza z grupy *Polyoma* (JC i BK). W krajach tropikalnych częstą przyczyną ZUM są pasożyty, zwłaszcza *Schistosoma haematobium*.

Zapalenie cewki moczowej najczęściej wywołane jest innymi drobnoustrojami niż ZUM górnych dróg moczowych i pęcherza moczowego (poza *Ureaplasma urealyticum*). Są nimi: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpesvirus*. Zakażenia układu moczowego u chorych przebywających w szpitalu przedstawiono w innej pracy [1].

## Podziały ZUM

Najważniejszy jest podział ZUM na: **niepowikłane** i **powikłane**.

1. Niepowikłane dotyczą dolnego odcinka prawidłowych dróg moczowych (cewka moczowa, pęcherz) u immunokompetentnego pacjenta.
2. Powikłane dotyczą zaburzeń w odpływie lub oddawaniu moczu albo chorego z obniżeniem odporności, np. z powodu cukrzycy lub leczenia immunosupresyjnego. Są to także infekcje związane z ryzykiem niepowodzenia leczenia, takie jak: obejmujące górne drogi moczowe (układ kielichowo-miedniczkowy, nerki lub okolica okołonerkowa) lub wywołane patogenami opornymi na leczenie, np. szczepami szpitalnymi.
3. Wyróżnić można też stan przetrwałej kolonizacji bakterii, np. u chorego z cewnikiem w pęcherzu moczowym.

**Podział kliniczny ZUM** jest najczęściej stosowany, gdyż ułatwia wybór leczenia:

- bezobjawowa bakteriuria,
- zapalenie cewki moczowej,
- zapalenie pęcherza moczowego,
- zapalenie gruczołu krokowego,
- odmiedniczkowe zapalenie nerek ostre i przewlekłe,
- powikłane ZUM.

**Bezobjawowa bakteriuria** jest to stwierdzenie u osoby bez żadnych objawów klinicznych  $\geq 10^5$  kolonii bakteryjnych w posiewie moczu. Dotyczy to pojedynczej próbki moczu u mężczyzn i dwóch kolejnych posiewów moczu u kobiet (powinien być ten sam rodzaj bakterii). Pyuria nie wyklucza rozpoznania bezobjawowej bakteriurii, gdyż bierze się pod uwagę tylko brak objawów klinicznych, a nie laboratoryjnych.

Liczba kolonii bakteryjnych w moczu zależy m.in. od: metody pobrania moczu, rodzaju bakterii, typu pacjenta, funkcji wydalniczej nerek, postaci zakażenia i czasu przebywania moczu w pęcherzu.

Według wytycznych Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology i American Geriatric Society z 2005 r. [2] nie należy wykonywać posiewu moczu ani leczyć bezobjawowej bakteriurii w następujących populacjach:

- 1) kobiety w wieku przedmenopauzalnym, niebędące w ciąży,
- 2) kobiety z cukrzycą,
- 3) ludzie w podeszłym wieku przebywający w domach opieki,
- 4) ludzie po urazie rdzenia kręgowego.

Siła zalecenia jest w tych przypadkach bardzo duża (A-I). Do grupy zalecenia A-II należą ludzie starzy niemieszkający w domach starców.

## Objawy kliniczne i rozpoznanie

**Objawy zakażenia pęcherza moczowego:** nagły początek, bolesne oddawanie moczu – dysu-

ria, bolesne parcie na mocz, częstomocz, ból nad spojeniem łonowym lub/i w okolicy krzyżowej. Mogą wystąpić objawy ogólne, takie jak: gorączka, nudności i brak łaknienia. Często stwierdza się bolesność palpacyjną okolicy nadłonowej.

Badanie ogólne moczu wykazuje leukocyty, rzadziej niewielką ilość białka i erytrocyty.

Obecnie w ZUM dolnych dróg moczowych nie wykonuje się rutynowego posiewu moczu. Jest on wskazany przy podejrzeniu zajęcia górnych dróg moczowych lub powikłanego ZUM (przeszkoda, pęcherz atoniczny), braku poprawy po 48 godzinach leczenia, nawrotu ZUM po 2–4 tygodniach, ujemnym teście (test paskowy wykrywający esterazę i azotany w moczu). Rutynowo nie wykonuje się testu paskowego („dipstick”) wykrywającego nitraty (wskazują na obecność bakterii w moczu) oraz esterazę leukocytarną (wskazuje na pyurię), gdyż są one mało czułe i nie decydują o leczeniu.

Symptomatyczne ostre ZUM z leukocyturią bez bakterii sugeruje zakażenie cewki moczowej *Neisseria gonorrhoeae* lub *Chlamydia trachomatis*. Należą one do chorób przenoszonych drogą płciową i są wskazaniem do pobrania wymazu z cewki moczowej na testy potwierdzające etiologię zakażenia. W wielu krajach prowadzi się skrining w kierunku chlamydiozy, zwłaszcza u kobiet w wieku rozrodczym, gdyż w czasie porodu dochodzi do zakażenia u ponad połowy noworodków. Mniej nasilone objawy, podobne do występujących w zapaleniu pęcherza moczowego, wywołuje zakażenie dróg rodnych spowodowane wirusami *herpes*.

Zapalenie pęcherza moczowego należy różnicować z zapaleniem pochwy, zwłaszcza zanikowym, występującym u kobiet po menopauzie. Przy nawracających objawach pomimo leczenia przeciwbakteryjnego trzeba wziąć pod uwagę możliwość śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, charakteryzującego się nawracającymi zaburzeniami w oddawaniu moczu, bez zakażenia dróg moczowych. Potwierdza się je badaniem cystoskopowym.

Ostre zapalenie pęcherza moczowego u mężczyzn należy traktować zawsze jako powikłane, gdyż spowodowane jest często zapaleniem gruczołu krokowego lub instrumentacją w obrębie cewki lub gruczołu krokowego.

**Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (OOZN)** charakteryzuje się nagłym początkiem, gorączką do 40°C, dreszczami, nudnościami i wymiotami, bólami w okolicy lędźwiowej oraz objawami zapalenia pęcherza moczowego. Często stwierdza się dodatni objaw Goldflama oraz bolesność przy obmacywaniu nerki. U 1/4 chorych z OOZN nie występują objawy wyraźnie sugerujące zapalenie górnych dróg moczowych. Należy wykonać USG w celu kontroli drożności

dróg moczowych. Zastój moczu jest wskazaniem do konsultacji urologicznej.

## Leczenie ZUM (wg [1])

Zasady leczenia ZUM oparto na wytycznych dla klinicystów z 2007 r. [3] oraz zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2008 r., odnoszących się do kobiet niebędących w ciąży [4]. Leczenie powinno być możliwie krótkie, co zapobiega powstawaniu szczepów lekoopornych. Wybór leku przeciwbakteryjnego i drogi jego podania uzależnia się od: przypuszczalnej lekowrażliwości szczepu bakteryjnego, tolerancji leku przez pacjenta, ciężkości zakażenia, kosztów leczenia, czynności nerek i wątroby (unikać leków nefrotoksycznych). Do szpitala należy kierować chorych z ciężkim przebiegiem ZUM, gdy pomimo celowanej antybiotykoterapii gorączka nie obniża się po dwóch dobach leczenia ambulatoryjnego oraz gdy istnieje podejrzenie nieprawidłowości anatomicznych i czynnościowych dróg moczowych, zwłaszcza u osób starszych i chorych na cukrzycę.

**Posiew moczu** należy wykonać w ciężkich i powikłanych ZUM: przed leczeniem, po 48 godzinach, 2 tygodnie po leczeniu. Decyzję o wykonaniu posiewu moczu po zakończeniu leczenia należy indywidualizować.

**Leczenie objawowe** zależy od rodzaju i stopnia występujących dolegliwości: leżenie w łóżku, środki przeciwbólowe i rozkurczowe, podaż płynów (diureza dobową > 1,5 litra), regularne i kompletne opróżnianie pęcherza, unikanie leków nefrotoksycznych.

**Leczenie bezobjawowej bakteriiurii** lekami przeciwbakteryjnymi jest konieczne u: kobiet w ciąży (obowiązkowy jest skrining we wczesnej ciąży: posiew moczu i badanie ogólne), przed zabiegami urologicznymi z krwawieniem z błony śluzowej, np. przezcewkową resekcją gruczołu krokowego, po przeszczepieniu nerki. Należy jeszcze raz podkreślić, że leukocyturia nie jest wskazaniem do leczenia bezobjawowego bakteriomoczu.

**Bezobjawową bakteriiurę w ciąży** należy leczyć, ponieważ stanowi zagrożenie dla matki i płodu, zwiększając ryzyko: OOZN (20–30-krotnie), przedwczesnego porodu, małej masy urodzeniowej noworodka. Leczenie zmniejsza ryzyko OOZN do 1–4%.

Leczenie stosuje się przez 3–5 dni, wyjątkowo 7 dni. Należy skontrolować posiew moczu po leczeniu. Najczęściej stosuje się doustnie amoksylicynę 250–500 mg co 8 godzin, cefaleksynę 250 mg co 6 godzin lub nitrofurantoinę 100 mg co 8 godzin. Można zastosować jednorazowo fosfomicynę w dawce 3 g *p.o.* Kotrimoksazol może

być stosowany w ciąży poza pierwszym trymestrem (trimetoprim jest antagonistą kwasu foliowego) i okresem tuż przed porodem, gdyż sulfonamidy wypierają bilirubinę z połączeń białkowych, co może wywołać kernicterus. Jest bezwzględnie przeciwwskazany w 2–3 miesiącu ciąży, ponieważ dwukrotnie zwiększa ryzyko wad wrodzonych płodu. Nie należy stosować chinolonów, które powodują uszkodzenie chrząstek płodu.

Leczenie bezobjawowej bakterii przed zabiegami urologicznymi powinno być oparte na posiewie moczu wykonanym 3 dni przed zabiegiem. Pierwszą dawkę antybiotyku należy podać przed zabiegiem i kontynuować leczenie przez 3–7 dni. Należy zawsze wykonać kontrolny posiew moczu.

#### Leczenie zapalenia pęcherza moczowego:

- kotrimoksazol 3 dni,
- trimetoprim 3 dni,
- nitrofurantoina 4–7 dni,
- fosfomycyna jednorazowo 3 g,
- aminopenicyliny (mniej skuteczne) 5 dni, częściej podawane z inhibitorem  $\beta$ -laktamazy, cefalosporyny I generacji 5 dni, fluorochinolony 3 dni.

Należy unikać stosowania fluorochinolonów w niepowikłanych ZUM dolnych dróg moczowych! Niepożądanym objawem chinolonów, zwłaszcza u chorych > 60. r.ż., może być pęknięcie ścięgna Achillesa. Powinny one być drugim rzutem leczenia, ze względu na powstawanie szczepów lekoopornych.

Nitrofurantoina słabo działa w moczu o odczynie zasadowym i nie jest aktywna wobec: *Staphylococcus saprophyticus* i *epidermidis* oraz *Proteus species*.

Czas leczenia należy przedłużyć do 7 dni w następujących sytuacjach klinicznych: ciąża, cukrzyca, objawy ponad 7 dni, niedawno ZUM, antykoncepcja dopochwowa, podeszły wiek.

**Zapalenie cewki moczowej** leczy się podobnie jak zapalenie pęcherza moczowego. W przypadku zakażenia chlamydiami stosuje się makrolidy lub tetracykliny przez 7 dni.

**Leczenie niepowikłanego OON** może odbywać się w trybie ambulatoryjnym i trwa 10–14 dni. Antybiotyki mogą być podawane doustnie, po uprzednim pobraniu moczu na posiew. Hospitalizować należy chorych: z niepewnym rozpoznaniem, odwodnionych, w ciężkim stanie, z silnym bólem i wysoką gorączką oraz niewspółpracujących. Stosuje się: fluorochinolony *p.o.* (ciprofloxacyn 2 × 0,5 g), kotrimoksazol 2 × 0,96 g; amoksycylinę z klawulanianem 2 × 1,0 g. Można podawać ampicylinę z klawulanianem 3 × 1,5 g *i.v.*, piperacylinę + tazobaktam 4,5 g × 4, cefalosporyny I generacji, np. cefaleksynę 4 × 250, cefalosporyny II generacji, np. cefuroksym

2 × 500 mg *p.o.*, 2 × 750 *i.v.*, cefalosporyny III generacji (ceftazydym 3 × 1 g, ceftriaksone 1 × 1 g, cefotaksym 3 × 1 g, cefexime 1 × 400 mg *p.o.*), cefalosporyny IV generacji (maxipime 2 × 1 g). W OON nie należy stosować nitrofurantoiny.

## Leczenie powikłanego ZUM

Leczenie powikłanego ZUM należy przedłużyć, zwykle do około 2–3 tygodni. Powikłane zapalenie pęcherza moczowego leczy się 7–10 dni. Po 1–2 tygodniach od zakończenia leczenia należy wykonać posiew moczu. Lekami z wyboru w powikłanym ZUM są fluorochinolony lub kotrimoksazol przez 10–21 dni. W ciężkim ZUM, zwłaszcza w sepsie, należy poszerzyć spektrum antybiotyków o działające przeciw *Pseudomonas aeruginosa*. Są to: ceftazydym, cefoperazon, piperacylina + tazobaktam, często w połączeniu z aminoglikozydem (najwyżej 10 dni, ze względu na nefrotoksyczność). Nefrotoksyczność aminoglikozydów zwiększają: starość, odwodnienie, furosemid, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwasica, niedobór potasu. Aminoglikozydy kumulują się w mięszu nerki, więc nie należy ich stosować ponownie przed upływem 2 miesięcy.

**Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek powikłane** leczy się w szpitalu; początkowo zawsze parenteralnie. Stosuje się: aminopenicyliny z inhibitorem  $\beta$ -laktamazy, cefalosporyny III lub IV generacji, fluorochinolony lub penemy (imipenem/cylastyna, meropenem).

**W ciąży** nie powinno się stosować fluorochinolonów, ale można stosować aminopenicyliny z dodatkiem kwasu klawulanowego, jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu. Aminoglikozydy mogą być stosowane nie dłużej niż 10 dni.

**Powikłaniami OON** mogą być: sepsa, „rozedmowe” odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropień okołonerkowy, martwica brodawek nerkowych, zmiany bliznowate kory nerek, wodonercze, żółtakoziarniakowate odmiedniczkowe zapalenie nerek.

**Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek** oznacza przewlekły stan zapalny, toczący się w śródmięszu w wyniku przetrwałego lub nawrotowego ZUM.

W początkowej fazie może być bezobjawowe. Zmiany w moczu mogą być niewielkie, tylko okresowo stwierdza się leukocyturię i bakterię. Wcześniej dochodzi do upośledzenia zagęszczania moczu, czego wyrazem jest zmniejszenie jego ciężaru właściwego. Nie należy stosować antybiotyków bez potwierdzenia obecności bakterii w moczu.

**Ostre zapalenie gruczołu krokowego** wywołane jest najczęściej przez *Neisseria gonorrhoeae*



lub *Chlamydia trachomatis*. Leczymy je: kotrimoksazolem, doksycykliną, makrolidem, ceftriaksonem lub fluorochinolonami.

**Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego** ma najczęściej przebieg skąpoobjawowy. Objawia się nawracającym bakteriomoczem, stanami podgorączkowymi, bólami lub dyskomfortem w miednicy mniejszej. Jest najczęstszą przyczyną nawracającego ZUM u mężczyzn, wskutek łatwego przedostawania się patogenów do pęcherza moczowego. Rozpoznanie ustala się na podstawie posiewu wydzieliny uzyskanej podczas masażu stercza. Powtarzane masaże ułatwiają eradykację bakterii przez stosowany jednocześnie lek przeciwbakteryjny i mogą być alternatywą do preczewkowej resekcji gruczołu krokowego [5].

**Zakażenie grzybicze** wywołane jest najczęściej przez *Candida albicans* u pacjentów hospitalizowanych. Czynniki predysponujące to: leczenie antybiotykami, cukrzyca, immunosupresja, leki cytostaticzne, nowotwory oraz zmiany anatomiczne w drogach moczowych, utrudniające odpływ moczu. Najczęściej jest to kolonizacja, bez odczynu tkankowego, ale trudne jest zróżnicowanie między kolonizacją a infekcją. Bezobjawowa kandyduria rzadko wymaga leczenia, ale jest ono konieczne u chorych: po przeszczepieniu nerki, z neutropenią, po zabiegach na drogach moczowych i noworodków z małą masą urodzeniową. Objawowa kandyduria zawsze jest wskazaniem do wczesnego wdrożenia leczenia. Najczęściej stosuje się flukonazol 200 mg/dobę przez 14 dni. Oporne szczepy mogą być wrażliwe na flucytozynę lub amfoterycynę B. Nowsze leki to: kaspofungin i worikonazol.

## Nawracające ZUM

Przyczynami nawrotów ZUM mogą być: przeszkoda w drogach moczowych lub inne przyczyny zalegania moczu oraz nieprawidłowo dobrane: lek, droga podania, dawkowanie, zbyt krótki czas leczenia. Przyczynami nawrotów mogą być: pierwotna oporność na leczenie, nawrót zakażenia (*relapse*), ponowne zakażenie (*reinfection*) oraz zakażenie opornymi bakteriami (*superinfection*).

**Nawracające ZUM u kobiet** leczy się jak pierwszy rzut choroby. Jeżeli liczba nawrotów przekracza 3 epizody rocznie, należy ustalić, czy mają związek ze stosunkami płciowymi. Jeżeli tak – po stosunku należy oddać mocz, przyjąć lek i popić go przynajmniej szklanką wody (trimetoprym 100 mg, kotrimoksazol 240–480 mg, cefaleksyn 250 mg, nitrofurantoina 50–100 mg).

Jeżeli nawroty ZUM nie mają związku ze stosunkami, zaleca się przyjmowanie tych leków na noc codziennie lub 3 × w tygodniu.

**Zapobieganie nawrotom ZUM polega na:** nawadnianiu chorego, przestrzeganiu higieny osobistej, regularnym i kompletnym opróżnianiu pęcherza moczowego, zwalczaniu bakteriurii, korygowaniu zaburzeń odpływu moczu, usuwaniu z dróg moczowych ciał obcych, unikaniu instrumentacji na drogach moczowych, prawidłowym leczeniu chorób ogólnoustrojowych, profilaktyce lekami przeciwbakteryjnymi. Zasadą powinno być: używanie bielizny bawełnianej, unikanie drażniących lub uczulających kosmetyków, wypijanie większej niż poprzednio ilości płynów (dobowa diureza > 2 l), w przypadku refluksu pęcherzowo-moczowodowego częste picie płynów (co 2–3 godziny) i oddawanie moczu dwuetapowo (powtórnie po ok. 2 minutach), picie płynów przed snem, w nocy i po stosunku płciowym, zakaz kąpeli z dodatkiem płynów „bąbelkujących”, zapobieganie zaparciom, leki przeciwbakteryjne stosowane przez wiele miesięcy.

W profilaktyce nawracających ZUM skuteczne mogą być probiotyki [6]. Najczęściej stosuje się niektóre szczepy *Lactobacillus*, wydzielające H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, zwłaszcza *Lactobacillus crispatus*, *rhamnosus*, *reuteri* i *jensenii*. Można je stosować doustnie lub dopochwowo. Liczbę *E. coli* w stolcu zmniejsza doustnie stosowany *Saccharomyces boulardii*. U kobiet po menopauzie zaleca się dodatkowo stosowanie miejscowo maści z estrogenami, ponieważ ich niedobór powoduje niekorzystne zmiany flory bakteryjnej w błonie śluzowej pochwy. W nawracającym ZUM można stosować profilaktycznie sok lub wyciągi owoców żurawin albo borówki kanadyjskiej. Hamują one adhezję uropatogenów do komórek nabłonkowych dróg moczowych. Udowodniono ich skuteczność w zapobieganiu nawrotów ZUM u młodych kobiet [7]. Można też stosować metenaminę [8]. U niektórych chorych można zastosować szczepionki (Uro-vaxom, SolcoUrovac lub swoiste dla *Escherichia coli*).

Przewlekłe, wielomiesięczne profilaktyczne podawanie leków przeciwbakteryjnych jest ciągle kontrowersyjne, nawet po transplantacji nerki [9]. Obecnie jest tendencja do skracania czasu stosowania leków przeciwbakteryjnych, ze względu na powstawanie szczepów lekoopornych.

W nawracających ZUM u mężczyzn nie zaleca się stosowania nitrofurantoiny oraz antybiotyków beta-laktamowych, które słabo penetrują do gruczołu krokowego.

**Zasady profilaktyki ZUM u chorego z cewnikiem dopęcherzowym założonym na stałe:** zamknięty system, silikonowe cewniki, pokryte antyseptykiem, dbanie o czystość cewnika i okolicy, zapewnienie obfitej diurezy, utrzymanie kwaśnego odczynu moczu.

## Piśmiennictwo

1. Myśliwiec M. Zakażenia układu moczowego. *Zakażenia* 2008; 8(3): 34–41.
2. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5): 643–654 Erratum in: *Clin Infect Dis* 2005 May 15; 40(10): 1556.
3. Bowen A, Hellstrom WJG. Urinary tract infections: a primer for physicians. Medscape 2007 ([www.medscape.com](http://www.medscape.com)).
4. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 785–794.
5. Hennenfent BR, Lazarete AR, Feliciano AE. Repetitive prostatic massage and drug therapy as an alternative to transurethral resection of the prostate. *Medsc Gen Med* 2006; 8(4).
6. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* 2006; 24: 28–32.
7. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochr Datab Syst Rev* 2008: CD001321.
8. Lee BB, Simpson JM, Craig JC et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochr Datab Syst Rev* 2007: CD003265.
9. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nature Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 252–264.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec  
Klinika Nefrologii i Transplantologii UM  
ul. Żurawia 14  
15-540 Białystok  
Tel.: (085) 743-45-86  
E-mail: [mysmich@poczta.onet.pl](mailto:mysmich@poczta.onet.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Indywidualny kalendarz szczepień u osób dorosłych

## Individual vaccination schedule in adults

ANETA NITSCH-OSUCHA<sup>A-F</sup>, KAZIMIERZ A. WARDYN<sup>A-F</sup>

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz A. Wardyn

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Szczepienia osób dorosłych bywają w codziennej praktyce marginalizowane i jest to postępowanie niesłuszne, ponieważ dorośli wymagają zarówno szczepień pierwotnych, jak i przypominających. Planując szczepienia ochronne u osoby dorosłej, należy uwzględnić: aktualny stan uodpornienia, aktualny stan zdrowia, wykonywany zawód, miejsce zatrudnienia, miejsce zamieszkania, sytuację rodzinną, styl życia. W fazie tworzenia indywidualnego kalendarza szczepień osoby dorosłej konieczna jest znajomość minimalnych odstępów między dawkami różnych szczepionek, jak i kolejnymi dawkami tej samej szczepionki, znajomość zasad postępowania w przypadku wydłużenia lub skrócenia odstępu między kolejnymi dawkami szczepionki. W artykule omówiono stosowanie szczepionek w zależności od przyjmowanych leków (glikokortykosteroidy, antybiotyki, leki przeciwwirusowe, leki przeciwmalaryczne, chemioterapia). Przedstawiono także przeciwwskazania – te rzeczywiste oraz te często niesłusznie dyskwalifikujące pacjenta do wykonania szczepienia. Planując szczepienia u osób dorosłych, należy przede wszystkim pamiętać o podawaniu co 10 lat dawek przypominających szczepionki przeciwko tężcowi i błonicy (Td). U osób po 65. r.ż. wskazane jest szczepienie przeciwko pneumokokom i grypie, a także przeciwko wzw typu B. U osób młodych należy pamiętać o szczepieniach przeciwko wzw typu B, wzv typu A, odrze, śwince, różyczce (MMR), a u kobiet – przeciwko zakażeniom HPV. W szczególnej sytuacji są pacjenci z określonymi schorzeniami przewlekłymi (np. chorobami nerek, wątroby, układu oddechowego, sercowo-naczyniowego), u których często zachodzi konieczność modyfikacji schematów szczepień. Omówiono szczepienia zalecane pracownikom ze względu na wykonywane przez nich zajęcia – ze szczególnym uwzględnieniem pracowników ochrony zdrowia. Zwrócono uwagę na szczepienia u osób planujących podróże, które dzielone są na obowiązkowe (szczepienie przeciwko żółtej gorączce) i zalecane (wzv typu B, wzv typu A, tężec, błonica, *poliomyelitis*, grypa, zakażenia *Neisseria meningitidis*, japońskie zapalenie mózgu, wścieklizna).

**Słowa kluczowe:** dorośli, szczepienia, lekarz rodzinny.

**Summary** Vaccinations in adults are often marginalized which should be viewed as a negative situation because adults require both primary and booster vaccinations. Different factors should be taken under consideration while creating immunization schedule in adults including: actual immunization status, actual health status, profession, place of living, family situation, life style and habits. It is necessary to know minimal distances between following doses of vaccinations, rules of realization of vaccination schedule in a case of the shortage or missing doses. The article describes usage of vaccinations in patients taking drugs (including antibiotics, antivirals, chemotherapy, antimalaric drugs). Contraindications (both true and untrue) were also discussed. The most important vaccination among adults should be considered the one against tetanus and diphtheria (Td) given every 10 years. Persons older than 65 years should be vaccinated against pneumococcal infections, influenza and hepatitis B. Younger persons require immunizations against hepatitis A and B, measles, rubella, mumps (MMR), women – against HPV infections. Patients with chronic disorders of liver, kidney, respiratory tract and cardiovascular tract require special vaccinations, often given in different schedules than healthy adults. The article discussed also vaccinations recommended to special professions, including health care workers. The special situation of persons planning international travels was underlined. Vaccinations for travelers are divided into obligatory (immunization against yellow fever) and recommended (including immunization against hepatitis A, hepatitis B, tetanus, diphtheria, influenza, *Neisseria meningitidis*, Japanese encephalitis, rabies).

**Key words:** adults, vaccinations, general practitioner.

Szczepienia u osób dorosłych są często zaniechane ze względu m.in. na skupianie się lekarza rodzinnego na realizacji Programu Szczepień Ochronnych u dzieci (zarówno w zakresie szczepień obowiązkowych, jak i zalecanych). Tymczasem dorośli wymagają wykonania szczepień ochronnych – zarówno przypominających, jak i pierwotnych. Z badań własnych wynika, że osoby dorosłe najczęściej zasięgają porady lekarskiej dotyczącej szczepień ochronnych w dwóch sytuacjach: przygotowując się do zabiegu chirurgicznego oraz planując podróż. Rzadko problematyka szczepień ochronnych u osób dorosłych podejmowana jest przez lekarza, częściej przez zainteresowanego konkretnym problemem pacjenta. W praktyce lekarza rodzinnego procedury profilaktyczne zajmują szczególnie istotne miejsce i powinno im się poświęcać wystarczającą ilość czasu. W zasadzie każda wizyta może stanowić przyczynek do podjęcia tematyki szczepień ochronnych, jak i innych działań profilaktycznych.

## 1. Zasady tworzenia indywidualnego programu szczepień u dorosłych

Planując szczepienia ochronne u osoby dorosłej, należy uwzględnić [1]:

- aktualny stan uodpornienia (choroby przebyte oraz wykonane szczepienia ochronne (udokumentowane),
- aktualny stan zdrowia (obecność ostrych objawów chorobowych, a także choroby przewlekłe i przyjmowane leki, ciąża),
- wykonywany zawód, miejsce zatrudnienia,
- miejsce zamieszkania (region geograficzny z uwzględnieniem występowania chorób endemicznych, zamieszkiwanie w domu opieki),
- sytuację rodzinną (np. kontakt z małymi dziećmi, z osobami w immunosupresji),
- styl życia (użytki, preferencje seksualne).

### Rekomendowane odstępy między szczepieniami

Planując wykonanie kilku szczepień u osoby dorosłej, należy kierować się następującymi zasadami dotyczącymi odstępów między szczepieniami [2]:

- minimalny odstęp między dwiema różnymi szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane drobnoustroje (np. MMR i przeciwko ospie wietrznej) powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie lub szczepionki te mogą być podane jednego dnia w dwa różne, odległe miejsca;
- minimalny odstęp między szczepionką zawierającą nieżywe (np. przeciwko wzw typu B) i żywe atenuowane drobnoustroje (np. MMR)

jest nieistotny (tzn. szczepionki te mogą być podane w dowolnym czasie lub szczepionki można podać jednego dnia w dwa różne, odległe miejsca);

- minimalny odstęp między dwiema różnymi szczepionkami zawierającymi nieżywe drobnoustroje (np. szczepionki rekombinowane, podjednostkowe, polisacharydowe, toksoidy) jest nieistotny (tzn. szczepionki te mogą być podane w dowolnym czasie lub szczepionki można podać jednego dnia w dwa różne, odległe miejsca);
- minimalny odstęp między dwiema dawkami tej samej szczepionki powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie lub być zgodny z zaleceniami producenta.

### Wydłużanie odstępów między kolejnymi dawkami szczepionki

Możliwe jest wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki, nie wpływa to niekorzystnie na immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia. Wszystkie podane dawki uważa się za ważne, nie ma wskazań do rozpoczynania cyklu szczepień od początku [1, 2].

### Skracanie odstępów między kolejnymi dawkami szczepionki

Skracanie odstępów między kolejnymi dawkami szczepionki nie jest zalecane, może bowiem wpłynąć niekorzystnie na immunogenność szczepionki oraz powodować nasilenie działań niepożądanych (szczególnie dotyczy to zbyt częstego stosowania szczepionki przeciwko tężcowi, tężcowi i błonicy oraz tężcowi, błonicy i krztuścowi, ze zmniejszoną dawką komponenty acelularnej krztuśca – szczepionka niedostępna w Polsce) [1–3]. Dopuszczalne jest skrócenie minimalnego 4-tygodniowego odstępu między dwiema dawkami tej samej szczepionki o nie więcej niż 4 dni. W przypadku skrócenia minimalnego odstępu między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki o 5 i więcej dni, dawkę podaną zbyt wcześnie należy uznać za nieważną i podać kolejną, ważną dawkę szczepionki za 4 tygodnie (lub w odstępie zalecanym przez producenta). Czas podania następnych dawek należy obliczać, uwzględniając podaną prawidłowo ostatnią dawkę szczepionki [1, 2].

## 2. Przeciwwskazania do szczepień ochronnych

W zasadzie istnieje niewiele przeciwwskazań do szczepień ochronnych i w przypadku każdej szczepionki obejmują one [1, 2]:

- uczulenie na jakikolwiek składnik szczepionki,
- poważną reakcję alergiczną po poprzedniej dawce szczepionki,
- ostrą chorobę z gorączką,
- zaostrzenie choroby przewlekłej.

Szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje nie należy podawać kobietom w ciąży oraz osobom w immunosupresji. Odstęp między podaniem szczepionki przeciwko odrze, śwince, różyczce (MMR) a planowaną ciążą powinien wynosić co najmniej 28 dni. W przypadku szczepionki Td lub Tdap szczególną ostrożność należy zachować u osób, u których w czasie krótszym niż 6 tygodni od poprzedniego szczepienia wystąpiły objawy zespołu Guillaina-Barrégo; szczepionka jest przeciwwskazana u osób, u których w terminie do 7 dni po poprzednim szczepieniu wystąpiły objawy encefalopatii (śpiączka, zaburzenia świadomości, przedłużające się drgawki), a także u osób z postępującymi chorobami układu nerwowego oraz z nieustabilizowaną padaczką [1–3].

Każdorazowo przed podaniem szczepionki należy zapoznać się z przeciwwskazaniami do szczepienia uwzględnionymi przez producenta.

Należy podkreślić, że **NIE jest przeciwwskazaniem do szczepienia** [1, 2]:

- karmienie piersią,
- łagodna infekcja wirusowa z gorączką < 38°C i łagodną biegunką,
- przyjmowanie glikokortykosteroidów wziewnie i miejscowo, a także doustnie (jeśli dawka stosowanych leków jest niższa od odpowiadającej 20 mg prednizonu na dobę lub 2 mg/kg m.c. i leki stosowane są krócej niż dwa tygodnie),
- choroba przewlekła w fazie ustabilizowanej,
- kontakt z chorobą zakaźną w wywiadzie,
- łagodne działania niepożądane po poprzednim szczepieniu (np. objawy miejscowe w postaci obrzęku, zaczerwienienia, bolesności w miejscu wkłucia, objawy ogólne, np. niewielkiego stopnia i krótko trwająca gorączka),
- pozostawanie w trakcie immunoterapii,
- pozostawanie w kontakcie z kobietą w ciąży lub karmiącą,
- aktualna antybiotykoterapia (z wyjątkiem doustnej szczepionki przeciwko durowi brzuszemu Ty21a).

### 3. Miejsce podania szczepionki

Dla osób dorosłych polecanym miejscem wykonania szczepionki przeznaczonej do podawania domięśniowego jest mięsień deltoidalny. Można także rozważyć podanie szczepionki do podawania podskórnego należy podać w górną i zewnętrzną część mięśnia trójgłowego. Wyka-

zano, że np. podanie szczepionki przeciwko wzw typu B w mięsień pośladowy może spowodować mniejszą skuteczność szczepienia. Zgodnie z zaleceniami ACIP, podanie osobom dorosłym szczepionek przeciwko wzw typu B lub przeciwko wściekliźnie w inne miejsce niż mięsień deltoidalny lub przednioboczny uda trzeba uznać za nieważne i szczepienie należy powtórzyć [1, 2].

## 4. Szczepienia a leki

### Glikokortykosteroidy

Na skuteczność szczepień, przede wszystkim z użyciem żywych atenuowanych drobnoustrojów, może mieć glikokortykoterapia trwająca dłużej niż 2 tygodnie z zastosowaniem dawek leków odpowiadających > 20 mg prednizonu (2 mg/kg m.c.) na dobę. U osób otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów (dłużej niż 2 tygodnie) należy odczekać 1 miesiąc od zakończenia terapii w celu rozpoczęcia szczepień ochronnych. Uważa się, że glikokortykoterapia prowadzona krócej niż 2 tygodnie, a także podawanie glikokortykosteroidów wziewnie, miejscowo (na skórę, spojówki, odstawowo, dokaletkowo), glikokortykoterapia zastępcza (*replacement therapy*) nie są przeciwwskazaniem do szczepień ochronnych [1, 2].

### Chemio- i radioterapia

Szczepienia ochronne powinno się wykonać przed planowaną chemio- lub radioterapią.

Szczepionki zawierające żywe atenuowane drobnoustroje należy podać najwcześniej 3 miesiące po zakończeniu chemio- lub radioterapii. Osoby zaszczepione przed planowaną terapią immunosupresyjną szczepionkami zawierającymi zabite drobnoustroje uważa się za uodpornione, bez konieczności rewakcytacji, ale decyzję co do monitorowania uzyskanej odporności i ewentualną rewakcytację, pozostawia się w gestii lekarza prowadzącego [1, 2].

### Antybiotyki

Antybiotykoterapia nie stanowi przeciwwskazania do szczepień, z wyjątkiem doustnej szczepionki przeciwko durowi brzuszemu (Ty21a), którą należy podać co najmniej 24 godziny po zaprzestaniu antybiotykoterapii [1, 2].

### Leki przeciwwirusowe

Leki przeciwwirusowe stosowane do profilaktyki i leczenia grypy sezonowej nie wpływają na sku-

teczność i bezpieczeństwo szczepionek (włączając szczepionkę przeciwko grypie typu „split” lub „sub-unit”). Pewne ograniczenia występują po zastosowaniu donosowej szczepionki przeciwko grypie zawierającej żywe atenuowane wirusy (LAIV, niezarejestrowanej w Polsce) – szczepionkę tę można podać po co najmniej 48 godzinach od zakończenia terapii antywirusowej, a leki przeciwwirusowe nie powinny być stosowane przez co najmniej 2 tygodnie od zaszczepienia tą szczepionką [1, 2].

Leki przeciwwirusowe stosowane do leczenia zakażeń herpeswirusowych (np. acyklowir) mogą wpływać niekorzystnie na skuteczność szczepionki przeciwko ospie wietrznej, dlatego przed szczepieniem terapia z użyciem tych leków powinna być zaprzestana na co najmniej 24 godziny [1, 2].

### Leki przeciwmalaryczne

Leki te nie wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek, z wyjątkiem mefloquinonu, który może zmniejszać skuteczność szczepionki Ty21a (dlatego zaleca się podanie tej szczepionki co najmniej 24 godziny przed lub po terapii) [1, 2].

## 5. Szczepienia rekomendowane dorosłym – w zależności od wieku

Program Szczepień Ochronnych w Polsce zakłada obowiązkowe szczepienia dzieci i mło-

dzieży do 19. r.ż., kiedy to podawana jest dawka przypominająca szczepionki Td.

Należy pamiętać, że dawka przypominająca szczepienia Td powinna być podawana osobom dorosłym co 10 lat. Od 2007 r. ACIP zaleca, by zamiast szczepienia Td stosować szczepionkę Tdap (*Boostrix* lub *Adacel* – jeszcze w Polsce niedostępna) w celu poprawy sytuacji epidemiologicznej krztuśca. Stosowanie innych szczepień u osób dorosłych przedstawia tabela 1 [1–3].

Szczególnie warta podkreślenia jest konieczność zalecania szczepień przeciwko wzv typu B, a także przeciwko odrze, śwince i różyczce (zwłaszcza u osób młodych) [1, 4]. U osób w wieku powyżej 65 lat należy zalecać szczepienia przeciwko pneumokokom (z użyciem szczepionki polisacharydowej) oraz coroczne szczepienie przeciwko grypie [1, 2]. W przypadku polisacharydowej szczepionki pneumokokowej należy rozważyć u osób w wieku > 65 lat podanie dawki przypominającej szczepionki u osób, które poprzednią dawkę otrzymały przed więcej niż 5 laty [1, 2]. Spośród szczepionek meningokokowych polecane jest wykonanie jednorazowego szczepienia z użyciem szczepionki skoniugowanej, choć dopuszczalne jest podanie szczepionki polisacharydowej (wówczas należy pamiętać o dawkach przypominających co 3–5 lat). Skoniugowana szczepionka meningokokowa polecana jest także osobom młodym, ponieważ drugi szczyt zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową przypada na 14–24 r.ż. [1, 2, 5].

Tabela 1. Szczepienia zalecane do wykonania u osób dorosłych (zalecenia ACIP na 2007–2008)

Szczepienie/wiek	19–49 lat	50–64 lata	> 65 lat
Td (Tdap)	dawka przypominająca co 10 lat		
HPV	kobiety schemat: 3 dawki 0–1–6 miesięcy 0–2–6 miesięcy schemat dawkowania i granice wiekowe zależne od zaleceń producenta		
MMR	1 lub 2 dawki w zależności od stanu uodpornienia	1 dawka	
Grypa	corocznie		
Pneumokoki (szczepionka polisacharydowa)	1 dawka		
Wzw typu A	2 dawki schemat: 0–6 do 12 miesięcy		
Wzw typu B	3 dawki schemat: 0–1–6 miesięcy		
Meningokoki	1 dawka		
Półpasiec (szczepionka niedostępna w Polsce)			1 dawka
Ospa wietrzna	2 dawki schemat: 0–4 do 8 tygodni		

Tabela 2. Wykaz stanowisk pracy i szczepień zalecanych wskazanych do wykonania wśród pracowników [6]

Określenie stanowiska pracy	Szczepienia ochronne
Stanowiska pracy, na których wykonywanie pracy związane jest z wyjazdami na obszary występowania zachorowań na wzw typu A	przeciw wzv typu A
Stanowiska pracy przy usuwaniu odpadów komunalnych i nieczystości ciekłych oraz konserwacji urządzeń służących temu celowi	przeciw wzv typu A przeciw tężcowi przeciw durowi brzuszniemu
Stanowiska pracy wymagające częstego kontaktu z glebą	przeciw tężcowi
Osoby zatrudnione na stanowiskach związanych z obsługą osób przyjeżdżających z obszarów występowania błonicy lub osoby wyjeżdżające na te obszary	przeciw błonicy
Stanowiska pracy w kompleksach leśnych oraz na obszarach endemicznych występowania zachorowań na kleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych
Stanowiska pracy związane z diagnostyką wścieklizny u zwierząt lub stanowiska pracy wymagające kontaktu z nietoperzami	przeciw wścieklicznie
Stanowiska pracy na obszarach występowania zachorowań na żółtą gorączkę, jeżeli stanowią tak przepisy danego kraju	przeciw żółtej gorączce
Stanowiska pracy związane z diagnostyką duru brzuszniemu i innych schorzeń jelitowych	przeciw durowi brzuszniemu
Osoby wypasające zwierzęta w warunkach potencjalnego zagrożenia ukąszeniami przez kleszcze	przeciw kleszczowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
Stanowiska pracy przy obsłudze zwierząt gospodarskich	przeciw tężcowi

Zdecydowanie należy podkreślić celowość szczepień przeciwko grypie, które absolutnie powinny być corocznie zalecane i wykonywane osobom z grup ryzyka, a w zasadzie – wszystkim osobom chcącym uniknąć zachorowania, bez przeciwwskazań medycznych.

U kobiet należy pamiętać o możliwości zaszczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (szczepionka Silgard, MSD – zarejestrowana do stosowania do 26. r.ż.), druga zarejestrowana w Polsce szczepionka, zgodnie z zaleceniami producenta, może być stosowana do 50. r.ż. (szczepionka Cervarix, GSK).

## 6. Szczepienia rekomendowane dorosłym – w zależności od wykonywanego zawodu i stylu życia

W przypadku szczepień pracowniczych, z wyjątkiem szczepień przeciwko wzv typu B u pracowników wykonujących zawód medyczny, które to szczepienia jako obowiązkowe są finansowane ze środków budżetowych, szczepienia ochronne wykonywane pracownikom zatrudnionym lub podejmującym pracę na stanowiskach, których wykaz podany jest w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2005 r., są szczepieniami finansowanymi w całości przez pracodawców. Wykaz stanowisk pracy oraz szczepień ochronnych wskaza-

nych do wykonania pracownikom zatrudnionym lub podejmującym pracę na tych stanowiskach przedstawia tabela 2 [6].

Uwzględniając styl życia i stosowane używki, warto pamiętać o szczepieniach przeciwko wzv typu B i pneumokokom u osób uzależnionych od alkoholu oraz osób bezdomnych, szczepieniach przeciwko wzv typu B u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych, zwłaszcza podawanych dożylnie, homoseksualistów [1, 2].

Szczególne warte podkreślenia jest wykonywanie szczepień u pracowników ochrony zdrowia – chodzi tu nie tylko o obowiązkowe szczepienia przeciwko wzv typu B, lecz także o pamiętanie o innych szczepieniach – przeciw grypie (ze względów epidemiologicznych), przeciw odrze, śwince, różyczce (szczególnie ważne u młodych nieudopornionych kobiet jako realizacja programu eradykacji różyczki wrodzonej), szczepienia przeciw meningokokom (możliwość zarażenia od pacjenta podczas resuscytacji), przeciw pneumokokom (u osób > 65 lat) [1, 2].

## 7. Szczepienia rekomendowane dorosłym – w zależności od schorzeń i stanów towarzyszących

Szczególne postępowania, jeśli chodzi o profilaktykę czynną chorób zakaźnych, wymagają osoby w stanach immunosupresji (np. wy-

wołanej chemio- lub radioterapią), zakażone wirusem HIV, z przewlekłą chorobą układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, przewlekłymi chorobami wątroby (np. marskość), przewlekłymi chorobami nerek (np. niewydolność nerek, zespół nerczycowy, chorzy hemodializowani), chorobą alkoholową [1, 2].

Zasadniczo w stanach immunosupresji (włączając pacjentów zakażonych wirusem HIV z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 200 komórek/ $\mu$ l) przeciwwskazane jest podawanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Pacjenci z asplenią przede wszystkim muszą być zaszczepieni przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie otoczkowe: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. U chorych z przewlekłą chorobą wątroby należy pamiętać o szczepionkach przeciwko wzv typu B i wzv typu A. Pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek przede wszystkim wymagają szczepienia przeciwko wzv typu B [1, 2, 7]. Należy podkreślić, że osoby te należą do grupy ryzyka niewytworzenia ochronnego miana przeciwciał anti-HBs, dlatego w ich przypadku przydatna jest znajomość procedur mających na celu określenie stopnia ochrony oraz możliwe sposoby jej uzyskania (np. zwiększenie dawki szczepionki, podanie dodatkowych dawek, podanie szczepionki innego producenta, podanie innego rodzaju szczepionki).

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, z zespołem nerczycowym, czy też u pacjentów pozostających w immunosupresji z innych powodów, wskazane jest podawanie co 5 lat przypominających dawek szczepienia przeciwko pneumokokom [1, 2].

## 8. Szczepienia rekomendowane dorosłym planującym podróż

Liczba podróżujących Polaków systematycznie wzrasta, podróżujemy zarówno w celach turystycznych, jak i zawodowych, wybierając zarówno znane i niedalekie kierunki, jak i kraje egzotyczne i tropikalne. Planując podróż, należy uwzględnić [8, 9]:

- miejsce docelowe wyjazdu,
- termin wyjazdu,
- sposób spędzania czasu (np. pobyt w regionach o niższym standardzie higieniczno-sanitarnym (podczas trampingu) czy pobyt w regionach miejskich, zakwaterowanie w hotelach o wysokim standardzie),
- zagrożenia epidemiologicznie aktualnie występujące w miejscu docelowym.

Szczepienia wykonywane u osób podróżujących można podzielić na zalecane i obowiązkowe. Jedynym szczepieniem obowiązkowym dla

osób podróżujących jest szczepienie przeciwko żółtej gorączce – dla osób podróżujących do określonych krajów afrykańskich, azjatyckich i Ameryki Południowej. Szczepienie należy wykonać co najmniej 10 dni przed planowaną podróżą, co 10 lat konieczne jest przyjmowanie dawek przypominających (po szczepieniu przypominającym uzyskiwana jest natychmiastowa ochrona) [8, 9].

Często to właśnie planowana podróż stanowi przyczynę zasięgnięcia opinii lekarza związanej z zalecanymi szczepieniami ochronnymi. Każdą taką wizytę należy optymalnie wykorzystać, doradzając pacjentowi o konieczności przyjmowania przypominających szczepień przeciwko tężcowi i błonicy (co 10 lat), uniwersalnych korzyściach wynikających z zaszczepienia przeciwko wzv typu B.

Opisana na początku XXI w. epidemia zachorowań na wzv typu A, występująca wśród turystów europejskich po powrocie z pobytu w jednym hotelu w Egipcie, jasno wskazuje na fakt, iż wirusowe zapalenie wątroby typu A jest jedną z częstszych chorób zakaźnych przenoszonych drogą pokarmową, występującą nawet, jeśli miejsce pobytu turystycznego uważane jest za dobre, gdy chodzi o warunki sanitarno-epidemiologiczne. Szczepienie przeciwko wzv typu A wykonuje się 2 razy (schemat 0–6 do 12 miesięcy). Odporność po pierwszej dawce szczepienia uzyskuje się po 2–4 tygodniach, utrzymuje się ona przez 1 rok, odporność długoterminową zapewnia podanie drugiej dawki szczepionki. U dorosłych nieuodpornionych przeciwko wzv typu B, warto podać szczepionkę zapobiegającą zarówno wzv typu B, jak i wzv typu A (Twinrix Adult) – wówczas jednak ze względu na składową wzv typu B konieczne podanie jest trzech dawek szczepionki [8, 9].

Spośród innych szczepionek zalecanych do wykonania podczas podróży do krajów o zdecydowanie złych warunkach sanitarno-higienicznych należy zalecić: szczepienie przeciwko durowi brzuszemu (odporność uzyskiwana jest trzy tygodnie po zaszczepieniu i utrzymuje się przez około 3 lata, po których zalecane jest podanie dawki przypominającej, zapewniającej ochronę bezpośrednio po szczepieniu) [8, 9].

Należy pamiętać, że jeśli region Europy i Ameryki Północnej został uznany za wolny od *poliomyelitis*, to nadal jest to choroba występująca w niektórych rejonach świata (kraje afrykańskie, subkontynent indyjski, Afganistan). Osoby planujące wyjazd do tych krajów, prawidłowo zaszczepione w dzieciństwie, powinny otrzymać dawkę przypominającą szczepionki co 10 lat [8, 9].

Szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym powinny uwzględniać rozmieszczenie geograficzne poszczególnych serotypów bakterii,



np. w krajach endemicznych zachorowań (region Afryki subsaharyjskiej (tzw. „pas meningokokowy”), dominując zakażenia wywołane serotypami A i Y, dlatego wskazane jest zaszczepienie polskich podróżnych dostępną w Polsce szczepionką polisacharydową (zapobiegającą zachorowaniom wywołanym serotypami A i C), pamiętając o konieczności przyjmowania dawek przypominających co 3–5 lat. Szczepionka przeciwko meningokokom polecana jest także osobom planującym pielgrzymkę do Mekki. Ze względu na występowanie w tych regionach zakażeń wywołanych m.in. serotypem W 135 – wskazane byłoby stosowanie szczepionki poczwórnej (A, C, Y, W 135) – na rejestrację której oczekujemy w Polsce.

W przypadku zapobiegania chorobom przenoszonych przez zwierzęta (wścieklizna) i insekty (japońskie zapalenie mózgu, kleszczowe zapalenie mózgu), należy uwzględnić stopień narażenia na kontakt z zakażonymi gatunkami.

Ważnym szczepieniem – wydaje się, że niedocenianym u osób podróżujących – jest szczepienie przeciwko grypie. Długie przebywanie w pomieszczeniach o zamkniętym obiegu powietrza (np. w kabinie samolotu, w autobusie), długie wycieczki objazdowe – stwarzają doskonałe warunki do rozprzestrzeniania się wirusa grypy. Epidemie grypy opisywane były wśród osób podróżujących statkami dalekomorskimi oraz

wśród pielgrzymów udających się do Mekki [8]. Dodatkowo należy pamiętać o różnicach w sezonowości zachorowań na grypę na półkuli północnej (szczyt zachorowań przypada na miesiące styczeń–marzec) i półkuli południowej (szczyt zachorowań przypada na miesiące lipiec–sierpień). Skład szczepionki przeciwko grypie dla półkuli północnej i południowej, ogłaszany dwa razy w roku przez WHO, często różni się. Osoby planujące wyjazd na drugą półkulę należy zaszczepić przeciwko grypie przed sezonem epidemicznym typowym dla półkuli właściwej dla miejsca zamieszkania. Jeżeli szczepienie nie odbyło się, osoba taka powinna być zaszczepiona bezpośrednio po przybyciu do kraju docelowego (w uzasadnionych przypadkach, jeśli pacjent należy do grup ryzyka po podaniu szczepionki, a przed uzyskaniem ochronnego miana przeciwciał ochronnych, co zwykle następuje po około 2 tygodniach – można rozważyć profilaktykę z użyciem leków przeciwgrypowych – inhibitorów neuraminidazy) [7–9].

Należy przestrzec pacjentów przed zapewnieniami nierzetelnych biur podróży, które twierdząc, że żadne szczepienia ochronne nie są konieczne w czasie podróży do danego kraju, mają na uwadze jedynie szczepienia bezwzględnie wymagane podczas przekraczania granicy.

## Piśmiennictwo

1. Update on adult immunization recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; 49(rr12): 1–52.
2. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(rr15): 1–54.
3. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(rr17): 1–53.
4. Measles, mumps and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 1998; 47(rr8): 1–46.
5. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2005; 54(rr7): 1–49.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 listopada 2005 r. w sprawie wykazu stanowisk pracy oraz szczepień ochronnych wskazanych do wykonania pracownikom podejmującym pracę lub zatrudnionym na tych stanowiskach. [www.mz.gov.pl](http://www.mz.gov.pl).
7. Nitsch-Osuch A, Wardyn K. Szczepienia osób dorosłych – zdrowych i z grup ryzyka. *Nowa Klin* 2007; 12: 34–39.
8. Dick Ravel. Travel medicine: helping patients prepare for trips abroad. *Am Fam Physician* 1998; 58(2): 383–398.
9. Leggat P. Risk assessment in travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4(3–4): 127–134.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aneta Nitsch-Osuch  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych UM  
ul. Banacha 1a, blok F  
02-097 Warszawa  
Tel.: (022) 599-21-90  
Fax: (022) 599-21-73  
E-mail: [anitsch@amwaw.edu.pl](mailto:anitsch@amwaw.edu.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Wpływ palenia tytoniu na przebieg naturalny astmy oskrzelowej – znany problem, nowe zadania diagnostyczne i terapeutyczne

### Impact of tobacco smoking on natural history of asthma – old problem, new diagnostic and therapeutic challenge

BERNARD PANASZEK<sup>A–G</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. Bernard Panaszek, prof. nadzw.

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Dym tytoniowy zmienia wiele cech w naturalnym przebiegu astmy, zwiększając nasilenie objawów, przyspieszając spadek funkcji płuc, wpływając negatywnie na odpowiedź przeciwzapalną na wziewne glikokortykosteroidy. Palący papierosy astmatycy narażają się na częstsze wizyty kontrolne, doraźne zastosowanie leku, a ich jakość życia obniża się w porównaniu z osobami niepalącymi. Średni spadek FEV<sub>1</sub> jest szybszy u chorych na astmę palących w porównaniu z niepalącymi. Mechanizm oporności na terapię kortykosteroidową związany jest prawdopodobnie z zaburzeniem równowagi funkcji komórek zapalnych w drogach oddechowych, nadekspresją glukokortykoidowego receptora  $\beta$ , wzrostem aktywności czynników transkrypcyjnych (NF- $\kappa$ B, AP-1) oraz redukcją aktywności deacetylazy histonowej (HDAC). Przebudowa oskrzeli jest bardziej zaznaczona u astmatyków palących, podobnie jak rozplem włókien elastycznych w błonie podśluzowej. Za pomocą komputerowej tomografii wysokiej rozdzielczości wykrywa się zmiany rozedmowe oraz hiperinflację u byłych palaczy, których nie obserwuje się u chorych na astmę, którzy nigdy nie palili tytoniu.

**Słowa kluczowe:** dym tytoniowy, astma, remodeling, deacetylaza histonowa, NF- $\kappa$ B, AP-1, skuteczność kortykosteroidów.

**Summary** Active smoking influences many features of natural course of asthma, causes more severe symptoms, accelerates lung function decline and negatively reflects therapeutic response to corticosteroids in clinical ranges. Smoking asthmatic patients have often need for control visits and use of rescue medication, their quality of life worsens when compared to never smokers. The average decline of FEV<sub>1</sub> is more visible in asthmatic smokers than nonsmokers. Corticosteroid resistance in asthmatic patients exists, presumably because of alterations in airway inflammatory cell phenotypes, over expression of glucocorticoid receptor  $\beta$  and increased activation of pro inflammatory transcription factors (NF- $\kappa$ B, AP-1) with reduced histone deacetylase (HDAC) activity. Airway remodeling may be more superior in asthmatic smokers, and an increase of elastic fibers in the sub mucosal layer could alter mechanical properties of the airway wall. High resolution computed tomography revealed emphysematous changes in the lungs or hyperinflation in asthmatic ex-smokers who had a heavy smoking history, when compared to asthmatics who never smoked.

**Key words:** tobacco smoke, asthma, airway remodeling, histone deacetylase, NF- $\kappa$ B, AP-1, corticosteroids efficacy.

## Wstęp

Dym tytoniowy, powstający w czasie palenia papierosów, cygara, fajki, składa się z kilku tysięcy związków, które działają na błonę śluzową układu oddechowego, przewodu pokarmowego oraz na skórę. Dla aktywnego palacza najbardziej chorobotwórczy jest strumień główny dymu, który zostaje zainhalowany do płuc, natomiast dla otoczenia zagrożeniem są dwie pozostałe frakcje zawarte w strumieniu bocznym, generowanym

przez tłący się papieros i w dymie wydychanym z płuc osoby palącej. Te dwie pozostałe frakcje dymu tytoniowego odpowiadają za palenie bierne, którego zagrożenie jest porównywalne z paleniem czynnym. Na kontakt z dymem tytoniowym narażone są głównie dzieci, u których obserwuje się przyczynowy związek między paleniem biernym a zakażeniami dolnych dróg oddechowych, ostrymi i przewlekłymi infekcjami ucha środkowego, zespołem śmierci łóeczkowej oraz astmą oskrzelową [1]. Ostatnio zwraca się uwagę nie tyl-

ko na bierne narażenie dziecka na dym tytoniowy po urodzeniu, ale także na obciążające działanie palenia tytoniu przez matkę w czasie ciąży. W wielu badaniach wykazano, że palenie tytoniu przez matkę w okresie prenatalnym zwiększa ryzyko wystąpienia objawów astmy u dzieci do 3. roku życia [2]. U niemowląt leczonych szpitalnie z powodu zapalenia oskrzeli ryzyko wystąpienia astmy jest dwukrotnie wyższe w przypadku, gdy dziecko miało kontakt z dymem tytoniowym, poza tym w grupie dzieci, których rodzice palą, można przewidzieć spadek funkcji płuc w późniejszym okresie życia [3, 4]. Obserwowany obecnie znaczny wzrost zachorowań na choroby alergiczne i astmę spowodowany jest także zmianami środowiskowymi, takimi jak: wzrost stężenia i siły działania czynników szkodliwych w otoczeniu człowieka, wśród których dym tytoniowy zajmuje pierwszorzędną pozycję. Oprócz wielu potencjalnych możliwości zmian funkcji komórek immunologicznie aktywnych, ich wzajemnych powiązań ilościowych i jakościowych, dym tytoniowy pozostaje przede wszystkim czynnikiem drażniącym, nasilającym proces astmatycznego zapalenia, które w efekcie powoduje wystąpienie nadreaktywności oskrzeli, tj. właściwości typowej dla astmy oskrzelowej [5].

## Występowanie

Badania epidemiologiczne nad występowaniem uzależnienia od tytoniu dokładnie charakteryzują rozmiar tego faktu w odniesieniu do krajów rozwiniętych, gdzie znajduje się od 21 do 38% nałogowych palaczy papierosów. W krajach rozwijających się odsetek ten jest przypuszczalnie znacznie wyższy, szczególnie wśród młodzieży o niższym statusie społecznym, zamieszkującej uboższe dzielnice wielkich miast i tereny krajów [6]. W ocenie epidemiologicznej bierze się również pod uwagę liczbę osób, które rzuciły palenie i są zaliczane do grupy byłych palaczy tytoniu. Jest to interesujące zagadnienie, ponieważ zmiany w drogach oddechowych zainicjowane przez dym tytoniowy toczą się często mimo zaprzestania palenia. Zjawisko takie określane jest jako efekt wzmocnienia stanu zapalnego, który odpowiada za zmiany strukturalne układu oddechowego i spadek funkcji płuc, postępujący mimo zerwania z nałogiem [7]. Według badań wykonanych w Wielkiej Brytanii byli palacze stanowią 27% mężczyzn i 21% kobiet, które zerwały z uzależnieniem od tytoniu w tym państwie [8]. Informacje epidemiologiczne, odnoszące się do palenia tytoniu wśród chorych na astmę są mniej dostępne, jednakże wskazują na nagminność palenia w tej chorobie analogiczną do częstości występowania uzależnienia w ogólnej populacji. W USA szczególnie wysoki odsetek palących ast-

matyków notowano wśród chorych wymagających niezbędnej hospitalizacji spowodowanej zaostrzeniem choroby. W grupie chorych na astmę, którzy w przeszłości palili tytoń, znajduje się od 22 do 43% pacjentów [6].

Wyniki badań dotyczących bezpośredniego powiązania między paleniem tytoniu a początkiem astmy nie są pewne, jak można sądzić na podstawie dużego badania retrospektywnego, które wykazało taki związek przyczynowy jedynie wśród kobiet. Należy jednak odnotować dosłowny związek przyczynowy między nałogiem a początkiem astmy nieatopowej u dorosłych, zwłaszcza tych, którzy prezentują polimorfizm receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego związany z genotypem arginina-14 [9]. Zależności początku rozwoju astmy od palenia tytoniu mogą zależeć zatem od wielorakiego fenotypu astmy, co potwierdzają wyniki badań ujawniające, że astma pojawiająca się przed początkiem palenia tytoniu związana jest z atopią, natomiast astma, która wystąpiła po pewnym czasie palenia, zależy od gorszej wyjściowej wentylacji płuc, określonej FEV<sub>1</sub> [10].

## Aspekty kliniczne astmy u palaczy

Palenie tytoniu całkowicie zmienia obraz kliniczny astmy, jej naturalny przebieg, który wykazuje pewne podobieństwa do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i charakteryzuje się podwyższoną podatnością na zaostrzenia oraz umiarkowaną w tej chorobie [6, 11]. Dym tytoniowy może wywołać gwałtowny skurcz oskrzeli w niektórych przypadkach astmy. U chorych na astmę palących tytoń zaostrzenia choroby nie tylko pojawiają się częściej, ale przebiegają raptownie w porównaniu z pacjentami, którzy nigdy nie palili papierosów. Z kolei ciężki przebieg zaostrzeń astmy powoduje konieczność szpitalnego ich leczenia, stwarza wiele niebezpieczeństw oraz powikłań. Wyszczególnione powyżej problemy, w połączeniu z intensywną, wielolekową terapią, wzrostem zużycia tzw. leków ratunkowych, na żądanie, głównie krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków, dramatycznie obniżają jakość życia tych chorych [12].

Palenie papierosów zintegrowane z astmą znacznie intensyfikuje spadek funkcji płuc. Wieloletnie badania ujawniły, że średnie wartości FEV<sub>1</sub> obniżały się w większym stopniu u astmatyków palących w porównaniu z niepalącymi. Średni roczny spadek FEV<sub>1</sub> u niepalących mężczyzn z astmą w wieku 40–59 lat wynosił 33 ml, podczas gdy u mężczyzn palących pogorszenie tego parametru funkcji płuc wynosiło nawet 58 ml, co stanowiło wysoce istotną statystycznie różnicę [13]. Ubytek wartości FEV<sub>1</sub> wynika również z nałożenia się działania dymu tytoniowego na wzmo-

żone wydzielanie śluzu w drzewie oskrzelowym, a współistnienie astmy i palenia tytoniu w wysokości > 15 papierosów/dzień skutkuje 17,8% obniżeniem parametru FEV<sub>1</sub> w ciągu 10 lat [14].

## Modyfikacja patofizjologii astmy

Palenie papierosów może zmieniać przebieg astmatycznego zapalenia, zależnego od mastocytów, CD4<sup>+</sup> limfocytów i eozynofilów, w stronę bardziej charakterystycznego dla POChP modelu zmian zapalnych, w którym podstawową rolę odgrywają makrofagi, CD8<sup>+</sup> limfocyty i neutrofile. Dym tytoniowy wywiera działanie na poziomie molekularnym, powodując infiltrację ściany oskrzeli przez limfocyty T o fenotypie CD8<sup>+</sup>, makrofagi oraz neutrofile, które można wykazać w świetle dróg oddechowych. Wydzielane przez neutrofile proteazy, takie jak: elastaza, katepsyny, metaloproteinazy, powodują zachwianie równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz z  $\alpha_1$ -antytrypsyną na czele, z następowym zwiększeniem sekrecji śluzu oraz rozedmą płuc. Makrofagi niszczą tkankę płucną nie tylko przez wydzielanie proteinaz, ale również przez uwalnianie cytokin, takich jak: interleukina 8, leukotrien B<sub>4</sub>, które rekrutują neutrofile, zwiększając ich migrację do miejsca zapalenia. Limfocyty CD8<sup>+</sup> niszczą bezpośrednio płuca, uwalniając czynnik martwicy guza-alfa (TNF- $\alpha$ ) oraz aktywując makrofagi [15]. Badania nad zmianami patofizjologicznymi w drogach oddechowych spowodowanymi dymem tytoniowym ujawniły zmianę stosunku liczbowego eozynofilów do neutrofilów, ze wzrostem liczby w grupie tych ostatnich komórek, jak również zwiększenie aktywności markera neutrofilów, tj. IL-8, w indukowanej plwocinie u astmatyków palących papierosy. Wyniki tych badań wymownie wskazywały na dodatnią korelację stężenia IL-8 w indukowanej plwocinie z liczbą neutrofilów, intensywnością palenia określaną w paczkolatach oraz na ujemną korelację do wartości należnej FEV<sub>1</sub>% [16].

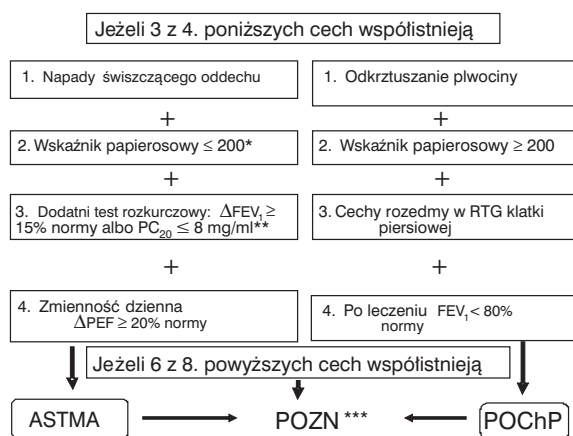
Dym tytoniowy ma również wpływ na obraz patomorfologiczny przebudowy oskrzeli u chorych na astmę. Badania sekcyjne wykonane u chorych na astmę, zmarłych z przyczyn innych niż astma, wykazały rozplem włókien elastycznych u osób palących znacznie większy niż w zmianach, które występowały u niepalących chorych na astmę. Wymienione badania w sposób wyraźny pozwoliły na sformułowanie wniosku, że przebudowa dróg oddechowych może być bardziej zaawansowana u palących chorych na astmę. Obserwacja powyższa tłumaczy częściowo zjawisko trwałego ograniczenia przepływu powietrza, ponieważ włókna elastyczne w błonie podśluzowej wywierają istotny wpływ na właściwości

mechanicznego odkształcenia dróg oddechowych oraz ich podatności na zmienne warunki przepływu powietrza. Ponadto badania wykonane za pomocą HRCT wykazały tak nietypowe dla astmy zmiany morfologiczne, jak: rozedma śródrazikowa, hiperinflacja oraz rozstrzenie oskrzeli, u byłych palaczy papierosów, którzy przekroczyli 49 paczkolet. Powyższe zmiany bez wątplenia dotyczyły wyłącznie astmatyków palących, ponieważ nie obserwowano tych odchyłeń od normy u astmatyków, którzy nigdy nie palili tytoniu [17].

Zasadnicze znaczenie dymu tytoniowego w zjawisku astmatycznego zapalenia wydaje się zależeć od wpływu składników dymu na aktywność deacetylazy histonowej (HDAC). Od aktywności tego enzymu zależy stan aktywacji histonów, od którego uzależniony jest proces transkrypcji genów. Zmiana funkcji HDAC powoduje pobudzenie histonów, a w efekcie transkrypcji genetyczne, pod wpływem, między innymi, pozajądrowych czynników transkrypcyjnych. W ten sposób dochodzi do produkcji wielu prozapalnych mediatorów, cytokin, chemokin, czynników wzrostu, cząsteczek adhezyjnych, receptorów i enzymów, odpowiedzialnych za wzmocnienie stanu zapalnego oraz zmiany morfologiczne nabłonka oddechowego i tkanki płucnej odpowiedzialnej za wtórne mutacje komórkowe [7].

## Wpływ palenia na diagnostykę

Problemy diagnostyczne, szczególnie dotyczące rozpoznania różnicowego, związane są z pojawieniem się cech POChP u chorych na astmę palących tytoń. Bardzo łatwo różnicuje się astmę z POChP, jeżeli przewlekła obturacyjna choroba płuc występuje u osób starszych palących, a astma u młodych niepalących. W innej sytuacji użyteczność takich cech, jak: atopia, nadreaktywność oskrzeli i odwracalność ich obturacji, które są charakterystyczne dla astmy, całkowicie zawodzą w ustaleniu rozpoznania. Można spotkać się z sytuacją, że fenotyp pacjentów z POChP z dominującymi objawami oskrzelowymi i stosunkowo niewielkimi zmianami rozedmowymi pozostaje całkowicie nie do odróżnienia od astmy [18]. Tak więc, rozpoznanie różnicowe między astmą palących a POChP stanowi poważne zadanie kliniczne. Niezwykle użyteczny w tym zakresie może być model badawczy opracowany przez Liebarta i Dor, którzy stworzyli standard różnicujący astmę z POChP przedstawiony na rycinie 1 [19]. Treści przedstawione na rycinie 2 w sposób spektakularny i przejrzysty odzwierciedlają objawy i wskaźniki identyczne dla astmy i POChP w odniesieniu do pewnych cech klinicznych, które mogą być zarówno przydatne dla diagnostyki różnicowej, jak i całkowicie nieprzydatne, jako cechy wspólne dla obydwu chorób.

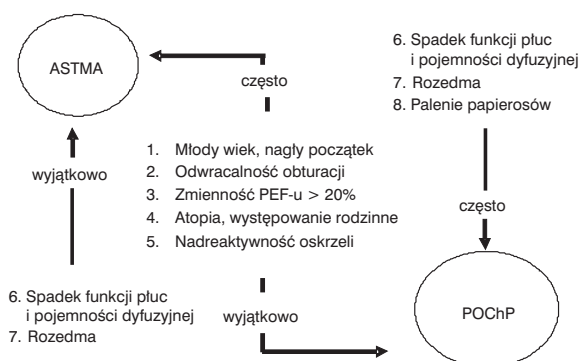


**Rycina 1.** Możliwości różnicowania między astmą i POChP (wg [19])

\*  $\geq 10$  paczkolet.

\*\* Próba z histaminą lub metacholiną.

\*\*\* Przewlekły obturacyjny zespół nakłaniania, współlistnienie astmy i POChP.



**Rycina 2.** Cechy kliniczne wspólne dla astmy i POChP. Pomocna w rozpoznaniu jest przewaga częstości występowania cech charakterystycznych dla obydwu chorób

## Problemy terapeutyczne u astmatyków palących

Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) należą do podstawowych, najbardziej skutecznych leków kontrolujących astmę oskrzelową. Wiele badań wykonanych w ostatnim okresie wskazuje na znaczną redukcję działania przeciwzapalnego wGKS, beklometazonu, budezonidu i flutikazonu u chorych na astmę palących papierosy [20, 21]. Jedno z badań klinicznych z placebo, równoległe i randomizowane, przeprowadzone u chorych, którzy nigdy nie byli leczeni wGKS, wykazało większą skuteczność flutikazonu ocenianą za pomocą obiektywnych i subiektywnych parametrów [22]. Flutikazon podany pacjentom w tym badaniu w dawce 1000  $\mu$ g/dobę dooskrzelowo przez 3 tygodnie spowodował większy przyrost  $FEV_1$  i porannego PEF-u, ponadto obserwowano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, spadek aktywności eozynofili i lepszą kontrolę choroby ocenianą w skali punktowej u chorych niepalących w porównaniu z palącymi tytoń. Podobne wyniki uzy-

skało odnośnie do kortykosteroidów systemowych. Jak wynika z kolejnych badań, prednizolon podany doustnie w dawce 40 mg/dobę, którego skuteczność oceniana była wzrostem  $FEV_1$ , porannego PEF-u i zmniejszeniem objawów w skali punktowej, uwidoczniła się wyłącznie u astmatyków niepalących, natomiast u palących wymienione poprzednio parametry nie zmieniły się [23]. Mechanizm oporności na leczenie kortykosteroidami, występujący u chorych na astmę palących papierosy, nie jest do końca wyjaśniony. Wśród wielu przyczyn, takich jak: zmiana farmakokinetyki tych leków pod wpływem dymu tytoniowego, brak synergistycznego działania ze strony receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, którego funkcja ulega znacznemu osłabieniu (down regulation), zmiana populacji komórek zapalnych i redukcja aktywności deacetyazy histonowej, bierze się również pod uwagę zmianę funkcji receptora glukokortykoidowego (GR) [24]. Obecnie wiadomo, że istnieją dwie izoformy tego receptora, a mianowicie: GR- $\alpha$  oraz GR- $\beta$ . Bezpośredni wpływ na DNA, a zatem transaktywację genów, skutkującą zahamowaniem produkcji prozapalnych cytokin, ma receptor GR- $\alpha$ , natomiast GR- $\beta$  nie ma zdolności bezpośredniego transaktywowania wrażliwych na glukokortykoidy genów, ponieważ u palaczy dochodzi do wzrostu produkcji prozapalnych cytokin, głównie TNF- $\alpha$  przez komórki immunologicznie kompetentne, tj. makrofagi, nasilających działanie czynników transkrypcyjnych (NF- $\kappa$ B, AP-1), które wykazują z kolei działanie represyjne wobec GR- $\alpha$ . W efekcie obserwuje się nadekspresję i dominację niepełnowartościowego receptora GR- $\beta$  [6].

Spadek skuteczności działania kortykosteroidów u chorych na astmę palących tytoń może być minimalizowany przez obligatoryjne włączenie do leczenia  $\beta_2$ -mimetyków długo działających (formoterol, salmeterol) albo teofiliny o przedłużonym działaniu. Wiele badań doświadczalnych i klinicznych wskazuje na synergistyczne działanie  $\beta_2$ -mimetyków długo działających oraz wGKS. Zjawisko to dotyczy wielu procesów wewnątrzkomórkowych, które zachodzą po pobudzeniu receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych, przygotowujących GR do przyjęcia leku. Z kolei aktywowany przez glikokortykosteroid GR wpływa na wzrost syntezy białka receptorowego  $\beta_2$  oraz wzrost ekspresji receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych na komórkach mięśni gładkich oskrzeli, powodując złagodzenie ich zaburzeń czynnościowych, rozkurcz i poprawę przepływu powietrza [25].

Wskazania do podania teofiliny o przedłużonym działaniu w przypadkach astmy u chorych palących tytoń wynikają z jej wpływu na aktywność deacetyazy histonowej. Wiele badań wskazuje na wzrost aktywności HDAC pod wpływem niskich dawek teofiliny, co świadczy o możliwościach oddziaływania tego leku na zahamowanie procesu zapalnego w astmie u pacjentów palących tytoń [7].

## Piśmiennictwo

1. Wahlgren DR, Hovell MF, Meltzer EO, Meltzer SB. Involuntary smoking and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 31–36.
2. Stein RT, Holberg CJ, Sherill D et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tuscon Children's Respiratory Study. *Am J Epi* 1999.
3. Renzi PM, Turgeoin JP, Marcotte JE et al. Reduced interferon-gamma production in infants with bronchiolitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1417–1422.
4. Upton MN, Watt GCM, Smith GD et al. Permanent effects of maternal smoking on offspring's lung function. *Lancet* 1998; 352: 453.
5. Sandström T, Lundbäck B. Tobacco smoke: old foe more important for asthma than commonly appreciated? *Eur Respir J* 2004; 24: 720–721.
6. Thomson NC, Chaudhuri E, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822–833.
7. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–688.
8. UK Government. Living in Britain: results from the 2002 General Household Survey. Office for National Statistics. [www.statistics.gov.uk/lib2002](http://www.statistics.gov.uk/lib2002).
9. Wang ZCC, Niu T, Wu D et al. Association of asthma with  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1404–1409.
10. Raheison C, Baldi I, Tunon De Lara J et al. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 84–72.
11. Bambucea D, Campbell D, Nguyen L et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 122–128.
12. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM et al. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway diseases. *Chest* 1999; 115: 691–696.
13. Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1999; 339: 1194–1200.
14. Apostol G, Jacobs D, Tsai A et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Crit Care Med* 2002; 166: 166–172.
15. Chalmers G, MacLeod KJ, Thomson L et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917–1922.
16. Chalmers G, MacLeod KJ, Thomson L et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917–1922.
17. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 59–64.
18. Obojski A, Dobek R, Panaszek B. Inhaled glucocorticosteroids in treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72: 226–232.
19. Liebhart J, Dor A. Diagnostic standard for differentiation between chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and bronchial asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 1998; 66: 373–382.
20. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000; 117(2 Suppl.): 10–14.
21. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 59–64.
22. Chalmers GW, MacLeod KJ, McMahon AD et al. Influence of cigarette smoking in inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226–230.
23. Burge P, Carverly PMA, Jones PW et al. Prednisolone response in patients in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003; 58: 654–658.
24. Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194–1200.
25. Mannino DM, Cagon RC, Petty TL et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1683–1689.

Adres do korespondencji:

Prof. AM dr. hab. med. Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii AM

ul. Traugutta 57/59

50-419 Wrocław

Tel.: (071) 370-01-01, 370-01-28

E-mail: [panaszek@alergol.am.wroc.pl](mailto:panaszek@alergol.am.wroc.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Choroba przewlekła w podeszłym wieku  
– nowe zadania dla współczesnej medycyny

## Chronic disease in the elderly – new tasks for current medicine

BERNARD PANASZEK<sup>1, A-G</sup>, ZBIGNIEW MACHAJ<sup>1, 2, B, D</sup>, KAROLINA LINDNER<sup>1, E, F</sup>,  
JADWIGA RADZIEJSKA<sup>3, E, F</sup><sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: dr hab. Bernard Panaszek, prof. AM

<sup>2</sup> Zakład Gerontologii Katedry Pielęgniarstwa Klinicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: dr n. med. Zbigniew Machaj

<sup>3</sup> SPZOZ w Kłodzku

Dyrektor: dr n. med. Aleksander Niedzielski

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Starzenie się społeczeństwa skutkuje ogromną przewagą chorób przewlekłych wśród schorzeń współcześnie występujących. Głównymi czynnikami ryzyka odpowiedzialnymi za częste występowanie chorób przewlekłych w populacji osób w podeszłym wieku są: palenie tytoniu oraz otyłość. Ich negatywny wpływ obserwuje się przeważnie w zakresie układu oddechowego i układu krążenia, stąd częste współistnienie przewlekłej choroby płuc, głównie POChP i serca, przeważnie choroby niedokrwiennej i niewydolności. Współwystępowanie wielu chorób u ludzi starszych w równym stopniu pogarsza stan kliniczny i komplikuje terapię. W tej sytuacji niezwykle ważna jest precyzyjna diagnoza gwarantująca skuteczne leczenie w złożonym obrazie chorobowym szeregu objawów wieloznacznych.

**Słowa kluczowe:** choroba przewlekła u osób starszych, czynniki ryzyka, współwystępowanie chorób, złożony obraz kliniczny, trudności diagnostyczne i terapeutyczne.

**Summary** The growing old of general population exert an effect of extensive prevalence of chronic diseases among contemporary human pathology. Tobacco smoking and obesity seems to be the main risk factors in development of chronic diseases in aging people. Negative influence of these factors on lung and circulation system causes often coexistence either chronic lung diseases, mainly chronic obstructive pulmonary disease or heart disease, mostly chronic ischemic disease and cardiac insufficiency. Comorbidities among elderly patients may contribute to worsening of clinical state and complicating treatment. Thus much proper diagnosis enables effective treatment in this very complex clinical picture consisting of ambiguous symptoms.

**Key words:** chronic disease in elderly, risk factors, comorbidities, complexity of clinical state, difficulties in diagnosis and therapy.

## Wstęp

Osoby w podeszłym wieku doświadczają zwykle dwóch lub więcej schorzeń przewlekłych, wśród których dominują choroby układu krążenia, układu oddechowego, zaburzenia metaboliczne i zmiany nowotworowe [1]. Wymienione powyżej choroby przewlekłe, chociaż dotyczące różnych układów czynnościowych, łączy wiele wspólnych czynników ryzyka, z których najważniejsze wydaje się palenie tytoniu oraz nadwaga. Jedną z najbardziej ostatnio podkreślanych, atrakcyjnych hipotez jest systemowe zapa-

lenie, jako zjawisko wspólne dla patogenezy szeregu chorób przewlekłych wieku podeszłego [2]. Współwystępowanie wielu chorób przewlekłych u osób starszych wpływa negatywnie na ich stan kliniczny, powoduje zaostrzenie objawów, zmniejsza efektywność terapii, zwłaszcza wtedy, gdy w praktyce przyjmuje się zasadę leczenia jednej choroby. Precyzyjne rozpoznanie w tej złożonej sytuacji klinicznej, uwzględniające współwystępowanie chorób, znacznie poprawia efekty terapeutyczne w takich przypadkach. Takie postępowanie wydaje się konieczne, ponieważ indywidualnie, np. przewlekła obturacyjna cho-

roba płuc (POChP) albo przewlekła niewydolność serca (PNS), prawie nigdy nie występuje samodzielnie, lecz zwykle w połączeniu z kolejną – jedną lub wieloma chorobami [2, 3]. Z badań naukowych i innych obserwacji klinicznych wynika, że u osób powyżej 65. r.ż. występują przynajmniej trzy schorzenia przewlekłe, a znacząca grupa tych pacjentów doświadcza pięć i więcej przewlekłych chorób [4]. Większość wytycznych zawartych w opracowaniach grup ekspertów dotyczy zasad postępowania i prewencji jednej przewlekłej choroby, co ma jedynie odpowiedni punkt przełożenia względem populacji ludzi młodych. Wydaje się, że wobec pacjentów w podeszłym wieku, nękanych przez wiele chorób, takie podejście do problemu jest niewystarczające, wskazuje na konieczność dostosowania terminologii i wypracowania nowych narzędzi diagnostycznych dla określenia stanu klinicznego chorego, obciążonego wieloma schorzeniami.

## Hipoteza zapalenia systemowego jako przyczyny przewlekłych zmian wielonarządowych

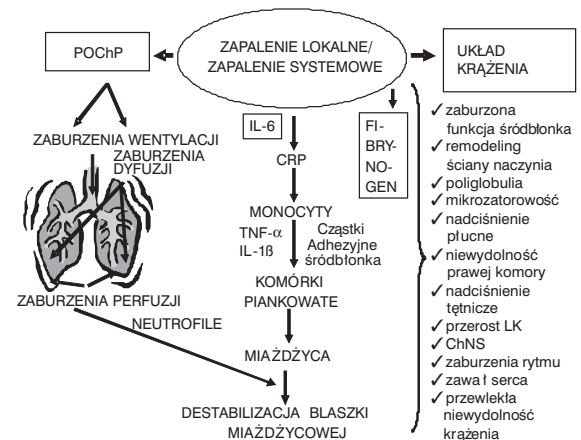
Liczne badania ostatnich lat świadczą o wielkim zainteresowaniu, jakie odnosi się do związku pomiędzy lekkim stopniem przewlekłego zapalenia systemowego a zmianami wielonarządowymi odpowiedzialnego za współistnienie szeregu chorób przewlekłych. Wedle tej hipotezy czynniki środowiskowe, takie jak np. dym tytoniowy i inne drobne cząsteczki zanieczyszczające otoczenie człowieka, powodują pobudzenie szpiku do produkcji immunologicznie aktywnych komórek (neutrofilów, monocytów, płytek), które z kolei generują wiele prozapalnych cytokin wspólnych dla patogenezy schorzeń przewlekłych współistniejących [1].

Wśród licznych obserwacji wskazujących na bezpośredni udział systemowego zapalenia w patogenezie współwystępujących schorzeń przewlekłych najwięcej danych dotyczy powiązań patofizjologicznych między POChP i chorobami układu krążenia, zwłaszcza PNS [5]. Toksyczne pyły lub gazy, będące podstawowym czynnikiem etiologicznym w POChP, przez generowanie krążących prozapalnych cytokin, takich jak: TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*), IL-1, IL-6, mogą powodować przewlekły systemowy stan zapalny. Wymienione powyżej cytokiny, zwane cytokinami ostrej reakcji (fazy), mają zdolność stymulowania produkcji w wątrobie markerów systemowego zapalenia, do których należy białko C-reaktywne (CRP), fibrynogen oraz inne białka pobudzające układ krzepnięcia [6]. W ten sposób tworzy się warunki mikrośrodowiskowe sprzyjające rozwojowi miażdżycy tętnic i wszystkich jej

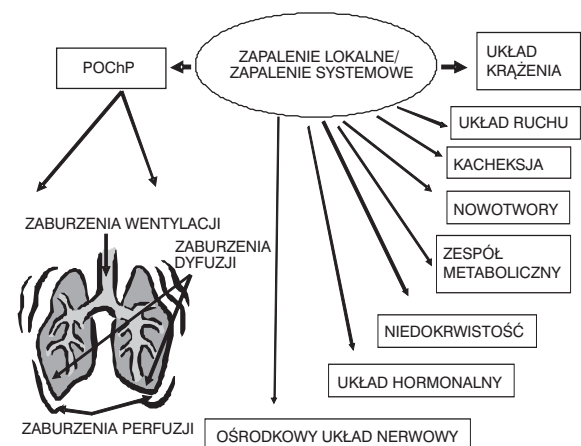
konsekwencji w postaci ostrych zespołów wieńcowych, przewlekłej choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia oraz ostrych incydentów w innych obszarach naczyń tętnicznych, np. mózgowych [7]. Omawiany tutaj problem zawiera również pytania dotyczące związków między lokalnym zapaleniem (np. w astmie lub POChP) a zapaleniem systemowym, odpowiadającym za pojawienie się zmian wielonarządowych, które przedstawiono na rycinach 1 i 2.

## Układ oddechowy

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, złożona z wielu nieswoistych patologii występujących w układzie oddechowym, o progresywnym przebiegu, powstających w wyniku zapalenia typu POChP, stanowi dobrze udokumentowany przykład schorzenia związanego z wiekiem i wieloma innymi chorobami przewlekłymi. Systemowa odpowiedź na toksyczne pyły lub gazy wydaje się świadczyć o tym, że w przebiegu POChP mogą



**Rycina 1.** Powiązania między zapaleniem lokalnym i systemowym w POChP a zmianami w układzie krążenia



**Rycina 2.** Zmiany wielonarządowe, występujące w związku z zapaleniem lokalnym i systemowym



pojawić się zmiany wielonarządowe [6]. Wobec powyższego, oprócz objawów z układu oddechowego, takich jak duszność i trwałe zaburzenia wentylacji, w przebiegu POChP obserwuje się wiele chorób przewlekłych, głównie układu krążenia [5]. Przewlekła niewydolność serca, miażdżycza tętnic wieńcowych i obwodowych, zespół metaboliczny w komplecie albo pojedynczo prawie zawsze towarzyszy POChP, powodując pogorszenie stanu klinicznego chorego na POChP, a często będąc przyczyną śmierci, zwłaszcza w lżejszych stadiach choroby. Przewlekła niewydolność oddechowa, towarzysząca ciężkiej (stadium III) i bardzo ciężkiej (stadium IV) POChP, jest przyczyną zgonu zaledwie jednej trzeciej chorych, natomiast większość umiera na skutek powikłań sercowo-naczyniowych lub choroby nowotworowej (tab. 1) [8]. Wśród czynników ryzyka śmierci w POChP w postaci schorzeń współistniejących należy wymienić: przewlekłą niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, niewydolność prawej komory i zmiany w naczyniach płucnych. Możliwe, że istnieje związek między zapaleniem lokalnym i zapaleniem systemowym w tej chorobie, a dowody na współistnienie umiarkowanego zapalenia systemowego w POChP przemawiają za udziałem systemowego procesu zapalnego w występowaniu wielu schorzeń towarzyszących tej chorobie, zwłaszcza w podeszłym wieku (ryc. 1, 2) [5].

## Układ krążenia

Miażdżycza tętnic wieńcowych i obwodowych obejmuje bardzo szeroki zakres zmian patologicznych, powodujących uszkodzenie serca, mózgu, narządów wewnętrznych i kończyn. Zwykle proces miażdżycowy nie dotyczy wyłącznie jednego obszaru naczyniowego, dlatego miażdżycza naczyń wieńcowych współistnieje z miażdżyczą kończyn i naczyń mózgowych oraz tętnic nerkowych, stwarzając warunki korzystne do wystąpienia kolejno zawału serca, udaru mózgowego, martwicy kończyny i niewydolności nerek. Ryzyko rozwoju procesu miażdżycowego ściśle wiąże się z takimi

klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy uogólnionej, jak: palenie tytoniu, cukrzyca, hiperlipidemia, hiperhomocysteinemia, obciążenie rodzinne i okres po menopauzie u kobiet [9, 10]. Zmiany naczyniowe w różnych obszarach i narządach organizmu odpowiadają za ograniczenie dopływu krwi wskutek zmienionej struktury naczyń, a także zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, tj. zjawisk, które nasilają się wraz z wiekiem [11]. Ogólnoustrojowe powikłania i choroby współistniejące z miażdżycą to również zmiany demencyjne z ograniczeniem procesów poznawczych, cukrzyca i choroby autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów oraz toczeń układowy [12].

Przewlekła niewydolność serca stanowi tę patologię układu krążenia, której związek z wiekiem jest najlepiej udokumentowany, a jej częstość wzrasta zwłaszcza w podeszłym wieku [1]. U osób starszych PNS przebiega całkowicie odmiennie, niż w innych grupach wiekowych ze względu na liczne, komplikujące przebieg kliniczny współistniejące choroby naczyń tętniczych oraz schorzenia spoza układu krążenia [13]. W podeszłym wieku współistnienie licznych chorób z PNS wydaje się regułą, ponad połowa pacjentów ma niewydolne tętnice wieńcowe i obwodowe, u około 50% chorych na PNS stwierdza się nadciśnienie, około 1/3 ma cukrzycę oraz POChP, a niedokrwistość pojawia się w takim samym wymiarze szacunkowym [14]. Z tych powodów PNS stanowi główną przyczynę hospitalizacji pacjentów w podeszłym wieku, jest istotnym czynnikiem ryzyka wzrostu umieralności oraz inwalidztwa w tej grupie chorych.

Choroba nadciśnieniowa jest częstym komponentem większości chorób przewlekłych, wśród których najczęściej spotyka się: POChP, PNS, niewydolność nerek i zespół metaboliczny [15]. Nadciśnienie niekontrolowane jest poważnym ryzykiem PNS, zawału serca, krwotoku mózgowego i niewydolności nerek w wieku podeszłym. Ponadto wysokie, nieleczone ciśnienie tętnicze krwi stanowi najgroźniejszy czynnik ryzyka udaru mózgowego, istotny czynnik ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych oraz retinopatii (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego). Niewydolność tętnic wieńcowych jest najczęstszą przyczyną śmierci chorych na nadciśnienie, przy czym wysokie ciśnienie skurczowe jest większym czynnikiem ryzyka wystąpienia łagodnego i groźnego incydentu sercowo-naczyniowego niż wzrost ciśnienia rozkurczowego [1].

## Układ ruchu

Osteoporoza zwykle występuje w połączeniu z takimi chorobami przewlekłymi, jak schorzenia układu krążenia i oddechowego, głównie POChP,

**Tabela 1. Najczęstsze przyczyny śmierci w POChP w zależności od stadium zaawansowania choroby**

Stadium zaawansowania	Przyczyna śmierci
Stadium I – postać łagodna	choroby współistniejące głównie układu krążenia i rak płuca
Stadium II – postać umiarkowana	
Stadium III – postać ciężka	↕
Stadium IV – postać bardzo ciężka	niewydolność oddechowa

w których czynnikiem przyczynowym jest ograniczenie aktywności ruchowej spowodowanej chorobami podstawowymi [16]. Zjawisko osteoporozy w sposób szczególnie liczny dotyka pacjentów z chorobami przewlekłymi w podeszłym wieku, np. stwierdza się ją u 50% chorych z POChP, którzy nigdy nie przyjmowali GKS, przy czym w grupie osób w porównywalnym wieku, które nie mają schorzeń przewlekłych, utrata masy kostnej jest istotnie mniejsza [17]. W etiopatogenezie osteoporozy mogą również uczestniczyć procesy przewlekłego uogólnionego zapalenia, zwłaszcza zwiększonego stężenia TNF- $\alpha$  i interleukiny 1 (IL-1), które mogą spowodować niedobór hormonów o działaniu anabolicznym i czynnika wzrostu podobnego do insuliny (IGF-1) [18]. Ponadto obwodowe monocyty u chorych z POChP również produkują większe ilości TNF- $\alpha$ , który łącznie z IL-1 i IL-6 powoduje resorpcję kości i stymuluje formowanie się osteoklastów, w sposób podobny do tych zjawisk występujących w osteoporozie idiopatycznej ze wszystkimi konsekwencjami tego zjawiska, dotyczącymi przede wszystkim złamań patologicznych [19]. Istnieją dowody, że wyszczególnione powyżej mediatory systemowego zapalenia w podobny sposób wpływają na metabolizm kostny, zmniejszenie masy kostnej i osteoporozę w PNS, mukowiscydozie i chorobie nowotworowej [20].

Utrata masy mięśniowej jest istotną przyczyną ograniczenia aktywności fizycznej pacjentów, szczególnie dobrze widoczną w POChP. W efekcie systemowego zapalenia następuje utrata włókien mięśniowych typu I ze znaczną dysfunkcją mięśni szkieletowych [21]. Spadek masy mięśniowej, w pierwszej kolejności, jest cechą charakterystyczną dla wyniszczenia (kacheksji) w chorobie przewlekłej u osób starszych [22].

## Układ krwiotwórczy

Niedokrwistość, często towarzysząca chorobom przewlekłym, wywołuje takie objawy kliniczne, jak: uczucie zmęczenia, osłabienie, połączone z wyniszczeniem lub gorszym stanem odżywieniowym. PNS, choroby autoimmunologiczne, jak np. reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekłe schorzenia infekcyjne i choroba nowotworowa, są przyczyną tego typu niedokrwistości [23]. Częstość pojawienia się niedokrwistości u osób w podeszłym wieku wielokrotnie wzrasta, jeżeli wśród wielu chorób przewlekłych u tych pacjentów występuje niewydolność nerek [24]. Ryzyko niedokrwistości związanej z chorobami przewlekłymi nakłada się na czterokrotną przewagę częstości występowania anemii u osób w podeszłym wieku [25].

## Układ wewnętrzny wydzielania

Cukrzyca typu 2, występująca u osób w podeszłym wieku, związana jest głównie z insulinopornością. Zjawisko to zależy również od krążących prozapalnych cytokin wskazujących na systemowy charakter zapalenia, z których dwie, tj. TNF $\alpha$  oraz IL-6, odgrywają najbardziej istotną rolę, zwłaszcza w insulinoporności i glikemii poposiłkowej [26]. Cytokiny powyższe mają niezaprzeczalne znaczenie w procesach zapalnych towarzyszących POChP i PNS, niewydolności nerek, nadciśnieniu i zespołowi metabolicznemu, stąd obserwuje się częstą koincydencję tych schorzeń wieku podeszłego z cukrzycą [27]. W efekcie, trwająca latami cukrzyca stanowi pośredni czynnik ryzyka śmierci, która następuje w końcu w wyniku niewydolności oddechowej, w przewlekłych chorobach płuc, mocznicy związanej z niewydolnością nerek albo schyłkowej niewydolności serca [28]. W POChP roczny spadek dynamicznych parametrów wentylacji (FEV<sub>1</sub>) jest znacznie większy u chorych, u których równocześnie stwierdza się cukrzycę, ponadto w takich przypadkach obniżenie FEV<sub>1</sub> koreluje z insulinopornością, a stężenie hemoglobiny glikowanej – z ryzykiem śmierci, częstością zaostrzeń, czasem trwania hospitalizacji oraz brakiem efektów terapeutycznych w tym schorzeniu [29].

## Nerki

Przewlekła niewydolność nerek kończy się w większości przypadków stanem terminalnym w podeszłym wieku. W 2/3 liczby przypadków stan terminalny przewlekłej niewydolności nerek związany jest przyczynowo z cukrzycą i nadciśnieniem [1]. Przewlekła niewydolność nerek w połączeniu z PNS stanowi ważny wskaźnik prognostyczny w POChP w aspekcie możliwości wypisania chorego ze szpitala po zaostrzeniu POChP [30]. Współistnienie nadciśnienia i PNS u chorych na POChP wydaje się wskaźnikiem niekorzystnej prognozy przebiegu zaostrzenia POChP i umieralności w tej chorobie [31].

## Zespoły systemowe

Zespół metaboliczny, którego pojęcie odnosi się do pięciu podstawowych cech (insulinoporność, dyslipidemia, nadciśnienie, markery ostrej fazy, gotowość zakrzepowa), charakteryzuje się również obecnością systemowego zapalenia. Biorąc pod uwagę, że poronne systemowe zapalenie stanowi ważny czynnik ryzyka szeregu schorzeń w podeszłym wieku, zrozumiemy jest 2–3-krotny wzrost ryzyka śmierci, ostrego incy-

dentu sercowo-naczyniowego, cukrzycy typu 2 i zmian metabolicznych w POChP w tych przypadkach, w których współistnieje zespół metaboliczny [32].

Wyniszczenie (kacheksja) towarzyszy wielu chorobom przewlekłym, takim jak: POChP, PNS, niewydolność nerek oraz choroba nowotworowa. Wynika ono głównie z redukcji masy mięśni szkieletowych, chociaż może dojść również do utraty tkanki tłuszczowej na skutek lipolizy [33]. Wyniszczenie w chorobach przewlekłych wieku podeszłego słabo reaguje na leczenie dietetyczne, co prawdopodobnie wiąże się z oddziaływaniem leptyny, która hamuje uwalnianie neuropeptydów stymulujących apetyt oraz nasila uwalnianie hormonów sytości [34]. Istota wyniszczenia we wszystkich chorobach przewlekłych jest podobna i opiera się na działaniu cytokin charakteryzujących systemowe zapalenie, takich jak: TNF- $\alpha$  oraz IL-1, które nasilają apoptozę mięśni szkieletowych. Cytokiny te hamują dodatkowo, przez zmniejszenie stężenia czynnika wzrostu podobnego do insuliny (IGF-1) i hormonów anabolicz-

nych, procesy budowy komórek mięśni szkieletowych. Ocenia się, że niedobory żywieniowe i ubytek masy mięśniowej dotyczą około 50% chorych z ciężką POChP oraz 10–15% z lekką i umiarkowaną postacią choroby [22].

## Podsumowanie

Dwie lub więcej chorób przewlekłych zawsze występuje u chorego z przewlekłą patologią, zwłaszcza w podeszłym wieku, stwarzając trudności w postawieniu właściwej diagnozy i oceny stopnia ciężkości schorzenia. Współczesna medycyna, zafascynowana wąską specjalizacją nastawioną na jedną chorobę, nie może sprostać wyzwaniom związanym z patologią wieku podeszłego. Wydaje się, że należy wrócić do tradycji wielkiej interny, bazy dla rozwijającej się szybko geriatrici, która zapewni wsparcie edukacyjne i merytoryczne dla lekarzy rodzinnych i lekarzy POZ w ugruntowaniu postaw indywidualnego podejścia do pacjenta z wieloma schorzeniami przewlekłymi.

## Piśmiennictwo

1. Fabbri LM, Ferrari L. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe* 2006; 3: 41–49.
2. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ et al. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 543–548.
3. Links P, Mannino DM, Watt G, Hole D et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627–643.
4. Boyd CM, Darer J, Boult C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 29: 716–724.
5. Rennard S. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 91–97.
6. Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, Spanevello A et al. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 753–763.
7. Wisłowska M, Jaszczuk B, Kochmański M, Sypuła S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008; 28: 513–519.
8. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257.
9. Sharma M, Rai SK, Tiwari RK et al. Effects of nitric oxide modulators on cardiovascular risk factors in mild hyperhomocysteinaemic rat model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 25–30.
10. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL et al. Role of biochemical risk factor and markers in the atherosclerosis process. *Recenti Prog Med* 2008; 99: 215–222.
11. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006; 295: 547–553.
12. Hahn BH, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus* 2008; 17: 368–370.
13. Brandt NJ, Lin M, Patel P. Weight loss in the elderly: medications complicating the picture? *Consult Pharm* 2005; 20: 976–979.
14. Tarmonova Llu, Shutov AM, Chernysheva EV. Factors influencing left ventricular diastolic function in elderly patients with chronic heart failure. *Klin Med (Mosk)* 2007; 85: 26–29.
15. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2007; 8: 1–24.
16. Frost RJ, Sonne C, Wehr U, Stempfle HU. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 309–314.
17. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 64–75.
18. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 2007; 65: S147–S151.
19. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29: 441–464.
20. Brown SA, Clines GA, Guise TA. Local effects of malignancy on bone. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2007; 14: 436–441.

21. Lainscak M, Filippatos GS, Gheorghiadu M et al. Cachexia: common, deadly, with an urgent need for precise definition and new therapies. *Am J Cardiol* 2008; 101: 8E–10E.
22. Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, Pison C. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 435–442.
23. Murphy CL, McMurray JJ. Approaches to the treatment of anaemia in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 431–438.
24. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008; 21: 236–242.
25. Argento V, Roylance J, Skudlarska B et al. Anemia prevalence in a home visit geriatric population. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 422–426.
26. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE et al. Inflammation markers are modulated by responses to diets differing in postprandial insulin responses in individuals with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1497–1503.
27. Movahed MR, Milne N. Presence of biventricular dysfunction in patients with type II diabetes mellitus. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 78–80.
28. Alla F, Kearney-Schwartz A, Radauceanu A et al. Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 147–153.
29. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549–555.
30. Prakash J, Hota JK, Singh S, Sharma OP. Clinical spectrum of chronic renal failure in the elderly: a hospital based study from eastern India. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 821–827.
31. Halpin D. Mortality in COPD: inevitable or preventable? Insights from the cardiovascular arena. *COPD* 2008; 5: 187–200.
32. Martinez-Hervas S, Romero P, Hevilla EB et al. Classical cardiovascular risk factors according to fasting plasma glucose levels. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 209–213.
33. Agustsson T, Rydén M, Hoffstedt J et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 2007; 67: 5531–5537.
34. Kerem M, Ferahkose Z, Yilmaz UT et al. Adipokines and ghrelin in gastric cancer cachexia. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3633–3641.

Adres do korespondencji:

Prof. AM dr hab. med. Bernard Panaszek  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii AM  
ul. Traugutta 57/59  
50-419 Wrocław  
Tel.: (071) 370-01-01, 370-01-28  
E-mail: panaszek@alergol.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Problemy w pozyskiwaniu narządów i tkanek do transplantacji w Polsce – czy i jaka jest rola do spełnienia dla lekarza rodzinnego

### Problems in organs and tissues obtaining for transplantation in Poland – is there any role to play for family doctor in the process?

DARIUSZ PATRZAŁEK<sup>E, F</sup>, DARIUSZ JANCZAK<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Szyber

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Niezależnie od wysokiego stopnia specjalizacji medycyny transplantacyjnej, istnieje wiele punktów, w których rola lekarza rodzinnego jest lub może być niezwykle istotna. Autorzy przedstawiają zestawienie zadań lekarza rodzinnego w procesie transplantacyjnym od szeroko pojętych zagadnień dawstwa narządów, przez proces kwalifikacji na listy oczekujących, opiekę potransplantacyjną i zagadnienia prokreacji biorców narządów.

**Słowa kluczowe:** transplantacja narządów, dawstwo narządów, medycyna rodzinna.

**Summary** Despite of high level of specialization in transplant medicine, there are many points where family physician play or could play an important role. Authors present compilation of different duties of family doctor in the transplantation process, from wide problem of organs and tissues donation, through qualification process to the waiting lists, post transplant patient care and procreation problems, among this group of patients.

**Key words:** organ transplantation, organ donation, family medicine.

## Dotychczasowe osiągnięcia medycyny transplantacyjnej w Polsce

Od czasu wykonania we Wrocławiu we wrześniu 1965 r. pierwszej transplantacji nerki upłynęło 43 lata. W tym czasie medycyna transplantacyjna w Polsce pokonała wiele trudności i stała się realnym narzędziem terapeutycznym dla licznej rzeszy pacjentów, dla których była jedyną możliwą szansą na życie lub funkcjonowanie zbliżone do normalności.

W najlepszych latach 2004–2005 uzyskano w zakresie pozyskiwania narządów i ich przeszczepiania wyniki zbliżone lub lepsze od średniej europejskiej [1, 2]. Odległe wyniki przeszczepiania nerek plasują polskie ośrodki wysoko w rankingu światowym [1]. Dynamicznie rozwijające się programy przeszczepiania wątroby pozwoliły na wdrożenie programu przeszczepień tego narządu od dawców żywych w ośrodku warszawskim. Jest on obecnie jednym z wiodących centrów europejskich w tym zakresie. Należy

także do jednego z nielicznych krajów na świecie, gdzie wykonano z powodzeniem przeszczepienie kończyny górnej pobranej od dawcy zmarłego. Dzięki wieloletnim wysiłkom doczekaliśmy się precyzyjnych uregulowań prawnych, zgodnych ze współczesnymi standardami światowymi [3].

Obecnie na przeszczepienie nerki lub łącznego przeszczepu nerki z trzustką oczekuje w kraju ponad 1600 pacjentów, na wątrobę ponad 400, a na serce – ponad 200. W ubiegłym roku zmarło 41 chorych oczekujących na przeszczep nerki, 27 oczekujących na przeszczep serca i 30 oczekujących na przeszczepienie wątroby. Wydaje się, że nie jest to kompletna lista (a jedynie czubek góry lodowej), ponieważ pojawienie się na liście oczekujących dotyczy stosunkowo małego odsetka pacjentów wymagających transplantacji narządów pozanerkowych. Ostatnie dwa lata wykazały znaczny regres medycyny transplantacyjnej w Polsce. Dotyczy to wszystkich narządów i tkanek przeszczepianych i w głównej mierze zależy od zdecydowanie mniejszej liczby pobieranych narządów i tkanek. Rycina 1 przedstawia

liczby rzeczywistych dawców narządów na 1 mln mieszkańców w porównaniu z Hiszpanią.

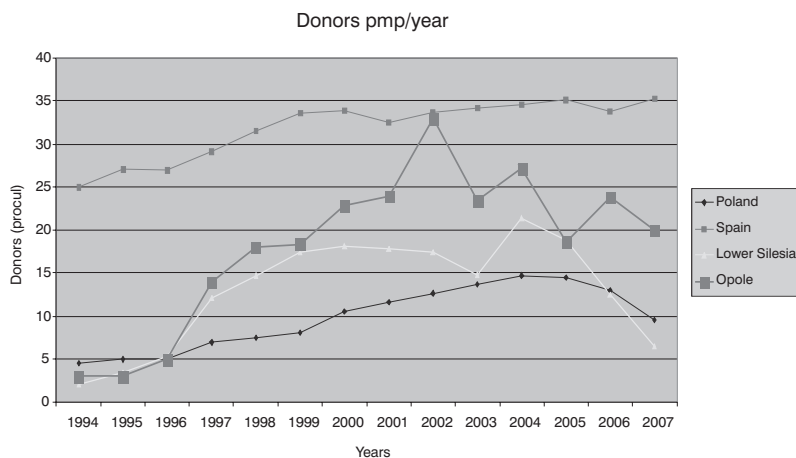
Wynika z niej, że obserwowany spadek aktywności donacyjnej nie powstał jedynie z wydarzeń polityczno-medialnych 2007 r., lecz ma najprawdopodobniej inne, poważne uwarunkowania. W opinii autorów decydującymi przyczynami są: znaczny ubytek doświadczonej kadry anestezjologów i pielęgniarek anestezjologicznych oraz zaniedbania w tworzeniu profesjonalnego systemu donacji w kraju, w oparciu o sprawdzone doświadczenia hiszpańskie. Do wyżej wymienionych przyczyn dodaje się: niskie finansowanie procedur transplantacyjnych (niezmieniane od 10 lat), brak właściwych rozwiązań w zakresie transportu sanitarnego, niedoinwestowanie szpitali oraz wyniesienie na piedestał kryterium maksymalnych oszczędności w ochronie zdrowia. Kolejnym poważnym elementem jest regres edukacyjny w środowisku medycznym i w społeczeństwie, pomimo deklarowanych w badaniach socjologicznych pozytywnych odniesień do transplantacji jako formy leczenia [3].

Celem pracy jest określenie roli lekarza rodzinnego w procesie transplantacyjnym, szczególnie na poziomie donacyjnym, choć nie tylko.

Lekarz rodzinny nie jest instytucjonalnie włączony w poszczególne działy medycyny transplantacyjnej. Niemniej zdaniem autorów ma do spełnienia wiele funkcji wynikających z jego usytuowania w całym modelu ochrony zdrowia. Kolejno omówimy możliwe zadania lekarza rodzinnego w zakresie: donacji od osób zmarłych w mechanizmie śmierci mózgu, donacji od osób żywych spokrewnionych, w procesie kwalifikacji biorców do transplantacji, wsparcia pacjentów i ich rodzin w okresie oczekiwania na przeszczepienie, w opiece nad pacjentami po transplantacjach oraz zagadnieniach prokreacji w tej grupie chorych.

## Donacja od osób zmarłych

W Polsce zdecydowana większość przeszczepianych narządów i tkanek pochodzi od dawców zmarłych w mechanizmie śmierci mózgu. Tego typu zdarzenia stanowią od 2 do 5% zgonów szpitalnych i tym samym są zjawiskiem rzadkim [1, 2, 4]. Dodatkowo, wbrew wieloletnim wysiłkom edukacyjnym w środowisku medycznym, śmierć mózgu diagnozuje się najczęściej w zamiarze ewentualnej donacji narządów/tkanek, czyniąc *iunctim* z tych dwu odrębnych sytuacji [3]. Nie tylko naszym zdaniem śmierć mózgu powinna być każdorazowo rozpoznawana jako środek dla uniknięcia kontynuowania terapii nie rokującej żadnego pozytywnego skutku. Przykładowo pacjent z objawami śmierci mózgu w przebiegu choroby nowotworowej lub ponesusycytacyjnej z powodu zawału mięśnia serca i niekwalifikujący się do jakiegokolwiek donacji z powodów medycznych (np. podeszły wiek > 75. r.ż.) powinien mieć to rozpoznane wdrożone i zakończone orzeczeniem komisji. Sprawą drugoplanową jest rozważanie ewentualnej donacji w przypadkach, gdy narządy są zdadne do przeszczepienia. Edukowanie rodzin pacjentów i personelu medycznego szpitali w swoim rejonie działania może być spełnione choćby w części przez dobrze przygotowanego i świadomego lekarza rodzinnego. On również może pomóc przekonać bliskich takiego potencjalnego dawcy o potrzebie akceptacji możliwości pobrania, służyć im kompetentną poradą i pomocą w bardzo trudnej emocjonalnie sytuacji. Aby móc tak działać, lekarz rodzinny powinien być zapoznany dokładnie z aktualnymi regulacjami prawnymi i przebiegiem całego procesu donacyjnego. Pozostaje otwarte pytanie, w jakiej formie i przez kogo dostarczane mają być powyższe informacje? Czy mają być standardowym elementem spe-



**Rycina 1.** Aktywność donacyjna w postaci liczby rzeczywistych dawców/mln populacji/rok w latach 1994–2007 w Polsce, Hiszpanii, na Dolnym Śląsku i na Opolszczyźnie (wg [1, 2])

cializacji, czy też obowiązkową formą ustawicznego dokształcania lekarzy rodzinnych i prowadzone np. przez Poltransplant?

## Donacja od dawców żywych spokrewnionych

W zakresie dawstwa rodzinnego (z chlubnym wyjątkiem przeszczepiania fragmentów wątroby) znajdujemy się na odległym miejscu w Europie i na świecie. Niespełna 2% przeszczepionych nerek pochodzi w Polsce od dawców tego typu. W przodujących pod tym względem krajach odsetek ten sięga 40–45%. Pomimo wielu wysiłków środowiska transplantacyjnego od wielu lat nie jesteśmy w stanie zwiększyć liczby rodzinnych przeszczepień nerek. W tej sytuacji, poza ewidentnym obowiązkiem lekarzy stacji dializ, także lekarze rodzinni mogą wpływać pozytywnie na zmianę postaw w swoim środowisku w odniesieniu do dawstwa rodzinnego. Należy pamiętać, że nie wolno wywierać presji na potencjalnych dawców rodzinnych, ale przedstawić taką możliwość oraz pełną informację z argumentami za i przeciw takiemu altruistycznemu postępowaniu. Jednocześnie, lekarz rodzinny, znający dobrze swoich podopiecznych, potrafi zidentyfikować możliwe, sprzeczne z prawem, usiłowania komercjalizacji daru życia.

## Kwalifikacja do zabiegów transplantacyjnych – aktywny współudział w procesie

Lista schorzeń, które wymagają zastosowania transplantacji, jest długa. Różna dla każdego narządu i tkanki. Poza ewidentnym naciskiem na działania profilaktyczne, lekarz rodzinny powinien umieć w porę wcześniej zidentyfikować problem i odpowiednio pokierować pacjenta do odpowiedniej placówki, która ostatecznie decyduje o zakwalifikowaniu chorego na krajową listę oczekujących. Wydaje się konieczne, aby lekarz rodzinny był zorientowany w aktualnym statusie pacjenta i jego szansach na otrzymanie przeszczepu. Powinien wiedzieć, czy pacjent jest poddany procesowi kwalifikacji, na jakim jest on etapie i czy jest w stanie dodatkowo pomóc pacjentowi w sprawnym przejściu kwalifikacji. Dysponując odpowiednią wiedzą, jest w stanie pomóc pacjentowi w wyborze optymalnego dla niego ośrodka transplantacyjnego.

## Wsparcie pacjenta i rodziny w okresie oczekiwania

Okres oczekiwania na przeszczepienie jest jednym z trudniejszych dla biorcy i jego bliskich.

W tym czasie monitorowanie stanu zdrowia osoby oczekującej jest niezmiernie ważne, a jakiegokolwiek zmiany powinny być podane do wiadomości ośrodka transplantacyjnego lub dializacyjnego. Nawet błaha infekcja, zatajona z nieświadomości, lub brak pełnej sanacji użębienia może stanowić o zagrożeniu życia chorego, który po zabiegu otrzymuje leki immunosupresyjne. Jest naszym zdaniem wysoce pożądane, aby lekarz rodzinny był zorientowany w aktualnym statusie swojego pacjenta na liście biorców (aktywny, zawieszony czasowo, na liście urgens) i adekwatnie do tego sprawował swoją opiekę, w ścisłym kontakcie z ośrodkiem transplantacyjnym. Podkreślamy to szczególnie, ponieważ z naszych obserwacji wynika zanik zainteresowania losem pacjenta ze strony niektórych lekarzy rodzinnych w momencie, gdy trafia on pod opiekę ośrodka specjalistycznego.

## Opieka nad pacjentem po transplantacji

Udane przeszczepienie narządu polega także na maksymalnie długim utrzymywaniu jego dobrej funkcji w powiązaniu z optymalnym funkcjonowaniem całości organizmu biorcy. W tym zakresie lekarz rodzinny powinien ściśle współpracować i wymieniać informacje z ośrodkiem transplantacyjnym. Dotyczy to zarówno monitorowania stanu zdrowia i funkcji przeszczepionego narządu, zwalczania możliwych infekcji, szczepień i innych działań profilaktycznych, jak i w szczególności kontroli przyjmowanych leków immunosupresyjnych. Ma to zwłaszcza znaczenie u tych pacjentów, którzy z różnych względów mogą wykazywać słabą dyscyplinę w tym zakresie, określaną jako *non-compliance*. Jest to ważne także z powodu udostępnienia możliwości przepisywania leków immunosupresyjnych poza ośrodkami transplantacyjnymi, gdy brak jest technicznych i finansowych środków dla monitorowania stężenia tych leków w surowicy pacjenta. Kolejnym problemem u tych pacjentów jest zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek, zaburzeń gospodarki lipidowej, możliwości pojawienia się cukrzycy polekowej, a także zwiększonego ryzyka chorób nowotworowych [5].

## Prokreacja u pacjentów po transplantacji

W okresie oczekiwania na przeszczepienie prokreacja jest kategorycznie wykluczona. Tu rolą lekarza rodzinnego jest szczególne uczulenie na to zagadnienie kobiet w wieku prokreacyjnym

i zastosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji. W okresie po ustabilizowaniu się funkcji przeszczepionego narządu prokreacja staje się możliwa, choć wymaga spełnienia kilku warunków. Pierwszym jest umożliwienie świadomej decyzji prokreacyjnej z przedstawieniem możliwych korzyści oraz możliwych zagrożeń. Drugim jest właściwe wybranie momentu prokreacji z odpowiednim zmniejszeniem dawki leków immunosupresyjnych. Trzecim jest szczególnie pilne monitorowanie stanu zdrowia matki i płodu oraz funkcji przeszczepionego narządu w całym okresie ciąży, aż do czasu porodu. Nasze własne doświadczenia w tym zakresie są niezwykle pozytywne [6].

## Wnioski

Pomimo wysokiej specjalizacji i pozornej hermetyczności medycyny transplantacyjnej istnieją w niej różne ważne pola odpowiedzialności lekarza rodzinnego. Poza niezwykle istotną funkcją w edukacji społecznej i kształtowaniu opinii lokalnych społeczności lekarz rodzinny ma do spełnienia wiele funkcji, które częściowo realizuje lub jest w stanie realizować po spełnieniu postulatów wymienionych w niniejszym opracowaniu.

## Piśmiennictwo

1. Antoszkiewicz K, Czerwiński J, Malanowski P. Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce w 2007 r. *Poltransplant Biul Inform* 2008; 1(16): 11–22.
2. www.tpm.org; IRODaT.
3. Rowiński W. Ethical and social aspects of transplantation medicine in Poland and worldwide. *Ann Transplant* 2006; 11(3): 31–37.
4. Matesanz R. Spain: a leader in harvesting hearts for transplantation. *Circulation* 2007 Mar 20; 115(11): f45–46.
5. Boratyńska M, Banasik M, Patrzalek D, Klinger M. Impact of sirolimus treatment in kidney allograft recipients with prolonged cold ischemia times: 5-year outcomes. *Exp Clin Transplant* 2008 Mar; 6(1): 59–66.
6. Szepietowski T, Ujec M, Falkiewicz K et al. Favorable course of pregnancy in a patient two years after kidney transplantation. *Pol Tyg Lek* 1991 Jan 21–28; 46(4–5): 84–86.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Piotr Szyber

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej AM

ul. Borowska 213

50-566 Wrocław

Tel./fax: (071) 322-86-00

E-mail: ddjp@ies.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



**Na płycie CD znajduje się opublikowany artykuł oznaczony w spisie treści następującym numerem (z podaniem strony):**

**177 (s. 1009).**

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Nowe technologie w obrazowaniu ultrasonograficznym – ich przydatność w gabinecie ultrasonograficznym lekarza rodzinnego

### New technologies in ultrasound imaging – usefulness in family medicine practice

MACIEJ PISKUNOWICZ<sup>1, A, B, D-F</sup>, WOJCIECH KOSIAK<sup>2, A, D-F</sup>, DOMINIK ŚWIĘTONÓ<sup>2, D-F</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Studniarek

<sup>2</sup> Klinika Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: dr hab. med. Aleksandra Żurowska

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Diagnostyka ultrasonograficzna w codziennej praktyce lekarza rodzinnego zajmuje ważne miejsce. Liczba pacjentów, kierowanych przez lekarzy rodzinnych na badania ultrasonograficzne, rokrocznie wzrasta. Doceniając możliwości połączenia badania fizykalnego z informacjami uzyskiwanymi w badaniu USG, wielu lekarzy rodzinnych zakupiło bądź chce zakupić systemy ultrasonograficzne i samodzielnie wykonywać badania. Dodatkowymi korzystnymi czynnikami są: stały spadek cen nowych technologii oraz korzystne kursy walutowe (większość aparatów jest kupowana za walutę – dolary i euro). Producenci aparatów oferują liczne, dodatkowe wyposażenie poprawiające jakość otrzymywanych obrazów i umożliwiające uzyskanie większej liczby danych. Wiele z tych technologii pozwala uzyskać efektywnie wyglądające obrazy ultrasonograficzne, które jednak nie mają zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej. Ważne jest zatem posiadanie wiedzy, które technologie wykorzystywane w aparatach ultrasonograficznych mogą być przydatne podczas rutynowych badań USG w gabinecie lekarza rodzinnego.

**Słowa kluczowe:** ultrasonografia, nowe technologie, diagnostyka ultrasonograficzna.

**Summary** Ultrasound imaging plays an important role in family medicine practice. The number of patients referred for ultrasound examination is still growing. Many general practitioners bought or plan to buy ultrasound equipment and perform examinations themselves as they appreciate combined data from physical examination and ultrasound results. Additionally, constant price drop of new technologies and profitable currency exchange rate makes buying more beneficial (most of the ultrasound systems is bought in US dollars or Euro). One can purchase many accessory equipments and technologies which enhance quality of imaging and allow to get more information. Many of this technologies provides attractive ultrasound images without clinical impairment in every day family medicine practice. It is essential to know which accessory equipment and technology is handfull in family medicine practice.

**Key words:** ultrasonography, new technologies, ultrasound imaging.

Główne odkrycia, które stanowią podstawy fizyczne ultrasonografii, nastąpiły w II połowie XIX w., kiedy to Lord Rayleigh opisał teorię rozchodzenia się fal dźwiękowych, a bracia Pierre i Jacques Curie odkryli efekt piezoelektryczny. Pierwsze eksperymentalne skanery dla celów medycznych powstały na początku lat 50. ubiegłego wieku. Milowe daty w historii polskiej ultrasonografii to rok 1969, w którym po raz pierwszy na świecie wykonano w Polsce badanie USG gałki ocznej [1] oraz rok 1976, kiedy to polscy nau-

kowcy, jako pierwsi na świecie, dokonali pomiaru przepływu krwi w tętnicy [2].

W Polsce pierwsze, dostępne dla większej liczby pacjentów, ultrasonografy pojawiły się w latach 80. ubiegłego wieku, głównie w szpitalach akademickich.

Przydatność i nieinwazyjność badań ultrasonograficznych spowodowały, że wielu lekarzy rodzinnych podjęło trud szkolenia w tej dziedzinie. Ostatecznie wpisanie diagnostyki ultrasonograficznej na listę umiejętności lekarskich przez Mi-

nistra Zdrowia w 2007 r. usankcjonowała możliwość wykonywania tego badania przez wszystkich lekarzy, w tym lekarzy rodzinnych [3].

Firmy dystrybuujące systemy ultrasonograficzne dążą do sprzedaży najdroższych, a jednocześnie najbardziej zaawansowanych technologicznie systemów. Cele te nie są zbieżne z celami lekarzy rodzinnych, którzy chcą zakupić urządzenie i samodzielnie wykonywać badania ultrasonograficzne. Idealny z ich punktu widzenia aparat powinien być niedrogi, łatwy w użytkowaniu i dopasowany do profilu ich działalności. Z tego względu niezbędne jest posiadanie minimum wiedzy na temat dostępnych na rynku systemów ultrasonograficznych.

Proponowane przez producentów nowe techniki mające zastosowanie w aparatach ultrasonograficznych są ukierunkowane na:

- 1) poprawę jakości obrazowania,
- 2) umożliwienie przestrzennego obrazowania badanych struktur,
- 3) polepszenie jakości obrazowania unaczynienia badanych narządów,
- 4) uzyskanie dodatkowych informacji o narządach.

Ad 1. Bardzo przydatną techniką ultrasonograficzną, znacznie poprawiającą jakość badania USG, jest tkankowe obrazowanie harmoniczne (ang. *harmonic imaging*). Zastosowanie opcji obrazowania harmonicznego polepsza rozdzielczość otrzymywanych obrazów i zmniejsza liczbę artefaktów, a tym samym pozwala na dokładniejsze uwidocznienie zarysów zmian ogniskowych i tkanek. Wielu doświadczonych ultrasonografistów wykonuje wszystkie badania z włączoną opcją obrazowania harmonicznego. Dla większości aparatów ultrasonograficznych średniej i niższej klasy istnieje możliwość zainstalowania tego przydatnego w rutynowych badaniach rozwiązania.

Kolejną techniką poprawiającą jakość obrazu jest metoda „compound” (odpowiednio SonoCT™ dla ATL-Philips, Scieclar™ dla Siemens, Sonoview compounding™ dla Toshiba). Jest to metoda bardziej zaawansowana technicznie niż obrazowanie harmoniczne. Polega na szybkim skanowaniu wiązką ultradźwięków badanego obszaru pod różnymi kątami i zespoleniu uzyskanych skanów w jeden obraz w czasie rzeczywistym. Uzyskane obrazy pozbawione są artefaktów, a obrazowane struktury mają wyraźne zarysy. Technika ta dostępna jest tylko dla aparatów wyższych klas, a największe korzyści z jej zastosowania uzyskuje się podczas badania układu kostno-stawowego i piersi.

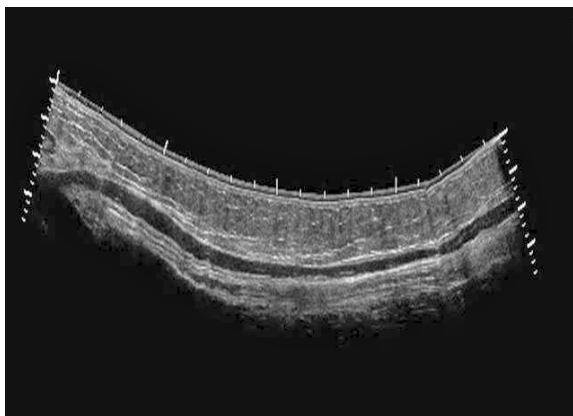
Ad 2. Obrazowanie panoramiczne (ang. *panoramic imaging, extended field of view imaging*, odpowiednio Sciescape™ dla Siemens, Freestyle™ dla Acuson, Panoramic™ dla ATL-Philips,

LOGIQview™ dla GE i Panoramicview™ dla Toshiba) umożliwia uwidocznienie w całości dużych narządów, zmian patologicznych, naczyń krwionośnych, nawet gdy ich rozmiary przekraczają wielkość głowicy. Mimo efektownego wyglądu obrazów przydatność tej opcji w najczęściej wykonywanych badaniach jamy brzusznej i tarczycy jest niewielka (ryc. 1) [4].

Największa dyskusja, zwłaszcza wśród laików, dotyczy korzyści płynących z obrazowania trójwymiarowego (ang. *three dimensional imaging, 3D*) oraz trójwymiarowego w czasie rzeczywistym (ang. *real-time, 3D, real-time volumetric imaging, 4D*). Obrazowanie 3D/4D może być przydatne przy planowaniu zabiegów, np. w celu określenia relacji przestrzennych między zmianą ogniskową a otaczającymi ją strukturami. Obrazowanie w czasie rzeczywistym 4D nie podnosi znacząco czułości ani swoistości badania ultrasonograficznego. Jest ono głównie wykorzystywane w położnictwie, gdzie umożliwia uzyskanie wewnątrzmacicznych zdjęć płodu w celach komercyjnych. Znikoma przydatność obrazowania 3D/4D w codziennej praktyce ultrasonograficznej w gabinecie lekarza rodzinnego oraz wysokie koszty zarówno aparatu, jak i sondy wolumetrycznej wraz z oprogramowaniem 3D/4D, to zbędny wydatek.

Ad 3. Wprowadzenie do ultrasonografii środków kontrastujących (ŚK) trzeciej generacji, takich jak: SonoVue®, Definity®, Optison®, umożliwiło znaczne poprawienie czułości obrazowania drobnych naczyń. Szczególnie dużą przydatność ŚK wykazują w diagnostyce kardiologicznej (ocena serca i naczyń wieńcowych) oraz w diagnostyce zmian ogniskowych w obrębie wątroby, gdzie ich czułość i swoistość dorównuje, a nawet przewyższa badania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [5–7]. Użycie ŚK w rutynowej diagnostyce, np. w przypadku stwierdzenia zmian ogniskowych w wątrobie, to najbliższa przyszłość. Ze względu na wysoką cenę środka kontrastowego oraz niezbędnego sprzętu i oprogramowania badanie to jest obecnie zarezerwowane dla ośrodków akademickich i centrów klinicznych.

Wśród opcji dopplerowskich, niezbędnych do oceny unaczynienia badanych struktur, można wyróżnić Dopplera impulsowego (ang. *pulse wave, PW Doppler*), Dopplera Mocy (ang. *power Doppler, PD*) i Dopplera fali ciągłej (ang. *continuous wave, CW Doppler*). W przypadku ultrasonograficznego badania tarczycy bądź stwierdzenia zmian ogniskowych w obrębie badanego narządu, obligatoryjnie musi zostać wykonana ocena unaczynienia. Z tego powodu koniecznością jest wybór aparatu ultrasonograficznego wyposażonego przynajmniej w Dopplera impulsowego. Można natomiast zrezygnować z Dopple-



**Rycina 1.** Żyła odpiszczelowa. Obrazowanie LOGIQview™ ukazuje przebieg naczynia na odcinku od połączenia piszczelowo-udowego do okolicy dołu podkolanowego [4]



**Rycina 2.** Unaczynienie fragmentu mięszu śledziony w opcji b-flow™ [8]

ra fali ciągłej, który ma zastosowanie głównie w kardiologii, badaniach naczyń powierzchownych oraz badaniach przezczaszkowych.

Nowoczesna technika dopplerowska, taka jak odpowiednio b-flow™ dla GE Healthcare, e-flow™ dla Aloka Olympus Group, Scieflow™ dla Siemens, umożliwia ocenę przepływu krwi w najmniejszych naczyniach (ryc. 2) [8]. Ten rodzaj obrazowania jest obecnie najbardziej zaawansowaną formą prezentacji przepływu krwi w opcjach dopplerowskich. Dostępność tej opcji jest ograniczona do aparatów najwyższych klas danych firm i zbędna w codziennej diagnostyce ultrasonograficznej.

Ad 4. Elastografia umożliwia pomiar sprężystości/elastyczności tkanek w odpowiedzi na zmieniające się ciśnienie akustyczne. Znajduje zastosowanie głównie w diagnostyce zmian ogniskowych w piersiach. Oparta jest na założeniu, że zmienione chorobowo tkanki mają inną elastyczność i ulegają innym odkształceniom niż

tkanki zdrowe. Nowoczesne oprogramowanie i specjalne nakładki na głowice umożliwiły wykonywanie diagnostyki elastograficznej na aparatach ultrasonograficznych. Uzyskane w tym badaniu informacje stanowią cenne uzupełnienie klasycznego badania ultrasonograficznego. Należy jednak dodać, że koszt tego rozwiązania to dodatkowy wydatek rzędu 30–40 tys. euro.

Najczęściej wykonywanym badaniem ultrasonograficznym u dzieci i dorosłych jest badanie jamy brzusznej, rzadziej wykonuje się badania tarczycy, szyi (z oceną ślinianek, węzłów chłonnych), stawów biodrowych czy badanie przezciemiączkowe. W tym celu wystarczający jest średniej klasy aparat ultrasonograficzny wyposażony w głowicę liniową o górnym zakresie częstotliwości od 8 do 10 MHz oraz głowicę typu convex.

Należy podkreślić, że ze wszystkich prezentowanych powyżej rozwiązań, najważniejszymi, mającymi największe zastosowanie w codziennej praktyce lekarza wykonującego badania USG, są te poprawiające jakość obrazowania w czasie rzeczywistym.

## Piśmiennictwo

1. Filipczyński L. *Compound and rapid scan ultrasonic imaging of eye structures*. In: Sarin R. Editor. *Ophthalmic ultrasound proc. ultrasonography in ophthalmology*. St. Louis: Mosby; 1996: 207–212.
2. Nowicki A. Ultrasonic pulse Doppler method in blood flow measurement. *Arch Acoust* 1977; 4; 305–323.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2007 r. w sprawie umiejętności z zakresu wąskich dziedzin medycyny lub udzielania określonych świadczeń zdrowotnych. Dz.U z 11.07.2007 r. nr 124, poz. 867.
4. Źródło dostępne na URL (data wejścia 23.06.2008) [http://www.gehealthcare.com/usen/ultrasound/education/products/cme\\_end\\_abl.html](http://www.gehealthcare.com/usen/ultrasound/education/products/cme_end_abl.html)
5. Romanini L, Passamonti M, Aiani L, Cabassa P, Raieli G, Montermini I, Martegani A, Grazioli L, Calliada F. Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. *Eur Radiol* 2007; 17: F99–F106.
6. Lencioni R, Della Pina C, Crocetti L, Bozzi E, Cioni D. Clinical management of focal liver lesions: the key role of real-time contrast-enhanced US. *Eur Radiol* 2007; 17: F73–F79.
7. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images – concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology* 2007; 242: 162–174.
8. Źródło dostępne na URL (data wejścia 23.06.2008) [http://www.gehealthcare.com/usen/ultrasound/genimg/images/bfc\\_spleen\\_500.jpg](http://www.gehealthcare.com/usen/ultrasound/genimg/images/bfc_spleen_500.jpg)

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maciej Piskunowicz

Zakład Radiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

ul. Dębinki 7

80-952 Gdańsk

Tel.: (058) 349-22-60

Fax: (058) 349-22-00

E-mail: mpiskunowicz@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Diagnostyka i obraz kliniczny zakażeń wywołanych przez patogeny broni biologicznej

### Diagnostic and clinical picture of infections caused by pathogens of biological weapon

TADEUSZ PŁUSA<sup>E, F</sup>

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MON w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Patogeny wirusowe i bakteryjne mogą być wykorzystane jako broń biologiczna. Gorączki krwotoczne spowodowane przez wirusy Ebola czy Marburg są odpowiedzialne za bardzo ciężkie objawy prowadzące do wstrząsu i śmierci. Droga wziewna zakażeń bakteryjnych spowodowanych przez wąglika czy legionelę powinna być rozważana, a odpowiednie procedury diagnostyczne i lecznicze muszą być przygotowane przez ratunkowe zespoły medyczne. Obraz kliniczny zakażeń spowodowanych przez wziewne patogeny biologiczne jest zróżnicowany w ciężkości choroby i bezpośrednio zależny od zainhalowanej dawki. Większość objawów klinicznych jest podobnych do zapalenia płuc o szybkim przebiegu, prowadzących do niewydolności oddechowej, zespołu wykrzepiania i wstrząsu. Procedury diagnostyczne patogenów biologicznych są oparte o współczesne techniki PCR i ELISA. Obecnie w Iraku testowane są przez żołnierzy miniaturowe przenośne detektory skażeń biologicznych. Uzyskiwane szybko wyniki oznaczeń są pomocne we wdrażaniu właściwego leczenia i stosowania profilaktyki.

**Słowa kluczowe:** bioterroryzm, diagnostyka, objawy.

**Summary** It is well known that viral and bacterial pathogens may be used as a biological weapon. Hemorrhagic fevers caused by Ebola and Marburg viruses are responsible for very serious symptoms leading to shock and death. The inhaled route of bacterial infections caused by anthrax or legionella should be deliberated and proper diagnostic and therapeutic procedures prepared by medical rescue teams. Clinical picture of infections provoked by inhalation of biological pathogens is different at a level of disease severity and directly related to an inhaled dose. The most of clinical symptoms are pneumonia-like with a very fast course leading to respiratory failure, DIC and shock. Diagnostic procedures of biological pathogens are based on contemporary laboratory techniques, including PCR and ELISA methods. The small mobile detectors of biological contamination are actually tested by soldiers in Iraq. Results obtained in very short time are useful in proper therapy and prophylaxis.

**Key words:** bioterrorism, diagnosis, symptoms.

Bioterroryzm utożsamiany jest z bezprawnym, nielegalnym użyciem czynników biologicznych wobec ludzi z zamiarem wymuszenia jakiegoś działania lub zastraszenia rządu, ludności cywilnej lub jakiegokolwiek jej części dla osiągnięcia celów osobistych, politycznych, społecznych lub religijnych [1–3]. Możliwość użycia broni biologicznej stanowi istotne zagrożenie zarówno dla wojska, jak i dla ludności cywilnej.

### Aktualne zagrożenie terroryzmem

Działania militarne prowadzone w Iraku, Afganistanie oraz Kosowie podsycają istniejący

stan zagrożenia odwetowymi akcjami terrorystycznymi i bioterrorystycznymi. Terroryzm jest wspierany przez islamskich fundamentalistów oraz diasporę rozsianą po świecie, a w tym w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Francji. Dysponowanie ogromnymi środkami finansowymi umożliwia dostęp do najnowszych technologii, zdolnych chemików i mikrobiologów, którzy konstruują śmiertelne pułapki [1, 2].

Nowe przypadki ataków terrorystycznych odnotowane w ostatnim okresie wskazują na konieczność prowadzenia stałego monitoringu przez wyspecjalizowane służby.

Atak jeepa wypełnionego kanistrami z gazem propanowym na lotnisku w Glasgow w Szkocji

w czerwcu 2007 r. ujawnił, że w przygotowaniu brali udział lekarze pochodzący z Bliskiego Wschodu i Indii, a zamieszkujący w Wielkiej Brytanii. Nazwano to wydarzenie „spiskiem doktorów”.

W Niemczech we wrześniu 2007 r. we wspólnej akcji niemiecko-amerykańskiej aresztowano kilku terrorystów, którzy przygotowywali ataki bombowe z wykorzystaniem samochodów wypełnionych materiałami wybuchowymi na lotnisko we Frankfurcie oraz amerykańską bazę wojskową w Ramstein.

W Danii w marcu 2007 r. aresztowano 8 podejrzanych, a w Austrii 3 kolejnych pochodzących z krajów arabskich, którzy przygotowywali ataki terrorystyczne na obiekty użyteczności publicznej.

Aresztowania grup podejrzanych o działania lub przygotowywania do nich miały także miejsce we Francji, Belgii, Włoszech i Hiszpanii w 2007 r. Zatrzymano wiele osób należących do regionalnych odłamów Al-Kaidy, którzy na podstawie otrzymywanych instrukcji, np. przez Internet, rekrutowali bojowników dżihadu do akcji terrorystycznych.

W kwietniu 2007 r. minister spraw wewnętrznych Włoch poinformował, że powstrzymano zamachy terrorystyczne na mediolańskie metro oraz kościół Świętego Petroniusza w Bolonii (tam znajduje się obraz pokazujący Mahometa w piekle).

Odwołanie w 2007 r. rajdu samochodowego Lizbona–Dakar z powodu zagrożenia terrorystycznego wskazuje, że spektakularne wydarzenia nadal są w centrum zainteresowania terrorystów.

4 stycznia 2008 r. terrorystyczne alarmy bombowe spowodowały zakłócenia w kursowaniu pociągów na stacjach kolejowych w Brukseli, Antwerpii, Gandawie i Leuven.

Terrorystyczne zagrożenie bezpieczeństwa Polski, w tym z wykorzystaniem broni masowego rażenia, wciąż istnieje.

W Bratysławie w listopadzie 2007 r. słowacka i węgierska policja aresztowała 3 podejrzanych, którzy próbowali sprzedać 0,5 kg wzbogaconego uranu, który mógł być użyty do konstrukcji „brudnej bomby”. Materiał prawdopodobnie pochodził z byłego Związku Radzieckiego.

Na początku 2008 r. rzecznik bawarskiego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych przekazał informację, że policja i służby specjalne zapobiegły przygotowywanemu zamachowi terrorystycznemu pierwszego dnia Mistrzostw Świata w piłce nożnej.

W Stanach Zjednoczonych epidemiologię z chorowań wywołanych przez szczególnie groźne patogeny prowadzi 42 centra kontrolowania chorób (CDC – Centers for Disease Control), 56 specjalnych wydziałów FBI oraz 48 ośrodków zastrzeżonych. Ponadto istnieje 19 szpitali wojskowych

US Army jest przygotowanych na przyjęcie ofiar ataków bioterrorystycznych [1].

W Europie istnieje sieć laboratoriów i ośrodków naukowo-badawczych zajmujących się wykrywaniem i diagnozowaniem szczególnie niebezpiecznych zakażeń. ENIVD (European Network for Diagnostics of “Imported” Viral Diseases), podobnie jak wiele innych elementów systemu wczesnego wykrywania zagrożeń biologicznych włącza także Polskę i nasze krajowe ośrodki zajmujące się tym problemem. Plany budowy laboratorium BSL-4 (Biological Safety Level-4) na terenie Polski obejmują szeroki zakres działania uwzględniający kraje Europy Wschodniej i Centralnej [1].

## Postacie bioterroryzmu

Ponad 180 patogenów wirusowych i bakteryjnych jest potencjalnie rozpatrywanych jako możliwa do użycia broń biologiczna [4].

- **Skażenie powietrza** jest obecnie rozważane jako bardzo realny wariant bioterroryzmu. Skuteczność takiego ataku jest zależna od rozległości powierzchni dróg oddechowych i wielkości zainhalowanej dawki patogenu. Dostępność do urządzeń wytwarzających aerozol stwarza dogodną sytuację do zastosowania tej formy ataku i z tego powodu istnieje konieczność prowadzenia stałego monitoringu skażeń powietrza [3–5].
- **Za bioterroryzm żywnościowy** można uznać celowe zanieczyszczenie związkami chemicznymi, patogenami biologicznymi lub materiałem radioaktywnym żywności przeznaczonej do konsumpcji przez człowieka i zwierzęta w celu spowodowania zgonów lub uszkodzenia zdrowia wśród określonej populacji. W wyniku tych działań może dojść do zaburzenia stabilności społecznej, ekonomicznej lub politycznej państwa [3, 6, 7].

## Obraz kliniczny zakażeń

**Wirusowe gorączki krwotoczne** (VHF – *viral hemorrhagic fever*) należą do najbardziej groźnych chorób spowodowanych zakażeniem wirusami zawierającymi RNA, szerzącymi się różnymi drogami (tab. 1).

W obrazie chorobowym dominują plamisto-grudkowe zmiany skórne, a przy objawach ogólnego rozbicia i osłabienia pojawiają się stany gorączkowe, bóle gardła i wymioty.

W dalszej kolejności rozwijają się objawy zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, który warunkuje ciężki, śmiertelny przebieg zakażenia [3, 8].

Tabela 1. Patogeny gorączek krwotocznych

Drogi szerzenia się zakażenia	Patogen	Postacie choroby
Bezpośredni kontakt wziewny	wirus Junin	argentyńska gorączka krwotoczna
	wirus Machupo	boliwijska gorączka krwotoczna
	wirus Sabia	brazylijska gorączka krwotoczna
	wirusy Hanta	szczep Dobrava na Półwyspie Bałkańskim
		szczep Puumala w Skandynawii, Rosji, Czechach, Słowacji i Europie Zachodniej
Kontakt bezpośredni z krwią, wydzielinami i narzędziami	wirusy Ebola i Marburg	zakażenia o bardzo burzliwym przebiegu i z wysoką umieralnością
Przenoszone przez komary	flawowirusy	żółta febra denga
Bezpośredni kontakt z chorą osobą	gryzonie jako pierwotne źródło zakażenia	gorączka Lassa

Krwawienia z dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i dróg rodnych prowadzą do wstrząsu, zespołu zaburzeń neurologicznych (zaburzenia zachowania, dezorientacja, upośledzenie pamięci) i uszkodzenia narządów mięszo- wych [8].

Chorzy zakażeni wirusem Marburg lub Ebola umierają w wyniku objawów wstrząsu między 7. a 16. dniem choroby [9].

**Zakażenie wirusem ospy** – może być rozpoznane dopiero 16. dnia od użycia patogenu.

W czasie pierwszego miesiąca choroby można rozpoznać około 700 chorych przy 30% śmiertelności, a po upływie 75 dni – około 75 000 chorych i niemal 2000 zgonów.

Po 2 tygodniach trwania choroby wyczerpaniu ulegną wszystkie zapasy szczepionki, a do dyspozycji pozostaną jedynie metody izolacji [3, 10–12].

Trwają badania nad nowymi szczepami, których cechy mogą znamienne odbiegać od obecnie znanych [13].

**Wziewne patogeny bakteryjne** – uznane za potencjalnie możliwe do użycia jako broń biologiczna to m.in. spory wąglika, pałeczki dżumy i tularemii, a także bakterie atypowe typu *Legionella pneumophila* czy *Chlamydomphila pneumoniae*, które mogą prowadzić do ciężkich zakażeń obarczonych powikłaniami zagrażającymi życiu [3, 13, 14].

**Postać płucna wąglika** – jest najcięższą, potencjalnie śmiertelną postacią choroby, która może być przedmiotem zainteresowania przez bioterrorystów. Źródłem zakażenia mogą być formy przetrwalnikowe wąglika zawarte w aerozolu lub w proszku. W warunkach pokojowych mogą być one wdychane przy pracach w kontakcie ze skórą i wełną [3, 14].

Obraz kliniczny choroby charakteryzuje się pojawieniem po 1–6 dniach od zakażenia pierwszych rzekomo grypowych objawów pod postacią stanów gorączkowych, osłabienia, ogólnego rozbicia, suchego kaszlu i dolegliwości bólowych w klatce piersiowej.

Choroba rozpoczyna się podstępnie – podwyższoną temperaturą ciała, ogólnym osłabieniem, suchym kaszlem i **bólem w okolicy za-mostkowej**. Ten charakterystyczny objaw jest niezwykle typowy i przydatny w procesie rozpoznania zakażenia. Nierzadko obserwuje się także obrzęk szyi [3].

W ciągu kilkunastu godzin (lub kilku dni) od kontaktu z patogenem dochodzi do powstania ostrej niewydolności oddechowej, a po 1–2 dniach – do wstrząsu [14].

Częstym powikłaniem tej postaci wąglika jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [3, 14].

Możliwe jest wystąpienie objawów wstrząsu trudno odpowiadającego na leczenie, z powodu dysfunkcji serca [15].

Radiologicznie można rozpoznać obrzęk śródmiąższowy płuc, ale najbardziej charakterystyczne są: poszerzenie śródpiersia i płyn w obu jamach opłucnowych [14]. Nie obserwuje się natomiast występowania nacieków zapalnych w obrębie mięszu płucnego [15].

**Dżuma** – wywołwana jest przez Gram(-) pałeczkę (*Yersinia pestis*). Rezerwuarem bakterii są króliki, psy, szczury i wiewiórki [3, 16].

Współcześnie występuje endemicznie w niektórych krajach Afryki, Ameryki i Azji, a najwięcej przypadków odnotowano w Wietnamie, Brazylii, Kenii. Według WHO stwierdzano w 1980 r. około 1000 przypadków dżumy rocznie, a w 1997 r. odnotowano 5000 przypadków.



Może być przenoszona drogą kropelkową od zakażonej osoby lub zwierzęcia, u którego zakażenie jest umiejscowione w drogach oddechowych [3, 15, 16].

Okres wylegania wynosi 2–8 dni dla postaci dymienicznej i posocznicowej, a dla postaci pierwotnie płucnej 1–3 dni [3, 16].

Postać płucna, jeśli nie jest wywołana drogą wziewną, najczęściej jest powikłaniem postaci dymienicznej. Chorzy skarżą się wówczas na kaszel, bóle w klatce piersiowej, krwioplucie. Mają podwyższoną ciepłotę ciała i powiększone węzły chłonne.

W przypadku świadomego uwolnienia pałeczek dżumy w postaci aerozolowej choroba zaczyna się bólem głowy, złym samopoczuciem, gorączką i objawami ogólnego wyczerpania.

Charakterystyczny jest kaszel, duszność, krwioplucie. Osłuchowo w badaniu przedmiotowym stwierdza się cechy odoskrzelowego zapalenia płuc.

Uszkodzenie dróg oddechowych występuje nagle, szybko i obarczone jest dużą śmiertelnością.

**Tularemia** – podobnie jak dżuma, jest chorobą odzwierzęcą przenoszoną przez gryzonie [3]. Występuje w Europie, Azji i Ameryce Północnej [3, 17].

Wywoływana jest przez pałeczki Gram(–) (*Pasteurella tularensis*).

W Polsce najczęstszym źródłem zakażenia są zające i dlatego najczęściej występuje u myśliwych, ale też u osób stykających się zawodowo ze zwierzętami lub pracowników laboratoriów.

Epidemię wziewnej tularemii (typu B) obserwowano w Szwecji w latach 1966–1967 [17]. Możliwe jest zarażenie przez spożycie wody i żywności. Większość zakażeń zdarza się w okresie czerwca–września.

Zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka. Jest wywoływane przez pałeczkę Gram(–) (*Francisella tularensis*). Bakteria ta nie wytwarza zarodników, jest wrażliwa na działanie środków chemicznych. Posiada otoczkę lipopolisacharydową, która warunkuje długi czas przeżycia bakterii w niskich temperaturach, wodzie, sianie.

Wyróżnia się dwa typy tularemii:

- typ A – jest wysoko toksyczny dla człowieka i zwierząt – produkuje kwas z glicerolu, wykazuje aktywność ureidazy cytrulinowej, najczęściej występuje w Stanach Zjednoczonych,
- typ B – jest łagodniejszy niż typ A, częściej występuje w Europie.

**Legioneloza** – spowodowana jest przez *Legionella pneumophila* znajdującą się w urządzeniach klimatyzacyjnych, ogrzewczych, wodociągowych. Izolowano też niektóre gatunki *Legionelli* ze zbiorników wodnych, takich jak: jeziora, rzeki, studnie, woda z prysznic. Nie stwierdza się tych bakterii w wodzie chlorowanej i w temperaturze 55–75°C [1, 3, 19].

Obraz kliniczny legionelozy pozostaje w ścisłym związku z drogą zakażenia. Im większa liczba zainhalowanych drobnoustrojów, tym bardziej burzliwe objawy mogą występować [20].

**Postać płucna** czyli choroba legionistów (Legionnaires' disease), przebiega jako zapalenie płuc. Choroba rozpoczyna się łagodnie i stopniowo ulega nasileniu. W ciągu 2–10 dni dochodzi do znacznego nasilenia dolegliwości ze znacznym wzrostem ciepłoty ciała do 39–40°C, dreszczami i suchym kaszlem, później wilgotnym, z odkrztuszaniem krwistej wydzieliny oraz bólami opłucnowymi. Dołączają do tego także objawy brzuszne w postaci nudności, wymiotów i wolnych stolców. Sam przebieg bywa zróżnicowany, ale dominują w nim objawy ze strony układu oddechowego widoczne w obrazie radiologicznym jako zapalenie płuc [3, 19].

Ciężkość choroby zależy od stopnia uogólnienia zakażenia. Obraz posocznicy prowadzi do wstrząsu bakteriemicznego z jego wszystkimi konsekwencjami [3, 19, 20].

## Identyfikacja czynników broni biologicznej

Identyfikacja czynników broni biologicznej wymaga szybkiej wstępnej identyfikacji patogenu, najczęściej wspomaganą badaniami genetycznymi i biochemicznymi. Należy pamiętać, że szczepy bakteryjne mogą nie posiadać typowej charakterystyki bakteryjnej.

Do testów skriningowych zalicza się odczyn immunochromatograficzny SMART (wykrywa antygeny węgla przeciwciałami monoklonalnymi znakowanymi złotem) [3, 21]. Odpowiednio wysokie stężenie pałeczek węgla ( $10^3$ ) umożliwi wykrycie patogenu w ciągu 15 minut.

W szybkiej diagnostyce można wykrywać toksyny *Bacillus anthracis*, których obecność koreluje z pojawieniem się laseczek węgla we krwi [3, 22].

Identyfikację i typowanie szczepu przeprowadza się testem biochemicznym API 50 CHB [3].

Test immunoenzymatyczny (ELISA) pozwala na określenie miana przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko antygenowi ochronnemu laseczki węgla i charakteryzuje się wysoką czułością i dobrą swoistością. Zwiększenie miana przeciwciał stwierdzone być może po około 10 dniach od zakażenia, osiągając szczyt po 30–40 dniach [21, 23].

Technika PCR znalazła zastosowanie w wykazywaniu genów kodujących toksynę, otoczkę bakteryjną oraz sekwencję chromosomalną Ba 813. Materiał do badań stanowi krew lub płyn mózgowo-rdzeniowy [24, 25].

Potwierdzenie zakażenia uzyskuje się przez izolację patogenu z różnych materiałów biologicznych.

Laseczka wąglika może być identyfikowana w rozmazach krwi barwionych metodą Grama [3, 26].

W trakcie bakteriemii możliwe jest izolowanie z krwi jedynie postaci wegetatywnych, gdyż spory są nieobecne, ponieważ stężenie dwutlenku węgla w organizmie człowieka hamuje proces sporulacji [3, 26].

Diagnostyka mikrobiologiczna (posiew, badanie mikroskopowe) może być prowadzona w laboratorium pracującym zgodnie z zasadami BSL 2 (Biological Safety Level) [3, 26].

## Skutki ataku bioterrorystycznego

Atak terrorystyczny z użyciem broni biologicznej oprócz bezpośrednich strat może być odpowiedzialny za panikę i psychozę społeczną. Przeprowadzane symulacje matematyczne przybliżają ogrom strat i kosztów po ewentualnym ataku [27]. Według wyliczeń amerykańskich specjalistów z Centrum Kontroli Zachorowań (CDC – Centers for Disease Control) w Atlantycie łączny koszt zakażenia 100 000 ludzi postacią płucną laseczki wąglika może wynosić aż 26,2 mld USD, w porównaniu z 5,5 mld USD w przypadku tularemii. To zobowiązuje, aby służba zdrowia była przygotowana do udzielania specjalistycznej pomocy [28].

## Piśmiennictwo

1. Płusa T. Zagrożenia patogenami biologicznymi. *Lek Wojsk* 2007; 83/1: 5–9.
2. Płusa T. Zagrożenia XXI wieku. *Lek Wojsk* 2006; 82/2: 69–75.
3. Płusa T, Jahnz-Różyk K. *Broń biologiczna. Zagrożenie i przeciwdziałanie*. Warszawa: Medpress; 2002.
4. Richard JL, Grimes DE. Bioterrorism: class a agents and their potential presentations in immunocompromised patients. *Clin J Oncol Nurs* 2008 Apr; 12(2): 295–302.
5. Broussard LA. Biological agents: weapons of warfare and bioterrorism. *Mol Diagn* 2001 Dec; 6(4): 323–333.
6. Bertrand J. Bioterroryzm żywnościowy – realne zagrożenia użycia patogenów biologicznych w działaniach terrorystycznych. *Lek Wojsk* 2007; 83/1: 33–35.
7. Bossi P, Garin D, Guihot A et al. Bioterrorism: management of major biological agents. *Cell Mol Life Sci* 2006 Oct; 63(19–20): 2196–2212.
8. Mulic R, Ropac D. Epidemiologic characteristics and military implications of hemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. *Croat Med J* 2002; 43: 581–586.
9. Voelker R. Surviving Ebola. *JAMA* 1999; 281: 18.
10. Cunha BA. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 2002 Aug; 8(8): 489–503.
11. Wallin A, Luksiene Z, Zagminas K, Surkiene G. Public health and bioterrorism: renewed threat of anthrax and smallpox. *Medicina* (Kaunas) 2007; 43(4): 278–284.
12. Parrino J, Graham BS. Smallpox vaccines: Past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Dec; 118(6): 1320–1326.
13. Artenstein AW. New generation smallpox vaccines: a review of preclinical and clinical data. *Rev Med Virol* 2008 Feb 19. [Epub ahead of print].
14. Oncü S, Oncü S, Sakarya S. Anthrax – an overview. *Med Sci Monit* 2003 Nov; 9(11): RA276–283.
15. Casadevall A. Anthrax-associated shock. *Front Biosci* 2008 May 1; 13: 4009–4014.
16. Kman NE, Nelson RN. Infectious agents of bioterrorism: a review for emergency physicians. *Emerg Med Clin North Am* 2008 May; 26(2): 517–547.
17. Davis S, Begon M, De Bruyn L et al. Predictive thresholds for plague in Kazakhstan. *Science* 2004 Apr 30; 304(5671): 736–738.
18. Moran GJ, Talan DA, Abrahamian FM. Biological terrorism. *Infect Dis Clin North Am* 2008 Mar; 22(1): 145–187.
19. Yu VL, Vergis EN. *Legionellosis*. W: Fishman AP et al. Editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill; 1998: 2235–2246.
20. Edelstein P. *Management of legionellosis*. W: Pechere JC Editor. *Intracellular bacterial infections*. International Forum Series; 1996: 79–86.
21. O'Brien KK, Higdon ML, Halverson JJ. Recognition and management of bioterrorism infections. *Am Fam Physician* 2003 May 1; 67(9): 1927–1934.
22. Firmani MA, Broussard LA. Molecular diagnostic techniques for use in response to bioterrorism. *Expert Rev Mol Diagn* 2003 Sep; 3(5): 605–616.
23. Zaiki SR. A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl.1): S36–S47.
24. Branda JA, Ruoff K. Bioterrorism. Clinical recognition and primary management. *Am J Clin Pathol* 2002 Jun; 117 Suppl: S116–S123.
25. Yang S, Rothman RE, Hardick J et al. Rapid polymerase chain reaction-based screening assay for bacterial bioterror agents. *Acad Emerg Med* 2008 Apr; 15(4): 388–392.

26. Robinson-Dunn B. The microbiology laboratory's role in response to bioterrorism. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Mar; 126(3): 291–294.
27. Kumar R, Chow CC, Bartels JD et al. A mathematical simulation of the inflammatory response to anthrax infection. *Shock* 2008 Jan; 29(1): 104–111.
28. Niska RW, Burt CW. Bioterrorism and mass casualty preparedness in hospitals: United States, 2003. *Adv Data* 2005 Sep; 27(364): 1–14.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa

Wojskowy Instytut Medyczny

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Centralnego Szpitala Klinicznego MON

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

Tel.: (022) 612-24-10

E-mail: [tplusa@wim.mil.pl](mailto:tplusa@wim.mil.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Postępy w antybiotykoterapii zakażeń układu oddechowego

## Advances in antibiotic therapy in respiratory tract infections

TADEUSZ PŁUSA<sup>E, F</sup>

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MON

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Zakażenia układu oddechowego spowodowane przez wirusowe i bakteryjne patogeny wymagają podawania antybiotyków. Zakażenia wywołane przez bakterie atypowe wymagają szczególnej uwagi, bowiem mogą one promować lub wywoływać wiele patologii oddechowych. Z kolei inwazyjne zakażenia, w tym meningokokowe, są odpowiedzialne za wywoływanie bakteriemii lub wręcz sepsy. Z tego też powodu właściwa terapia antybiotykowa musi być stosowana zgodnie z przyjętymi standardami. Podobnie, w ciężkich zapaleniach płuc wybór antybiotyku pierwszego rzędu do stosowania natychmiastowego wynika z terapii empirycznej, a dopiero później może być modyfikowany stosownie do wyników badań mikrobiologicznych.

**Słowa kluczowe:** antybiotyki, sepsa, zapalenie płuc, zakażenia atypowe.

**Summary** Respiratory tract infections are caused by viral or bacterial pathogens and antibiotic therapy is necessary. Atypical bacteria infections need special attention, because they are able to promote or cause many respiratory pathologies. Invasive infections including meningitides are responsible for severe bacteremia or sepsis. For this reason a proper antibiotic therapy should be administered, according to guidelines. Similarly, in severe pneumonia first choice antibiotic is based on empiric therapy, and later on – modified relatively to microbiological results.

**Key words:** antibiotics, sepsis, pneumonia, atypical infections.

Zakażenia układu oddechowego stanowią istotny problem ze względu na trudności pojawiające się w procesie rozpoznania i zmienną skuteczność stosowanego leczenia. Mimo dokonującego się odczuwalnego postępu farmakologii klinicznej, dotyczącej m.in. antybiotyków, wiele stanów klinicznych wywołanych przez drobnoustroje stanowi nadal poważne zagrożenie życia [1, 2].

Przyczyną zakażeń w układzie oddechowym mogą być patogeny pierwotne i wtórne (tab. 1).

- „Pierwotne” patogeny znajduwane są w drogach oddechowych u zdrowych. Mają one jednak zdolność pokonywania barier ochronnych i mogą zapoczątkować reakcję zapalną [3].
- „Wtórne” patogeny są odpowiedzialne za rozwój zakażenia, gdy stan odporności ulega obniżeniu [3].

## Leczenie sepsy

W przypadku rozwoju zmian w układzie oddechowym, wskazujących na możliwość sepsy, konieczne jest jak najszybsze podanie antybiotyku [4].

Zalecane jest rozpoczęcie antybiotykoterapii już w pierwszej godzinie pobytu w ośrodku intensywnej terapii lub nie później niż 3 godziny, gdy chory hospitalizowany jest w innym oddziale terapeutycznym.

**Początkowa antybiotykoterapia** powinna uwzględniać podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w maksymalnych dawkach, stosownie do obowiązujących standardów, danych epidemicznych oraz własnego doświadczenia. W trakcie leczenia modyfikacja lub zmiana antybiotyku jest konieczna i powinna być uzależniona od wyników badania bakteriologicznego.

**W podejrzeniu choroby meningokokowej**, gdy czynnik etiologiczny nie jest jeszcze znany, należy stosować antybiotykoterapię o jak najszerszym zakresie działania przeciwbakteryjnego [4].

Leczenie rozpoczyna się od podania dwóch różnych antybiotyków obejmujących swym spektrum zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne (np. cefotaksym lub ceftazydym z gentamycyną lub tobramycyną). W przypadku podejrzenia zakażenia bakteriami beztlenowymi należy rozważyć podanie metronidazolu [4].

Tabela 1. Patogeny wywołujące zakażenia w układzie oddechowym

Patogeny „pierwotne”
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenowirusy</li> <li>• Rhinowirusy</li> <li>• RSV (<i>respiratory syncytial virus</i>)</li> <li>• Human metapneumo virus (hMPV)</li> <li>• Koronawirusy</li> <li>• Wirusy grypy i paragrypy</li> <li>• Wirusy paragrypy</li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i></li> <li>• <i>Legionella pneumophila</i></li> <li>• <i>Corynebacterium diphtheriae</i></li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> </ul>
Patogeny „wtórne”
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Moraxella catarrhalis</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Pneumocystis carinii</i></li> <li>• Cytomegalovirus (CMV)</li> </ul>

Antybiotykoterapię należy skorygować natychmiast po uzyskaniu antybiogramu.

W leczeniu posocznicy meningokokowej antybiotykiem z wyboru jest benzylopenicylina, stosowana w dawkach:

- u dorosłych 10–23 mln j.m./dobę,
- u dzieci 200–300 tys. j.m./kg m.c./dobę.

W przypadkach nadwrażliwości na benzylopenicylinę można zastosować chloramfenikol w dawkach podzielonych, do dawki łącznej 4–6 g/dobę lub cefalosporyny o szerokim zakresie działania [4–6]. Dużą skuteczność wykazują także karbapenemy (np. meropenem) oraz monobaktamy (np. aztreonam). Obowiązuje dożylna droga podawania leków.

W profilaktyce zakażeń meningokokowych zaleca się podawanie antybiotyków osobom z ogniska epidemicznego (tab. 2).

**Przed podaniem antybiotyku** konieczne jest uwzględnienie wieku chorego, stopnia zaawansowania przewlekłej choroby i współistnienia chorób towarzyszących. W każdym przypadku należy rozważyć zasadność hospitalizacji chorego, a przy nasilonych i burzliwych objawach – kwalifikację do intensywnej opieki medycznej [5, 6].

## Zasady antybiotykoterapii

**Współcześnie obowiązujące zalecenia dotyczące antybiotykoterapii** Światowej Organizacji Zdrowia oparte są na wieloośrodkowych badaniach.

**Antybiotykoterapia w zakażeniach układu oddechowego** (rozpoznanie poparte objawami klinicznymi oraz wynikiem badania bakteriologicznego płwociny) powinna być rozpoczynana od stosowania **amoksycyliny** (często z kwasem klawulanowym).

W dalszej kolejności należy uwzględnić cefalosporyny II generacji oraz fluorochinolony [7, 8].

Korzystne jest miejscowe podawanie antybiotyków, np. drogą wziewną, szczególnie gdy zakażenie występuje u chorych z przewlekłymi patologiami dróg oddechowych [8–10].

**W zaostżeniach przewlekłej obturacyjnej choroby płuc** (COPD – *chronic obstructive pulmonary disease*) spowodowanych zakażeniem bakteryjnym zaleca się podanie:

- **Amoksycyliny z kwasem klawulanowym** w przypadku zakażenia wywołanego przez bakterie Gram(–), *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.
- **Makrolidu** u chorych, u których ujawniono objawy uczulenia na beta-laktamy oraz w przypadkach, w których podejrzewa się zakażenie bakteriami atypowymi.
- **Cefalosporyny i fluorochinolony** zalecane są zaś w przypadku obecności *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Legionella pneumophila* [5]. Za skutecznością tego typu postępowania przemawiają liczne badania wieloośrodkowe [5, 6, 8, 11].

Tabela 2. Wytyczne profilaktyki antybiotykowej zakażeń meningokokowych według WHO

Antybiotyk	Dawki dobowe:		Czas trwania profilaktyki antybiotykowej u osób z ogniska epidemicznego <i>Neisseria meningitidis</i>
	dzieci	dorośli	
Rifampicyna	> 1 m-ca życia – 10 mg/kg <i>p.o.</i> < 1 m-ca życia – 5 mg/kg <i>p.o.</i>	600 mg	przez 2 dni dawka jednorazowa dawka jednorazowa
Ceftriakson	< 15 r.ż. – 125 mg <i>p.o.</i>	250 mg	
Ciprofloksacyna	> 18 r.ż. <i>p.o.</i>	500 mg	

## Leczenie zewnątrzszpitalnego (ambulatoryjnego) zapalenia płuc

Chorzy na pozaszpitalne (ambulatoryjne) zapalenie płuc w dobrym stanie klinicznym mogą być leczeni ambulatoryjnie, gdy objawy wskazują jednoznacznie, że choroba została wywołana przez drobnoustroje typowe (tab. 3) [11].

Gdy objawy nie wskazują jednoznacznie, że zapalenie płuc zostało wywołane przez drobnoustroje typowe i istnieje możliwość współzakażenia bakteriami atypowymi, należy do leczenia dołączyć makrolid (tab. 4) [11].

Gdy objawy wskazują jednoznacznie na (śródmiażdżowe) zapalenie płuc, wywołane przez bakterie atypowe, zaleca się stosowanie makrolidu w leczeniu początkowym (tab. 5) [8, 12, 13].

W przypadku podejrzenia zakażenia *Legionella pneumophila* konieczna jest hospitalizacja i wdrożenie długotrwałego (3–6 tygodni) leczenia makrolidem lub fluorochinolonem (tab. 6) [8, 12].

Leczenie pozaszpitalnego zachyłstowego zapalenia płuc uwzględnia działanie antybiotyku na

pałeczki Gram(-), *Prevotella*, *Bacteroides* spp. *melaninogenica*, beztlenowe ziarenkowce Gram(+), *Streptococcus* spp. (tab. 7) [5, 6].

## Leczenie wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc

Leczenie wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc wymaga specjalistycznego przygotowania i zabezpieczenia chorych, którzy zagrożeni są niewydolnością oddechową i koniecznością wspomaganego oddechu. Antybiotykoterapia w każdym przypadku jest dopasowywana indywidualnie w zależności od wieku i stanu chorego oraz czynników etiologicznych. Główne zalecenia zestawiono poniżej (tab. 8 i 9) [8, 14].

## Kojarzenie antybiotyków

Kojarzenie antybiotyków zostało zdefiniowane na podstawie wielośrodkowych badań nad skutecznością antybiotykoterapii u chorych z ob-

Tabela 3. Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane przez bakterie typowe

Przypadki o lekkim i średnio ciężkim przebiegu	leczenie początkowe (doustnie)	amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym
	leczenie alternatywne (w stanie ciężkim)	cefuroksym
Przypadki o ciężkim przebiegu		ceftriakson lub cefotaksym z makrolidem

Tabela 4. Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane przez bakterie typowe i atypowe

Leczenie początkowe	amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym + makrolid
Leczenie alternatywne	cefuroksym + makrolid

Tabela 5. Pozaszpitalne śródmiażdżowe zapalenie płuc wywołane przez bakterie atypowe

Leczenie początkowe	makrolid
Leczenie alternatywne	fluorochinolon (lewofloksacyna, moksifloksacyna) lub doksyicyklina

Tabela 6. Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane przez *Legionella pneumophila*

Leczenie początkowe	makrolid +/- ryfampicyna
Leczenie alternatywne	fluorochinolon (lewofloksacyna, moksifloksacyna)

Tabela 7. Pozaszpitalne zachyłstowe zapalenie płuc

Leczenie początkowe	amoksycylina / ampicylina + kwas klawulanowy (pozajelitowo)
Leczenie alternatywne	klindamycyna lub penicylina + metronidazol

Tabela 8. Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc

Leczenie początkowe	cefuroksym (pozajelitowo) lub cefalosporyna III generacji (ceftriakson, cefotaksym) + makrolid po uzyskaniu poprawy – terapia sekwencyjna ww. antybiotykami (doustnie)
Leczenie alternatywne	amoksycylina z kwasem klawulanowym + makrolid (pozajelitowo) po uzyskaniu poprawy – terapia sekwencyjna ww. antybiotykami

Tabela 9. Wewnątrzszpitalne zapalenie płuc u chorych z chorobą towarzyszącą lub powyżej 60. roku życia

Leczenie początkowe	cefuroksym (pozajelitowo) lub amoksycylina z kwasem klawulanowym + makrolid
Leczenie alternatywne	cefalosporyna III generacji (pozajelitowo) + makrolid lub fluorochinolon (lewofloksacy- na, moksifloksacy- na) aktywny do <i>S. pneumoniae</i>

jawami zakażenia układu oddechowego. Celem takiego wyboru jest głównie rozszerzenie spektrum działania leku [5, 8].

Beta-laktamy można łączyć z:

- aminoglikozydem – w celu wzmocnienia działania bakteriologicznego,
- metronidazolem – w celu poszerzenia spektrum o bakterie beztlenowe,
- klindamycyną – w celu poszerzenia spektrum o bakterie beztlenowe; fluorochinolonem – w ciężkich zakażeniach bakteriami Gram(-), np. *P. aeruginosa*.

Aminoglikozydy można łączyć z:

- beta-laktamem (jw.),
- wankomycyną lub ryfampicyną – w zakażeniach metycylinoopornymi szczepami gronkowców,
- metronidazolem lub klindamycyną w zakażeniach mieszanych z udziałem beztlenowców,
- fluorochinolonem w ciężkich zakażeniach bakteriami Gram(-), np. *P. aeruginosa*.

Makrolidy można łączyć z [8, 14, 15]:

- metronidazolem – w zakażeniach mieszanych w stomatologii,
- ryfampicyną – w zakażeniach atypowych *Legionella* spp. i *C. pneumoniae*,
- klindamycyną – w celu poszerzenia spektrum działania o bakterie beztlenowe,
- fluorochinolonem w ciężkich zakażeniach bakteriami Gram(-), np. *P. aeruginosa*,
- spiramycyną i pyrimetaminą – w zakażeniach *Toxoplasma gondii*.

## Oporność bakteryjna

Oporność bakteryjna ma istotne znaczenie w wyborze antybiotyku.

Wśród mechanizmów prowadzących do wytworzenia oporności bakterii wymienia się najczęściej wytwarzanie enzymów przez nie, w wyniku czego dochodzi do niszczenia lub strukturalnych zmian antybiotyku. Obecnie wiadomo, że oporność drobnoustrojów w stosunku do antybiotyków i chemoterapeutyków jest uwarunkowana obecnością informacji genetycznej w chromosomach lub w ruchomych fragmentach pozachromosomalnego DNA o pełnej autonomii (transpozonach i plazmidach) [16, 17].

Przykładem tego typu przemian jest:

- oporność chromosomalna kształtowana w wyniku jedno- (np. fluorochinolony, ryfampicyna) lub wielostopniowych (linkozamidy, 5-fluorocytozyna) mutacji;
- oporność plazmidowa (umiejscowione w protoplazmie bakterii mają informację dotyczącą oporności na antybiotyki) jest przenoszona na drodze koniugacji, transdukcji (u bakterii Gram(+)) lub transformacji z komórki do komórki nawet odległych od siebie gatunków [17].

Należy mieć świadomość, że na skutek zaistniałych zmian w informacji genetycznej kształtują się odmienne **mechanizmy biochemiczne oporności**, które z kolei powodują utratę wrażliwości bakterii na uszkodzające działanie antybiotyków.

Antybiotykoterapia u chorych z objawami zakażenia dróg oddechowych w każdym przypadku wymaga szczegółowej analizy, prowadzącej do prawidłowego wyboru preparatu, drogi jego podania oraz uwzględnienia roli innych czynników odpowiedzialnych za obserwowany obraz kliniczny.

## Piśmiennictwo

1. Billas A. Lower respiratory tract infections. *Prim Care* 1990; 17(4): 811–824.
2. Dorca J. Acute bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50(5): 366–371.
3. Philipps R, Beckett WS, Kaufman J et al. *Anti-inflammatory therapies for lung*. In: Notter RH, Finkelstein JN, Holm BA Editors. *Lung injury. Mechanisms, pathophysiology and therapy*. London, New York: Taylor & Francis; 2005: 573–616.
4. Trevino S, Ross D. *Bacteriemia and sepsis*. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G Editors. *Textbook of diagnostic microbiology*. St. Louis: Saunders, Elsevier; 2007: 995–1009.
5. Valencia M, Cavalcanti M, Torres A. *The bacteriology of severe community-acquired pneumonia and the choice of appropriate empiric therapy*. In: Niederman MS Editors. *Severe pneumonia*. London, New York: Taylor & Francis; 2005: 81–108.
6. Woodhead M. *Community-acquired pneumonia: defining the patient at risk of severe illness and the role of mortality prediction models in patient management*. In: Niederman MS Editors. *Severe pneumonia*. London, New York: Taylor & Francis; 2005: 59–80.
7. Notter RH, Finkelstein JN, Holm BA. *Introduction to lung injury*. In: Notter RH, Finkelstein JN, Holm BA Editors. *Lung injury. Mechanisms, pathophysiology and therapy*. London, New York: Taylor & Francis; 2005: 1–18.
8. Płusa T. *Makrolidy w zakażeniach układu oddechowego*. Warszawa: Medpress; 2007.
9. Pierzchała W, Osławska-Dierżęga A. *Receptorowy mechanizm działania aerozoli na nabłonek dróg oddechowych*. W: Płusa T (red.). *Postępy w aerosoloterapii*. Warszawa: Medpress; 1996: 11–17.
10. Płusa T. *Wpływ aerozoli na organizm*. W: Płusa T (red.). *Postępy w aerosoloterapii*. Warszawa: Medpress; 1996: 27–31.
11. Gotfried NH. Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1/1: 9–20.
12. Hammerschlag MR. *Antibiotic susceptibility and treatment of Chlamydia pneumoniae infections*. In: Friedman H, Yamamoto Y, Bendinelli M Editors. *Chlamydia pneumoniae infection and disease*. New York, Boston: Kulwer Academic/Plenum Publishers; 2004: 45–56.
13. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(1): 12–20.
14. Siddiqui J. Immunomodulatory effects of macrolides: implications for practicing clinicians. *Am J Med* 2004; 117(Suppl. 9A): 26S–29S.
15. Saikku P. *Microbiology and epidemiology of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in normal and asthmatic subjects*. In: Johnston SL, Papadopoulos NG Editors. *Respiratory infections in allergy and asthma*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2003: 595–610.
16. Sheldon A. *Antibiotic mechanisms of action and resistance*. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G Editors. *Textbook of diagnostic microbiology*. Elsevier, St. Louis: Saunders; 2007: 303–318.
17. Patterson JE, Clark NM, Quinn JP. *Mechanisms of antimicrobial resistance in the intensive care unit*. In: Niederman MS Editors. *Severe pneumonia*. London, New York: Taylor & Francis; 2005: 191–274.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa

Wojskowy Instytut Medyczny

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Centralnego Szpitala Klinicznego MON

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

Tel.: (022) 612-24-10

E-mail: tplusa@wim.mil.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Kliniczne aspekty ostrego niedokrwienia mózgu

## Clinical aspects of acute cerebral ischemia

RYSZARD PODEMSKI<sup>A, D</sup>, SŁAWOMIR BUDREWICZ<sup>A, B, E, F</sup>Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszard PodemskiA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Autorzy przedstawiają kliniczne warianty niedokrwienia mózgu, z krótkim omówieniem kaskady zmian metabolicznych w ostrej ischemii. Omówiono postaci kliniczne udaru niedokrwienego mózgu, przedstawiając jednocześnie odnośne przykłady badań obrazowych. Zwrócono uwagę na ostre niedokrwienie mózgowia i jego następstwa w przypadku nagłego zatrzymania krążenia ogólnoustrojowego, uwzględniając różne warianty rokownicze i możliwy przebieg kliniczny.

**Słowa kluczowe:** ostre niedokrwienie mózgu, udar niedokrwieny mózgu, nagłe zatrzymanie krążenia.

**Summary** The authors presented clinical variants of cerebral ischaemia and a short discussion on cascades of metabolic changes in the case of acute ischaemia. Clinical forms of cerebral ischemic stroke as well as relevant examples of image tests were elaborated. The authors paid attention to acute ischaemia of brain and its consequences in the case of a sudden arrest of blood circulation taking into consideration various prognoses and the possible clinical course.

**Key words:** acute cerebral ischemia, ischemic stroke, cardiac arrest.

Ostre niedokrwienie mózgu ma najczęściej charakter ogniskowy, ograniczony do obszarów zaopatrywanych przez określone naczynia. Jest wówczas określane jako niedokrwieny udar mózgu. Innym wariantem jest ostra hipoksja obejmująca całe mózgowie, która powstaje w mechanizmie hemodynamicznym, w przebiegu nagłego zatrzymania krążenia lub krytycznego, przedłużającego się spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Udar mózgu według definicji WHO, to zespół kliniczny, charakteryzujący się nagłym wystąpieniem objawów ogniskowego, a niekiedy również globalnego deficytu czynności mózgu, spowodowanego przyczynami naczyniowymi, który trwa ponad 24 godziny lub prowadzi wcześniej do śmierci. Jest to ważny problem medyczny i społeczny, ze względu na jego następstwa. Około 25% chorych umiera w ciągu pierwszego roku od wystąpienia udaru, kolejne 30% potrzebuje pomocy w wykonywaniu codziennych czynności, 20% – przy chodzeniu, a kilkanaście procent chorych wymaga instytucjonalnej, długotrwałej, kwalifikowanej pomocy osób drugich. Ze względu na wieloczynnikową etiopatogenezę, częste współistnienie problemów kardiologicznych, zaburzenia metaboliczne i inne, udar mózgu jest problemem interdyscyplinarnym. Wymaga to ścisłej współpra-

cy neurologów z lekarzami innych specjalności – kardiologami, neuroradiologami, angiochirurgami, rehabilitantami, a przede wszystkim z lekarzami rodzinnymi, którzy identyfikują czynniki ryzyka, wdrażają postępowanie profilaktyczne i nie rzadko jako pierwsi rozpoznają ostry incydent naczyniowy [1]. W tym ostatnim przypadku obowiązuje zasada natychmiastowego skierowania chorego do leczenia w specjalistycznym oddziale szpitalnym, niezależnie od nasilenia objawów ogniskowych. Obowiązuje przy tym świadomość faktu, że „czas to mózg” („time is brain”), co oznacza, że efekt leczenia udaru bezpośrednio zależy od czasu, jaki upłynął od momentu wystąpienia objawów klinicznych do wdrożenia odpowiedniego postępowania lekarskiego [2].

W patogenezie udaru mózgu podstawową rolę odgrywa mechanizm zakrzepowo-zatorowy, związany z nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą naczyń oraz zaburzeniami kardiologicznymi (np. migotanie przedsionków). Wśród innych przyczyn wyróżnia się zmiany w obrębie małych naczyń mózgowych, m.in. zapalenie naczyń, angiopatię cukrzycową, które prowadzą do powstawania drobnych, często licznych ognisk niedokrwienych, określanymi jako stan zatokowy (*status lacunaris*). W niedokrwieniu obejmu-

jącym pogranicza obszarów unaczynienia mózgu przez duże pnie tętnicze i ich dorzeczca podstawową rolę odgrywają zaburzenia hemodynamiczne, związane ze spadkiem ciśnienia krwi przy współistniejącej miażdżycy naczyń, z towarzyszącym spadkiem perfuzji mózgowej [3].

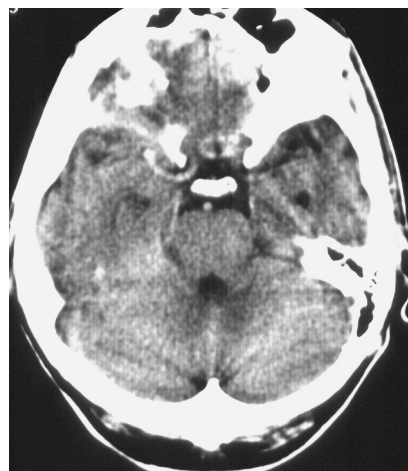
Ostre niedokrwienie mózgu uruchamia kaskadę zaburzeń metabolicznych, będących następstwem nieprawidłowego przepływu w obszarze mikrokrążenia. Dochodzi wówczas do gwałtownego spadku zasobów energetycznych komórki, ze zmniejszeniem zawartości ATP oraz utratą równowagi jonowej, spowodowaną otwarciem kanałów jonowych. Ustaje glikoliza tlenowa i zostaje uruchomiony proces glikolizy beztlenowej. Uwalniają się w nadmiarze glutaminiany i inne neurotransmitery o działaniu cytotoksycznym, dochodzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia się jonów sodu i wapnia. Pojawia się miejscowa kwasica, ze wzrostem poziomu kwasu mlekowego i uwalnianiem wolnych rodników. Zostają aktywowane geny wczesnej odpowiedzi komórkowej, uwalniają się cytokiny, obserwuje się adhezję leukocytów do śródbłonna. W kolejnych etapach następuje napływ makrofagów i granulocytów do obszaru objętego niedokrwieniem, indukują się geny późnej odpowiedzi. W rezultacie dochodzi do obrzęku komórki, z nadmierną aktywnością lipaz i proteaz, a następnie komórka obumiera. Spadek przepływu krwi do 18 ml/100 g tkanek mózgu na minutę powoduje obniżenie aktywności bioelektrycznej komórek nerwowych – pojawia się tzw. próg niewydolności elektrycznej. Przy przepływie 8 ml/100 g występuje próg niewydolności błonowej. Progi te stanowią górną i dolną granicę przepływu krwi w strefie półcienia (penumbry). Neurony znajdujące się w tej strefie, pomimo że część z nich jest nieczynna, mogą być potencjalnie uratowane.

Biorąc pod uwagę przebieg ostrego, ogniskowego niedokrwienia mózgu, wyróżnia się:

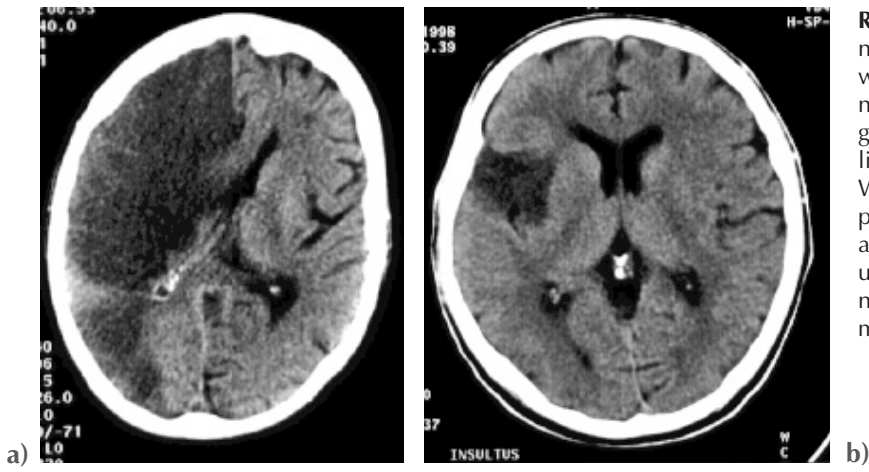
- przemijające niedokrwienie ogniskowe (*transient ischemic attack – TIA*); objawy neurologiczne utrzymują się od kilku, kilkunastu minut do 24 godzin, po przeprowadzeniu diagnostyki naczyniowej (badanie dopplerowskie, tomografia komputerowa) decyzja co do postępowania zachowawczego (eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka udaru, leczenie antyagregacyjne lub antykoagulacja w przypadku migotania przedsionków) lub ustalenie wskazań do leczenia inwazyjnego (endarterektomia),
- udar odwracalny (*reversible neurological deficit – RIND*); objawy ogniskowego deficytu neurologicznego ustępują do 21 dni, podejmuje się działania lekarskie zgodnie z zasadą okna terapeutycznego, z wdrożeniem leczenia trombolitycznego włącznie (do 3 godzin od początku udaru),

- udar postępujący (*progressive stroke – PS*); objawy narastają w ciągu godzin lub dni i są najczęściej związane z zakrzepem, do rozważenia wdrożenia leczenia antykoagulacyjnego,
- udar dokonany (*completed stroke – CS*); objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu mają charakter utrwalony, zależny od umiejscowienia i rozległości ogniska martwicy, otaczającej je strefy niedokrwienia (penumbry) i towarzyszącego obrzęku, postępowanie lekarskie zgodne z oknem terapeutycznym (leczenie trombolityczne do 3 godzin, przeciwobrzękowe, antyagregacja) [4].

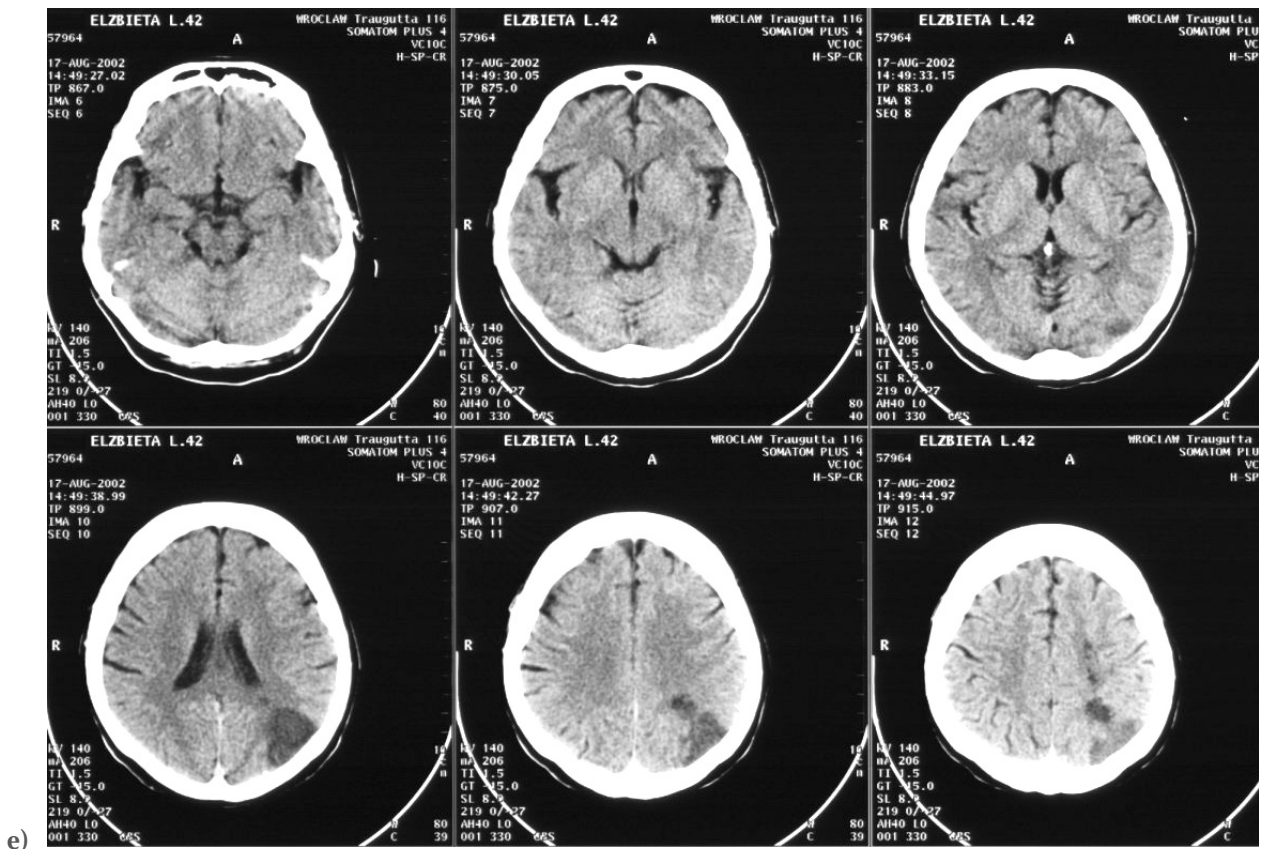
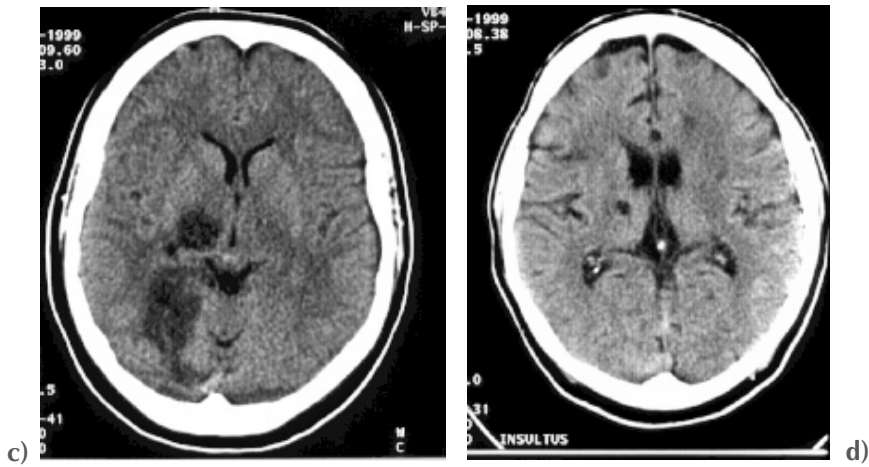
Podstawową rolę w diagnostyce niedokrwienia mózgu odgrywają badania neuroobrazowe, łącznie z opcją naczyniową; tomografia komputerowa (TK, angio-TK), rezonans magnetyczny (MR, angio-MR), badania dopplerowskie oraz echokardiografia. Wczesne zmiany w TK u chorych z udarem mózgu to m.in. zatarcie struktury jądra soczewkowatego i rysunku zakrętów kory oraz wzmożony sygnał tętnicy środkowej mózgu (*media sign*) (ryc. 1) [2, 3]. Należy jednak pamiętać, że badanie TK w ostrym okresie udaru niedokrwiennego może nie wykazywać uchwytanych zmian, które pojawiają się dopiero po kilku dobach. Tę niedogodność częściowo eliminują nowoczesne aparaty TK, z izotropowymi detektorami oraz lepszą rozdzielczością kontrastową systemów, co podnosi czułość badania. Dokładniejszym badaniem jest w tych przypadkach MR, z sekwencją inwersji i powrotu (*fluid attenuated inversion recovery – FLAIR*) oraz badanie dyfuzyjne (*diffusion-weighted imaging – DWI*). Inne techniki obrazowania, jak perfuzyjna tomografia komputerowa, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT), pozwalają na dokładną ocenę perfuzji mózgowej. Obrazowa-



**Rycina 1.** Wzmożenie sygnału tętnicy środkowej mózgu (*media sign*) w TK głowy (zaznaczono strzałką) (materiał własny, badania TK wykonano w Pracowni Tomografii Komputerowej Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu, kierownik Pracowni: prof. dr hab. med. Marek Szaśniadek)



**Rycina 2.** Topograficzne warianty niedokrwiennej udaru mózgu w obrazie TK (materiał własny, badania TK wykonano w Pracowni Tomografii Komputerowej Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu, kierownik Pracowni: prof. dr hab. med. Marek Sasiadek); a) TACI, b) PACI, c) POCI, d) LACI, e) udar z pogranicza obszarów unaczynienia tętnicy środkowej i tylnej mózgu



nie na poziomie molekularnym, z oceną metabolizmu niedokrwionych obszarów mózgowia, umożliwia technika pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz spektroskopia rezonansu magnetycznego. Nowoczesne techniki obrazowania pozwalają nie tylko na określenie obszaru niedokrwienia i zaburzeń metabolicznych, lecz także na ocenę strefy niedokrwienia (penumbry), otaczającej ognisko nieodwracalnej martwicy komórek nerwowych [5]. Jest to niezmiernie ważne ze względu na fakt, że leczenie udaru niedokrwienego w ostrej fazie polega przede wszystkim na ratowaniu obszaru penumbry, w którym do pewnego czasu zmiany komórkowe mają charakter odwracalny.

Mózgowie jest zaopatrywane w krew przez tętnice szyjne wewnętrzne i ich odgałęzienia (obszar unaczynienia przedniego) oraz przez tętnice kręgowy, które łączą się w tętnicę podstawną, rozgałęziającą się na dwie tętnice tylne mózgu (obszar unaczynienia tylnego). Biorąc pod uwagę topografię niedokrwienia mózgu, wykazaną w badaniach obrazowych, można wyróżnić:

- Zawał obejmujący cały lub rozległy obszar przedniego unaczynienia mózgu (*total anterior circulation infarct* – TACI) (ryc. 2a). Objawy: głęboki, ogniskowy deficyt neurologiczny; przeciwstronny do uszkodzonej półkuli kurczowy niedowład połowicy (lub porażenie), z zaburzeniami czucia powierzchniowego, jednoimiennym niedowidzeniem połowicznym (*hemianopsia homonyma*), a w przypadku uszkodzenia półkuli dominującej także głęboka lub całkowita afazja. Zamknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej poniżej odejścia tętnicy ocznej powoduje tożsronne zaniwienie, które w przypadku TIA ma charakter przemijający (*amaurosis fugax*).
- Zawał części przedniego obszaru unaczynienia (*partial anterior circulation infarct* – PACI) (ryc. 2b). Objawy jak wyżej, lecz o mniejszym nasileniu. W przypadku izolowanego ogniska, powstałego w wyniku zamknięcia tętnicy przedniej mózgu, występują: przeciwstronny niedowład kończyny dolnej, abulia, zaburzenia pamięci, zaburzenia emocjonalne, a także, przy uszkodzeniu półkuli dominującej, ruchowa afazja transkorykalna o łagodnym przebiegu, natomiast w przypadku uszkodzenia obustronnego – mutyzm akinetyczny.
- Zawał tylnego obszaru unaczynienia (*posterior circulation infarct* – POCI) (ryc. 2c). Najważniejsze objawy: tożsronne uszkodzenie nerwów czaszkowych i przeciwstronne objawy uszkodzenia długich dróg nerwowych, czyli niedowład połowicy (zespoły naprzemienne), zaburzenia skojarzonych ruchów gałek ocznych, objawy mózdkowe, niedowidzenie połowiczne, a czasami ślepotą korowa.
- Zawał zatokowy (*lacunar infarct* – LACI) (ryc. 2d). Deficyt neurologiczny jest w tym przy-

padku związany z niedokrwieniem ograniczonego obszaru, zaopatrywanego przez pojedyncze naczynie mózgowe niewielkiego kalibru (tętnice przesywające). Ogniska niedokrwienne są małe, często liczne, zlokalizowane w głębokich strukturach półkul i w pniu mózgu. Zawały zatokowe charakteryzują się dużą swoistością objawów. Do najczęstszych zespołów klinicznych należą:

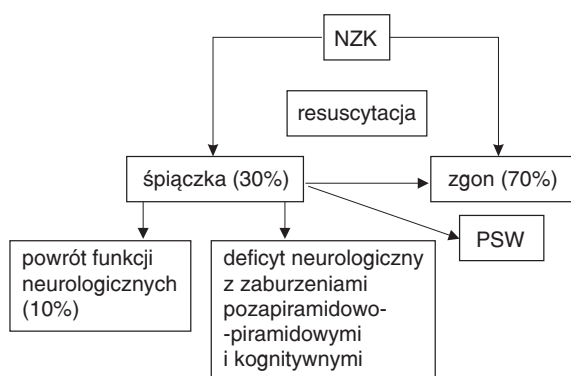
- 1) czysto ruchowy niedowład połowicy (bez towarzyszących zaburzeń czucia); uszkodzenie znajduje się w tylnej odnodze torebki wewnętrznej,
- 2) objawy połowicze czysto czuciowe; uszkodzenie znajduje się w jądrze brzuszonym tylnobocznym wzgórza,
- 3) objawy połowicze czuciowo-ruchowe; ognisko uszkodzenia obejmuje torebkę wewnętrzną i wzgórze,
- 4) niedowład połowicy i ataksja; uszkodzenie znajduje się w tylnej odnodze przeciwstronnej torebki wewnętrznej,
- 5) zespół dysartrii i niezgrabnej ręki (*clumsy hand*); występuje przy uszkodzeniu głębokich struktur brzusznej części mostu.

U chorych z udarami zatokowymi nie obserwuje się zazwyczaj ubytków w polu widzenia, zaburzeń wyższych czynności nerwowych i objawów uszkodzenia pnia mózgu.

Szczególną postacią udaru niedokrwienego, występującego zwykle u ludzi starszych z miażdżycą tętnic mózgu i zaburzeniami hemodynamicznymi, jest zespół „ostatniej łąki”, czyli obszaru leżącego na pograniczu stref unaczynienia przez obwodowe odgałęzienia naczyń tworzących dorzecza dużych tętnic mózgowych; przedniej (ACA – *a. cerebri anterior*), środkowej (MCA – *a. cerebri media*) i tylnej (PCA – *a. cerebri posterior*) (ryc. 2e).

Tego typu udary nazywane są często w piśmiennictwie anglojęzycznym „zespołami działów wodnych” (*watershed syndromes*). Przyczyną są zwykle przedłużające się zaburzenia krążenia z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego, np. podczas zabiegów kardiochirurgicznych, po zatrzymaniu krążenia, a także przy obustronnym zwężeniu dużych naczyń domózgowych. W etiologii zawałów „ostatniej łąki” bierze się również pod uwagę mikroczynniki mózgowo nadmierną lepkość krwi.

Zmniejszenie śmiertelności oraz innych następstw niedokrwienego udaru mózgu jest jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej neurologii. Warunkiem podjęcia efektywnego leczenia udaru w ośrodku specjalistycznym jest powszechna wiedza lekarzy pierwszego kontaktu, a więc lekarzy medycyny rodzinnej, na temat symptomatologii mózgowych incydentów naczyniowych. Łączy się to ze świadomością jak naj-



**Rycina 3.** Kliniczne następstwa ostrej hipoksji mózgowia po nagłym zatrzymaniu krążenia

szybszego skierowania chorego, nawet z niewielkimi, lecz ostrymi objawami, do diagnostyki i leczenia w warunkach stacjonarnych. Kolejne kroki podejmuje lekarz oddziału ratunkowego, w porozumieniu ze specjalistą neurologiem i neuroradiologiem interwencyjnym, a w razie potrzeby z kardiologiem i ewentualnie neurochirurgiem [6]. Wymaga to dyscypliny czasowej ze względu na okno terapeutyczne, np. w przypadku planowanego leczenia fibrynolitycznego (do 3 godzin od początku udaru!) i prób ratowania tkanki w obrębie penumbry [7, 8]. Po leczeniu stacjonarnym chory wraca z powrotem pod opiekę lekarza rodzinnego, który prowadzi farmakologiczną profilaktykę wtórnej udaru, nadzoruje proces rehabilitacji, stara się eliminować czynniki ryzyka [9, 10].

Ostra hipoksja mózgowia jest najczęściej spo-

wodowana nagłym zatrzymaniem krążenia (NZK), np. w przebiegu zespołu MAS czy zawału mięśnia sercowego. Postępowanie resuscytacyjne może wprowadzić przywrócić krążenie układowe, jednak u wielu z tych pacjentów obserwuje się trwałe następstwa przejściowego zatrzymania lub głębokiego spadku perfuzji mózgowiej. Końcowy efekt w dużej mierze zależy od czasu, który upłynął od wystąpienia NZK do momentu podjęcia akcji reanimacyjnej. Rokowanie jest często niepomyślne. U około 30% występuje śpiączka, a kolejne 70% chorych umiera. Tylko u około 10% chorych w śpiączce obserwuje się w dalszym przebiegu zadowalający powrót funkcji neurologicznych, natomiast u pozostałych chorych występują utrwalone objawy deficytu neurologicznego, z dominującym zespołem piramidowo-pozapiramidowym oraz zaburzeniami funkcji poznawczych. Część chorych wychodzi ze śpiączki z objawami przetrwałego stanu wegetatywnego – PSW (ryc. 3).

W badaniach obrazowych u chorych po NZK obserwuje się m.in.: obustronne uszkodzenie jąder podstawy, wzgórze i istoty czarnej, ze zmianami krwotocznymi po reperfuzji, zmniejszenie objętości hipokampa, obrzęk mózgu, zawały w obszarze PCA i w granicznych strefach unaczynienia, a także zmiany ekstynkcji substancji szarej i białej oraz wczesną martwicę laminarną kory, z późniejszymi zmianami także w istocie białej. Postępowanie rehabilitacyjne u tych chorych jest długotrwałe, a w przypadku przetrwałego zespołu wegetatywnego powrót funkcji korowych – wątpliwy.

## Piśmiennictwo

1. Słowik A, Turaj W, Zwolińska G i wsp. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41, 4: 291–295.
2. Walecki J, Bogusławska R. Neuroobrazowanie we wczesnym okresie niedokrwionego udaru mózgu. *Pol Przegl Neurol* 2005; 1, 1: 23–34.
3. Walecki J, Bulski T. Diagnostyka obrazowa w udarze mózgu. *Przew Lek* 1006; 9: 46–51.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
5. Członkowska A, Mirowska-Guzel D, Członkowski A. Sukcesy i porażki badań nad neuroprotekcją w udarze niedokrwionym mózgu. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2007; 2, 2: 66–70.
6. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.
8. Clark WM, Albers GW for the Atlantis Stroke Study Investigators. The ATLANTIS rt-PA (alteplase) acute stroke trial: Final results. *Stroke* 1999; 30: 234.
9. Davis SM, Donnan GA, Butcher KS et al. Selection of thrombolytic therapy beyond 3h using magnetic resonance imaging. *Cur Opin Neurol* 2005; 18: 47–52.
10. Gąsecki AP, Kwieciński H. Leczenie trombolityczne ostrych udarów niedokrwionych mózgu. *Terapia* 1998; 1: 11–14.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sławomir Budrewicz  
Katedra i Klinika Neurologii AM  
ul. Borowska 213  
50-556 Wrocław  
Tel.: (071) 734-31-00  
E-mail: s.budrewicz@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Współczesne postępowanie w jaskrze –  
leczenie zachowawcze czy chirurgiczne

## Current management of glaucoma – pharmacotherapy or surgery

DOROTA PORYCKA<sup>B, E, F</sup>, MARTA MISIUK-HOJŁO<sup>B, E, F</sup>

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Marta Misiuk-Hojło

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Przedmiotem pracy jest prezentacja obecnie stosowanych sposobów leczenia jaskry. Jaskra jest niejednorodną grupą schorzeń o zróżnicowanym patomechanizmie i przebiegu klinicznym, których wspólną cechą jest występowanie swoistego uszkodzenia nerwu wzrokowego. Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju jaskry są: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, starszy wiek oraz uwarunkowania genetyczne. Celem leczenia przeciwjaskrowego jest zachowanie odpowiedniego widzenia pacjenta przez całe jego życie. Metody leczenia zależą od typu jaskry. W jaskrze wrodzonej leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. W jaskrze wtórnej leczy się przyczynowo pierwotną chorobę oka. W jaskrze pierwotnej zamkniętego kąta dąży się do stworzenia możliwości odpływu cieczy wodnistej przez wykonanie otworu w tęczówce. W jaskrze pierwotnej otwartego kąta, najczęściej występującej postaci tej choroby, początkowe leczenie ma zwykle charakter zachowawczy, a zabiegi chirurgiczne rozważane są dopiero wtedy, gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane przez pacjenta. W artykule przedstawiono leczenie zachowawcze, laseroterapię i leczenie chirurgiczne. Szerzej omówiono farmakoterapię jako najczęstszą formę leczenia, prezentując następujące grupy leków: antagoniści receptora beta-adrenergicznego, analogi prostaglandyn, inhibitory anhidrazy węglanowej, parasympatykomimetyki, sympatykomimetyki, preparaty załóżone i leki o działaniu osmotycznym. Ze względu na konieczność długotrwałej farmakoterapii szczególnie zwrócono uwagę na działania uboczne leków. Przedstawiono różne rodzaje zabiegów operacyjnych i laserowych oraz wskazania do ich wykonania.

**Słowa kluczowe:** leczenie jaskry, czynniki ryzyka jaskry.

**Summary** The objective of this paper is to present the current methods of glaucoma treatment. Glaucoma consists of nonhomogenous group of the diseases of complex mechanism and clinical picture with a common feature – the specific optic nerve damage. The main risk factors of glaucoma are: elevated intraocular pressure, age and genetic predisposition. Preservation of vision is the main goal of treatment. Methods of treatment depend on the form of the disease. The treatment of choice in congenital glaucoma is surgery. In secondary glaucoma the primary disorder should be treated first. In primary angle-closure glaucoma iridotomy is performed to enable the aqueous humor outflow. In primary open angle glaucoma, the most frequent form of glaucoma, the initial treatment is pharmacological and surgery is considered when the medication is ineffective or is not tolerated by the patient. The pharmacological treatment, laserotherapy and surgical approach are described. As the pharmacotherapy is the most often used form of treatment it is presented more widely with several groups of medicines: betaadrenergic receptor antagonists, prostaglandin analogs, carbonic anhydrase inhibitors, parasympathomimetics and others. Glaucoma is a disease of lifelong treatment and the side effects of the medicines may occur. The different types of surgery and laserotherapy together with special indications were presented.

**Key words:** glaucoma treatment, glaucoma risk factors.

## Wstęp

Jaskra to niejednorodna grupa schorzeń o zróżnicowanym patomechanizmie i przebiegu klinicznym, których wspólną cechą jest występowanie swoistego uszkodzenia nerwu wzrokowego. Na jaskrę choruje obecnie 67 mln ludzi na całym świecie, w tym około 700 tys. w Polsce. Jaskra w zdecydowanej większości przypadków

przebiega skrycie, bez bólu i zauważalnego dla chorego pogorszenia widzenia. Podstępnie, nieodwracalnie dochodzi do niszczenia nerwu wzrokowego. Dane WHO stawiają jaskrę na trzecim miejscu na liście najczęstszych przyczyn ślepoty na świecie.

Powstawanie uszkodzeń jaskrowych tłumaczą dwie teorie. Teoria niedokrwienna mówi, że wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzając

mikrokrążenie w tarczy nerwu wzrokowego powoduje obumieranie włókien nerwowych. Teoria mechaniczna uszkodzenia włókien nerwowych przypisuje bezpośrednio wzrostowi ciśnienia wewnątrzgałkowego. W przypadku jaskrowego uszkodzenia tarczy nerwu wzrokowego, oprócz utraty włókien nerwowych, dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia komórek glejowych i naczyń krwionośnych, co prowadzi do powstania zagłębienia tarczy. W konsekwencji powstają ubytki w polu widzenia, które w początkowych stadiach choroby są ledwie zauważalne przez pacjenta.

Do czynników ryzyka rozwoju jaskry należą:

- **Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe**

U większości ludzi ciśnienie wewnątrzgałkowe (c.w.) mieści się w granicach 9–21 mm Hg, średnio 16 mm Hg. Ostatnio zwraca się uwagę na dobowe wahania ciśnienia. U osób zdrowych w ciągu doby zwykle nie przekraczają one 2–4 mm Hg, podczas gdy u pacjentów z jaskrą mogą być większe [1].

- **Starszy wiek**

W ciągu ludzkiego życia nawet w zdrowych oczach c.w. stopniowo rośnie. Jest to spowodowane starzeniem się siateczki beleczkowania. Ponieważ w tym samym czasie produkcja cieczy wodnistej maleje, c.w. zazwyczaj wzrasta dość umiarkowanie. U niektórych ludzi występuje jednak bardziej znaczący wzrost ciśnienia w miarę starzenia się. U większości pacjentów jaskrowych, c.w. zaczyna rosnać między 40. a 50. r.ż. [2].

- **Dziedziczenie**

Predyspozycje genetyczne, których istnienie podejrzewano od dawna w związku z rodzinnym występowaniem jaskry, obecnie są już udowodnione. Gen *GLC1A* na chromosomie 1 jest pierwszym zmapowanym genem związanym z jaskrą. Produkt zmutowanego genu – miocyлина (MYOC = TIGR) zatyka pory beleczkowania. Stwierdza się ją u chorych z jaskrą młodzieńczą, jak również w jaskrze wtórnej posteroïdowej. Obecnie znamy już kilkanaście genów związanych z jaskrą [3].

- **Rasa**

Pacjenci pochodzenia afrykańskiego częściej mają wyższe c.w. Przedstawiciele rasy białej z kolei częściej cierpią na jaskrę w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, która szczególnie często występuje także w krajach Europy Północnej. Jaskra barwnikowa częściej występuje u ludzi o jasnej karnacji. Jaskra zamkniętego kąta częściej występuje u Azjatów i Eskimosów. Badania wykazały, że Japończycy także często cierpią na jaskrę normalnego ciśnienia [4].

- **Płeć**

U kobiet częściej niż u mężczyzn występuje jaskra normalnego ciśnienia, co przynajmniej częściowo spowodowane jest tym, że u kobiet

częściej spotyka się zespół naczyniowo-skurczowy. Kobiety również 3–4-krotnie częściej od mężczyzn zapadają na jaskrę pierwotną zamkniętego kąta. Badania osób zdrowych wykazały, że komora przednia jest płytsza u kobiet niż u mężczyzn [5].

- **Krótkowzroczność**

U osoby z krótkowzrocznością istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju uszkodzenia jaskrowego nerwu wzrokowego niż u osoby normowzrocznej z tym samym ciśnieniem. Zagłębienie jaskrowe nerwu wzrokowego w oku krótkowzrocznym jest również znacznie trudniej ocenić niż zagłębienie w oku bez wady refrakcji. Podobnie trudniej jest interpretować ubytki w polu widzenia. Krótkowzroczni pacjenci z jaskrą wymagają intensywnego monitorowania i leczenia [6].

Wszystkie rodzaje jaskry można ująć w trzy następujące grupy:

- jaskra otwartego kąta,
- jaskra zamkniętego kąta,
- jaskra dziecięca.

W każdej z tych grup może występować:

**Jaskra pierwotna** – postać jaskry, w której nie stwierdza się żadnej anomalii ani współistniejących lub przebytych chorób oka, mogących spowodować podwyższenie c.w. Jaskra pierwotna jest zwykle chorobą obu oczu, chociaż w jednym może powstać wcześniej niż w drugim.

**Jaskra wtórna** – postać jaskry spowodowana innym pierwotnie powstałym stanem patologicznym oka, w którego następstwie wytwarza się w oku podwyższone c.w.

Najczęściej występuje jaskra pierwotna otwartego kąta, która stanowi ponad 90% wszystkich postaci jaskry. Choć w większości przypadków towarzyszy jej podwyższone c.w., to może również przebiegać z prawidłowym ciśnieniem. Jest to tzw. jaskra normalnego ciśnienia. Może zaistnieć też sytuacja, kiedy podwyższonemu c.w. nie towarzyszy uszkodzenie nerwu wzrokowego ani ubytki w polu widzenia. Jest to nadciśnienie oczne. Pacjent nie zostaje poddany leczeniu przeciwjaskrowemu, ale wymaga okresowych kontroli okulistycznych. Jaskra pierwotna zamkniętego kąta powstaje wskutek zablokowania kąta przesączania przez obwodową część tęczówki. Nagłe zamknięcie kąta przesączania powoduje gwałtowny wzrost ciśnienia c.w. do 50–60 mm Hg i więcej. Jest to tzw. ostry atak jaskry, obecnie nazywany ostrym zamknięciem kąta.

## Leczenie jaskry

Głównym celem leczenia przeciwjaskrowego jest zachowanie odpowiedniego widzenia pacjenta przez całe jego życie. Jeżeli jaskra została odpowiednio wcześniej rozpoznana, leczenie da-

je duże szanse na zatrzymanie postępu choroby i uratowanie wzroku. Należy jednak pamiętać, że jaskra nie jest chorobą „wyleczalną”. Upośledzenie widzenia, które już nastąpiło, nie może zostać cofnięte. Dlatego tak ważne jest, aby rozpoznanie jaskry nastąpiło na jak najwcześniejszym etapie choroby.

Obecnie leczenie koncentruje się na obniżeniu c.w. jako na podstawowym czynnikiem uszkadzającym nerw wzrokowy. Niektóre leki poprawiają również ukrwienie nerwu wzrokowego oraz mają działanie neuroprotektyjne. Spadek c.w. osiąga się przez zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej lub zwiększenie jej odpływu, stosując leczenie farmakologiczne, laseroterapię lub leczenie chirurgiczne. Wybór formy leczenia podyktowany jest typem jaskry.

W jaskrze wrodzonej leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Ponieważ jej przyczyną są zaburzenia rozwojowe kąta przesączania, należy umożliwić odpływ cieczy wodnistej na drodze chirurgicznej, aby w rozwijającym się oku nie dopuścić do wystąpienia skutków nadciśnienia.

W jaskrze wtórnej leczy się przyczynowo chorobę pierwotną oka. W utrwalonej jaskrze wtórnej postępujemy tak, jak w jaskrze pierwotnej.

W jaskrze pierwotnej zamkniętego kąta dążymy do stworzenia możliwości odpływu cieczy wodnistej przez otwór w tęczęwce, wykonany laserem (irydektomia) lub chirurgicznie (irydotomia). Przy zamkniętym kącie przesączania wykonuje się trabekulektomię.

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta (JPOK), najczęściej występującej postaci tej choroby, początkowe leczenie ma zwykle charakter zachowawczy, a zabiegi chirurgiczne rozważane są dopiero wtedy, gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane przez pacjenta. Leczenie ma na celu osiągnięcie tzw. ciśnienia docelowego zdefiniowanego jako takie c.w., przy którym nie dochodzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego. Ciśnienie docelowe podlega wahaniom w ciągu życia pacjenta, a ma na nie wpływ stan ogólny pacjenta i współistniejące choroby, zwłaszcza pochodzenia naczyniowego. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego, przy określaniu ciśnienia docelowego należy brać pod uwagę początkowe c.w., wiek pacjenta, przewidywaną długość życia, stopień uszkodzenia jaskrowego oraz ryzyko progresji neuropatii. Im większe jest uszkodzenie nerwu wzrokowego, tym niższe c.w. staramy się uzyskać, ażeby zmniejszyć ryzyko dalszego uszkodzenia jaskrowego.

W badaniach CNTGS (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study) stwierdzono, że nawet w jaskrze normalnego ciśnienia obniżenie c.w. o ponad 30% zmniejszyło progresję zmian w polu widzenia z 35 na 12%. [7] W badaniu AGIS

(Advanced Glaucoma Intervention Study) nie stwierdzono progresji zmian w polu widzenia przy c.w. nieprzekraczającym 18 mm Hg [8]. Natomiast trwające 6 lat badanie EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) wykazało, że ryzyko progresji zmian maleje o połowę (z 53 na 25%), jeśli rozpocznie się leczenie hipotensyjne w momencie rozpoznania JPOK. W 4-letniej obserwacji redukcja c.w. zmniejszyła postęp JPOK o 25% (z 49 na 30%). W miarę redukcji ciśnienia o każdy mm Hg, począwszy od poziomu wyjściowego, ryzyko progresji zmniejszało się około 10% [9].

Do progresji neuropatii jaskrowej przyczynia się niskie ciśnienie tętnicze. Szczególnie niebezpieczne są, współistniejące z fizjologicznym wzrostem c.w., nocne spadki RR, obniżające ciśnienie perfuzji w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. Takie nadmierne, ponad 20%, spadki ciśnienia mogą występować u chorych leczonych w powodu nadciśnienia tętniczego lekami hipotensyjnymi. Dlatego też u chorych z jaskrą jednocześnie leczonych farmakologicznie z powodu nadciśnienia tętniczego, przy znacznym spadku ciśnienia krwi w nocy spowodowanym lekiem przeciwnadciśnieniowym, należy rozważyć zmianę sposobu leczenia nadciśnienia.

**Leki** obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe w zależności od budowy chemicznej i mechanizmu działania można podzielić na kilka grup:

- antagoniści receptora  $\beta$ -adrenergicznego,
- analogi prostaglandyn,
- inhibitory anhidrazy węglanowej,
- parasympatykomimetyki,
- sympatykomimetyki,
- preparaty złożone,
- leki o działaniu osmotycznym.

**Betablokery** znacznie obniżają c.w. (ok. 20–30%). Wyróżnić można dwie grupy: beta-blokery nieselektywne, takie jak: tymolol, metypranolol oraz karteolol oraz beta-bloker selektywny – betaksolol.

Efekt działania narasta w ciągu 2–3 tygodni i utrzymuje się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku. Podaje się je dwa razy dziennie, dawkę wieczorną leku nie później niż 2–3 godziny przed snem. Badania dowiodły, że efekt zmniejszania produkcji cieczy wodnistej jest znacznie mniejszy podczas snu. Warto pamiętać, że leki oczne w kroplach przenikają przez śluzówki gardła i nosa i mogą w ten sposób wywierać działanie ogólnoustrojowe. Zapobiec temu można zamykając powieki po zakropleniu lub uciskając drogi odprowadzające łzy. Beta-blokery to grupa leków o licznych przeciwwskazaniach. Najczęstsze to astma oskrzelowa, bradykardia, blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i niewydolność serca. W przypadku wszystkich beta-blokerów należy zachować ostrożność przy łączeniu ich z antagonistami wapnia i glikozydami napar-



stnicy ze względu na ryzyko zaburzeń przewodnictwa przedsiionkowo-komorowego.

**Analogi prostaglandyn i prostamidy** są stosunkowo nowymi lekami i są coraz częściej stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu jaskry (do niedawna leczenie rozpoczynano od beta-blokerów). Należą do nich: xalatan, travatan i lumigan. Zaletą ich jest wysoka skuteczność, bezpieczeństwo stosowania oraz przyjmowanie jeden raz dziennie, wadą zaś – stosunkowo wysoki koszt terapii. Mechanizm działania prostaglandyn polega na zwiększeniu około 50% odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową, którą fizjologicznie odpływa zaledwie 10% cieczy wodnistej. Najczęstszym działaniem niepożądanym tej grupy leków jest zmiana barwy tęczówki na ciemniejszą oraz zmiana koloru skóry powiek. Odpowiada za to zwiększona ilość melanosomów w melanocytach. Do innych miejscowych działań niepożądanych należy przekrwienie spojówek i nadmierny wzrost rzęs. Te działania uboczne ustępują po odstawieniu leku.

**Inhibitory anhidrazy węglanowej (IAW)** są wykorzystywane w leczeniu jaskry od 1954 r., ale dopiero od 1995 r. w postaci kropli do podawania miejscowego. Zmniejszają one produkcję cieczy wodnistej. Oprócz tego, przez wzrost stężenia dwutlenku węgla w siatkówce i nerwie wzrokowym, działają rozszerzająco na tętniczki i zmniejszają opór naczyniowy, przyczyniając się do poprawy ukrwienia nerwu wzrokowego. Drogi podawania IAW to doustna, domięśniowa i dożylna. Ta ostatnia wykorzystywana jest w sytuacjach nagłych, np. w ostrym zamknięciu kąta. Doustne IAW odznaczają się wieloma działaniami niepożądanymi. Z tego powodu długotrwałe leczenie IAW wskazane jest tylko u nielicznych pacjentów, u których inne leki nie przynoszą spodziewanych rezultatów. Są to głównie pacjenci starsi, z bardzo zaawansowanym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, często jednoocni oraz osoby z przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego. Przez początkowy okres podawania acetazolamidu, do czasu ustania efektu diuretycznego, konieczne jest uzupełnianie potasu w surowicy krwi, jednak zmniejsza ono efekt hipotonizujący leku, dlatego nie należy podawać potasu w tym samym czasie, co acetazolamid. Działania uboczne są zwykle zależne od dawki. Najczęściej pacjenci skarżą się na parestezje w palcach rąk i stóp, zmęczenie i brak łaknienia. Notowano też zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia smakowe przy spożywaniu napojów gazowanych oraz depresje. IAW sprzyjają też tworzeniu się wapniowych kamieni nerkowych oraz zdarzają się tak ciężkie powikłania, jak zespół Stevensa-Johnsona lub niedokrwistość aplastyczna. Miejscowe IAW (dorzolamid i brinzolamid) mają zdecydowanie mniej działań ubocznych i w monoterapii obniżają c.w. o 14–17%.

**Parasympatykomimetyki** (miotyki) są najstarszymi lekami przeciwjaskrowymi. Pilokarpina używana jest w leczeniu jaskry od 1876 r. Występuje w postaci 0,5–4% kropli i maści. Rzadko powoduje reakcje alergiczne i jest niedroga. Przez długi czas pilokarpina była lekiem z wyboru w leczeniu JPOK. Obecnie po miotyki sięga się coraz rzadziej, zastąpiły je leki innych grup. Powszechnie akceptowanym wskazaniem do stosowania miotyków jest działanie profilaktyczne w jaskrze zamkniętego kąta przed zabiegiem operacyjnym. Pilokarpina bowiem wywołuje zwężenie źrenicy i odciąga nasadę tęczówki od szczytu kąta rogówkowo-tęczówkowego. Ułatwia to odpływ cieczy wodnistej przez poszerzenie dostępu do wąskiego i zamykającego się okresowo kąta przesączenia. Efekt ten jest możliwy tylko w przypadkach, gdy kąt nie jest trwale zamknięty przez zrosty tęczówkowo-rogówkowe. Miotyki stosuje się również w jaskrze barwnikowej i w zespole pseudoeksfoliacji, gdzie korzystne jest zmniejszenie aktywności mięśnia rozwieracza tęczówki i zmniejszenia tarcia tęczówki o powierzchnię soczewki. Zapobiega to uwalnianiu ziaren barwnika lub materiału pseudoeksfoliacyjnego. Miotyki dość silnie, o około 15–25%, obniżają c.w., ale są źle tolerowane przez pacjentów, głównie z powodu ocznych działań niepożądanych, do których zalicza się m.in. zwężenie źrenicy (pogorszenie widzenia zmierzchowego, uogólnione zawężenie pola widzenia) i krótkowzroczność. Opisującym powikłaniem jest odwarstwienie siatkówki.

**Sympatykomimetyki** pobudzają bezpośrednio lub pośrednio receptory alfa-adrenergiczne lub beta-adrenergiczne. Obecnie stosowane są leki selektywnie działające na receptory alfa<sub>2</sub>-adrenergiczne (apraklonidyna i brymonidyna). Mogą być stosowane w JPOK, ale ich aktywność hipotensyjna jest mniejsza niż beta-blokerów i miotyków. Leki te mogą być skuteczne w jaskrze wtórnej, ale w związku z ich działaniem midiatycznym są przeciwwskazane w jaskrze z wąskim kątem przesączenia.

Efekt działania **preparatów złożonych** jest większy niż przy stosowaniu dwóch osobnych leków. Zaletą preparatu złożonego jest zwiększona skuteczność terapii, a także wygoda dla pacjenta ze względu na mniejszą liczbę zakropleń oraz obniżenie kosztów leczenia.

**Środki hiperosmotyczne** wykorzystuje się w nagłych zwyżkach c.w., jakie występują w ostrym zamknięciu kąta i jaskrze złośliwej. Można je również podać przed zabiegiem operacyjnym. Najczęściej stosuje się 20% mannitol dożylnie lub 50% glicerol doustnie. Zwiększają one osmolarność krwi. Powoduje to przepływ wody z ciała szklistego do osocza. Efekt ich działania trwa do czasu wyrównania gradientu osmotycz-

nego, a więc stosunkowo krótko. Działania uboczne są związane ze zwiększonym obciążeniem układu sercowo-naczyniowego, co może prowadzić do ostrej zastoinowej niewydolności serca oraz obrzęku płuc.

Leczenie farmakologiczne trwa długo, dlatego należy liczyć się z wystąpieniem niepożądanych ubocznych efektów działania leków przeciwnajaskrowych. Pacjenci często nie przypisują doznawanych objawów przyjmowanemu lekom okulistycznym, a szczególnie kroplom do oczu. Dlatego ważny jest kontakt z lekarzem POZ, aby działania te wcześniej wykryć, a także zwrócić uwagę na wpływ innych stosowanych przez pacjenta leków na przebieg jaskry (np. systemowych beta-blokerów w nadciśnieniu tętniczym).

Gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi oczekiwanych rezultatów lub z innych powodów (pacjent nie toleruje leków) nie można go kontynuować, podejmuje się leczenie chirurgiczne. Są też inne, nieliczne szkoly, które rekomendują jako pierwszy zabieg operacyjny. Jednakże zabieg chirurgiczny zawsze niesie z sobą ryzyko powikłań, stąd większość okulistów rozpoczyna leczenie JPOK od farmakoterapii.

W terapii jaskry mamy również do dyspozycji zabiegi laserowe. W zależności od typu jaskry stosuje się odpowiednią technikę laserową. W tych postaciach jaskry, gdzie istnieje ryzyko zamknięcia kąta przesączania oraz w bloku żrenicznym, wykonuje się irydotomię, która wytwarza drogę ujścia cieczy wodnistej z tylnej do przedniej komory oka. Obwodowa część tęczęwki cofa się i odsłania beleczkowanie. Po ostrym zamknięciu kąta, które nastąpiło w jednym oku, zawsze należy wykonać irydotomię laserową lub irydektomię chirurgiczną w obu oczach. Postępowanie takie zabezpiecza oczy predysponowane do zamknięcia kąta przesączania przed wzrostem c.w.

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta oraz w jaskrze barwnikowej i w zespole pseudoeksfoliacji wykonuje się trabekuloplastykę laserową (laser trabeculoplasty – LTP). Zabieg ten polega na poszerzeniu przestrzeni międzybeleczkowych w kącie przesączania, co ułatwia odpływ cieczy wodnistej z oka. Trabekuloplastyka laserowa może rozpoczynać leczenie jaskry, ale zwykle stosowana jest dopiero po nieskutecznej farmakoterapii. Wieloośrodkowe, randomizowane badania wskazują, że w ciągu dwuletniej obserwacji LTP jest równie skuteczna, jak farmakoterapia. U 80% pacjentów z JPOK nie poddających się leczeniu farmakologicznemu uzyskuje się po zabiegu spadek c.w. przez 6–12 miesięcy, u 50% znaczy spadek c.w. utrzymuje się przez 3–5 lat, a u 30% przez 10 lat [10]. Efekt trabekuloplastyki nie jest więc trwały. Można ponownie wykonać zabieg, ale nie przynosi on tak dobrych efektów, jak pierwszy i wzrasta liczba powikłań. Najważniej-

szym z nich jest przejściowy wzrost c.w. pojawiający się kilka godzin po zabiegu. U osób z zaawansowanym uszkodzeniem jaskrowym taki nagły wzrost c.w. może pogłębić ubytki w polu widzenia.

**Leczenie operacyjne** w jaskrze otwartego kąta podejmuje się wtedy, gdy inne metody osiągnięcia ciśnienia docelowego zawodzą. Najczęściej wykonywanym zabiegiem przeciwnajaskrowym, „złotym standardem” w okulistyce, jest od wielu lat trabekulektomia. Ten zabieg filtracyjny polega na wytworzeniu przetoki między kątem przesączania a przestrzenią śródtwardówkowo-podspojówkową. Dobry efekt hipotensyjny utrzymuje się przez wiele lat. Ważne jest objęcie pacjenta częstą kontrolą okulistyczną i odpowiednio szybkie reagowanie na pojawiające się możliwe powikłania oraz wahania c.w. po zabiegu. W celu zahamowania rozrostu tkanki bliznowatej, która powoduje zarośnięcie przetoki, stosuje się miejscowo antymetabolity. Są to mitomycyna C i 5-fluorouracyl. Należy zachować szczególną ostrożność podczas ich użycia. Powikłaniem może być trwałe obniżenie c.w. jako wynik nadmiernej filtracji oraz także nieszczelność rany pooperacyjnej sprzyjająca zakażeniom. Jeżeli po wykonaniu zabiegu filtrującego nie osiągnie się spodziewanego obniżenia c.w., należy dołączyć leczenie farmakologiczne. Jeśli i ono okaże się nieskuteczne, do wyboru pozostaje rewizja przetoki trabekulektomijnej, wykonanie tej samej operacji w innym miejscu lub wszczęcie implantu drenującego [11].

Po wyczerpaniu możliwości leczenia farmakologicznego, laseroterapii oraz niepowodzeniu trabekuloplastyki pozostają do dyspozycji zabiegi „ostatniego ratunku”. Są to sztuczne przetoki drenujące i operacje cyklodestrukcyjne. Mechanizm działania wszczepów drenujących polega na wytworzeniu sztucznej drogi przepływu c.w. z komory przedniej do przestrzeni podspojówkowej. Wszczepy drenujące składają się z rurki umieszczonej w komorze przedniej i z części umocowanej do twardówki w okolicy równika. Operacje cyklodestrukcyjne niszczą część wydzielniczą ciała rzęskowego, przez co zmniejszają produkcję c.w. Wykorzystuje się w tym celu niskie (cyklokriokoagulacja) lub wysokie (cyklofotokoagulacja) temperatury. Zabiegi te wykonuje się przy niskiej ostrości wzroku lub braku możliwości wykonania zabiegu filtracyjnego, np. z powodu rozległych blizn pooperacyjnych czy neowaskularyzacji. Zniszczenie ciała rzęskowego niesie z sobą ryzyko poważnych powikłań; od przedłużającej się hipotonii, bólu i stanu zapalnego gałki ocznej do krwotoku wewnątrzgałkowego, a nawet zaniku gałki ocznej. Rzadko zdarza się poważne powikłanie, jakim jest zapalenie współczulne drugiego oka.

Podsumowując, jaskra to choroba przewlekła i postępująca, która może prowadzić do trwałego

inwalidztwa. Na szczęście jest wiele efektywnych możliwości terapeutycznych. Prawie zawsze, dzięki właściwemu, odpowiednio wcześnie włączonemu leczeniu oraz współpracy pacjenta, można zapobiec postępującej utracie widzenia

z powodu choroby. Wobec intensywnie prowadzonych badań nad odkrytymi genami odpowiedzialnymi za powstanie jaskry istnieje nadzieja na wprowadzenie w przyszłości terapii genowej.

## Piśmiennictwo

1. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714–720.
2. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* 1999; 127, 4: 407–412.
3. Kass MA, Becker B. Genetics of primary open-angle glaucoma. *Sigh Sav Rev* 1978; 48: 21–28.
4. Tielsch JM, Katz J, Singh K. A population based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Ophthalmol* 1991; 134: 1102–1110.
5. Devereux JG, Foster PJ, Baasahanu J et al. Anterior chamber depth measurement as a screening tool for primary angle-closure glaucoma in an East Asian population. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 257–263.
6. Wong TY, Klein BE, Klein R et al. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmol* 2003; 110: 211–217.
7. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 199; 12: 287–497.
8. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429–440.
9. Leske MC, Heijl A, Hussein M et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 48–56.
10. Chung PY, Schuman JS, Netland PA et al. Five-Year results of randomized, prospective clinical trial of diode vs argon laser trabeculoplasty for open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 185–190.
11. Haynes WL, Alward WL. Control of intraocular pressure after trabeculectomy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 345–355.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Marta Misiuk-Hojło  
Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki AM  
ul. Chałubińskiego 2a  
50-368 Wrocław  
Tel.: (071) 784-24-27  
E-mail: misiuk55@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Toksyna botulinowa – nowa opcja terapeutyczna  
w leczeniu zaburzeń czynnościowych pęcherza moczowegoBotulinum toxin – novel therapeutic option in the treatment of urinary  
tract dysfunctionTOMASZ RECHBERGER<sup>1, B</sup>, ANDRZEJ WRÓBEL<sup>1, E</sup>, MARTA KOKOT<sup>2, D</sup>,  
ALEKSANDRA BARTUZI<sup>1, F</sup><sup>1</sup> II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger<sup>2</sup> Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. Mineralna 15, 02-274 Warszawa**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Nadreaktywność pęcherza moczowego cechuje się dużą zachorowalnością w populacji. Efektywne leczenie tej choroby jest niezwykle istotne ze względu na możliwość minimalizacji wpływu objawów choroby na jakość życia pacjentów oraz prewencji schorzeń przewlekłych. Zgromadzone dane pochodzące z badań klinicznych oraz codziennej praktyki klinicznej sugerują, że toksyna botulinowa może stanowić właściwą opcję terapeutyczną, szczególnie w odniesieniu do pacjentów, w przypadku których standardowo stosowane leki antycholinergiczne cechują się niewystarczającą efektywnością lub nasilonymi objawami niepożądanymi. Iniekcje toksyny botulinowej wydają się mieć korzystny efekt terapeutyczny w wielu jednostkach chorobowych, m.in. hiperrefleksji wypieracza pęcherza moczowego, dyssynergii zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, stanach spastycznych miednicy mniejszej, nadreaktywności pęcherza moczowego i prawdopodobnie w hiperplazji gruczołu krokowego. Istnieją dane literaturowe dotyczące również efektywności toksyny botulinowej w śródmiąższowym zapaleniu pęcherza moczowego. W niniejszej pracy przedstawiono dane, które leżą u podstaw zastosowania toksyny botulinowej w urologice, omówiono mechanizm jej działania oraz efektywność i bezpieczeństwo jej stosowania u pacjentów z nadreaktywnością pęcherza moczowego.

**Słowa kluczowe:** toksyna botulinowa, dysfunkcja dolnych dróg moczowych, nadreaktywność pęcherza moczowego.

**Summary** Overactive bladder (OAB) has significant morbidity in the general population, and effective management is important both to minimize the impact on the patient's quality of life and to prevent the development of chronic health problems. Accumulating data from clinical studies and a growing body of clinical experience suggest that botulinum toxin may be an appropriate treatment, particularly in patients in whom the efficacy or tolerability of anticholinergics is in doubt. Injection of BTX appears to have a positive therapeutic effect in multiple conditions, including detrusor hyperreflexia and detrusor external sphincter dyssynergia, and nonneurogenic conditions such as pelvic floor spasticity, refractory overactive bladder and, possibly, benign prostatic hyperplasia. Interstitial cystitis may even be potentially cured with bladder BTX injection. This supplement supplies a rationale for the use of BoNTA in OAB, discussing its mechanism of action and presenting data on its efficacy and safety in patients with detrusor overactivity.

**Key words:** botulinum toxin, lower urinary tract dysfunction, urge incontinence.

Toksyna botulinowa (BTX) jest neurotoksyną wytwarzaną przez *Clostridium botulinum*, bakterię beztlenową, która wywołuje porażenie mięśni przez blokowanie uwalniania acetylocholinozylu z zakończeń cholinergicznyc

ksyna botulinowa została wyizolowana przez van Ermengema dopiero w 1897 r. i bardzo szybko uznano ją za jedną z najsilniejszych biologicznych toksyn.

Neurotoksyna ta zmniejsza napięcie zwieracza zewnętrznego cewki moczowej i ułatwia opróżnianie pęcherza u pacjentów z dyssynergią między wypieraczem pęcherza a zwieraczem cewki moczowej [2]. Wykazano również, że to-

ksyna botulinowa obniża napięcie wypieracza u osób z uszkodzeniem rdzenia kręgowego [3].

BTX podana w odpowiednich dawkach hamuje uwalnianie nie tylko acetylocholin, lecz także innych neurotransmiterów. Neurotoksyna ta prawdopodobnie wpływa również na zakończenia czuciowe zlokalizowane w pęcherzu, co mogłoby tłumaczyć jej efektywność w przypadkach nadreaktywności na tle wzmożonej dośrodkowej impulsacji czuciowej. Nie przechodzi ona przez barierę krew–mózg i dlatego nie wykazuje działania na OUN.

BTX jest syntetyzowana jako nieaktywny lub słabo aktywny łańcuch proteinowy. W efekcie proteolizy powstaje postać aktywna składająca się z łańcucha lekkiego (ok. 50 kDa) oraz połączonego z nim mostkiem dwusiarczkowym łańcucha ciężkiego (ok. 100 kDa), z którym związany jest atom cynku [4]. Łańcuch ciężki bierze udział w rozpoznawaniu gangliozydów obecnych w błonach presynaptycznych i pośredniczy w internalizacji łańcucha lekkiego [5, 6]. W neuroplazmie łańcuch lekki katalizuje proteolizę białek zaangażowanych w egzocytotę pęcherzyków synaptycznych zawierających acetylocholinę. W konsekwencji dochodzi do zablokowania uwalniania acetylocholin w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego i powstania porażenia wiotkiego [5]. Proces powstawania porażenia mięśni składa się więc z czterech etapów: połączenie łańcucha ciężkiego toksyny z dotychczas niezidentyfikowanym receptorem błony presynaptycznej, internalizacja toksyny do wnętrza części presynaptycznej zakończenia nerwowo-mięśniowego, translokacja łańcucha lekkiego do cytozolu i hamowanie uwalniania neurotransmitera. Uwalnianie neurotransmitera w warunkach fizjologicznych następuje w konsekwencji transportu pęcherzyków synaptycznych (przy udziale ATP) z cytozolu do błony presynaptycznej [7].

Odpowiedzialny za prawidłowe uwalnianie neurotransmitera (acetylocholin) proces przemieszczania pęcherzyków z cytozolu do błony komórkowej zakończenia nerwowego polega na aktywacji, z udziałem ATP, specjalnych białek błonowych (SNARE – *synaptosomal associated membrane receptor*), które umożliwiają połączenie pęcherzyków synaptycznych z błoną zakończenia nerwowego, a następnie uwolnienie neurotransmitera.

Toksyna botulinowa przez trawienie właśnie tych białek (szczególnie białka SNAP-25) zapobiega fuzji pęcherzyków synaptycznych wypełnionych acetylocholiną z błoną presynaptyczną [8]. Nieobecność acetylocholin w przestrzeni synaptycznej wywołuje zmiany, które nasilają proces denerwacji (tj. atrofie mięśni, obniżenie potencjału spoczynkowego błony mięśniowej czy redukcję aktywności acetylocholinesterazy)

[9]. Całość wspomnianych zmian określana jest mianem denerwacji chemicznej.

Wywołana chemicznie denerwacja jest procesem odwracalnym i aksony regenerują się po około 3–6 miesiącach. Od około siódmej doby po iniekcji toksyny botulinowej rozpoczyna się proces reinerwacji mięśnia. Polega on na odtworzeniu unerwienia przez pączkowanie włókien nerwowych. W efekcie wytwarzane są odgałęzienia aksonu, które w przeważającej większości pozbawione są osłonek mielinowych. Część ze wspomnianych zakończeń kończy się „ślepo”. Efektem procesu reinerwacji jest zmiana sposobu unerwienia włókien mięśniowych. Pojedynczy neuron za pomocą wypustek aksonalnych unerwia w konsekwencji wspomnianych zmian wiele włókien mięśniowych.

Iniekcje botuliny powodują wzrost objętości pęcherza oraz jego podatności, jak również zmieniają funkcję mięśnia wypieracza, zmniejszając ciśnienie wewnątrzpęcherzowe zarówno w fazie napełniania pęcherza, jak też w czasie mikcji [18–20]. Najnowsze badania wskazują na istotną rolę unerwienia podurotelialnego zawierającego receptory kapsaicynowe TRPV1, receptory purynergiczne P2X3, jak również neuropeptydy, takie jak: substancja P oraz peptyd pokrewny kalcytoninie – CGRP, w patogenezie zaburzeń funkcjonalnych mięśnia wypieracza – OAB [21–23]. Wykazano bowiem, że pacjenci z zespołem OAB (parcia nagłące z lub bez epizodów nietrzymania moczu, zwiększona częstość mikcji, nokturia) mają podwyższoną ekspresję TRPV1, jak również P2X3 [24]. Prawdopodobnie toksyna botulinowa modyfikuje ekspresję wspomnianych wyżej receptorów oraz neuropeptydów, co oczywiście przekłada się na czynność mięśnia wypieracza [25].

Efekt działania toksyny botulinowej jest więc spowodowany obwodową aferentną desyntezyzacją wywołaną zablokowaniem uwalniania acetylocholin, trójfosforanu adenozyliny oraz substancji P, jak również zmniejszeniem aksonalnej ekspresji receptora waniloidowego w urotelium i w podurotelialnych zakończeniach nerwowych [26–28]. Nie można również wykluczyć, że toksyna botulinowa może wpływać na przewodzenie impulsów eferentnych do pęcherza moczowego, modulując wpływ takich neurotransmiterów, jak: wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), neuropeptyd Y (NPY) i enkefalina (ENK) [29, 30].

Dotychczas wyizolowano siedem immunologicznie różnych typów toksyny botulinowej, które oznaczono kolejno jako: A, B, C, D, E, F i G. Tylko dwie z nich – A i B są stosowane w praktyce klinicznej. Dostępne są dwa preparaty handlowe toksyny botulinowej typu A (BTX-A): Dysport i Botox oraz jeden toksyny botulinowej typu B (BTX-B) (Myobloc).

Dawka śmiertelna BTX-A u naczelnych wynosi od 39 do 40 j/kg [31]. Chcąc odnieść te dane do ludzi, dawka śmiertelna wynosiłaby od 2000 do 3000 jednostek (ok. 2800 jednostek dla osoby ważącej 70 kg). Jako że dawki stosowane dotychczas w uroginekologii nie przekraczają 200–300 jednostek Botoxu, wydaje się mało prawdopodobne, by doszło do ogólnego osłabienia napięcia mięśniowego czy porażenia, nawet gdyby neurotoksyna została przypadkowo podana do łożyska naczyniowego.

Dane dotyczące objawów niepożądanych neurotoksyn pochodzą z obserwacji pacjentów z ranami zakażonymi przez *Clostridium botulinum* lub osób poddanych terapii za pomocą BTX-A z powodu achalazji czy spastyczności mięśni kończyn dolnych. Wśród nich wymienia się: arefleksję wypieracza, retencję moczu, wzrost objętości zalegającej w pęcherzu czy przejściowe zaburzenia erekcji.

Efektom niepożądanym podania BTX-B (Myobloc) chorym z dystonią szyjki okazało się być uczucie suchości ust, które rzadko występuje podczas stosowania BTX-A [9, 31]. Sugeruje to, że BTX-B może wykazywać większe powinowactwo do zakończeń cholinergicznym zaopatrujących ślinianki niż mięśnie języka czy dolne mięśnie twarzy lub jest to wynik większej gęstości receptorów BTX-B w śliniankach.

Wykazano, że zwiększenie objętości podawanego roztworu BTX-A nasila miejscowe efekty neurotoksyny. Wydaje się jednak, że takie postępowanie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem systemowej absorpcji neurotoksyny i w efekcie możliwością ogólnego wpływu na napięcie mięśniowe [11, 32]. Do bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia BTX-A należy zaliczyć neuropatie obwodowe, zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (*myasthenia gravis* czy miasteniczny zespół Lamberta–Eaton) oraz równoległe stosowanie aminoglikozydów, pochodnych kurary czy innych leków interferujących w to przewodnictwo. Zastosowanie w tych przypadkach standardowych dawek BTX-A może wywołać poważne powikłania ogólnoustrojowe, takie jak dysfagię czy niewydolność oddechową.

Przeprowadzone badania udowodniły, że podawanie wyższych dawek oraz skracanie przerw między poszczególnymi iniekcjami BTX-A przyczynia się do rozwoju oporności [12, 33]. Dlatego też obecnie poleca się zachowanie trzymiesięcznych odstępów między kolejnymi dawkami neurotoksyny oraz stosowanie najniższej dawki leku, która pozwoli na osiągnięcie pożądanego efektu klinicznego [13, 34].

Stwierdzono, że po wielokrotnym podaniu botuliny może dojść do wytworzenia przeciwciał blokujących. Od 5 do 17% pacjentów z dystonią szyjną produkuje przeciwciała neutralizujące po

wielokrotnych wstrzyknięciach leku [35, 37]. Należy jednak pamiętać, że obecnie dostępne preparaty toksyny botulinowej typu A zawierają jedynie 5 ng kompleksu białkowego na 100 jednostek toksyny, podczas gdy, preparaty używane wcześniej zawierały 5-krotnie więcej kompleksu białkowego, co oczywiście mogło przedkładać się na większą częstość występowania przeciwciał po wielokrotnych wstrzyknięciach [36, 38]. Ponadto większość badaczy uważa, że zachowanie 3-miesięcznych odstępów między iniekcjami pozwoli na niemal zupełne wyeliminowanie możliwości powstawania przeciwciał [39].

Potencjalnymi wskazaniami do leczenia toksyną botulinową są: dyssynergizm wypieraczowo-zwieraczowy, neurogenna oraz nieneurogenna nadreaktywność wypieracza, śródmięzszkowe zapalenie pęcherza moczowego, przeszkoda podpęcherzowa oraz nadreaktywność wypieracza na tle idiopatycznym.

W 1988 r. Dykstra i wsp. po raz pierwszy zastosowali wstrzyknięcia toksyny botulinowej A w zwieracz zewnętrzny cewki moczowej u pacjentów z pourazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego powodującym dyssynergię zwieraczowo-wypieraczową [40]. Toksyna, powodując blok nerwowo-mięśniowy w obrębie zwieracza zewnętrznego, zmniejszała znacznie zaleganie moczu i umożliwiała opróżnianie pęcherza moczowego. Podobne wyniki uzyskano, stosując toksynę botulinową u dzieci z dyssynergią zwieraczowo-wypieraczową [39]. W większości opublikowanych do chwili obecnej badań [40] zaobserwowano znaczne zmniejszenie ciśnienia zamykającego cewki moczowej po podaniu toksyny botulinowej A. Dodatkowo podanie tej toksyny zmniejszyło ciśnienie wewnątrzpęcherzowe konieczne do wygenerowania mikcji poniżej 40 cm H<sub>2</sub>O, co oczywiście przekładało się na zmniejszenie prawdopodobieństwa uszkodzenia nerek u pacjentów cierpiących na dyssynergię zwieraczowo-wypieraczową po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [38].

Aktualny stopień rekomendacji do stosowania toksyny botulinowej A w przypadku opornego na leczenie lekami antycholinergicznymi pęcherza nadreaktywnego wynosi II B. Po raz pierwszy toksynę botulinową typu A u pacjentów z pęcherzem neurogennym zastosował Stohrer w 1999 r. [37]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Schurch i wsp. u pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym wykazano zwiększenie maksymalnej pojemności cystometrycznej pęcherza moczowego z 296 do 480 ml,  $p < 0,016$  oraz istotne obniżenie ciśnienia śródpęcherzowego podczas mikcji od 65 do 35 cm słupa wody,  $p < 0,016$  [40].

W największym do tej pory opublikowanym wieloośrodkowym badaniu obejmującym 200

pacjentów z pęcherzem neurogennym potwierdzono istotną statystycznie zwiększoną pojemność cystometryczną pęcherza moczowego, z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia śródpecherzowego, podczas mikcji po dopęcherzowych iniekcjach toksyny botulinowej. Ponadto w badaniach klinicznych wykazano skuteczność toksyny botulinowej A w leczeniu pęcherza neurogennego u pacjentów pediatrycznych z myelomeningocele.

Poleca się rozcieńczenie 200–300 jednostek Botoxu w 20 ml 0,9% NaCl. BTX-A jest podawana w 30 do 40 miejsc w mięśni wypieracza, zwłaszcza w okolicę trójkąta pęcherzowego, podstawy pęcherza oraz ścian bocznych. Należy unikać podawania w okolicę dna pęcherza oraz ścianę tylną, aby nie doprowadzić do uszkodzenia jelit.

Kontrowersyjnym problemem pozostaje fakt, czy toksyna botulinowa A powoduje efekt analgetyczny w przypadku przewlekłego stanu zapalnego z towarzyszącym zespołem bólowym. Ponadto, jeżeli mamy do czynienia z takim zjawiskiem, to nie wiemy, czy jest on spowodowany modulacją impulsacji aferentnej czy też eferentnej. Nie

ma jednak wątpliwości, że jeżeli toksyna botulinowa A ma efekt nocyceptywny przez blokadę transmisji aferentnej w przypadku przewlekłego stanu zapalnego, to bardzo znaczna część pacjentów mogłaby odnieść istotne korzyści z takiego leczenia (śródmiąższowe zapalenie pęcherza oraz zespół bólowy pęcherza moczowego).

Niezbędne są dalsze badania nad toksyną botulinową w celu dogłębnego poznania mechanizmu jej oddziaływania na autonomiczne i somatyczne drogi nerwowe dolnych dróg moczowych. Należy również pamiętać, że obecnie toksyna botulinowa A nie posiada oficjalnej rejestracji do stosowania jej w zaburzeniach czynnościowych pęcherza moczowego i cewki moczowej, chociaż obecnie zakończone jest bardzo duże badanie randomizowane w zastosowaniu tego leku u pacjentów z OAB. Wyniki tego badania powinny zdecydować o tym, że taka rejestracja zostanie przeprowadzona. Nie ma jednak cienia wątpliwości, że toksyna botulinowa jest niezwykle ciekawym przykładem substancji, która znalazła dość szerokie zastosowanie w medycynie, chociaż pierwotnie była jedynie najsilniej działającą neurotoksyną, której zatruciem z reguły doprowadzało do zgonu.

## Piśmiennictwo

1. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve* 1997; 6: 129–145.
2. Dykstra DD, Abraham A, Sidi AA. Treatment of detrusor – sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24–26.
3. Schurch B, Stóhrer M, Kramer G. Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692–697.
4. Schiavo G, Rossetto O, Santucci A et al. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 234–279.
5. Marvaud JC, Raffestin S, Popoff MR. Botulism: the agent, mode of action of the botulinum neurotoxins, forms of acquisition, treatment and prevention. *C R Biol* 2002; 325: 863–878.
6. Bullens RWM, O’Hanlon GM, Wagner E. Complex gangliosides at the neuromuscular junction are membrane receptors for autoantibodies and botulinum neurotoxin but redundant for normal synaptic function. *J Neurosci* 2002; 22: 6876–6884.
7. Barinaga M. Secrets of secretion revealed. *Science* 1993; 260: 487–494.
8. Schiavo G, Santucci A, DasGupta BR et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett* 1993; 335: 99–104.
9. Thesleff S, Molgo J, Hgerud S. Trophic interrelations at the neuromuscular junction as revealed by the use of botulinum neurotoxins. *J Physiol* 1990; 84: 167–173.
10. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3: 333–341.
11. Kim HS, Hwang JH, Jeong ST et al. Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 200–207.
12. Jankovic J, Shwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743–1751.
13. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997; 6: 146–151.
14. Dickson EC. Botulism. A clinical and experimental study. *Rockefeller Inst Med Res Monogr* 1918; 8: 1.
15. van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Ztsch Hyg Infekt* 1897; 26: 1.
16. DasGupta BR Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type a toxin. In: Jankovic J, Hallet M Editors. *Therapy with botulinum*. Toxin New York: Marcel Dekker; 1994: 15–39.
17. Schiavo G, Rossetto O, Santucci A et al. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 234–279.
18. Reitz A, Stóhrer M, Kramer G et al. European experience of 200 cases treated with Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510–515.

19. Schurch B, De Saze M, Denys P et al. Botulinum toxin type is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196–200.
20. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V et al. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of Botulinum-A toxin. *J Urol* 2005; 174: 984–988.
21. Brady C M, Apostolidis A, Harper M et al. Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 (VR1) and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO) following intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int* 2004; 93: 770–776.
22. Brady C, Apostolidis A, Yiangou Y et al. P2X3-immunoreactive nerve fibres in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin (RTX). *Eur Urol* 2004; 46: 247–253.
23. Smet PJ, Moore KH, Jonavicius J. Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide, tachykinins, and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder. *Lab Invest* 1997; 77: 37–49.
24. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of Botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174: 977–983.
25. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49: 644–650.
26. Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H et al. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 2004; 63: 17–23.
27. Wiseman OJ, Fowler CJ, Landon DN. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast. *BJU Int* 2003; 91: 89–93.
28. Khullar V, Nadler R, Chaliha C et al. *Muscarinic type 2 receptors on bladder sensory nerves: A new site of drug action for detrusor overactivity?* Abstracts of the 33rd Annual Meeting of the International Continence Society 2003: A146.
29. Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 583–606.
30. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581–631.
31. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3: 333.
32. Chancellor MB, Smith CP. One surgeon's experience in 50 patients with botulinum toxin injection into the bladder and urethra. *J Urol* 2002; Suppl. 167: 249.
33. Sautter T, Herzog A, Hauri D, Schurch B. Transient paralysis of the bladder due to wound botulism. *Eur Urol* 2001; 39: 610.
34. Papadonikolakis AS, Vekris MD, Kostas JP et al. Transient erectile dysfunction associated with intramuscular injection of botulinum toxin type A. *J South Orthop Assoc* 2002; 11: 116.
35. Schnider P, Berger T, Schmied M et al. Increased residual urine volume after local injection of botulinum A toxin. *Nervenarzt* 1995; 66: 465.
36. Khurana V, Nehme O, Khurana R, Barkin JS. Urinary retention secondary to detrusor muscle hypofunction after botulinum toxin injection for achalasia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3211.
37. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743.
38. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60: 1186.
39. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997; Suppl. 6: S146.
40. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB et al. Effects of botulinum a toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

II Katedra i Klinika Ginekologii UM

ul. Jaczewskiego 8

20-954 Lublin

Tel.: (081) 724-42-68

Tel. kom.: 0602 123-081

E-mail: rechbergt@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



**Na płycie CD znajdują się opublikowane artykuły oznaczone w spisie treści następującymi numerami (z podaniem strony):**

**184** (s. 1045), **185** (s. 1048), **195** (s. 1112), **196** (s. 1115).

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Przydatność wielowarstwowej tomografii komputerowej w chirurgicznym leczeniu raka płuca

## Multirow computed X-ray tomography in surgical treatment of lung tumors

ADAM RZECHONEK<sup>D-F</sup>, JERZY KOŁODZIEJ<sup>A, B</sup>, MARIAN KOŁODZIEJ<sup>A, B, D</sup>

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Kołodziej

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Wielowarstwowa tomografia komputerowa jest przydatnym narzędziem oceny stopnia i resekcyjności nowotworów płuc. Użyteczność tej metody wzrasta i wpływa na poprawę wyników leczenia, zwłaszcza w przypadkach wczesnych bezobjawowych postaci nowotworów.

**Słowa kluczowe:** wielowarstwowa tomografia komputerowa płuc, resekcja raka płuca.

**Summary** Multirow detector computerized X-ray tomography is very useful tool for staging and evaluating of surgical possibilities of resection lungs tumors. Usefulness of this method grows up. This also improves results of the treatment, especially in cases of early recognized neoplasms.

**Key words:** multirow detector computerized X-ray tomography of chest, resection of lung neoplasm.

## Wstęp

Pierwotny rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W 2000 r. zanotowano 19 439 nowych zachorowań: 15 307 u mężczyzn i 4132 u kobiet. Nowotwory płuc przeważnie w pierwszych (wyleczalnych) stadiach przebiegają bezobjawowo lub symptomy ich są niecharakterystyczne. Wykrywanie i ich leczenie bez diagnostyki obrazowej nie byłoby możliwe. Już w 1909 r. P. Krause sformułował pogląd, że „badanie płuc bez użycia promieniowania X jest niekompletnym”.

Wprowadzenie w 1990 r. spiralnej tomografii komputerowej (CT – *computer tomography*) stanowiło kolejny wyraźny krok w diagnozowaniu narządów klatki piersiowej [1, 2]. Dalszym udoskonaleniem było zastosowanie czulszej (rozdzielczość przestrzenna 0,4 mm) i szybszej (rozdzielczość czasowa 0,33 sek.) metodyki badań z użyciem aparatów wielorzędowych (MDCT – *multirow detector computerized x-ray tomography*) [3]. Te innowacje mają istotne znaczenie w wykrywaniu anomalii i schorzeń naczyniowych, jak: niewydolność wieńcowa, zatorowość płucna czy rozwarstwienie aorty, ale także znalazły praktyczne zastosowanie w onkologii układu oddechowego. Pojawiły się liczne doniesienia

ocenijące użyteczność poszczególnych parametrów badania w poprawie wizualizacji guzów płuc [4, 5], czy też w ocenie ich stosunku do struktur otaczających, w tym naczyń płucnych. Wprowadzenie rekonstrukcji objętościowych dostarczyło dalszych informacji, użytecznych m.in. w planowaniu zabiegu operacyjnego oraz w ocenie skuteczności leczenia [6].

Ze względu na cechy kliniczne, sposoby leczenia i rokowanie raki płuca dzielimy na dwie grupy: raki niedrobnokomórkowe oraz raka drobnokomórkowego.

Rak drobnokomórkowy, z jego skłonnością do przerzutowania, z zasady leczony jest zachowawczo; chemicznie lub energią promienistą.

Raka drobnokomórkowego spotyka się w:

- stadium choroby ograniczonej,
  - stadium choroby rozległej.
- Raka drobnokomórkowego cechuje:
- wysoki wskaźnik proliferacji,
  - krótki czas podwojenia masy guza,
  - wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego,
  - wrażliwość na działanie cytostatyków,
  - wrażliwość na promieniowanie jonizujące [7].

Każdy rak płuca może rozwijać się: 1) centralnie, w dużych oskrzelach, tzw. lokalizacja przywęłkowa, 2) obwodowo.

Rak płuca może naciekać:

- struktury anatomiczne śródpiersia,
- przeponę,
- opłucną,
- ścianę klatki piersiowej.

Rak płuca niedrobnokomórkowy najczęściej daje przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia i narządów odległych; regionalnych węzłów chłonnych, wówczas określane to jest cechami N1, N2 lub N3.

Określenie cechy M1 guza niedrobnokomórkowego płuca zachodzi wtedy, gdy wystąpią przerzuty odległe, najczęściej do: wątroby, mózgu, kości, nadnerczy, tkanki podskórnej, szpiku kostnego.

Rak niedrobnokomórkowy znajduje się w sferze zainteresowań chirurga; operacje we wczesnych stadiach dają szansę wyleczenia. Klasyfikacja TNM umożliwia określenie klinicznych możliwości operacyjności raka.

Stwierdzenie cechy T4, N3 lub M1 dyskwalifikuje pacjenta do zabiegu. Istotne jest określenie granicznego (IIIA) stopnia zaawansowania nowotworu.

Rokowanie w raku płuca jest poważne. Nowotwór nieleczony operacyjnie doprowadza do zgonu – przeciętnie do 13 miesięcy [8].

Zaledwie 20% raków niedrobnokomórkowych w Polsce kwalifikuje się do leczenia operacyjnego. Wyniki leczenia resekcyjnego zaś zależą od stadium nowotworu. Zawierają się one w przedziale 10–70% przeżyć, w okresie 5-letnim – średnio 15–20% [8].

## Aspekty kliniczne i radiologiczne guzów płuc

Torako chirurg, po wykryciu zmiany, dąży do ustalenia rozpoznania nowotworu, następnie określenia postaci histopatologicznej i stopnia zaawansowania.

Diagnostyka guza płuca przebiega etapowo:

- 1) rozpoznanie wstępne guza płuca – radiofotografia klatki piersiowej,
- 2) ustalenie pełnego rozpoznania – tomografia komputerowa,
- 3) ustalenie postaci histopatologicznej – badanie mikroskopowe wycinka,
- 4) określenie stopnia zaawansowania guza.

W czasie diagnostyki torako chirurg stawia radiologowi szereg pytań:

- 1) Przepuszczalny biologiczny charakter guza:
  - łagodny
  - złośliwy.
- 2) Morfologia zmiany:
  - guz lity lub z rozpadem,
  - naciek zapalny,
  - różnicowanie ze zbiornikiem płynu, torbielą.
- 3) Dokładna lokalizacja:
  - segment
  - płat
  - wnęka płuca
  - śródpiersie
  - ściana klatki piersiowej
  - przepona.
- 4) Wielkość:
  - wymiary,
  - w wypadku płynu – określenie jego ilości.
- 5) Czy nowotwór zwięża drzewo oskrzelowe lub je zamyka. Dokładna lokalizacja oskrzela.

TK dostarcza większości odpowiedzi na powyższe kwestie, tzn. o stanie miejscowym i o uogólnieniu procesu nowotworowego.

Ad 1 i 2. Pewne radiologiczne wykluczenie (potwierdzenie) złośliwości zmiany litej jest niemożliwe. W tej sytuacji tomografia komputerowa jest niezbędna przed planowaniem działań inwazyjnych.

Cechy guza mogące wskazywać na łagodny charakter:

- gładka powierzchnia zmiany (brak wypustek, spikulii),
- zwapnienia,

Tabela 1. Stopień zaawansowania raków niedrobnokomórkowych w klasyfikacji TNM w zestawieniu z operacyjnością

Stopień 0	Tis N0 M0	możliwa resekcja
Stopień IA	T1 N0 M0	
Stopień IB	T2 N0 M0	
Stopień IIA	T1 N1 M0	
Stopień IIB	T2 N1 M0	
<b>Stopień IIIA</b>	<b>T3 N1 M0</b> <b>T1-T3 N2 M0</b>	
Stopień IIIB	T1-T4 N3 M0 T4 N0-N2 M0	granica operacyjności
Stopień IV	każde T każde N M1	operacje niewskazane lub możliwe w wybranych przypadkach

– obecność płynu.

Ciekawą, wymagającą dalszych badań, możliwością MDCT, podobnie jak rezonansu magnetycznego, jest ocena stopnia ukrwienia guza, a tym samym określenie jego agresywności i rokowania [9].

Ad 3 i 4. Lokalizacja zmiany w obrazie CT nie nastręcza trudności. Jednak określenie jej objętości może być utrudnione z powodu występowania wypustek i otaczającej guz sieci naczyń krwionośnych. Obręb ten dochodzi do 5 mm grubości. W tomografii wielowarstwowej z pobraniem wielopłaszczyznowych pomiarów jest to możliwe przy użyciu testu McNemar [10].

Dalsze pytania stawiane radiologowi mają na celu określenie stopnia zaawansowania (wg kwalifikacji TNM) i warunków operacyjności guza przez:

#### A. Opisanie naciekania otoczenia:

- 1) ściany klatki piersiowej (głębokość nacieku, niszczenie struktur kostnych),
- 2) śródpiersia (w tym dużych naczyń, serca, przełyku i tchawicy),
- 3) przepony.

#### B. Ocenę węzłów chłonnych:

- 1) śródpiersiowych (najwyższych śródpiersia, przytchawicznych górnych i dolnych, przedtchawicznych, okienka aortalnego, przednich śródpiersia, podostrogowych, około-przełykowych i więzadła płucnego),
- 2) wnątkowych,
- 3) wewnątrzpłucnych (śródpłatowych, międzypłatowych). Ocena węzłów chłonnych określa wielkość, strukturę wewnętrzną, łączenie się w konglomeraty, naciekanie otoczenia.

#### C. Wykrycie ewentualnych przerzutów.

#### D. Ocenę mnogich cieni krągłych pod kątem przerzutów:

- ich liczby,
- wielkości,
- dokładnej lokalizacji.

MDCT daje odpowiedź na powyższe pytania informując o stanie miejscowym (cechy T i N) i o uogólnieniu procesu nowotworowego (cecha M).

### Cecha T

Miejscowo określane są następujące elementy determinujące cechę T:

- położenie zmiany,
- wielkość,
- naciekanie struktur sąsiednich.

Przydatność CT w określaniu cechy T została przedstawiona w zestawieniu O. Wegnera [11] (tab. 2).

Największa dokładność badania występuje przy wykrywaniu guzów większych niż 3 cm, stwierdzaniu niedodmy mięszu płucnego i nacieku trzonów kręgowych. Trudności pojawiają się przy dokładnej ocenie guzów mniejszych niż 3 cm, stwierdzaniu naciekania dużych oskrzeli, śródpiersia i ściany klatki piersiowej. Przy ocenie przełyku, przepony, osierdzia, opłucnej czy różnicowaniu nacieku nowotworowego z niedodmą mięszu płuca badanie tomograficzne bywa zawodne. Jest ono prawie nieprzydatne w onkologicznym różnicowaniu wysięku opłucnowego.

W odniesieniu do guzów nieprzekraczających 3 cm i nienaciekających sąsiednich narządów MDCT wykazuje porównywalną z metodą (PET)

Tabela 2. Przydatność CT w określaniu cechy T guza płuca – dokładność: duża ↑↑, zadowalająca ↑, słaba →, brak dokładności ↓

Cecha T guza	Dokładność CT
T 1 guz < 3 cm	↑
T 2 guz > 3 cm	↑↑
T 2 guz > 3 cm, bez niedodmy mięszu płucnego	↑↑↑
T 2 guz > 3 cm, z niedodmą mięszu płucnego	→
T 2 naciek oskrzela głównego > 2 cm od rozdwojenia tchawicy	↑
T 2 naciek opłucnej trzewnej	→
T 3 naciek opłucnej śródpiersiowej	↑
T 3 naciek ściany klatki piersiowej	↑
T 3 naciek przepony, opłucnej śródpiersiowej i osierdzia	→
naciek oskrzela głównego < 2 cm od rozdwojenia tchawicy	↑
całkowita niedodma płuca	↑↑↑
T 4 naciek śródpiersia z zajęciem serca lub dużych naczyń	↑
T 4 naciek tchawicy	↑
T 4 naciek przełyku	→
T 4 naciek trzonu kręgowego	↑↑
T 4 naciek rozdwojenia tchawicy	→
T 4 nowotworowy wysięk opłucnowy	↓

obrazowania czułość i swoistość (rzędu 50%). Przy wyższych stopniach zaawansowania – cecha T3 i T4 (tomografia wielowarstwowa) przeważa nad samą scyntygrafią ze znakowaną glukozą – PET. Stwierdzono jednak, że oba te badania łączne PET/CT cechuje większa czułość odpowiednio: 67% vs 83% [12].

Tomografia wielowarstwowa, określająca cechę T, znalazła praktyczne zastosowanie w badaniu odpowiedzi guza na chemioterapię. Użycie półautomatycznego algorytmu oceny objętościowej guza pozwala stwierdzić w 73% przypadków zmiany objętości o 20%. Określenie jedynie zmian w płaszczyźnie dwuwymiarowej jest niemiarodajne [10].

## Cecha N

Ocena wielkości węzłów chłonnych w śródpiersiu jest niezbędna do prawidłowej kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego. Tomografia komputerowa w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych wykazuje czułość rzędu 41–54% i swoistość w granicach 43–97% [13, 14]. Przy wielkości węzłów przekraczających 1 cm średnicy prawdopodobieństwo obecności przerzutów wynosi przeciętnie około 30%. Jest ono co prawda mniejsze we wczesnych stadiach raka rzędu 27–41% [15, 16], ale wtedy też w 16–21% występują przerzuty do węzłów śródpiersia [17, 18]. Stosunkowo niska czułość tomografii komputerowej w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia stanowi o konieczności kwalifikacji do badań inwazyjnych – mediastinoskopii [19] lub biopsji cienkoigłowych. Pozytronowa tomografia z wychwytem znakowanej 2-[18F]-fluoro-2-deoksy glukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG) połączona z tomografią PET/TK poprawia dokładność badań obrazowych o kilkanaście procent (do 90%) [20]. Czułość samego badania PET w ocenie węzłów chłonnych w T1 postaci guza jest jednak stosunkowo niska, nieprzekraczająca 50%, przy 100% swoistości. Ujemny wynik badania PET/TK nie zwalnia od mediastinoskopii. Jednak stwierdzanie wychwytu znakowanej glukozy, w węzłach chłonnych śródpiersia, pozwala na zaniechanie badania inwazyjnego i kwalifikację chorego do chemioterapii [21]. Należy jednak mieć na uwadze fałszywie dodatnie wyniki badania PET w wypadkach przebytej gruźlicy, czynnej choroby reumatoidalnej, zapalenia płuc czy też cukrzycy niewymagającej stosowania insuliny. Badanie to musi być zestawione ze starannie zebrany wywiadem [22].

Dokładność oceny węzłów chłonnych w tomografii komputerowej związana jest wielkością węzłów chłonnych i przy rozmiarach:

- poniżej 3,0 cm średnicy wynosi od 20 do 50%,

- powyżej 3,0 cm średnicy wynosi 66%, powyżej 4,0 cm średnicy wynosi 100%.

Przyjęto, w celach praktycznych, że średnica węzła chłonnego nieprzekraczająca 1 cm wiąże się z bardzo małym prawdopodobieństwem przerzutów nowotworowych. Stwierdzono jednak, że w 15% węzłów chłonnych prawidłowej (mniejszej niż 1 cm) wielkości mogą wystąpić przerzuty.

## Cecha M

Wykrycie przerzutów do płuc ma podobne aspekty, jak wykrywanie drobnych pierwotnych guzków płuca. Pewne problemy występują przy wykrywaniu mniejszych guzków i trudnościach związanych z ruchomością klatki piersiowej. Przy technikach redukujących ruchomość, czułość wykrywania małych guzków metastatycznych w (MR/MDCT?) zawiera się w granicach 69–73% [23].

MDCT umożliwia wczesne wykrycie guzów przerzutowych, jak i pierwotnych płuca. Problem stwarzają guzki mniejsze – poniżej 4 mm. Zwiększenie możliwości wykrycia stwarza zastosowanie systemu komputerowego CAD (*computed-assisted detection system*). Czułość tomografii może wówczas ulec wyraźnemu zwiększeniu, według różnych autorów o dalsze 9–23%.

Wydłużenie czasu poświęconego na badanie uznawane jest za niewielkie przy wyraźnych korzyściach [24, 25]. Czułość badania zwiększa się z 68 do 75% przy użyciu tej metody jako ponownej oceny po okresie 2 tygodni [26].

Według innych autorów technika CAD umożliwia wykrycie 82,4% zmian. Wskaźnik wykrycia zmniejsza się wraz z całkowitą ilością zmian guzkowych [27].

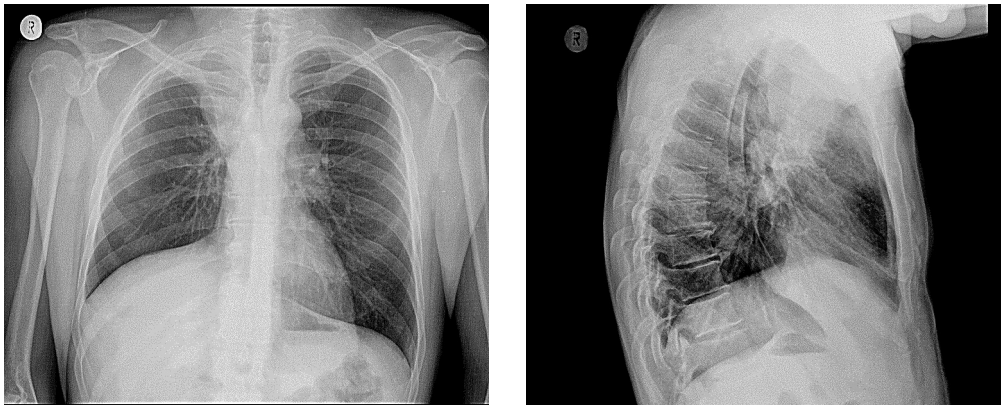
Dalsze możliwości poprawy wykrywania małych guzków poniżej 2,5 mm stwarza metoda PET/TK. Prezentowana jest czułość rzędu 76,9%, a swoistość 100% [28].

Powyższe techniki mogą mieć zastosowanie w badaniach przesiewowych.

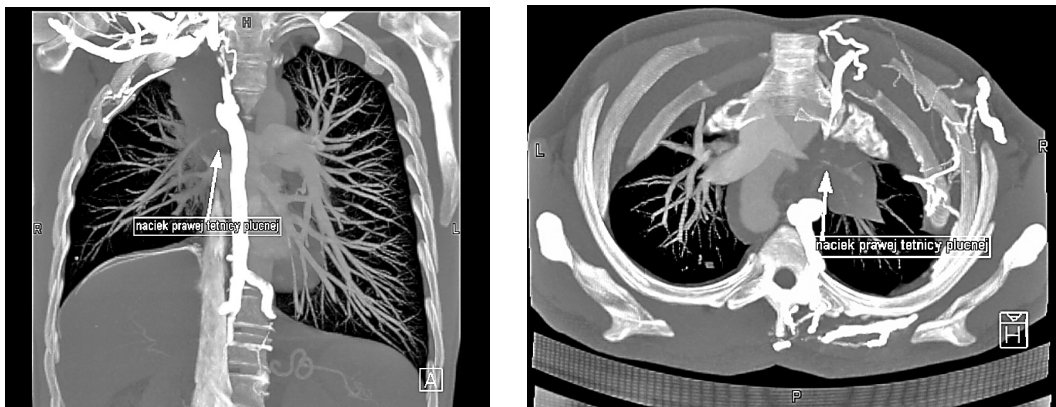
## Przykłady kliniczne

J. 50-letni mężczyzna, palacz papierosów, hospitalizowany w sierpniu 2004 r. w oddziale laryngologicznym, gdzie usunięto mu polip prawej struny głosowej (*polypus angiomatosus*). W trakcie tego pobytu miał wykonaną bronchofiberoskopię (z badaniem histopatologicznym, a w cytologii nie stwierdzono komórek nowotworowych).

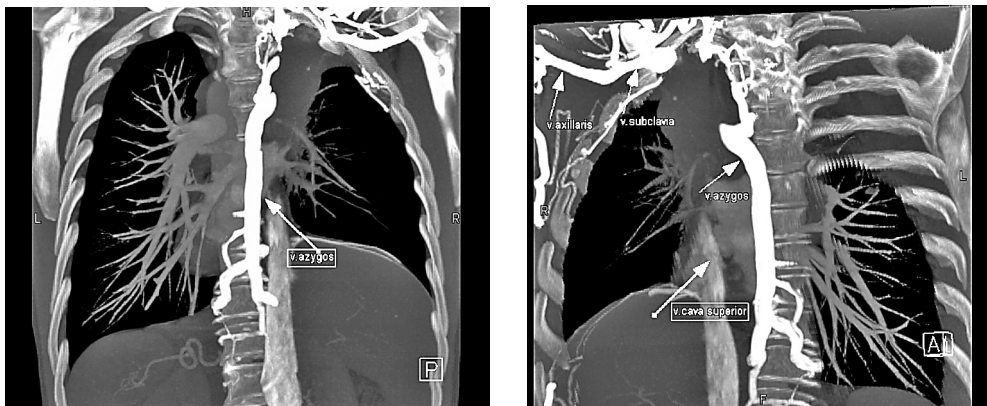
W marcu 2006 r. przyjęty do oddziału diagnostycznego z rozpoznaniem guza prawego płuca. W badaniu histopatologicznym materiału pobranego w kolejnej bronchofiberoskopii oraz w po-



**Rycina 1.** Obraz guza płuca prawego z niedodmą segmentu 3. Zmiana położona przy śródpiersiu – widoczne uniesienie przepony. Zachodzi podejrzenie naciekania śródpiersia



**Rycina 2.** Obraz tomograficzny wykazujący naciekanie prawej gałęzi tętnicy płucnej



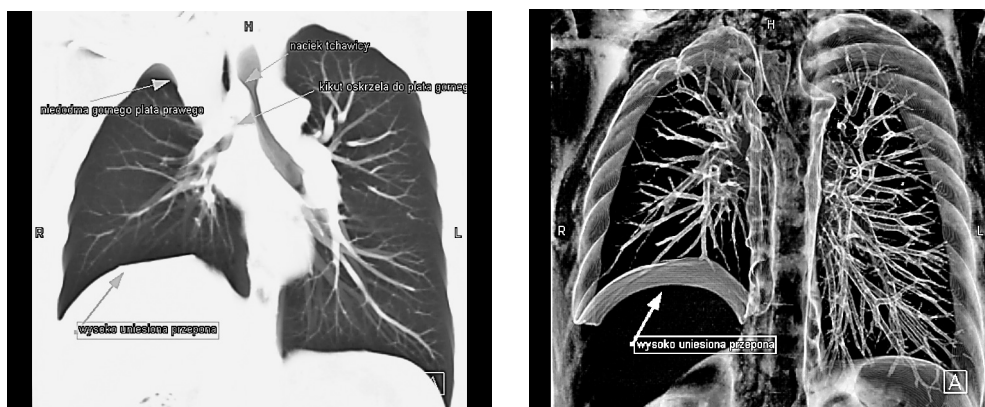
**Rycina 3.** Dalsze obrazy dokumentują naciekanie żyły podobojczykowej i żyły nieparzystej, masa nowotworu naciekająca osklepek opłucnej i śródpiersie

branym węzle chłonny szynym stwierdzono *ca planoepitheliale*.

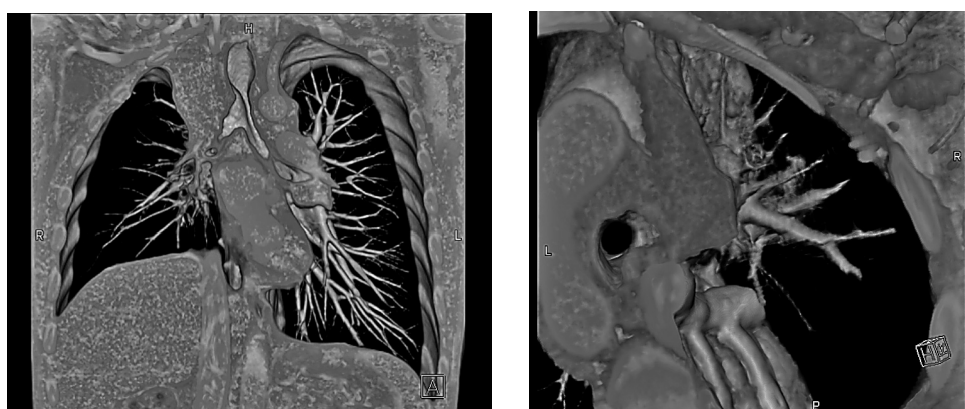
W przedstawionej dokumentacji radiologicznej uzyskuje się odpowiedź dotyczącą lokalizacji zmiany i stosunku do narządów otaczających. Ewentualna cecha T4, naciekanie śródpiersia i dużych naczyń. Przesądza to o nieoperacyjności – pozostaje leczenie zachowawcze.

D.K. 64-letnia kobieta, bez nałogów i wcześniejszej przeszłości chorobowej. Pacjentka le-

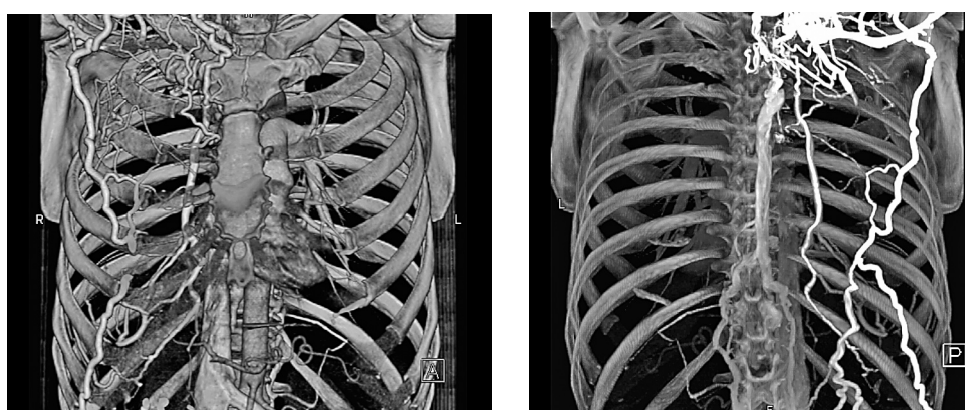
czona w oddziale chirurgii onkologicznej od 8.02 do 25.02.2005 r.; usunięto lewy płatek tarczycy, biopsja węzła chłonnego szyi – *ca planoepitheliale metastaticum akeratodes* (klatka piersiowa obraz rentgenowski bez zmian). Chora hospitalizowana powtórnie 4.04–12.04.2005 r.; wykonano usunięcie węzłów chłonnych sposobem Crille (klatka piersiowa w badaniu RTG nadal bez zmian). Hospitalizowana 30.05–2.08.2005 r.; teleterapia radykalna pola



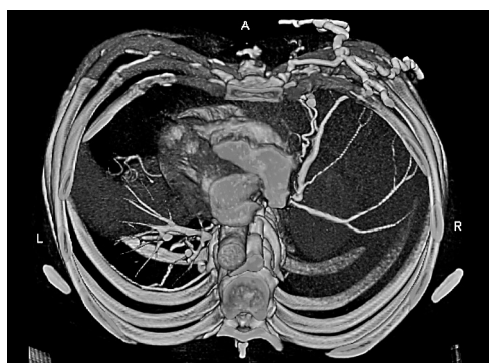
**Rycina 4.** Cięcia w płaszczyźnie czołowej przedstawiające patologię tchawicy i oskrzela górnopłatowego – tchawica ściśnięta od strony prawej, oskrzela górnopłatowe amputowane. Za masą guza widoczna niedodma płata górnego

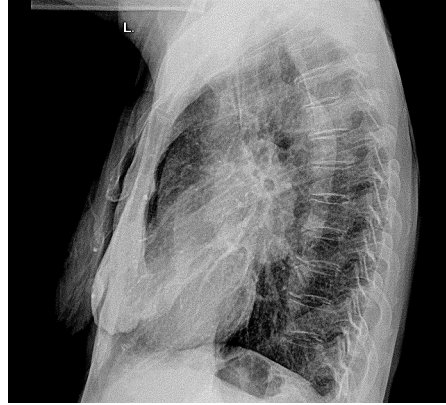
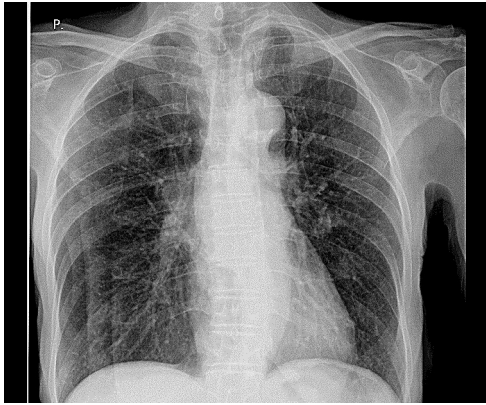


**Rycina 5.** Obraz niedodmy płata i guza. Nowotwór ściśle związany z tkankami śródpiersia

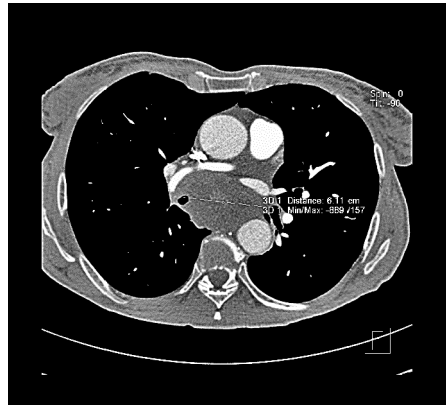
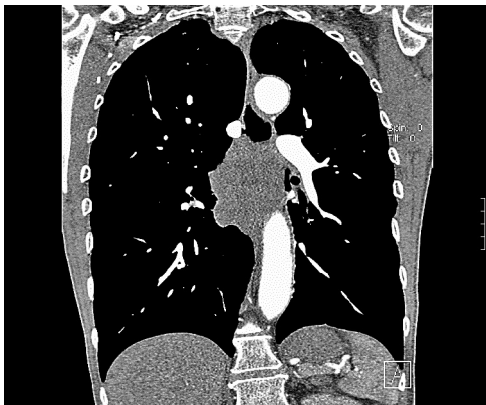


**Rycina 6.** Ucisk guza na naczynia żyły czczej górnej i żyły podobojczykowej – wytworzone krążenie oboczne (obrazowanie z przodu, z tyłu i przekroje poprzeczne)

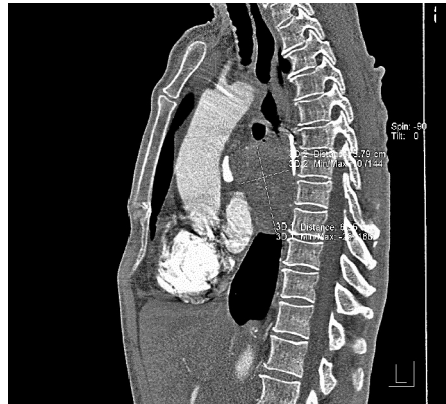
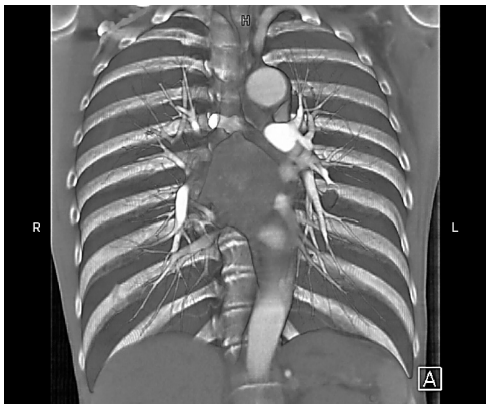




**Rycina 7.** Obraz przeglądowy klatki piersiowej, obraz w projekcji bocznej skłania do pogłębienia diagnostyki



**Rycina 8.** Tomografia komputerowa – obraz olbrzymiej zmiany nowotworowej w śródpiersiu tylnym, naciek przetyku i oskrzela głównego lewego, dodatkowo poszerzenie klina podziałowego pomiędzy oskrzelami głównymi



**Rycina 9.** Obrazy przedstawiające widok naciekającego guza śródpiersia tylnego. Położenie przedkręgosłupowe za sylwetką serca. Tomografia umożliwia prawidłową ocenę rozmiarów guza. Centralne jego położenie tłumaczy brak zmian w przeglądowym zdjęciu rentgenowskim. Rozpoznanie histopatologiczne uzyskane drogą mediastinoskopową wyliczka – chłoniak złośliwy guzkowy. Obecnie chora hospitalizowana, w oddziale onkologii klinicznej stosowana chemioterapia

szyjnego lewego (klatka piersiowa bez zmian). Kontrolne badania RTG klatki piersiowej wykonane 7.11.2005 r. – obraz w projekcji przednio-tylnej bez zmian. W projekcji bocznej zmia-

na lita widoczna na wysokości wnęki płuca (ryc. 7).

W powyższym przypadku chora ze skazą nowotworową prowadzącą do pojawiania się no-



wotworu w różnych miejscach. Czujność klinicystów uścił pozorny brak zmian w konwencjonalnej radiofotografii.

## Rola TK w wykrywaniu wczesnych postaci raka płuca w populacji (skinning)

Od kilku lat zadawane jest pytanie: Czy badania przesiewowe w poszukiwaniu raka płuca mają sens?

Dyskusje dotyczące efektywności badań przesiewowych trwają, a na wyniki większych badań amerykańskich (U.S. National Lung Screening Trial) i belgijsko-holenderskich na populacjach odpowiednio 50 i 16 tysięcy należy jeszcze poczekać do 2011 i 2016 r. [29, 30].

Czułość CT w wykrywaniu bezobjawowych guzków płuca wynosi od 4 [30] do 10% [31] w wyselekcjonowanych grupach chorych, przy użyciu techniki niskowoltażowej. Dotychczas wykonywane badania przedstawiają wyniki zachęcające:

- A) wskaźnik wykrywalności zwiększył się trzykrotnie,
- B) wskaźnik nowotworów operacyjnych zwiększył się pięciokrotnie [32].

W badaniu włoskim z 2007 r. (Bach i in.) u grupy palaczy, dodatkowo narażonych na ekspozycję na azbest, prawdziwie dodatnie wyniki rozpoznań raka płuca w I stadium wynosiły około 0,8%.

Podnoszony jest problem ekspozycji na promieniowanie jonizujące chorych poddawanych badaniom skringowemu. Wynosi ona od 25 do 90 mGy. Stanowi to o wzroście ryzyka wystąpienia raka płuca (niezależnie od innych czynników) o 0,0037. Zagrożenie to wzrasta przy powtórzeniu badania 10-krotnym u 1 pacjenta poddawanego okresowemu badaniu. Pojawiły się prognozy

5% wzrostu przypadków raka płuc wśród często poddawanych badaniu skringowemu. Około 75% chorych z objawami klinicznymi, zgłaszających się do lekarza po raz pierwszy, ma już zaawansowaną chorobę. Wczesne wykrycie nie wpływa na biologię nowotworu, ale umożliwia objęcie leczeniem chirurgicznym większą grupę pacjentów.

Należy przyjąć, że celem badań przesiewowych nie jest wzrost 5-letniego przeżycia, ale zmniejszenie śmiertelności.

Celem szczegółowym będzie zwiększenie liczby rozpoznań w stopniu I.

Cel ten można zrealizować przez skinning z użyciem wysokowielorządowej tomografii komputerowej, powyżej 16 rzędów (małą dawką, 40 mA promieniowania). Wpływ na poprawę wyników badań przesiewowych i zmniejszenie ryzyka popromiennego nowotworu, może mieć objęcie nimi starszej grupy pacjentów – powyżej 60. roku życia oraz wykonywanie badań co 2 lata.

Uczestnicy International Symposium on Multi-detector-Row CT, które odbyło się w San Francisco w końcu 2004 r. nie podjęli jednak jednoznacznie pozytywnych wniosków w tej sprawie.

Dyskusja na ten temat może trwać jeszcze kilka lat.

## Podsumowanie

1. Wielowarstwowa tomografia komputerowa jest bardzo przydatna do ścisłego stopniowania i oceny operacyjności guzów złośliwych płuc.
2. Przydatność ta potęguje się wraz ze zwiększeniem doświadczenia diagnostycznego badającego i wzajemnym zaufaniem zespołów: diagnostującego i operującego.
3. W realiach polskich MDCT ma również duże znaczenie w ustaleniu szybkiej diagnozy.

## Piśmiennictwo

1. Crawford CR, King KF. Computed tomography scanning with simultaneous patient translation. *Med Phys* 1990; 17: 967–982.
2. Kalender W, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral Volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990; 176: 181–183.
3. Achenbach S, Walecki J, Zawadzki M, Witulski M. Aplikacje kliniczne wielowarstwowej tomografii komputerowej w kardiologii. *Post Kardiol Interw* 2006; 2(4): 160–168.
4. Yoneda K, Ueno J, Nishihara S, Tsujikawa T, Morita N, Otsuka H, Furutani K, Nishitani H, Kondo K, Nishioka Y. Postprocessing technique with MDCT data improves the accuracy of the detection of lung nodules. *Radiat Med* 2007; 25(10): 511–515.
5. Ng QS, Goh V, Klotz E, Fichte H, Saunders MI, Hoskin PJ, Padhani AR. Quantitative assessment of lung cancer perfusion using MDCT: does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage. *Am J Roentgenol* 2006; 187(4): 1079–1084.
6. Kalender WA. Thin-section tree-dimensional spiral CT: is isotropic imaging possible? *Radiology* 1995; 197: 578–580.
7. Roszkowski-Śliż K. *Nowotwory złośliwe płuc. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych.* Warszawa 2004; 87–105.

8. Meyer CR et al. Evaluation of lung MDCT nodule annotation across radiologists and methods. *Acad Radiol* 2006; 13(10): 1254–1265.
9. Fujimoto K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating solitary pulmonary nodules. *Cancer Imaging* 2008; 8: 36–44.
10. Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, Ginsberg MS, Rizvi NA, Kris MG. Lung cancer: Computerized quantification of tumor response-initial results. *Radiology* 2006; 241: 892–898.
11. Wegener O. Whole Body Computed Tomography, London 1993; 335–336.
12. Pauls S, Buck AK, Hohl K, Halter G, Hetzel M et al. Integrierte 18F-FDG PET/CT verbessert das nicht invasive T-Staging beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom *Nuklearmedizin* 2007; 46(1): 9–14.
13. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319–323.
14. Libshitz HI, McKenna RJ Jr, Haynie TP, McMurtrey MJ, Mountain CT. Mediastinal evaluation in lung cancer. *Radiology* 1984; 151: 295–299.
15. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Müller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993; 186: 129–132.
16. Shim SS, Lee KS, Chung MJ, Kim H, Kwon OJ, Kim S. Do hemodynamic studies of T1 lung cancer enable the prediction of hilar or mediastinal nodal metastasis? *AJR* 2006; 86: 981–988.
17. Choi YS, Shim YM, Kim J, Kim K. Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 364–366.
18. Tahara RW, Lackner RP, Graver LM. Is there a role for routine mediastinoscopy in patients with peripheral T1 lung cancers? *Am J Surg* 2000; 180: 488–491.
19. Chong CF, Khoo KL, Lim TK, Chang AY, Lim HL, Lee CN, Wong PS. Comparison of clinical with pathological nodal staging from systematic mediastinal lymph node dissection in early resectable non-small cell lung cancer. *Singapore Med J* 2007; 48(7): 620–624.
20. Kim BT, Lee KS, Shim SS et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT – a prospective study. *Radiology* 2006; 241: 501–509.
21. Chin A Y, Kyung SL, Byung P. Tae and all efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR* 2007; 188: 318–325.
22. Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E, Young V. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007 Jun; 6(3): 350–353.
23. Bruegel M, Gaa J, Woertler K, Ganter C, Waldt S, Hillerer C, Rummeny EJ. MRI of the lung: value of different turbo spin-echo, single-shot turbo spin-echo, and 3D gradient-echo pulse sequences for the detection of pulmonary metastases. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25(1): 73–81.
24. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, Brambilla C, Thony F, Coulomb M, Ferretti G. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol* 2007; 17(12): 3148–3156.
25. Beigelman-Aubry C, Raffy P, Yang W, Castellino RA, Grenier PA. Computer-aided detection of solid lung nodules on follow-up MDCT screening: evaluation of detection, tracking, and reading time. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(4): 948–955.
26. Beyer F, Zierott L, Fallenberg EM, Juergens KU, Stoeckel J, Heindel W, Wormanns D. Comparison of sensitivity and reading time for the use of computer-aided detection (CAD) of pulmonary nodules at MDCT as concurrent or second reader. *Eur Radiol* 2007; 17(11): 2941–2947.
27. Lee KW, Kim M, Gierada DS, Bae KT. Performance of a computer-aided program for automated matching of metastatic pulmonary nodules detected on follow-up chest CT. *Am J Roentgenol* 2007; 189(5): 1077–1081.
28. Orlacchio A, Schillaci O, Antonelli L, D'Urso S, Sergiacomi G, Nicolè P, Simonetti G. Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterization by FDG-PET-MDCT. *Radiol Med (Torino)* 2007; 112(2): 157–173.
29. Black WC, Baron JA. CT screening for lung cancer. Spiraling into confusion? *JAMA* 2007; 297: 995–997.
30. Bach PB, Jett JR, Pastorino U et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297: 953–961.
31. Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial-an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007 Oct; 12(10): 1215–1224.
32. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM et al. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763–1771.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Rzechonek  
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM  
Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc  
ul. Grabiszyńska 105  
53-439 Wrocław  
Tel. (071) 33-49-400  
E-mail: arzechonek@go2.pl

Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Przydatność badań endoskopowych w diagnostyce i terapii chorób infekcyjnych

## The usefulness of endoscopic methods in diagnosis and therapy of infectious diseases

KRZYSZTOF SIMON<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Procedura endoskopowa może mieć charakter zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny. Ze względu na niewielkie ryzyko możliwych powikłań powinna być wykonywana tylko ze ściśle określonych wskazań, po uwzględnieniu przeciwwskazań. W kompleksowej diagnostyce różnorodnych chorób zakaźnych oraz w leczeniu skutków wybranych chorób zakaźnych, spośród technik endoskopowych najczęściej wykorzystuje się: endoskopię górnego i dolnego przewodu pokarmowego oraz dróg żółciowych (cholangioskopia), bronchoskopię, cystoskopię, kolposkopię, laparoskopię, mediastinoskopię, rzadziej inne techniki. Badania endoskopowe często zleca się celem eliminacji możliwych innych przyczyn zgłaszanych dolegliwości, w tym nowotworów. Znaczenie badań endoskopowych istotnie wrasta w przypadku postępującej patologii wątroby, niezależnie od przyczyny, gdyż zmiany w obrębie przewodu pokarmowego obserwuje się u około 87% pacjentów. Procedury endoskopowe zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne są metodą z wyboru w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i dróg moczowych.

**Słowa kluczowe:** ezofagogastroduodenoskopia, bronchoskopia, cystoskopia, nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku.

**Summary** Currently available endoscopy methods are not only diagnostics, but very often therapeutic. All endoscopy procedures enable an excellent view of the mucosal surface of gastrointestinal tract, genitourinary tract, respiratory tract, sometimes other organs. Endoscopic techniques have a small but definite incidence of complication, so endoscopy procedures should not be performed routinely but only when they are indicated. The typical endoscopic procedures used in diagnosis and therapy of many infectious disease are: oesophagogastroduodenoscopy, cholangioscopy, sigmo- and colonoscopy, bronchoscopy, cystoscopy, laparoscopy and mediastinoscopy. Endoscopy methods are often employed to eliminate other possible clinically similar conditions, including carcinoma. Endoscopy procedures are decidedly more significant in the case of chronic progressive liver diseases, independently of aetiology, when changes in GI tract are observed in 87% patients. Moreover endoscopy is the diagnostic and therapeutic procedures of choice in the patients with gastrointestinal, respiratory and urinary tract bleeding.

**Key words:** oesophagogastroduodenoscopy, bronchoscopy, cystoscopy, portal hypertension, oesophageal varices.

## Wstęp

Pojęciem endoskopii określa się wszelkie wziernikowania narządów rurowych i jamistych odpowiednio skonstruowanym sprzętem, wyposażonym w silne źródło światła i odpowiedni układ rejestracji elektronicznej obrazu (w starszych aparatach układ optyczny). W praktyce klinicznej wykorzystuje się głównie giętkie (endofiberoskopy), rzadziej sztywne endoskopy. Procedura endoskopowa może mieć charakter zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny i powinna być wykonywana tylko ze ściśle określo-

nych wskazań, po uwzględnieniu przeciwwskazań. Prawidłowa kwalifikacja zmniejsza liczbę wykonywanych, a obciążających pacjenta, często źle tolerowanych badań, zwiększa bezpieczeństwo wykonywania zabiegu zarówno dla pacjenta, jak i personelu badającego, zwiększa komfort badania, zmniejsza też ryzyko uszkodzenia bardzo drogiego i wrażliwego na uszkodzenia sprzętu.

Praktycznie co roku zakres procedur endoskopowych ulega stałemu wzbogaceniu i rozszerzeniu, co należy wiązać z postępowaniem techniki: pojawianiem się nowych generacji sprzętu, nowych

technik diagnostycznych (np. wizualizacja tkanek światłem o różnej barwie) czy nowych technik zabiegowych (np. mukosektomia, polipektomia, papillotomia, ERCP, usuwanie konkrementów z dróg żółciowych, protezowanie i poszerzanie dróg żółciowych i dróg trzustkowych, podwiązanie żyłaków narządów rurowych przewodu pokarmowego, hamowanie krwawień z przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych, endosonografia). Właściwie w każdej dziedzinie medycyny badanie endoskopowe staje się szeroko stosowaną specjalistyczną metodą diagnostyczno-terapeutyczną, znacznie przekraczającą tradycyjne pojęcie endoskopii związanej dotychczas głównie z przewodem pokarmowym czy drogami oddechowymi [1–3].

W kompleksowej diagnostyce różnorodnych chorób zakaźnych oraz w leczeniu skutków wybranych chorób zakaźnych spośród technik endoskopowych najczęściej wykorzystuje się:

- 1) **endoskopię górnego i dolnego przewodu pokarmowego oraz dróg żółciowych** (cholangioskopia), rzadziej innych narządów, w tym: **bronchoskopię**. Badanie to umożliwia diagnostykę, ale i leczenie niektórych chorób dróg oddechowych. Wykorzystując kanał zabiegowy bronchoskopu, można wykonać płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. BAL) i uzyskać materiał do badań cytologicznych, biochemicznych, mikrobiologicznych (szczególnie przydatny w diagnostyce zakażeń *Mycobacterium* sp., *Legionella* sp., CMV, *Pneumocystis pneumoniae* (nowa nazwa *P. jiroveci*, grzybic) i parazytologicznych (zarażenie *Paragonimus werstermani*). W przypadkach wątpliwych bronchoskop umożliwia wykonanie biopsji transbronchialnej z pobraniem tkanki płucnej na konieczne badania diagnostyczne. Niemniej ta ostatnia procedura obciążona jest aż 5–10% ryzykiem krwawienia czy odmy opłucnowej;
- 2) **cystoskopię** przydatną w diagnostyce zmian w pęcherzu moczowym wywołanych przez *Schistosoma haematobium* (*bilharczoza*);
- 3) **kolposkopię** – obecnie badanie to jest standardową metodą diagnostyczną wielu chorób zakaźnych narządu rodowego u kobiet, w tym chorób sromu, pochwy i szyjki macicy. Szczególnie istotną rolę kolposkopia odgrywa w diagnostyce zakażeń HPV, będących przyczyną brodawczaków (szczepy HIV-6, 11) lub związanych etiopatogenetycznie z rozwojem raka szyjki macicy (szczepy HPV-16, 18, 31, 45, 51, 52, 53), zakażeń *Herpes simplex* typu 2, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp. Kolposkopia umożliwia też postępowanie terapeutyczne w tych przypadkach;

- 4) **laparoskopię** – często niezbędną w diagnostyce i terapii zmian w jamie brzusznej i miednicy mniejszej;
- 5) **mediastinoskopię** przydatną w diagnostyce chorób śródpiersia, szczególnie węzłowic;
- 6) rzadziej inne techniki endoskopowe [1, 2].

## Endoskopia przewodu pokarmowego

Z punktu widzenia klinicznego i charakterystyki używanego sprzętu wyróżnia się endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (ezofago-, gastro-, duodeno-, entero-, fistulo-, cholangioskopia) i endoskopię dolnego odcinka przewodu pokarmowego (rekto-, sigmo-, kolonoskopia). Stąd pełna prawidłowa nazwa badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna brzmieć **ezofagogastroduodenoskopia**. Istnieje też możliwość diagnostyki endoskopowej trudno dostępnych, dalszych odcinków jelita cienkiego, tzn. jelita czczego i krętego, choć sprzęt (enteroskopy czy endokapsuły) jest drogi i mało rozpowszechniony.

Endoskopia przewodu pokarmowego jest przydatna w:

- 1) diagnozowaniu i różnicowaniu wszystkich tych chorób zakaźnych, w przebiegu których bezpośrednio może dojść do zajęcia narządów rurowych przewodu pokarmowego;
- 2) diagnozowaniu odległych skutków zakażeń, nawet w sytuacji, gdy czynniki zakaźne zasadniczo nie wykazują powinowactwa do narządów rurowych przewodu pokarmowego, np. diagnostyka i leczenie krwawień czy konsekwencji nadciśnienia wrotnego;
- 3) ocenie skuteczności leczenia farmakologicznego, endoskopowego i chirurgicznego wybranych chorób zakaźnych oraz konsekwencji nadciśnienia wrotnego i jego przyczyn.

Badanie endoskopowe wykonuje się po uzyskaniu zgody pacjenta i uwzględnieniu przeciwwskazań uniwersalnych dla większości badań endoskopowych. Podstawą różnicowania jest charakterystyczny obraz stwierdzanych zmian, często jednak wymagający potwierdzenia cytologicznego, histologicznego, udokumentowania fotograficznego czy elektronicznego.

Uzupełnieniem diagnostyki, w przypadkach wątpliwych dotyczącej etiologii zakaźnej, powinno być badanie mikrobiologiczne, mikologiczne, parazytologiczne, immunohistochemiczne, czasem badanie molekularne, np. hybrydyzacja *in situ* materiału pobranego w trakcie endoskopii (treść żołądkowa czy jelitowa, wymazy, wycinki pobrane najlepiej z pogranicza: zmiana patologiczna/tkanka zdrowa). W rzadkich przypadkach endoskopowe stwierdzenie obecności pasożyta jednoznacznie potwierdza rozpoznanie, np.

stwierdzenie larw nicieni z rodzaju *Anisakis* w żołądku czy owsików w kątnicy i umożliwia natychmiastowe wyleczenie pacjenta (mechaniczne usunięcie larwy *Anisakis*). Niezależnie od powyższych każda uogólniona choroba zakaźna i/lub przebiegająca jako posocznica może wywołać zmiany widoczne, a w badaniu endoskopowym np. zmiany krwotoczne w przewodzie pokarmowym. Szczególnie często endoskopowo zmiany w przewodzie pokarmowym wywołane przez patogeny zakaźne obserwuje się u osób z upośledzeniem odporności, w tym u pacjentów z AIDS, chorych onkologicznie, po przeszczepach narządowych, pozostających na leczeniu immunosupresyjnym czy onkologicznym oraz po radioterapii.

Elementami oceny endoskopowej jest: światło narządu, treść zawarta w świetle, ściana narządu, obecność i charakter perystaltyki, wygląd błony śluzowej, obecność zmian płaskich, guzowatych, owrzodzeń i ubytków śluzówki, obecność krwawienia [1, 4].

Bezpośredni wpływ czynników zakaźnych na narządy rurowe przewodu pokarmowego obserwowany badaniem endoskopowym manifestuje się najczęściej: przebarwieniem, pogrubieniem, obrzękiem i przekrwieniem błony śluzowej, nalotami, nadżerkami, owrzodzeniami (zakażenie *Helicobacter pylori*), aftami, grudkami, pęcherzykami, rzadziej zmianami egzofitycznymi czy naciekiem zwężającym światło narządu rurowego (polipy zapalne, ropnie, tuberculoma, ameboma, chłoniak związany z zakażeniem EBV, mięsak Kaposiego związany z HHV-8, chłoniak typu MALT związany z zakażeniem *Helicobacter pylori* czy

raki, szczególnie jelita grubego, związane z zakażeniem niektórymi szczepami HPV).

Pośredni wpływ czynników zakaźnych na narządy rurowe przewodu pokarmowego może wyrażać się cechami nadciśnienia wrotnego: gastropatią, duodenopatią, enteropatią, kolopatią czy żylakami obserwowanymi w następstwie zakażeń HBV, HCV, *Schistosoma* sp.; uchyłkami przełyku, np. w gruźlicy węzłów śródpiersia; achalazją przełyku czy poszerzeniem okrężnicy obserwowaną w inwazji *Trypanosoma cruzi*; przetokami w zakażeniach *Actinomyces israeli* czy *Nocardia asteroides*. Natomiast obraz zmian w przewodzie pokarmowym, i nie tylko, obserwowanych endoskopowo w przebiegu posocznicy oraz u osób w immunosupresji jest często nietypowy, zarówno co do lokalizacji, jak i charakteru samych zmian. Najczęściej występujące choroby zakaźne, w których może dojść do wystąpienia zmian w przewodzie pokarmowym zauważalnych badaniem endoskopowym oraz najczęstszą lokalizację tych zmian, zestawiono w tabelach 1–3.

## Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego

**Do podstawowych wskazań** do wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w chorobach zakaźnych zalicza się: wystąpienie dolegliwości dyspeptycznych, utrudnione lub bolesne połykanie, obecność lub podejrzenie krwawienia z przewodu pokarmowego, patologię przewodu pokarmowego lub podejrzenie takiej

Tabela 1. Najczęstsze czynniki zakaźne odpowiedzialne za zmiany w narządach rurowych przewodu pokarmowego stwierdzane badaniem endoskopowym. Część A: wirusy, bakterie Gram(+)

Czynnik zakaźny	Gardło i przełyk	Żołądek	Dwunastnica, jelito czcze, kręte	Jelito grube
<b>Wirusy DNA</b>				
Herpeswirusy	tak	tak	?	tak
HBV	tak	tak	tak?	tak
<b>Wirusy RNA</b>				
Rotawirusy	nie	tak	tak	nie
Kalciwirusy	nie	tak?	tak	nie
Enterowirusy	tak	tak	tak	nie
Coxsackie A	tak	tak	tak	tak
Wirusy gorączek krwotocznych HCV	tak	tak	tak?	tak
<b>Bakterie Gram(+)</b>				
<i>Streptococcus</i> sp.	tak	tak	tak	tak
<i>Staphylococcus</i>	nie	tak	tak	tak
<i>Bacillus anthracis</i>	tak	nie	tak	tak
<i>Listeria monocytogenes</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Clostridium perfringens</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Clostridium difficile</i>	nie	nie	nie	tak

Tabela 2. Najczęstsze czynniki zakaźne odpowiedzialne za zmiany w narządach rurowych przewodu pokarmowego stwierdzone badaniem endoskopowym. Część B: bakterie Gram(-), riketsje, chlamydie

Czynnik zakaźny	Gardło i przełyk	Żołądek	Dwunastnica, jelito czcze, kręte	Jelito grube
<b>Bakterie Gram(-)</b>				
<i>E. coli</i>	nie	tak	tak	tak
<i>Helicobacter pylori</i>	nie	tak	tak	nie
<i>Salmonella</i> sp.	nie	tak	tak	tak
<i>Shigella</i> sp.	nie	nie	nie	tak
<i>Campylobacter</i>	nie	nie	nie	tak
<i>Vibrio cholerae</i>	nie	nie	tak	nie
<i>V. parahaemolyticus</i>	nie	nie	tak	tak
<i>Yersinia enterocolica</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	nie	tak	tak	tak
<b>Riketsje</b>				
<i>R. rickettsii</i>	nie	tak	tak	tak
<b>Chlamydie</b>				
<i>Ch. trachomatis</i> serotypy D-K,L	nie	nie	nie	tak

Tabela 3. Najczęstsze czynniki zakaźne odpowiedzialne za zmiany w narządach rurowych przewodu pokarmowego stwierdzone badaniem endoskopowym. Część C: grzyby, pierwotniaki, robaki płaskie i obłe

Czynnik zakaźny	Gardło i przełyk	Żołądek	Dwunastnica, jelito czcze, kręte	Jelito grube
<b>Grzyby</b>				
<i>Candida</i> sp.	tak	tak	tak	tak
<b>Pierwotniaki</b>				
<i>Entamoeba histolytica</i>	nie	nie	nie	tak
<i>Giardia lamblia</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Isospora belli</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Cryptosporidium</i>				
<i>Entrocytozoon bienewsi</i> (mikrosporydioza)	tak?	tak	tak	tak
<i>Trypanosoma cruzi</i>	nie	nie	tak	nie
<b>Przywry</b>				
<i>Schistosoma</i> sp.	tak	nie	nie	tak
<i>Fasciolopsis buski</i> i inne przywry jelit	tak	tak	nie	tak
<b>Tasiemce – postacie dojrzałe</b>	nie	nie	tak	tak
<b>Robaki obłe</b>				
<i>Ascaris lumbricoides</i>	nie	nie	tak?	nie
<i>Ancylostoma duod.</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Necator amerykański</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Strongyloides stercoralis</i> i inne	nie	nie	tak	nie
<i>Trichiuris trichiura</i>	nie	nie	nie	tak
<i>Anisakidae</i> sp.	nie	tak	tak	nie
<i>Capillaria philippinensis</i>	nie	nie	tak	nie
<i>Angiostrongyloides costaricensis</i>	nie	nie	tak	tak

patologii wykazaną innymi metodami, np. badaniem rentgenowskim czy ultrasonograficznym.

Badanie to jest możliwe i bezpieczne jedynie po uwzględnieniu **istotnych przeciwwskazań**, do których należą: brak współpracy z pacjentem, ostre oparzenie przełyku, napad dychawicy oskrzelowej i ostra niewydolność oddechowa,

niestabilna choroba wieńcowa, tętniak aorty, objawy perforacji wrzodu trawiennego, ostre zapalenie otrzewnej i ciąża, niestabilność kręgow szyjnych. Ocenia się, że ryzyko poważnych powikłań przy wykonywaniu ezofagogastroduodenoskopii nie przekracza 1/500 badań, a ryzyko zgonu 1/10 000 [1, 5].

## Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna – ECPW

Inwazja przywrami wątrobowymi (*Fasciola hepatica*, *F. gigantica*, *Dicrocoelium lanceolatum*), glistą ludzką (*Ascaris lumbricoides*), a u pacjentów z upośledzeniem odporności, szczególnie AIDS, zarażenie *Microsporidium* sp., *Isospora belli*, *Cryptosporidium* sp. może manifestować się zwężeniem pozapalnym lub nowotworowym dróg żółciowych.

Podanie kontrastu po zacewnikowaniu brodawki Vatera za pomocą duodenoskopu umożliwia uwidocznienie dróg trzustkowych i dróg żółciowych. Endoskopowa wsteczna cholangio-pankreatografia jest podstawową metodą w rozpoznaniu różnicowym i równoczesne leczenie niektórych z tych zmian. Nacięcie brodawki Vatera – sfinkterotomia – umożliwia usunięcie większości złożeń oraz glist z dróg żółciowych, ułatwia spływ żółci i umożliwia wprowadzenie endoprotez do dróg żółciowych czy trzustki [3].

## Endoskopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Wskazaniami do wykonania badania endoskopowego dolnego odcinka przewodu pokarmowego są: wystąpienie dolegliwości wskazujących na patologię jelita grubego, przewlekła biegunka, nawracające krwawienia lub obecność krwi utajonej w stolcu, niejasny obraz RTG po wlewie kontrastowym, patologia jelita grubego wykazana innymi metodami lub podejrzenie takiej patologii (np. pełzakowicy); z innych wskazań niezakaźnych – podejrzenie obecności ciała obcego i badania zapobiegawcze u osób z ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Badanie jest bezpieczne po uwzględnieniu przeciwwskazań, do których zalicza się: brak współpracy z pacjentem, *Megacolon toxicum*, ostre stany zapalne w jamie otrzewnowej, niestabilną chorobę wieńcową, ostrą niewydolność oddechową, ciążę. Istnieją też przeciwwskazania względne, kiedy badanie jest możliwe po uważnej ocenie lekarskiej ewentualnych zysków i zagrożeń wynikających z przeprowadzenia badania. Zalicza się do nich: ostre stany zapalne jelita grubego, przewlekłą niewydolność krążeniowo-oddechową, zaburzenia krzepnięcia krwi, złe przygotowanie pacjenta do badania, dużych rozmiarów przepukliny, zapalenie uchyłka, przebyte liczne zabiegi w obrębie jamy brzusznej.

## Endoskopia przewodu pokarmowego w ocenie odległych następstw zakażenia wirusami hepato- tropowymi i *Schistosoma* sp.

Czynnikiem sprawczym zakaźnych zapaleń wątroby są przede wszystkim wirusy charakteryzujące się pierwotnym hepatotropizmem. Jednakże tylko w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby, typu B (HBV), typu C (HCV) i typu D (HDV) dochodzi do chronizacji zapalenia wątroby ze wszystkimi tego konsekwencjami. Istotny problem epidemiologiczny stwarza też w wielu regionach świata inwazja *Schistosoma* sp. Ocenia się, że w krajach strefy zwrotnikowej i tropikalnej liczba zarażonych gatunkami *Schistosoma* sięga 300 mln ludzi. Choć dojrzałe postacie *Schistosoma* sp. bytują w naczyniach kręgowych, to jaja zawlekanie z prądem krwi do wątroby są odpowiedzialne za lokalne reakcje zapalne i postępujące włóknienie mięszu wątroby. W Polsce pacjentów zarażonych *Schistosoma* sp. obserwuje się rzadko i wszystko są to przypadki zawleczone. Do chwili obecnej nie wykazano jednoznacznie, by HBV, HCV, HDV wykazywały powinowactwo do narządów rurowych przewodu pokarmowego. Niemniej ostatnio pojawiły się doniesienia wiążące niektóre typy zmian na śluzówkach jamy ustnej i przyzębia bezpośrednio z zakażeniem wirusami hepatotropowymi.

Należy więc sądzić, że obserwowane badaniem endoskopowym u zakażonych HBV, HCV, HDV zmiany w górnym lub dolnym odcinku przewodu pokarmowego są niezależne od zakażenia tymi wirusami lub są wtórną konsekwencją patologii innych narządów, szczególnie wątroby [6–12].

Endoskopia przewodu pokarmowego zajmuje ważne miejsce w diagnozowaniu, ale także i w leczeniu późnych następstw postępującego włóknienia mięszu wątroby i przebudowy marskiej wątroby związanego z zakażeniem HBV, HCV, HDV i zarażeniem *Schistosoma* sp. Endoskopowo zmiany w obrębie przewodu pokarmowego obserwuje się aż u około 87% pacjentów z marskością wątroby. Badanie endoskopowe umożliwia też: ocenę skuteczności prowadzonego leczenia farmakologicznego, prowadzenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, jak i leczenia krwawień z przewodu pokarmowego w tej grupie pacjentów. Badanie to zasadniczo nie ma jednak znaczenia w diagnostyce różnicowej przyczyn marskości wątroby. Z praktycznego punktu widzenia zmiany obserwowane badaniem endoskopowym w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby można podzielić na:

- 1) nie związane z nadciśnieniem wrotnym,
- 2) będące konsekwencją nadciśnienia wrotnego.

Do zmian nie związanych z nadciśnieniem wrotnym, zdecydowanie częściej występujących u pacjentów z marskością wątroby niż w przeciętnej populacji, należy zaliczyć:

- 1) uszkodzenie przełyku w następstwie zarzucania treści żołądkowej do przełyku – *reflux oesophagitis* i drożdżycę przełyku – *candidiasis oesophagi*,
- 2) różne postacie zapalenia śluzówki żołądka,
- 3) wrzody trawienne żołądka i dwunastnicy.

Ze względu na często bezobjawowy (37–70%) przebieg owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów z marskością wątroby ich nawrotowy charakter, jak i tendencję do krwawień, badanie endoskopowe jest podstawowym narzędziem diagnostycznym w tych przypadkach, umożliwia ocenę histologiczną stwierdzanych zmian (różnicowanie z procesem nowotworowym), jak i doraźne hamowanie krwawień (różne techniki). Ponadto endoscopia ułatwia rozpoznanie **zakażenia *Helicobacter pylori* (HP) obserwowanego u 82% pacjentów z marskością wątroby**, niezależnie od wieku. Tak wysoka częstość zakażenia HP niewątpliwie ma wpływ na częstość występowania zapaleń śluzówki i wrzodów trawiennych żołądka oraz dwunastnicy u pacjentów z marskością wątroby, także związanej z zakażeniem wirusami pierwotnie hepatotropowymi.

Do zmian związanych z nadciśnieniem wrotnym, możliwych do oceny zasadniczo jedynie badaniem endoskopowym, należy zaliczyć:

- 1) żylaki narządów rurowych przewodu pokarmowego,
- 2) gastro-, entero-, kolopatię wrotną,
- 3) poszerzenia naczyń w żołądku (ang. GAVE).

Z klinicznego punktu widzenia żylaki przełyku i żołądka są najbardziej znamienym objawem nadciśnienia wrotnego. Obecność lub brak żylaków stanowi współcześnie jeden z podstawowych kryteriów podziału marskości wątroby na 4 stopnie zaawansowania. Niemniej jedynie u pacjentów z marskością wyrównaną (stopień 0 lub 1) żylaki wraz z liczbą płytek krwi, wielkością śledziony i stężeniem gammaglobulin stanowią istotny czynnik rokowniczy [13]. Żylaki zwykle rozwijają się i nasilają w miarę progresji marskości. U pacjentów z poalkoholową marskością wątroby żylaki przełyku pojawiają się już w dwa lata od momentu postawienia rozpoznania, w marskości związanej z zakażeniem HBV czy HCV postęp żylaków jest wolniejszy – pierwsze pojawiają się po około 6 latach od momentu rozpoznania. Po 12 latach obserwacji żylaki przełyku stwierdza się jednak u ponad 90% pacjentów z potwierdzoną marskością wątroby i to niezależnie od etiologii. Przyjmuje się, że żylaki powiększają się około 10% rocznie, niemniej u pacjentów, u których obserwuje się poprawę funkcji wą-

troby, można zaobserwować także częściową regresję żylaków. Krwawienie z pękniętych żylaków jest najczęstszą przyczyną (80–90%) krwawień z przewodu pokarmowego w tej grupie pacjentów. Krwawienie z żylaków jest też najczęstszym zagrażającym życiu powikłaniem marskości wątroby, niemniej pojawia się jedynie u 20–60% pacjentów. Ryzyko zgonu przy pierwszym krwawieniu jest bardzo duże i oceniane jest na 30–50%. Ponadto około 70% pacjentów, którzy przeżyli pierwsze krwawienie z żylaków leczone zachowawczo, doświadczą ponownego krwotoku, najczęściej w pierwszych 6 miesiącach [11].

Badanie endoskopowe ma zasadnicze znaczenie diagnostyczne w wykrywaniu żylaków, ocenie ich wielkości, monitorowaniu rozwoju lub regresji żylaków, umożliwia też postępowanie zabiegowe profilaktyczne (pierwotne i wtórne), jak i lecznicze (hamowanie ostrych krwawień z żylaków przewodu pokarmowego). W tych celach wykorzystuje się dwie metody: endoskopową sklerotyzację żylaków przełyku i żołądka – EVS (ang. *endoscopic variceal sclerotization*) i endoskopowe podwiązanie (opaskowanie) żylaków przełyku i żołądka – EVL (ang. *endoscopic variceal ligation*). Według obowiązujących standardów metodą z wyboru w hamowaniu i prewencji krwawień z żylaków przełyku (niezależnie od ich etiologii), zdecydowanie bardziej efektywną i bezpieczniejszą jest obecnie zakładanie podwiązek (ang. *banding*). Niemniej w sytuacjach urgencyjnych bardziej praktyczna jest wstępna skleroterapia (wstrzykiwanie w okolice żylaka lub do jego światła środka obliterującego), uzupełniona, po uzyskaniu lepszego pola widzenia, procedurą podwiązania żylaków. W przypadku żylaków żołądka preferuje się podawanie N-butylo-cyanoakrylatu do światła żylaka, ewentualnie metody kombinowane EVS/EVL.

Metody endoskopowe wyjątkowo skuteczne w rękach doświadczonego endoskopisty umożliwiają znalezienie miejsca krwawienia i zahamowanie krwawienia u około 75–95% z ostrym krwawieniem z żylaków przewodu pokarmowego. Doraźną skuteczność terapii endoskopowej zwiększa równoczesowe podanie octreotydu lub terlipresyny. Endoskopowe hamowanie krwawień z żylaków żołądka jest jednak znacznie mniej skuteczne niż w przypadku żylaków przełyku. Metody endoskopowe są też skuteczne w leczeniu krwawień z żylaków jelita grubego. Skuteczność profilaktyki endoskopowej wymienionymi wyżej metodami zależy od oceny realnego zagrożenia krwotokiem, choć brak jest jednoznacznych kryteriów takiej oceny (szczególnie w przypadkach żylaków małych), i w znacznym stopniu od doświadczenia endoskopisty oraz jakości używanego sprzętu endoskopowego [7, 9, 13, 14].



## Piśmiennictwo

1. Silverstein EE, Tytgat GNJ. *Atlas of gastrointestinal endoscopy*. Ed. 3. London: Mosby-Wolfe; 1996.
2. Prokopowicz D. *Medycyna podróży. Rośliny trujące i zwierzęta jadowite*. Białystok: Agencja Wydawniczo-Edytorska EkoPress; 2007: 1–256.
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. *Interna Harrisona*. Wyd. 14. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2002: 1297–1843.
4. Sleisenger MH. Some thoughts on what's ahead for GI in 2006 and beyond. *Dig Liv Dis* 2006; 38: 1–7.
5. Rampton DS. *Choroby przewodu pokarmowego*. In: Axford J Editor. Droszcz W, Knapik Z, Prusiński A (red. wyd. pol.). *Choroby wewnętrzne*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1999: 191–320.
6. Muller A, Fatkenheuer G, Salzberger B et al. Strongyloides stercoralis infection in a patient with AIDS and non-Hodgkin lymphoma. *Deutsch Med Wochenshr* 1998; Mar 27, 123(13): 365–368.
7. Cardenas A, Gines P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl. 1): S124–S133.
8. Bryan RT, Michelson MK. *Parasitic infections of the liver and biliary tree*. In: Surawicz C, Owen RL Editors. *Gastrointestinal and hepatic infections*. Philadelphia: Saunders; 1995: 405–454.
9. Krause K, Simon K. Endoskopowa profilaktyka pierwotna i wtórna krwawień z żyłaków przełyku. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13, 5: 825–832.
10. Schepis F, Camma C, Niceforo D et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333–338.
11. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48: S68–S92.
12. Sulka A, Simon K, Jeleń M, Piszko P. Wpływ zakażenia HCV i leczenia immunomodulacyjnego interferonem alfa i ribawiryną na stan drobnych gruczołów ślinowych i błony śluzowej jamy ustnej. *Przegl Epid* 2005; 59: 455–466.
13. D'Amico G. *Natural history of cirrhosis and portal hypertension*. EASL Postgraduate course-Complication of portal hypertension. Milan, Italy; 2008: 10–15.
14. Simon K. *Endoscopia w diagnostyce i terapii chorób zakaźnych*. W: Cianciara J, Juszczyk J (red.). *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007: 105–110.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby  
i Nabytych Niedoborów Odporności AM

ul. Koszarowa 5

51-149 Wrocław

Tel.: (071) 326-13-25

Fax: (071) 325-52-42

E-mail: krzysimon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

**Rak wątrobowo-komórkowy związany z zakażeniem HBV, HCV – czy nowe formy diagnostyki i leczenia zapewniają skuteczne leczenie szerszej populacji chorych?****Primary liver cancer caused by HCV, HBV – are the new diagnostics and therapeutic technics useful to cure more patients?**KRZYSZTOF SIMON<sup>E, F</sup>, MONIKA PAZGAN-SIMON<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności

Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Rak pierwotny wątroby jest piątym co do częstości nowotworem na świecie, w Polsce występowanie tego nowotworu jest ciągle niedoszacowane. Charakteryzuje się bardzo szybką progresją i u pacjentów nie leczonych prowadzi zwykle do zgonu. Nowotwór powstaje w narządzie zmienionym chorobowo zarówno na tle przewlekłego zapalenia wątroby czy marskości pozapalnej HBV, HCV, HBV/HCV, HBV/HIV, HCV/HIV, HBV/HCV/HIV, alkoholowej, toksycznej, autoimmunologicznej czy wrodzonej. Mieszany charakter choroby wątroby predysponuje do szybszego rozwoju nowotworu. Wyróżnia się 4 stadia zaawansowania nowotworu: bardzo wczesne, średniozaawansowane, zaawansowane i terminalne. Objawy kliniczne aż do stadium zaawansowanego występują rzadko. Diagnoza stawiana jest na podstawie stwierdzenia ogniska w wątrobie 2 metodami u pacjentów z wcześniejszą chorobą wątroby, podwyższonego stężenia alfa-fetoproteiny i jeśli to możliwe – po potwierdzeniu histopatologicznym. W stadiach niezaawansowanych przy zmianach mniejszych niż 5 cm, bez obecności zakrzepicy żyły wrotnej oraz przerzutów, wykonuje się zabieg operacyjny w postaci resekcji zmiany lub transplantacji narządu. Do leczenia stanów zaawansowanych od niedawna dostępny jest lek adjuwantowy w postaci tabletek sorafenib.

**Wnioski.** W ciągu ostatnich kilku lat istotnie wzrosła liczba i jakość dostępnych technik diagnostycznych w rozpoznawaniu HCC. Dodatkowo pojawiła się możliwość – sorafenib – leczenia pacjentów w stanach zaawansowanych, skutkująca przedłużeniem życia pacjenta i jego komfortu.

**Słowa kluczowe:** rak pierwotny wątroby, metody diagnostyczne, leczenie chirurgiczne i adjuwantowe.

**Summary** Primary liver cancer is the fifth most common in the world, unfortunately number of patients suffering from HCC in Poland is underestimated. This cancer is characterized by very rapid progression and death among untreated patient. Explication: Liver cancer develops in a liver changed by chronic viral inflammation and liver cirrhosis caused by viruses HBV, HCV, HBV/HCV, HBV/HIV, HCV/HIV, HBV/HCV/HIV toxic, autoimmunological or hereditary cirrhosis. If there are more than one cause of liver illness, the liver cancer will develop earlier. There are four stages of illness distinguished: early, medium advanced, advanced and terminal. The clinical picture is not characteristic and observed in advanced stages. The diagnostic criteria are: typical focal changes in the liver confirmed by two different methods, elevated serum level alfa-fetoprotein and results of histopathological examination. In early stages resection or transplantation is performed. In advanced stages the sorafenib new adjuvant therapy is available.

**Conclusion.** In the last few years the number and sensitivity of diagnostics techniques in HCC has increased. Currently there are possibilities to cure patients with advanced diseases; to prolong and improve quality of live with new adjuvant drug sorafenib.

**Key words:** primary liver cancer, diagnostics methods, surgical and adjuvant treatment.

**Wstęp**

Rak wątrobowo-komórkowy (HCC), najczęstszy pierwotny nowotwór wątroby, powstaje ze zmienionych nowotworowo komórek tego narzą-

du i stanowi istotny światowy problem epidemiologiczny (piąty nowotwór co do częstości zapałalności na świecie), a także wzrastający i niedoceniany problem diagnostyczny i terapeutyczny w kraju. Nowotwór ten rozwija się w narządzie

zmienionym wcześniej chorobowo: najczęściej na skutek przewlekłego zapalenia wirusowego na tle zakażenia HBV, HCV, HBV/HCV/HIV i marskości pozapalnej wątroby (ok. 80% przypadków), chorób metabolicznych, w tym hemochromatozy, niedoboru alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny czy wieloletniego oddziaływania karcynogenów: aflatoksyny z orzeszków ziemnych czy żółcieni maślanej (obecnie na szczęście niestosowana w przemyśle spożywczym). Prawdopodobnie do czynników ryzyka rozwoju HCC należą także: alkohol, nikotynizm, otyłość oraz hormony anaboliczne i estrogeny.

Światowe dane wskazują na niezwykle szybką progresję nowotworu do postaci terminalnej, zgodnie z nimi podobna jest liczba świeżych rozpoznań oraz zgonów z powodu HCC – rocznie 626 000 rozpoznań i 598 000 zgonów według Światowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC). Dane krajowe, gromadzone w Państwowym Zakładzie Higieny, sugerują nikłość problemu: w 2004 r. zarejestrowano 755 mężczyzn i 653 kobiety z rozpoznaniem HCC, natomiast w województwie dolnośląskim odpowiednio: 40 mężczyzn i 55 kobiet [1]. W rzeczywistości są to dane niedoszacowane, czy to z powodu podeszłego wieku części pacjentów, czy też obiektywnych trudności diagnostycznych, szczególnie w zakresie interpretacji zmiany ogniskowej w wątrobie, czy wykonania badania histopatologicznego (biopsja cienkoigłowa w 60% nieskuteczna, autopsje zaś są obecnie wykonywane sporadycznie).

Intensywnie prowadzone w ostatnich latach badania doprowadziły do udoskonalenia narzędzi diagnostycznych, wypracowania dobrych standardów badań przesiewowych, a w kolejności także do badań nad lekami adjuwantowymi, które okazały się przełomowymi w leczeniu pacjentów w stadiach średniozaawansowanych i zaawansowanych. W niniejszej pracy poza etiologią i kliniką postaramy się przedstawić aktualne możliwości diagnostyczne i nowości terapeutyczne.

## Etiologia

Wyniki wielu badań wskazują, że nowotworzeniu sprzyjają wszelkiego rodzaju stany zapalne w wątrobie. Szczególnie niebezpieczne są zakażenia wirusami hepatotropowymi HBV, HCV oraz koinfekcje HBV/HCV, HBV/HDV czy HCV/HIV, HBV/HIV.

Zakażenie wirusem hepatotropowym HBV, wiążące się z wbudowaniem genomu wirusa do DNA komórki ludzkiej wątroby, ma udział w nowo tworzeniu już na etapie zapalenia, stąd szczególnie istotne jest monitorowanie pacjentów „HBeAg” dodatnich i replikujących powyżej 100 000 kopii/ml; w tej grupie ryzyko nowo-

tworzenia jest 4-krotnie wyższe niż w pozostałych. Niemniej nowotwór może rozwinąć się również w wątrobie u pacjentów, u których doszło do serokonwersji w układzie „HBeAg do anti-HBeAb”. Cały proces od zapalenia ostrego, przez zapalenie przewlekłe, marskość do nowotworu trwa od 30–50 lat i ostatecznie dotyczy jedynie około 30–45% pacjentów zakażonych HBV. Niemniej trzeba pamiętać, że w Polsce liczbę zakażonych tym wirusem szacuje się na 320 tys., a różne znaczniki zakażenia ma aż do 20% populacji, tak więc rzeczywista liczba chorych na HCC w Polsce jest z pewnością wyższa.

W przypadku zakażenia HCV dokładnie nie poznano mechanizmu prowadzącego do powstania nowotworu, ale wiadomo, że rozwija się on w wątrobie marskiej, z częstością 3–5% pacjentów/rocznie po około 20–30 latach od zakażenia. Liczba pacjentów zakażonych HCV, głównie na drodze zakażeń szpitalnych, sięga 750 tys. osób w Polsce, więc podobnie jak w przypadku zakażenia HBV, liczba pacjentów z HCC musi być wyższa.

Wzrasta też (z przyczyn niezupełnie jasnych) odsetek pacjentów zakażonych co najmniej dwoma wirusami HBV i HCV czy HIV, co wielokrotnie zwiększa ryzyko progresji do nowotworu.

## Historia naturalna

Początkowo na skutek zmian molekularnych na poziomie pojedynczej komórki: mutacji i niestabilności chromosomalnej dochodzi do wielokierunkowych zaburzeń ścieżek sygnałowych, angiogenezy czy deaktywacji genów supresorowych i rozwoju małego, mniejszego od 1 mm ogniska monoklonalnego. Twór ten rozwija się przez guzek dysplastyczny do wczesnej postaci raka, następnie raka zaawansowanego i w końcu terminalnego [2]. Podwajanie masy guza jest procesem indywidualnym, który trwa od 1 do 20 miesięcy. Nowotwór ten stosunkowo długo rozwija się w wątrobie, która jest narządem o znacznej wydolności, stąd w początkowych stadiach u pacjentów nie obserwuje się istotnych objawów klinicznych. W części przypadków pacjenci zgłaszają objawy takie same, jak w czasie trwania przewlekłej choroby wątroby typu: osłabienie, dolegliwości dyspeptyczne, bóle brzucha czy okresowo narastania obwodu brzucha. Dopiero przy zajęciu znacznej części narządu przez zmiany nowotworowe, pojedyncze lub przerzutowe, pojawiają się objawy świadczące o upośledzeniu funkcji tego narządu: wodobrzusze, zażółcenie powłok oraz utrata masy ciała i znaczne osłabienie. U części pacjentów dochodzi po przerzutów wielonarządowych: do płuc, mózgu, jelita grubego. Pacjent umiera najczęściej wśród objawów

Tabela 1. Stadia zaawansowania HCC i ich charakterystyka

Stadium	Wczesne	Średnio-zaawansowane	Zaawansowane	Terminalne
Objawy kliniczne (osłabienie, utrata masy ciała, bóle brzucha, wodobrzusze)	nieobecne	nieobecne	obecne	obecne
Wielkość guza	< 5 cm, do 3 < 3 cm	1 > 5 cm	> 5 cm	> 5 cm (nawet cała wątroba)
Morfologia pojedynczego guza	jednoguzkowy < 50% mięszu	wielkoguzkowy < 50% mięszu	zmiany rozsiane, > 50% mięsz	zmiany rozsiane, > 50% mięsz
Zakrzepica żylna w badaniu USG Doppler lub angio-TK	nieobecna	nieobecna	obecna	obecna
Przerzuty odległe	brak	brak	możliwe	obecne
Rokowanie przeżycia bez leczenia	65% 3 lata	16 miesięcy	6 miesięcy	3–4 miesiące
skala zaawansowania Okudy (1 punkt: wielkość 50% mięszu, wodobrzusze, albumina > 3 g/dl, bilirubina > 3 mg/dl)	0	do 2 punktów	3 punkty	4 punkty
Skala zaawansowania CLIP (1 punkt: Child-Pugh B, kilka zmian < 50% mięszu, AFP > 400, zakrzepica żyły wrotnej, 2 punkty: Child-Pugh C, rozsiane zmiany lub przerzuty)	0	1, 2, 3 punkty	3, 4, 5 punktów	5, 6 punktów

dekompensacji funkcji wątroby i zespołu wątrobowo-nerkowego. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę poszczególnych stadiów choroby.

## Diagnostyka

Rak wątrobowo-komórkowy należy do nowotworów, które trudno jest zdiagnozować na wczesnym etapie rozwoju. Nie tylko pacjenci nie zgłaszają charakterystycznych objawów, to jeszcze odchylenia w badaniu fizykalnym na ogół występują dopiero w stadium bardzo zaawansowanym lub nawet terminalnym. Dlatego w przypadku osób z przewlekłymi zapaleniami wątroby lub marskością na tle zapalnym, metabolicznym, autoimmunologicznym, zaleca się prowadzenie systematycznych badań nadzorujących – co 6 miesięcy, co umożliwia w wielu przypadkach rozpoznanie choroby we wczesnym stadium zaawansowania. Do wypracowanego standardu badań w tych przypadkach należy oznaczanie stę-

żenia AFP (najlepiej glikoformy L3 – badanie trudno dostępne w Polsce) oraz badań obrazowych USG, TK ewentualnie MR. Należy też mieć świadomość, że w przypadkach mało zaawansowanej choroby stężenie AFP może być prawidłowe. Jeśli jest to możliwe, zaleca się badanie stężenia des-gamma karboksyprotrombiny, która również może być prawidłowa w małych guzach. Badania nad tkanowymi markerami wczesnego raka wątroby, prowadzone w ostatnich latach, doprowadziły do wyizolowania kilku znaczników, są to białka szoku termicznego 70 (HSP 70), glypican 3 umożliwiające w 85–95% zróżnicowanie zmiany regeneracyjnej od nowotworowej oraz kinazę seryny treoniny 15n (STK6), fosfolipazę A2 (PLAG 12B) oraz telomerazę odwrotnej transkryptazy (TERT). Byłoby dobrze, gdyby wkrótce jeden z nich lub kilka, np. kombinacja podobna do fibrotestu, mogła być dostępna powszechnie w diagnostyce [3–5].

Przy badaniach przesiewowych z badań wizualizujących najczęściej wykonuje się USG wątro-

by. Z pewnością tą formą diagnostyki jest najtańsza i najszerszej dostępna, choć raczej mało czuła (40%). Zaleca się wykonywać to badanie co 6 miesięcy; wyniki prac japońskich diagnostów wskazują, że częstsze wykonywanie USG nie zwiększa szansy wykrycia nowotworu wątroby. Przy pojawieniu zmiany ogniskowej zaleca się wykonanie jednocześnie 2 badań obrazujących, np. USG i TK lub MR, co praktycznie umożliwia rozpoznanie zmiany ogniskowej jako nowotworowej, mimo że czułości i swoistości zarówno TK, jak i MR nie są całkowite (tomografia komputerowa charakteryzuje się czułością 50% i swoistością 100%, a rezonans czułością 70%, swoistością 82%) [6]. W przypadkach pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby ważne jest przede wszystkim zróżnicowanie zmian regeneracyjnych od nowotworowych, a w przypadku pacjentów nowych zdiagnozowanie – zmian nienowotworowych: naczynek, gruczolaków, cyst czy ogniskowych zmian tłuszczaczeniowych [7].

W przypadku podejrzenia zmiany ogniskowej, przed podjęciem decyzji o terapii, konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego. Jak wspomniano, na początku biopsja jest diagnostyczna tylko w 40%, najlepsze wyniki uzyskuje się, badając całą tkankę usuniętego guza. Guzy mogą mieć pochodzenie z hepatocytów, z cholangiocytów lub mieszane. Istotną rolę wydaje się odgrywać biopsja gruboigłowa wątroby u pacjentów z marskością. Badanie to w Polsce wykonywane jest bardzo rzadko, a w innych krajach, np. we Francji, jest zabiegiem rutynowym. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie informacji o zmianach dysplastycznych występujących w wątrobie (ang. *small cell dysplastic foci*). Guzek dysplastyczny większy niż 1 mm jest już nowotworem określanym jako wczesny rak i jego wykrycie znacznie zwiększa szansę pacjentów na leczenie i długotrwałe przeżycie. Oznaczenie w badanej tkance guza CK19 (cytokeratyna 19 – badanie niewykonywane rutynowo w Polsce) wiąże się z gorszą prognozą oraz częstszym i szybszym nawrotem nowotworu po zabiegu operacyjnym [2, 8]. Niemniej biopsja gruboigłowa u pacjentów z marskością wątroby nie zawsze jest bezpieczna i niesie istotne ryzyko powikłań (obserwacje własne).

## Leczenie

O wyborze metody leczenia decyduje przede wszystkim wielkość guza, obecność guzów satelitarnych, przerzuty, ewentualnie nacieki na naczynia wątrobowe czy drogi żółciowe oraz stopień zaawansowania współtowarzyszącej choroby wątroby, oceniane w skali Child-Pugh, oraz ogólny stan zdrowia chorego i występowanie chorób

**Tabela 2. Leczenie poszczególnych postaci HCC**

Stan zaawansowania	Zalecane leczenie
Stadium wczesne	operacyjne: resekcja lub transplantacja wątroby; PEI, ablacja
Stadium pośrednie	chemoembolizacja, leczenie adjuwantowe
Stadium zaawansowane	chemoembolizacja, leczenie adjuwantowe
Stadium terminalne	objawowe

współistniejących: choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy itd. [9, 10]. Bezwzględną granicą operacyjności jest średnica guza 5 cm, wykonywanie zabiegu w przypadku większych guzów skutkuje szybkim nawrotem choroby. W tabeli 2 przedstawiono zalecane formy leczenia w zależności od stanu zaawansowania choroby.

Leczenie operacyjne to resekcja zmiany w granicach zdrowych tkanek lub transplantacja, należą one do najstarszych i najskuteczniejszych metod leczenia pierwotnego raka wątroby pod warunkiem przestrzegania kryteriów mediolańskich: występowanie jednego ogniska HCC < 5 cm lub nie więcej niż 3 zmiany, nie większe niż 3 cm, najlepiej u pacjenta bez marskości wątroby (w tej grupie pacjentów 5-letnie przeżycie w Japonii wynosi 89%). Resekcja jest metodą leczenia z wyboru u pacjentów z pojedynczym ogniskiem w narządzie bez cech marskości, natomiast transplantację, jako pierwszą metodę, zaleca się u pacjentów z kilkoma drobnymi zmianami (3 zmiany < niż 3 cm średnicy) [11, 12]. Po zabiegu operacyjnym istotne jest przeciwdziałanie wznowie procesu. Niestety w około 50% przypadków kolejna zmiana ogniskowa wątroby jest nowym ogniskiem nowotworowym. W przypadku wznowy guza zaleca się embolizację zmiany i leczenie uzupełniające: adjuwantowe, naświetlanie jodem 131, immunoterapię. Natomiast jako metodę zapobiegawczą przed wystąpieniem nowego ogniska stosuje się interferon pegylowany, retinoidy, terapie molekularne. Ostatnio pojawiły się molekularne skale klasyfikacji HCC, które na podstawie genów umożliwiają oszacowanie ryzyka zgonu i nawrotu choroby. Mimo że nie udało się stworzyć jednego narzędzia genetycznego, badania te budzą duże zainteresowanie [13, 14].

Bardzo skuteczną metodą jest przeszkrone podawanie alkoholu do wnętrza guza (PEI) lub kwasu octowego (PEI). Przy zastosowaniu kryteriów mediolańskich uzyskuje się 5-letnie przeżycie u 80% chorych, nie obciążając ich jednocześnie zabiegiem i znieczuleniem ogólnym. W przypadku guzów 3–5 cm 5-letnie przeżycie uzyskuje się u 50% pacjentów [15].

U pacjentów ze zmianami nie kwalifikującymi się do resekcji stosuje się embolizację tętnicy wątrobowej z użyciem lipiodolu albo doksorubicyny, cisplatyny lub mitomycyny. Skuteczną eliminację guza uzyskuje się u 15–55% pacjentów.

Natomiast do chwili obecnej nie dysponuje się terapią dla pacjentów w stanie zaawansowania średnim i zaawansowanym, która istotnie przedłużałaby ich długość i jakość życia. Dzięki prowadzonym badaniom nad lekami o molekularnym punkcie uchwytu wydaje się, że stoimy u progu nowej ery leczenia pierwotnego guza wątroby [16].

W 2006 r. w USA oraz w 2007 r. w Europie został dopuszczony do leczenia początkowo w guzie nerki, a potem w HCC – sorafenib. Lek ten działa na poziomie komórki nowotworowej i ma bardzo szeroki zakres działań jako inhibitor wielu kinaz: kinaz tyrozynowych (VEGFR2, PDGFR, c-KIT receptor), kinaz serynowo-treoninowych (b-raf, p-38). Lek ten równocześnie blokuje ścieżki sygnałowe RAF/MEK/ERK, hamuje angiogenezę guza oraz pobudza apoptozę w komórkach guza. Skutkuje to dla pacjenta 44% poprawą całkowitego przeżycia i zwiększeniem mediany całkowitego przeżycia około 3 miesiące [17, 18].

Spośród innych leków badanych najwięcej nadziei wzbudził erlotinib, bloker EGFR, wykorzystywany wcześniej w leczeniu raka płuca. W badaniach *in vitro* lek ten zahamował prolifera-

cję komórek raka wątrobowo-komórkowego i wywoływał wzrost apoptozy w komórkach guza. Badania (obecnie 2 faza) nie zostały jeszcze zakończone, a wyniki są niejasne, trudno więc powiedzieć, czy lek ten zostanie zaaprobowany do leczenia [19, 20].

## Podsumowanie

Rak wątrobowo-komórkowy jest wyjątkowo agresywnie rozwijającym się nowotworem o złym rokowaniu, jednak wykryty wcześniej może być skutecznie leczony. Obecnie prowadzone badania nad coraz czulszymi markerami serologicznymi i tkankowymi oraz dokładniejszymi technikami obrazowymi ułatwiają nam wczesne rozpoznanie choroby u pacjentów (monitorowanych z powodu przewlekłych chorób wątroby, szczególnie marskości na tle zapalnym czy toksycznym) [8]. Dodatkowo pojawia się szansa leczenia adjuwantowego jako leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym, jako zapobiegania wznowie procesu czy tworzeniu nowych ognisk nowotworowych czy też samodzielnego leczenia u pacjentów w stanach bardziej zaawansowanych. Postęp, który dokonuje się w tej specjalności medycyny, napawa nadzieją, że wkrótce będziemy w stanie leczyć skuteczniej większą grupę pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. www.pzh.gov.pl.
2. Roskans T. Dysplasia and neoplasia in the liver, pathophysiologic basis for the therapy of liver disease. *Postgr Cour* 2007; AASLD: 166–174.
3. Yuen MF, Lai ChL. Serological markers of liver cancer. *Best Pract and Res Clin Gastroenterology* 2005; 19, 1: 91–99.
4. Capurro M, Wanless IR, Sherman M et al. Glypican – 3; a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 89–97.
5. Marrero JA, Lok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 113–119.
6. Federle MP. Imaging strategies for Detection of HCC Pathophysiologic Basis for the Therapy of Liver Disease. *Postgr Cour* 2007; AASLD: 174–178.
7. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C et al. Focal lesions In cirrhotic ex plant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8(9): 749–761.
8. Di Bisceglie AM. Who and how should a hepatologist screen for HCC pathophysiologic basis for the therapy of liver disease. *Postgr Cour* 2007; AASLD: 195–199.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
10. Llovet JM, Bruix J. Novel advancement in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48: 20–37.
11. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J AM Coll Surg* 2000; 191: 38–46.
12. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis* 2005; 25: 181–200.
13. Lemmer E, Friedman S, Llovet JM. Molecular diagnosis for chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. The potential of gene expression profiling. *Sem Liver Dis* 2006; 26: 373–384.
14. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A et al. Transcriptome classification of HCC related to gene alterations and to new therapeutic target. *Hepatology* 2007; 45: 42–52.
15. Sala M, Llovet JM, Vilana R et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352–1360.

16. Roberts L. Emerging experimental therapies for hepatocellular carcinoma: What if you can't cure? Pathophysiologic basis for the therapy of liver disease. *Postgr Cour* 2007; AASLD: 185–195.
17. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al. For the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo – controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S).
18. Liu L, Cao Y, Chen Ch et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66(24): 11851–11858.
19. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al. Phase II study of erlotinib (OSI-277) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657–6663.
20. Thomas MB, Chandha R, Iwasaki M et al. The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) show significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 214.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby  
i Nabytych Niedoborów Odporności AM  
ul. Koszarowa 5  
51-149 Wrocław  
Tel.: (071) 326-13-25  
Fax: (071) 325-52-42  
E-mail: krzysimon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Czy telepatologia może wspomagać lekarza rodzinnego?

## Telepathology: can be a supportive tool for the family physician?

JANINA SŁODKOWSKA<sup>E, F</sup>Samodzielna Pracownia Telepatologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. med. Janina Słodkowska**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Telepatologia [TP], innymi słowami „praktykowanie patologii na odległość przez sieć telekomunikacji”, może być stosowana na kilka sposobów. Może to być rodzaj telepatologii statycznej [sTP], aktywnej TP („on line” albo w czasie rzeczywistym) lub jako mikroskopia wirtualna (bazująca na wirtualnych preparatach [WP]). Mikroskopia wirtualna jest to technologia cyfrowego zapisu całych preparatów szkiełkowych, które w tej wersji noszą nazwę wirtualnych preparatów i mogą być składowane w wirtualnej bazie danych, mogą być oglądane na monitorze (w miejscu ich składowania lub odległych stacjach). Telepatologia może być stosowana w celu uzyskania pierwotnej diagnozy patomorfologicznej lub uzyskania drugiej opinii (telekonsultacje). TP konsultacyjna jest głównie używana celem potwierdzenia poprawności diagnozy, dostarczenia dodatkowych informacji dla klinicystów lub ułatwienia profesjonalnej współpracy między klinicystą i patologiem. Telekonsultacje ekspertów (specjalistów) są szeroko stosowane w sesjach multidyscyplinarnych na bazie technologii cyfrowej (WP). Idealne dla telekonsultacji są systemy aTP (w czasie rzeczywistym) i telemikroskopii wirtualnej. Lekarz rodzinny jest centralnym ogniwem w sieci ośrodków medycznych, dostarczających informacje o chorym. Informacje medyczne chorego pochodzą od różnych specjalistów; część z nich to preparaty mikroskopowe (szkiełkowe lub cyfrowe), krążące między patologiem–pacjentem–patologiem. Praca prezentuje lekarzom rodzinnym nowy model ich dostępu i koordynowania telekonsultacji ekspertów (także w patologii), w obrębie sieci klastra medycznego.

**Słowa kluczowe:** telepatologia, telekonsultacja, klastr, lekarz rodzinny.

**Summary** Telepathology or “the practice of pathology at a distance using telecommunication technology”, can be performed in several manners. It can be a static TP manner, active TP (“on line” and “in real time”) or virtual microscopy (based on virtual slides [VS]). Virtual microscopy is the technique digitising an entire glass microscope slide to produce VS, which can be stored within the virtual data base, and viewed on the screen (of a local or remote station). Telepathology performance distinguishes *primary diagnosis* from the *secondary diagnosis* (teleconsultation). The consultative TP is mainly used to ensure the correct diagnosis, to provide additional information to a clinician, or to facilitate collaboration between the clinician and pathologist. The application of expert teleconsultation has expanded recently in a form of interdisciplinary sessions using the digitising technology (VS). Real time and VS telemicroscopy systems appear ideal for teleconsultation. The family physician is a central link in the network of medical centres releasing information about the patients. The patients data are related to opinions of various medical specialists, part of them is related to the pathology images circling between a pathologist – patient – pathologist and the family physician. The paper presents a new solution for the remote participation of the family physician and his coordination of the expert teleconsultations (also of pathology) within medical cluster network.

**Key words:** telepathology, teleconsultation, cluster, family physician.

Patologia (syn. patomorfologia) jest dyscypliną medyczną wyłącznie diagnostyczną. Wartość badania histologicznego – w zależności od definicji i kryteriów diagnostycznych danej jednostki lub zespołu chorobowego, czasem jest zasadnicza dla diagnozy klinicznej, a niekiedy tylko komplementarna do obrazu kliniczno-radiologicznego.

Diagnostyka patomorfologiczna, tradycyjnie odbywa się za pomocą mikroskopu świetlnego i preparatu szkiełkowego. Od ponad czterdziestu

lat możliwa jest diagnostyka mikroskopowa na odległość (czyli telepatologia [TP]) przez sieć telekomunikacyjną [1–3]. Obrazy mikroskopowe są tworzone za pomocą różnych systemów telemikroskopii i transmitowane do odległych ośrodków medycznych, w celach diagnostycznych (telepatologia diagnostyczna) czy konsultacyjnych – w celu potwierdzenia pierwszej opinii diagnostycznej (telepatologia konsultacyjna). W sesjach telepatologii diagnostycznej uczestniczą w zasa-



dzie wyłącznie patolodzy; sesje konsultacyjne mogą być multidyscyplinarne lub wyłącznie patomorfologiczne [4].

Historycznie i nadal obecnie (w przeważającej liczbie) konsultacje mają postać konsultacji statycznych (bez względu na specjalność medyczną). W odniesieniu do patologii wygląda to tak, że zainteresowany konsultacją patolog kompletuje dokumentację o chorych, a przede wszystkim preparaty mikroskopowe i raport patomorfologiczny, i... albo udaje się osobiście do konsultanta, albo wysyła dokumentację pocztą naziemną (w kraju lub za granicę). W sytuacjach typowych, wynik konsultacji wraca po 5–7 dniach, niejednokrotnie po 2–3 tygodniach. W wypadku konsultacji opartej na telepatologii wynik można uzyskać w ciągu kilkunastu minut lub 2–3 dni – w zależności od dostępnej metody.

Najstarsza i najbardziej rozpowszechniona jest **metoda telepatologii statycznej [TPs]**. Oparta jest ona na ocenie przesłanych obrazów mikroskopowych, które odpowiadają kilku polom mikroskopowym – ważnych z punktu widzenia diagnostycznego, wybranym z całego preparatu szkiełkowego. Obrazy przesyłane są pocztą elektroniczną, jako załącznik do dokumentacji, albo zgodnie z zasadami protokołu, danego profesjonalnego ośrodka konsultacyjnego. Odpowiedź można uzyskać w przedziale czasowym od 1 do 72 godzin, w zależności od zwyczaju danego ośrodka telekonsultacyjnego [5–7].

Inna technika konsultacji to **metoda telepatologii aktywnej** (w czasie rzeczywistym lub „on-line”) [TPa]. Są to telekonsultacje w czasie rzeczywistego połączenia – przez sieć telekomunikacji czy standardową sieć internetową – między stacją referującego patologa i stacją konsultanta. Warunkiem ich przeprowadzenia jest odpowiednie wyposażenie stanowiska referującego patologa w:

- automatyczny mikroskop (są to specjalne mikroskopy z ruchomymi elementami, sterowanymi zdalnie przez telekonsultanta przez odpowiednie oprogramowanie) lub
- system telemikroskopii cyfrowej (np.: Coolscope, Nikon, Japonia, znany i funkcjonujący w Polsce) [8–11].

Rozwój nowej dziedziny – **patologii cyfrowej** – stworzył bardzo duże możliwości dla przetwarzania i transmisji obrazów w patologii. Nowoczesna technologia patologii cyfrowej wprowadziła nową formę zapisu informacji histopatologicznej w postaci tzw. **preparatów cyfrowych** (syn. **preparatów wirtualnych**). Preparat wirtualny powstaje przez zeskanowanie obrazu mikroskopowego całego skrawka histologicznego lub preparatu cytologicznego (za pomocą specjalnego skanera) i zapisanie go w postaci obrazu cyfrowego – jako **preparat wirtualny [PW]** na dysku komputerowym lub na dowolnym nośniku pa-

mięci. Takie cyfrowe wersje preparatów mikroskopowych mogą być przechowywane na serwerze i tworzą **elektroniczną bazę danych PW** [12]. Preparaty wirtualne, reprezentujące skrawki tkanek chorego, diagnozowanego i leczonego w danym ośrodku medycznym, mogą być przechowywane w archiwum zakładu patomorfologii (elektroniczne bazy danych przypadków patomorfologicznych) lub mogą wchodzić w skład szpitalnej dokumentacji elektronicznej, dotyczącej poszczególnych chorych (jako cyfrowy zapis dokumentacji każdego chorego) [13–15]. Preparaty wirtualne są oglądane przez patologów na monitorze komputerowym w taki sam sposób, jak w mikroskopie świetlnym, z tą różnicą, że wszystkie funkcje mikroskopu zastępuje komputer (z odpowiednim oprogramowaniem do nawigacji po obrazie, zmian ogniskowości i powiększenia) i kliknięcie myszy. Proces ucyfrowienia preparatów szkiełkowych, oglądania ich i zarządzania nimi – za pomocą odpowiednich programów, nosi nazwę „**mikroskopii wirtualnej**”. Właśnie mikroskopia wirtualna jest trzecią, najbardziej nowoczesną metodą telepatologii. Podobnie jak i w poprzedniej metodzie TPa, potrzebny jest do jej stosowania odpowiedni sprzęt: dobrej jakości skanery (skanujące preparaty w ciągu kilku minut), oprogramowanie do przeglądania i przesyłania obrazów na odległość [16–18]. Zaletą tej metody jest możliwość uzyskania bardzo szybko drugiej opinii patologa konsultanta, w ciągu kilku-, kilkunastu minut. Ponadto zarówno metoda TPa, jak i mikroskopia wirtualna, pozwalają na dialog z konsultantem, w postaci notatek lub dialogu głosowego (via programy internetowe np. Skype). Konsultacja nie zawsze wymaga dokumentacji chorego, może mieć charakter wstępnej porady, dotyczącej dalszego postępowania z materiałem biopsyjnym.

W bardzo wielu szpitalach amerykańskich, a zwłaszcza ośrodkach uniwersyteckich, również licznych ośrodkach europejskich i niektórych polskich uniwersytetach medycznych, funkcjonują elektroniczne bazy wirtualnych preparatów. Wykorzystywane są one w codziennej praktyce patomorfologicznej dla celów konsultacyjnych (uzyskania drugiej opinii patologa), jak również prezentowane są na sesjach kliniczno-patologicznych [15, 19–21]. W znacznej części służą badaniom naukowym oraz ocenie standardów jakości w patomorfologii czy cytologii. Ponadto, do poszczególnych WP mogą mieć dostęp patolodzy z innych zewnętrznych instytucji (nawet odległych kontynentów) w celach konsultacyjnych, a jest to możliwe przez standardową sieć internetową (oczywiście po uzyskaniu prawa dostępu do danej bazy danych).

Jak dotąd największe zainteresowanie i wykorzystywanie baz wirtualnych preparatów odnoto-

wano dla celów edukacyjnych. Dość powszechne są w Stanach Zjednoczonych, w uniwersyteckich wirtualnych laboratoriach: histologii, anatomii prawidłowej i patomorfologii, w których proces szkolenia (seminaria, indywidualne szkolenia, wykłady) i egzaminy opierają się na wirtualnych preparatach dostępnych dla indywidualnych studentów na stronach www. ośrodka uniwersyteckiego (z dowolnego komputera, w tym osobistego) lub dla specjalizujących się lekarzy.

W diagnostyce patomorfologicznej podstawowym badaniem jest badanie histologiczne lub cytologiczne. Na ogół badanie histologiczne nie jest procedurą diagnostyczną pierwszej linii, z wyjątkiem chorób nowotworowych, które lekarz rodzinny musi umieć wstępnie rozpoznać w swoim gabinecie. Z kolei badania cytologiczne, oprócz wartości diagnostycznej, mają ogromny udział w profilaktyce, np. chorób nowotworowych czy zawodowych. Aby te lub inne badania mogły być wykonane, pacjent musi być pokierowany do odpowiedniego gabinetu ze skierowaniem, w celu wyznaczenia wizyty, potem w celu wykonania badania i powrotu do lekarza rodzinnego z wynikami badań.

Najczęściej pacjent po rozpoznaniu choroby przez określonego specjalistę pozostaje przez pewien okres pod opieką specjalistyczną (w zamkniętym lub otwartym systemie opieki zdrowotnej), ale potem jego leczenie lub opieka nad nim są kontynuowane przez lekarza rodzinnego czy lekarza pierwszego kontaktu. W przypadku współistniejących kilku chorób lekarz rodzinny jest centralnym ogniwem, spinającym wszystkie informacje chorobowe o pacjencie i koordynującym jego leczenie. W procesie zbierania wszystkich informacji diagnostycznych i dotyczących dalszego postępowania z chorym (dokumentacja u lekarza rodzinnego) podstawowym „nośnikiem” tych informacji jest zainteresowany pacjent. Zbieranie dokumentacji chorego jest uciążliwe i czasochłonne. Natomiast kolekcjonowanie informacji o chorym, przez bezpośredni dostęp lekarza rodzinnego do rejestrów elektronicznych wskazanych ośrodków medycznych, jest znacznie prostsze, pełniejsze i szybsze. Lekarz rodzinny nie tylko może korzystać z zapisów danych o wskazanym chorym, ale również przez bezpośredni kontakt ze specjalistami uczestniczącymi w procesie diagnostycznym lub leczniczym może przeprowadzać bezpośrednie konsultacje i dyskusje przez sieć internetową.

Zakres takich konsultacji może również dotyczyć problemów z zakresu patomorfologii:

- poprawnej interpretacji i prognozy dla rozpoznania histopatologicznego (np. uzyskanie odpowiedzi na pytania: Jakie następstwa kliniczne niesie ze sobą rozpoznanie „atypowy

*rakowiak*”? Czym to pojęcie różni się od „*rakowiaka typowego*”? Jeśli zaleceniem jest, częstsza kontrola chorych z *rakowiakiem atypowym* w porównaniu z chorym z rozpoznaniem *rakowiaka typowego*, to co to w praktyce oznacza w odniesieniu do tego jednego wskazanego chorego?);

- konieczności zlecenia biopsji u danego chorego. Dla niektórych jednostek chorobowych badanie biopsyjne ma wartość komplementarną do obrazu kliniczno-radiologicznego, a nie ma wartości diagnostycznej (z racji nieswoistych obrazów mikroskopowych, przypisanych wielu jednostkom chorobowym);
- pogłębienia swej wiedzy w zakresie danej jednostki chorobowej lub rozpoznania różnicowego, która wymieniona została w raporcie patomorfologicznym;
- dalszych procedur diagnostycznych i skuteczności terapii (np.: dotyczyć to może oceny etapu rozwoju choroby i stadium odwracalności zmian patomorfologicznych – w kontekście zasadności kontynuowania leczenia przy braku spodziewanych efektów terapeutycznych; np. możliwości transformacji podtypów nowotworów);
- przedyskutowanie z patologiem wartości dalszych procedur (np. rodzaj biopsji, rozmaz cytologiczny czy biopsja cienkoigłowa – ze wskazaniem specjalizujących się w danej dziedzinie ośrodków);
- bezpośredni dostęp do rejestrów i zgromadzenie elektronicznego zapisu o przebiegu chorób w kartotece lekarza rodzinnego daje pełniejszy obraz choroby i aktualną ocenę stanu chorobowego określonego pacjenta:
  - pozwala na gradację niezbędnych procedur czy konsultacji w przypadku współistnienia kilku chorób;
  - uniknięcie ordynowania leków o działaniu antagonistycznym czy synergistycznym;
  - wychwycenie sprzecznych lub niedostatecznych wyników badań w obrębie specjalistycznych procedur (w tym patomorfologicznych);
  - w przypadku zlecenia kolejnej procedury diagnostycznej – przekazanie bezpośrednio wskazanemu lekarzowi, pełnych i rzetelnych informacji o chorym o dotychczasowym trybie leczenia.

W odniesieniu do patomorfologii:

- dotyczyć to może formy bezpośredniego przesłania cyfrowych obrazów z własnych rejestrów patomorfologicznych, dotyczących poprzednich biopsji chorego, albo;
- wskazanie patologowi hasła do elektronicznych rejestrów z obrazami w celu ich przejrzania na odległość. Informacje takie są szczególnie istotne dla patologa, jako przygotowa-

nie do badania śródoperacyjnego, w celu przesłedzenia ewolucji jednego procesu bądź w celu wykrycia współistnienia drugiej choroby u badanego pacjenta.

Tradycyjnie konsultacje poprzednich materiałów biopsyjnych odbywają się za pośrednictwem chorego lub jego rodziny, i to na nich spoczywa odpowiedzialność pobrania preparatów szkiełkowych z jednej palcówki patomorfologicznej i dostarczenia do drugiej konsultacyjnej. Znane mi są przypadki zatajenia przez chorego uprzedniego rozpoznania choroby nowotworowej (ze strachu i nieświadomości) w nadziei, że kolejny lekarz tej choroby czy jej powikłań nie rozpozna.

Telekonsultacja należy do grupy usług telemedycznych i powinna być dostępna dla lekarza rodzinnego w każdym zakresie, jak każda inna usługa [22–26]. Jednakże lekarze czy menedżerowie ośrodków medycznych na ogół traktują usługę telemedyczną jako zagrożenie dla ich dochodów przez zredukowanie częstości wizyt chorych lub liczby hospitalizacji. Niechętni usługom telemedycznym, wręcz odradzają pacjentom korzystanie z tej formy opieki zdrowotnej i nie popierają wdrażania telekonsultacji. Korzyści ze stosowania telemedycyny są oczywiste, m.in. telemedycyna zwiększa efektywność nadzoru nad pacjentem (łącznie z przeniesieniem opieki do domu pacjenta); stwarza możliwość wspomaganie się konsultacjami innych specjalistów; pozwala na efektywniejsze i skuteczniejsze metody diagnozowania [23–26].

Stworzenie patomorfologicznych ośrodków konsultacyjnych „on-line” (TPa i mikroskopia wirtualna) w celu szybkiej konsultacji cyfrowych obrazów mikroskopowych, dostarczanych na nośnikach pamięci (płyty CD, DVD) albo transmitowanych bezpośrednio z elektronicznych baz danych o chorym, pozwoliłoby lekarzowi rodzinemu (w bardzo krótkim czasie) zweryfikować informacje o chorym. Niejednokrotnie rozpoznanie patomorfologa, postawione przed wieloma latami, traci swą wiarygodność z racji nowych kryteriów diagnostycznych i klasyfikacji chorób, a wyrazem tego mogą być niezrozumiałe niepowodzenia terapeutyczne. Czasem weryfikacja jest konieczna, ponieważ raport pochodzi z ośrodka patomorfologicznego o małym doświadczeniu specjalistycznym w tym zakresie patomorfologii (dotyczy to także małych gabinetów prywatnych korzystających z usług różnych patologów, nierzadko o niskim standardzie specjalistycznym). Konfrontacji wymagają obrazy mikroskopowe wielokrotnych biopsji różnych narządów u tego samego pacjenta, w których rozpoznawane są różne procesy chorobowe, a w efekcie są to różne oblicza patomorfologiczne tej samej choroby w różnych narządach, ale diagnozowanej w odsobnieniu przez różnych patologów (np.: ziarni-

niakowe zapalenia wątroby w przebiegu choroby z autoagresji, czy zapalenia śródmiąższowe płuc w przebiegu kolagenoz).

Możliwość szybkiego dostępu lekarza rodzinnego do telekonsultacji i ekspertów – zresztą nie tylko w odniesieniu do patomorfologii – zwiększyłaby rolę lekarza rodzinnego i standardu jego usług. Oprócz tradycyjnej formy nadzoru zdrowotnego nad pacjentem i monitorowania zdarzeń chorobowych oraz leczenia specjalistycznego, lekarz rodzinny mógłby nadzorować i kontrolować standard usług specjalistycznych (np. konfrontując i synchronizując badania mikroskopowe, a czasem zlecając rekonsultacje w większym gronie patologów); miałby rolę decyzyjną w multidyscyplinarnych kontaktach specjalistów. W szerszym wymiarze, telekonsultacje i bezpośredni kontakt z telekonsultantami przyczyniłby się do podniesienia standardu świadczeń, własnej edukacji i skuteczności opieki nad chorym, a także podniesienia rangi tej specjalności.

Wizja takiego sposobu korzystania z usług telepatologii przez m.in. lekarza rodzinnego oparta jest na inicjatywie organizacyjnej **klastrów medycznych**. **Klaster** są to pewne grupy podmiotów o określonym profilu działania (w tym przypadku mógłby to być profil medyczny), które w danym obszarze geograficznym wchodzi w różnego rodzaju interakcje. A więc w tym przypadku odnosiłoby się to grup medycznych, działających w powiązaniu z innymi uczestnikami inicjatywy klastrowej (np. firmy, administracja, środowisko naukowe i inne), które mają wspólne przedsięwzięcie o charakterze komercyjnym. Natomiast, sam klaster może obejmować kilka lub kilkanaście firm branży medycznej (publiczne, niepubliczne struktury medyczne), zainteresowane obsługą chorych w systemie elektronicznych zapisów konsultacji i diagnostyki. Z punktu widzenia medycznego, klaster taki składa się z sieci ośrodków medycznych o różnych profilach medycznych i standardach specjalistycznych, które mają połączenia telekomunikacyjne ze wskazanymi ośrodkami konsultacyjnymi (z całodobowym dostępem do aparatury i/lub konsultanta) [27].

W odniesieniu do patomorfologii byłoby to stanowisko odpowiadające standardowi „stacji referującego patologa”, wyposażone w system telemikroskopii cyfrowej Coolscope (dla konsultacji metoda TPa „on-line”) lub skaner do preparatów szkiełkowych (np. APERIO ScanScope, Nikon, Japonia) [28]. Aparatura i dyżurna obsługa aparatury pozwala na szybkie przygotowanie telekonsultacji „on-line” przez:

- umieszczenie preparatu szkiełkowego w Coolscope i powiadomienie dyżurnego lub wskazanego patologa eksperta, znajdującego się w odległym ośrodku uniwersyteckim – w celu dokonania telekonsultacji;

- druga opcja – to metoda wirtualnej mikroskopii, czyli konieczność włożenia szkiełka mikroskopowo do skanera, zeskanowanie w ciągu maksymalnie 5 minut i powiadomienie odpowiedniego telekonsultanta o konieczności oceny danego przypadku wirtualnego metodą wirtualnej mikroskopii (ponownie konsultacja na odległość);
- i wreszcie trzecia wersja telekonsultacji – to wskazanie przez lekarza rodzinnego adresu i hasła dostępu do elektronicznej bazy danych z cyfrowymi obrazami patomorfologicznymi danego pacjenta i zlecenie telekonsultacji w ośrodku telekonsultacji patomorfologicznych. Może, sama wizja organizacji klastra medycznego o takim przeznaczeniu, wydaje się może lekarzom rodzinnym przedsięwzięciem niemożliwym do wykonania, ale samo zrozumienie przez społeczność lekarzy rodzinnych takiej potrzeby i zgłaszanie zapotrzebowania na tego rodzaju usługi telepatologiczne (łącznie z innymi usługami telemedycznymi) może być ważną inicjatywą w ich powstawaniu i dostępności. Wspólną cechą klastrow jest występowanie wzajemnie powiązanych firm, wyspecjalizowanych dostawców (np. sprzętu do telekonsultacji), podwykonawców i jednostek świadczących usługi, różnych instytucji (np. wyższych uczelni, jednostek badawczych). Cele stawiane przez klastry to:

- ułatwienie dostępu do elektronicznych zapisów informacji o chorych pod opieką i stworzenie warunków do elektronicznego transferu informacji, m.in. dla lekarzy rodzinnych;
- ułatwienie dystrybucji informacji o chorym i optymalnego nadzorowania losów chorego i jego leczenia;
- ułatwienie dostępu do konsultantów (w tym telepatologia konsultacyjna) na terenie kraju i za granicą;
- koordynacja opieki nad chorym indywidualnym i chorym w danym regionie;
- dostęp do instytutów naukowych i ich naukowych zasobów. Klastry są pewną formą współpracy przedsiębiorstw z danego obszaru kraju, i tak w przypadku powstającego Klastra Medycyna Polska dotyczy on obszaru południowo-wschodniego Polski [29].

Planowany i dokonywany rozwój szerokopasmowej sieci telekomunikacyjnej jest pierwszym etapem realizacji planowanych usług telemedycznych w tym obszarze kraju. Zrozumienie przydatności konsultacyjnej usługi telemedycznej dla lekarza rodzinnego przyczyni się do podniesienia standardu ich wiedzy (e-edukacja), spowoduje wzrost zapotrzebowania na nią, co przełoży się na lepszą dostępność na rynku.

## Piśmiennictwo

1. Weinstein RS, Bloom KJ, Rozek LS. Telepathology and the networking of pathology diagnostic services. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 646–652.
2. Olsson S, Busch C. National telepathology trial in Sweden feasibility and assessment. *Arch Anat Cytol Pathol* 1995; 43: 191–195.
3. Weinstein R, Bhattacharyya CLA, Graham AR et al. Telepathology overview: From concept to implementation. *Hum Pathol* 2001; 32: 1283–1299.
4. Marchevsky AM, Lau SK, Khanafshar E et al. Internet teleconferencing method for telepathology consultations from lung and heart transplant patients. *Hum Pathol* 2002; 33: 410–414.
5. Halliday BE, Bhattacharyya AK, Graham AR et al. Diagnostic accuracy of an international static-imaging telepathology consultation service. *Hum Pathol* 1997; 28: 17–21.
6. Dietel M, Nguyen-Dobinsky TN, Hufnagl P. The UICC Telepathology Consultation Centre. International Union Against Cancer. A global approach to improving consultation for pathologists in cancer diagnosis. *Cancer* 2000; 89: 187–191.
7. Willimas B, Mullick FG, Butler DR et al. Clinical evaluation of an international static image-based telepathology service. *Hum Pathol* 2001; 32: 1309–1317.
8. Petersen I, Wolf G, Roth K, Schluns K. Telepathology by the Internet. *J Pathol* 2000; 191: 8–14.
9. Chorneyko K, Giesler R, Sabatino D et al. Telepathology for routine light microscopic and frozen section diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 783–790.
10. McKenna JK, Florell SR. Cost-effective dynamic telepathology in Mohs surgery laboratory utilizing iChat AV videoconferencing software. *Dermatol Surg* 2007; 33: 62–68.
11. Słodkowska J, Siemiakowska K, Wojciechowski M. Interactive telepathology with the *Coolscope*, in consultative diagnostics of the dispersed lung lesions. *Virchows Arch* 2005; 447: 389.
12. Glatz-Krieger K, Glatz D, Mihatsch M. Virtual slides: high-quality demand, physical limitations, and affordability. *Hum Pathol* 2003; 34: 968–974.
13. Xinxia L, Liu J, Xu H et al. A feasibility study of virtual slides in surgical pathology in China. *Hum Pathol* 2007; 38: 1842–1848.
14. Demichelis F, Della Mea V, Forti S et al. Digital storage of glass slides for quality assurance in histopathology and cytopathology. *J Telemed Telecare* 2002; 8: 138–142.

15. Teodorovic I, Isabelle M, Carbone A et al. TuBaFrost 6: Virtual microscopy in virtual tumour banking. *EJC* 2006; 42: 3110–3116.
16. Costello SS, Johnston DJ, Dervan PA, O'Shea DG. Development and evaluation of the virtual pathology slide: a new tool in telepathology. *J Med Internet Res* 2003; 5: e11.
17. Molnar B, Berczi L, Diczhazy C et al. Digital slide and virtual microscopy based routine and telepathology evaluation of routine gastrointestinal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2003; 56: 433–438.
18. Słodkowska J, Siemiatkowska K, Wojciechowski M. Virtual slides: application in pulmonary pathology consultations. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 121–124.
19. Kumar RK, Freeman B, Velan GM, De Permentier PJ. Integrating histology and histopathology teaching in practical classes using virtual slides. *Anat Rec B New Anat* 2006; 289: 128–133.
20. Boutonnat J, Paulin C, Faure C et al. A pilot study in two French medical schools for teaching histology using virtual microscopy. *Morphologie* 2006; 90: 21–25.
21. Blakje CA, Lavoie HA, Millette CF. Teaching medical histology at the University of South Carolina School of Medicine: transition to virtual slides and virtual microscopes. *Anat Rec B New Anat* 2003; 275: 196–206.
22. Jaatinen PT, Forsström J, Loula P. Teleconsultations: who uses them and how? *J Telemed Telecare* 2002; 8: 319–324.
23. Harnett B. Telemedicine systems and telecommunications. *J Telemed Telecare* 2006; 12: 4–15.
24. Ferguson J. How to do a telemedical consultation. *J Telemed Telecare* 2006; 12: 220–227.
25. Bergus GR, Emerson M, Reed DA, Attaluri A. E-mail teleconsultations: well formulated clinical referrals reduce the need for clinic consultation. *J Telemed Telecare* 2006; 12: 33–38.
26. Miyahara S, Tsuji M, Lizuka C et al. An economic evaluation of Japanese telemedicine, on teleradiology and telepathology. *J Telemed Telecare* 2006; 12(Suppl. 1): 29–31.
27. Brodzicki T, Dzierżanowski M, Koszarek M, Szultka S. *Przewodnik dobrych praktyk w zakresie clusteringu*. Wydawnictwo Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości; 2008: 4–8.
28. Słodkowska J. Mikroskopia wirtualna we współczesnej patologii. *Przew Lek* 2008; 1: 290–295.
29. <http://klaster-medycynapolska.pl>.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Janina Słodkowska  
Samodzielna Pracownia Telepatologii  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
ul. Płocka 26  
01-138 Warszawa  
Tel.: (022) 431-22-56  
Fax: (022) 431-24-52  
E-mail: [j.slodkowska@igichp.edu.pl](mailto:j.slodkowska@igichp.edu.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Stwierdzanie zgonu w praktyce lekarza rodzinnego

## Confirming death in family doctor practice

ROBERT SUSŁO<sup>1, A, B, D-F</sup>, JAROSŁAW DROBNIK<sup>2, A</sup>, JAKUB TRNKA<sup>1, D</sup><sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Świątek<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Lekarz rodzinny stwierdza zgon stosunkowo często. Najwięcej trudności dotyczy stwierdzenia zgonu w pierwszych godzinach, w tym odróżnienia etapu, gdy doszło już do śmierci mózgu, od śmierci klinicznej, gdy konieczne są próby resuscytacji. Kluczowa jest umiejętność rozpoznania pewnych znamion śmierci, jak: plamy opadowe, stężenie pośmiertne, oziębienie ciała i wysychanie, w tym odróżniania ich od zmian spotykanych także za życia. Pewne cechy śmierci pozwalają wyznaczyć przybliżony czas zgonu, przy czym dokładność zmniejsza się w miarę upływu czasu. Stwierdziwszy zgon lekarz musi zdecydować, czy można podejrzewać, iż do zgonu doszło z przyczyn zewnętrznych, zwłaszcza w wyniku przestępstwa, i konieczne jest zawiadomienie prokuratora i Policji, czy też brak jest podstaw do takich podejrzeń i zwłoki mogą zostać pochowane. Dokumentem poświadczającym stwierdzenie zgonu oraz umożliwiającym pochówek zwłok jest karta zgonu, i powinien ją wystawić lekarz leczący zmarłego w ostatniej chorobie, udzielający mu świadczeń zdrowotnych w okresie ostatnich 30 dni przed zgonem lub jeśli zmarły nie leczyl się i nie korzystał z opieki medycznej, lekarz – zwykle Pogotowia Ratunkowego – wezwany do niego w związku z nieszczęśliwym wypadkiem lub nagłym zachorowaniem, które spowodowało zgon. Jeśli brak było wskazań do interwencji PR, a żaden lekarz nie zgadza się dokonać oględzin zwłok i wystawić karty zgonu, należy o zgonie zawiadomić prokuratora lub Policję, gdyż zwłoki nie zostały poddane oględzinom przez osobę uprawnioną i nie wykluczyła ona możliwości zgonu z przyczyny zewnętrznej. Na karcie zgonu wpisuje się personalia zmarłego oraz przyczyny zgonu wyjściową, wtórną i bezpośrednią. Jeżeli nie można stwierdzić tożsamości zwłok, należy o zgonie powiadomić prokuratora lub Policję, wystawiając jedynie protokół stwierdzenia zgonu, jeżeli natomiast – mimo oględzin zwłok i analizy okoliczności zgonu oraz dostępnej dokumentacji lekarskiej – nie można ustalić przyczyny zgonu, a nie ma podstaw, aby przypuszczać, iż zgon został spowodowany przyczyną zewnętrzną, należy zwłoki skierować na sekcję zwłok lub wystawić kartę zgonu z wpisem „przyczyna zgonu nieustalona”.

**Słowa kluczowe:** stwierdzanie zgonu, medycyna rodzinna.

**Summary** Family doctors relatively often confirm death. Most common problems are connected with confirming death within the first few hours, especially differentiating between the stage of brain death and clinical death, when one should start resuscitation. The key point is to know how to confirm the definitive death signs, like *livora mortis*, *rigor mortis*, cooling of the body and drying, and to differentiate between them and some changes, that could appear *ante mortem*. The signs of death allow to estimate the time of death, but it is less and less precise as the time goes by. After confirmation of death a medical practitioner has to decide, whether he suspects some external cause of death, especially because of crime, and has to inform prosecutor and the Police, or there are no reasons to suspect this and one can proceed with the funeral. The document confirming death and allowing funeral is death certificate. It should be made by the medical practitioner, who treated the deceased during his last illness, who was obliged to care for him medically, or in the case the deceased was not treated or cared for medically, the medical practitioner who – usually as a Rescue Team member – was called to come to the deceased because of accident or sudden illness, that caused death. If there was no need to call for RT and no medical practitioner is willing to examine the deceased and sign the death certificate, prosecutor or the Police should be informed, because there is no person in charge who has excluded the possibility of external cause of death. The medical practitioner fills in the death certificate with the personal data of the deceased and with the causes of death: initial, secondary and direct. If the identity of the deceased is unknown, prosecutor or the Police should be informed. If the cause of death remains unknown, although the deceased body has been examined together with the known death circumstances and available medical documentation, and there is no reason to suspect external cause of death, the body should be autopsied or the medical practitioner fills in the death certificate with statement “cause of death undetermined”.

**Key words:** confirming death, family medicine.

Śmierć stanowi zjawisko nierozzerwalnie związane z fenomenem życia, jest ostatnim w łańcuchu szeregu przemian, którym ulegają organizmy żywe podczas swego istnienia [5]. Najwcześniej śmierć utożsamiano z ustaniem oddychania, co znalazło odbicie w synonimicznych określeniach, jak „oddać ostatnie tchnienie”, następnie także z zatrzymaniem czynności serca [15]. Jeszcze na początku XX wieku obowiązywała zasada *cor primum movens ultimum moriens*, zgodnie z którą za objaw śmierci rzeczywistej przyjmowano ustanie czynności serca i oddychania [18]. Do innych kryteriów służących praktycznemu rozpoznawaniu śmierci zaliczały się wówczas brak kontaktu z otoczeniem, bezruch, zwiotczenie mięśni oraz zniesienie odruchów [5]. Co za tym idzie, jeszcze do niedawna stwierdzenie zgonu opierano na wynikach prób mających potwierdzić ustanie oddychania, takich jak: brak matowienia powierzchni lusterka przyłożonego do ust (wskutek braku wydychania powietrza bogatego w parę wodną) lub brak falowania wody w szklance postawionej na klatce piersiowej (wskutek braku ruchów oddechowych) oraz krążenia krwi, w tym brak zmiany koloru skóry dalszej części palca lub płatka ucha po silnym przewiązaniu ich nicią, braku wypływu krwi z przeciętej tętnicy, przepływu krwi przez naczynia siatkówki stwierdzonego badaniem oftalmoskopowym, przebarwienia skóry, błon śluzowych i białówek po podskórnym wstrzyknięciu fluoresceiny czy zaczerwienienia i obrzęku spojówek po podaniu substancji drażniących do worka spojówkowego [3], przy czym należy zaznaczyć, iż kryteria te obecnie nie są wystarczające do stwierdzenia zgonu. Z czasem na podstawie wielu obserwacji zauważano, iż różne tkanki ustroju człowieka umierają po różnym czasie po zatrzymaniu krążenia krwi [18]. Dało to podstawę do traktowania śmierci raczej jako rozciągniętego w czasie, „zdysocjowanego” procesu [6], niż jednorazowego zjawiska, i wprowadzenia podziału okresu umierania na szereg umownych faz, w tym agonię, śmierć kliniczną, okres interletalny, śmierć mózgową i śmierć biologiczną [5].

Na skutek rozwoju nauki o śmierci, czyli tanatologii, nastąpiła ewolucja także w rozpoznawaniu faktu jej dokonania się. Objawy występujące bezpośrednio po zatrzymaniu krążenia i oddychania, które kilkadziesiąt lat temu służyły praktycznemu stwierdzeniu zgonu, dziś traktujemy jako kryteria śmierci klinicznej, nie upoważniające do stwierdzenia zgonu ze względu na niemożność wykluczenia na ich podstawie stanu śmierci pozornej [1].

Na potrzeby stwierdzania zgonu konieczna jest teoretyczna znajomość i umiejętność praktycznego rozpoznawania pewnych cech śmierci, do których należą: znamiona śmierci, zmiany

rozkładowe i przeobrażenia zwłok [5]. Do wczesnych znamion śmierci, inaczej cech śmierci typowo przechodzących pełną ewolucję i całkowicie wykształcających się w ciągu 12 godzin po zgonie, należą: plamy opadowe, stężenie pośmiertne, oziębienie ciała, bledność powłok oraz wysychanie [4]. Do zmian rozkładowych należą: autoliza oraz gnicie, a w końcu także zniekształcenie zwłok natomiast wśród zmian pośmiertnych o charakterze utrwalającym wyróżnia się strupieszczenie, przeobrażenie tłuszczowo-woskowe oraz stwardnienie torfowe [1, 5]. Wszystkie one pozwalają na różnicowanie między nieodwracalnym ustaniem czynności życiowych a śmiercią pozorną, kiedy podjęcie zabiegów reanimacyjnych daje jeszcze szansę na uratowanie życia pacjenta, jak również dzięki ocenie stopnia ich rozwoju pozwalają na wnioskowanie co do czasu zgonu [10]. Praktycznie wątpliwości przy stwierdzaniu zgonu dotyczą głównie okresu pierwszych kilku godzin od śmierci.

Bledność powłok i plamy opadowe powstają wtedy, kiedy ruch krwi w naczyniach krwionośnych wymuszany czynnością serca ustaje, a krew spływa naczyniami krwionośnymi i żylnymi w najniższej położone części ciała, przy czym blade pozostają miejsca uciśnięte, jak punkty kontaktu z podłożem lub obszary ścisłego przylegania odzieży [2]. Jako że w okresie agonii akcja serca może być mechanicznie niewydolna, skąpe plamy opadowe mogą tworzyć się już w okresie konania i w takim przypadku tradycyjnie nazywa się je „różami cementarnymi” [1], jednak stają się one wyraźne i zlewają się dopiero po śmierci. Typowo plamy opadowe pojawiają się po około 30–60 minutach po śmierci, wyraźnie rozwinięte są po 3–7 godzinach od zgonu, po 7–12 godzinach natomiast przestają przemieszczać się po zmianie pozycji zwłok, a następnie zanikają pod uciskiem, kiedy uwolniony wskutek gnilnej hemolizy barwnik krwi przenika z naczyń krwionośnych do tkanek [11]. Praktycznie należy opisać w protokole rozmieszczenie, rozległość i intensywność plam opadowych oraz czy i w jakim stopniu – częściowo lub całkowicie – przemieszczają się one po obróceniu ciała oraz zanikają po zastosowaniu miernego i silnego ucisku na skórę [1]. W obrębie plam opadowych niejednokrotnie powstają wybroczniki krwawe lub nawet rozległe purpurowe plamy, będące skutkiem pęknięcia drobnych naczyń krwionośnych rozrywanych przez ciśnienie opadającej grawitacyjnie krwi, przy czym ich różnicowanie z przyżyciowo powstałymi podbiegnięciami krwawymi bywa niejednokrotnie trudne nawet w warunkach sali sekcyjnej [2].

Stężenie pośmiertne jest skutkiem przemian zachodzących w krytycznie niedotlenionych mięśniach, prowadzących do trwałego połączenia włókien aktywny i miozyny. Wskutek tego mię-

śnie, choć początkowo po śmierci wiotczą, następnie w ciągu około 1–3 godzin twardnieją, utrwalając pozycję, w której w tym czasie znajdują się zwłoki. Stężenie pośmiertne rozwija się w pełni w ciągu 6–8 godzin od zgonu jednocześnie w obrębie wszystkich mięśni, jednak staje się bardziej widoczne najpierw w obrębie mięśni o mniejszej masie [2], stąd typowo obserwuje się jego „postępowanie” od mięśni żuchwy ku kończynom dolnym [1]. Zanika ono następnie wskutek zachodzących procesów gnilnych, ustępując w pełni po około 24–48 godzinach po śmierci w tej samej kolejności, w jakiej się ujawniało. Obejmuje ono nie tylko mięśnie szkieletowe, ale także mięśnie gładkie moszny i brodawek sutkowych, co objawia się ich obkurczeniem i pomniejszeniem, oraz mięśnie przywłóśne – powodując powstanie „gęsiej skóry” [11]. Praktycznie w protokole należy opisać, które grupy mięśni są objęte stężeniem pośmiertnym, w jakim stopniu jest ono nasilone oraz czy i po jakim czasie po jego „przełamaniu” ewentualnie powraca. Należy pamiętać, iż powrót stężenia pośmiertnego trwa tak samo długo, jak jego pierwotny rozwój, a siła niezbędna do jego przełamania zależy nie tylko od czasu, który upłynął od zgonu, lecz także od stopnia rozwoju umięśnienia [1]. Stężenie pośmiertne występuje wcześniej, jeżeli zgon był poprzedzony intensywnym wysiłkiem fizycznym, drgawkami lub podwyższoną temperaturą ciała, zdarzają się także sporadyczne przypadki jego wystąpienia tuż po śmierci w postaci tzw. stężenia kataleptycznego. Opóźnienie ustępowania stężenia pośmiertnego związane jest głównie z przebywaniem zwłok w obniżonej temperaturze [2].

Oziębienie ciała nie jest równomierne, dotyczy głównie powierzchni ciała i jego części obwodowych, najwcześniej dając się zauważyć w obrębie odkrytych części ciała, zwykle w obrębie twarzy, rąk i stóp, i przebiega z różną szybkością, typowo w ciągu pierwszych 10 godzin po śmierci temperatura zwłok spada o 0,5–1,5°C w ciągu każdej kolejnej godziny [9]. Praktycznie należy w protokole odnotować, które części ciała są w dotyku ciepłe lub zimne oraz opisać, w jakich warunkach temperaturowo-wilgotnościowych zwłoki znaleziono oraz jak są odziane lub okryte. Jeżeli istnieją po temu możliwości, a dokładność określenia czasu zgonu jest istotna, należy ewentualnie zanotować temperaturę w odbytnicy lub w mięśniach głębokich uda po ich nacięciu [1]. Należy zachować szczególną ostrożność przy stwierdzaniu zgonu, jeżeli okoliczności wskazują na występujące wychłodzenie organizmu lub intoksykację oraz w przypadku dzieci, ponieważ okres śmierci klinicznej, w którym możliwe jest przywrócenie z powodzeniem czynności życiowych centralnego układu nerwowego, bywa niekiedy znacznie dłuższy od typowo przyjmowa-

nych 5–7 minut, sięgając w przypadku utonięcia w zimnej wodzie nawet 1 godziny [2].

Rozważając rolę znamion śmierci w kontekście określania czasu zgonu, należy stwierdzić, iż możliwości w tym zakresie, a zwłaszcza dokładność wyniku, bardzo szybko maleją wraz ze zwiększaniem się okresu między zgonem a badaniem zwłok i powinien być podawany z zastrzeżeniem większego lub mniejszego prawdopodobieństwa [1]. W przypadku określania czasu zgonu trzeba pamiętać, iż powyżej opisane reguły umożliwiają otrzymanie użytecznych praktycznie rezultatów jedynie przy założeniu pokrywania się zarówno cech samych zwłok, jak i okoliczności poprzedzających zgon, oraz warunków, w których znajdują się zwłoki po śmierci, ze słabo zdefiniowanym zestawem „warunków standardowych”, w których przeprowadzane były badania służące sformułowaniu tych reguł. Niejednokrotnie nie sposób określić tych warunków nawet w przybliżeniu, ponieważ badania, których rezultaty są do dziś cytowane i wykorzystywane, zostały w dużej części przeprowadzone ponad wiek temu i nie zachowała się ich dokumentacja. Brak jest także podstaw, by zakładać, iż badania nad dynamiką zmian w czasie każdego ze znamion śmierci były prowadzone w takich samych warunkach, ponieważ z oczywistych względów mają one charakter obserwacyjny i trudno o ich standaryzację, stąd opis dynamiki zachodzenia zmian pośmiertnych może się różnić znacząco zależnie od źródła. Można przyjąć, iż domyślnie zakłada się, m.in., iż zmarły w okresie bezpośrednio przed śmiercią nie wykazywał znaczącej aktywności fizycznej i nie spożywał znaczących ilości pokarmów, nie pozostawał pod wpływem leków lub substancji toksycznych oraz nie cierpiał na schorzenia infekcyjne, a jego budowa i masa ciała oraz wzrost były przeciętne dla populacji rasy białej. Założenia dotyczące okresu po śmierci odnoszą się do okoliczności, takich jak: przebywanie zwłok na łądzie, w temperaturze pokojowej, przy średniej wilgotności powietrza i jego niewielkim przepływie oraz w średnio grubej odzieży. Założenia te, choć same w sobie wątpliwe ze względów wspomnianych wcześniej, niejednokrotnie dodatkowo znacznie odbiegają od warunków rzeczywistych, w których przebywały konkretne badane przez lekarza zwłoki, co niekorzystnie odbija się na dokładności i wiarygodności wyznaczania czasu zgonu. Należy o tym pamiętać, szczególnie w razie ewentualnego korzystania z jednego ze stworzonych do tego celu normogramów lub formuł matematycznych.

W okresie kilkudziesięciu godzin od zgonu, obok pewnych znamion śmierci, występują przejawy utrzymywania się funkcjonowania części tkanek. Reakcje fizjologiczne możliwe do wywołania w tym czasie nazywane są interletalnymi



lub suprawitalnymi. Wygasając w różnym czasie po śmierci, dają możliwość oznaczenia czasu zgonu. Część z nich można wywołać metodami nieinwazyjnymi za pomocą prostych manewrów i mogą być użyteczne w rutynowym postępowaniu, inne wymagają naruszenia całości włók lub zastosowania specjalnego oprzyrządowania. Należą tu [1, 5, 15]:

- pojawianie się fali skurczowej mięśni udowych dochodzącej do pachwiny po uderzeniu młotkiem neurologicznym w przednią powierzchnię uda, około 4 palce nad rzepką, dające się wywołać w okresie do 1,5–2,5 godz. po zgonie,
- występowanie poprzecznego do osi długiej mięśnia zgrubienia zwanego „wałkiem miotonicznym” po uderzeniu w mięsień twardym przedmiotem w okresie do 2–3 godz. po zgonie,
- pojawianie się w wyniku pobudzenia prądem elektrycznym skurczu mięśni okrężnych oka oraz ust w postaci wyraźnego zaciskania powiek i ust lub jedynie drzeń włókienkowych, w okresie odpowiednio do 5–8 godz. oraz do kilkunastu godzin po zgonie,
- pojawianie się wydzielania potu po wstrzyknięciu podskórnym pilokarpiny lub acetylocholino w okresie do 5–6 godz. po zgonie,
- występowanie rozszerzenia lub zwężenia źrenicy po podaniu do przedniej komory oka 0,1 ml leków działających na mięśnie, jak chlorek baru albo ergometryna, lub o działaniu neurotropowym, jak atropina czy pilokarpina, do około 20 godz. po zgonie – praktycznie podaje się do jednego oka środek o działaniu rozszerzającym, do drugiego zaś mający działanie zwężające źrenicę i zapisuje do protokołu różnicę średnic źrenic po upływie 5 minut, przy czym należy bezwzględnie w protokole zaznaczyć fakt dokonania wstrzyknięć substancji obcych do gałki ocznej, ponieważ mają one wpływ na wyniki ewentualnych badań toksykologicznych ciała szklistego,
- trwanie czynności migawek nabłonków dróg oddechowych, do 30 godz. po zgonie,
- widoczne ruchy plemników w przewodach wyprowadzających mężczyzn, do 70 godz. po zgonie,
- zmiana barwy, przejrzystości oraz połysku błony bębenkowej, do 50 godz. po zgonie,
- zanik w badaniu oftalmoskopowym rysunku siatkówki i zatarcie tarczy nerwu wzrokowego oraz zmiana barwy siatkówki z czerwonej na szarą, do 90 godz. po zgonie.

Jeżeli włók znajdują się w stanie rozkładu gnilnego, należy w protokole umieścić lokalizację i opis widocznych zmian i ich zaawansowania, w tym obecnych zwykle w takich razach przebarwień najwcześniej występujących najczęściej w obrębie powłok brzusznych, płam dyfuzyjnych,

spełzania naskórka i pęcherzy wypełnionych przezczynną gnilną, ewentualnie obecnych na zwłokach owadów z wyszczególnieniem ich postaci rozwojowej i stopnia zeszkieletonowania włók [1].

Praktycznie lekarz rodzinny zmuszony jest do stwierdzenia zgonu i ustalenia jego czasu bez korzystania z zaawansowanych metod, wyłącznie opierając się na dostępnych mu wynikach obserwacji, przy czym należy w protokole umieścić dokładny czas, kiedy przeprowadzono badanie. Przy ustaleniu czasu zgonu należy opierać się na wyznaczonej części wspólnej zakresów czasu zgonu uzyskanych na podstawie stopnia rozwoju każdej z analizowanych zmian pośmiertnych. W uproszczeniu, przy założeniu warunków nie odbiegających znacznie od typowych [1, 12]:

- zwłoki w całości ciepłe przy nieobecności plam opadowych i stężenia pośmiertnego – wskazują na ewentualne niedawne nagłe zatrzymanie krążenia, wymagające podjęcia próby, zgon niedawny, do 1 godz. przed badaniem,
- zwłoki ciepłe przy wyraźnych zlewających się plamach opadowych i nieobecności stężenia pośmiertnego – wskazują na zgon około 2–3 godz. przed badaniem,
- zwłoki chłodne w częściach odkrytych, ciepłe w pozostałych, plamy opadowe wyraźne, przemieszczające się w ciągu paru godzin po zmianie pozycji zwłok przy rozwiniętym stężeniu pośmiertnym – wskazują na zgon około 3–5 godz. przed badaniem,
- zwłoki chłodne w częściach odkrytych, ciepłe w pozostałych, plamy opadowe wyraźne, jedynie częściowo przemieszczające się w ciągu paru godzin po zmianie pozycji zwłok przy rozwiniętym stężeniu pośmiertnym obejmującym wszystkie mięśnie, powracającym po przełamaniu – wskazują na zgon około 5–7 godz. przed badaniem,
- zwłoki w całości chłodne, plamy opadowe wyraźne, jedynie częściowo przemieszczające się w ciągu paru godzin po zmianie pozycji zwłok, znikające całkowicie pod wpływem ucisku palcem z użyciem miernej siły, przy rozwiniętym stężeniu pośmiertnym nie powracającym po przełamaniu – wskazują na zgon około 7–12 godz. przed badaniem,
- zwłoki w całości zimne, plamy opadowe wyraźne, nie przemieszczające się w ciągu paru godzin po zmianie pozycji zwłok, znikające całkowicie pod wpływem ucisku palca z użyciem znacznej siły, przy rozwiniętym stężeniu pośmiertnym nie powracającym po przełamaniu – wskazują na zgon około 12–20 godz. przed badaniem,
- zwłoki w całości zimne, plamy opadowe wyraźne, nie przemieszczające się w ciągu paru godzin po zmianie pozycji zwłok, znikające jedynie częściowo lub nie znikające pod

wpływem ucisku palca z użyciem znacznej siły, przy rozwiniętym stężeniu pośmiertnym nie powracającym po przełamaniu – wskazują na zgon około 20–48 godz. przed badaniem,

- zwłoki w całości zimne, plamy opadowe wyraźne, nie przemieszczające się w ciągu paru godzin po zmianie pozycji zwłok, nie znikające pod wpływem ucisku palcem z użyciem znacznej siły, przy słabo zaznaczonym lub nieobecnym stężeniu pośmiertnym oraz występujących objawach rozkładu gnilnego – wskazują na wcześniej niż 48 godz. przed badaniem.

Stwierdzenie zgonu jest podstawą prawną do usunięcia zwłok z domu, zgodnie z art. 9 *Ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych* [16], a także zapoczątkowuje szereg działań formalno-administracyjnych oraz prawnych, w tym umożliwiających pochowanie zwłok, do czego niezbędna jest odpowiednio wypełniona karta zgonu [14, 16].

W praktyce ze względu na nakładanie się przepisów prawnych właściwe przypisanie obowiązku jej wystawienia konkretnemu lekarzowi napotyka niekiedy trudności [7]. Zwykle jej wydanie należy do kompetencji lekarza, jednakże w szczególnych przypadkach może dokonać go felczer lub starszy felczer, a nawet położna, jeśli zgon dotyczy noworodka poniżej 7 dni życia [13]. Może ono nastąpić zarówno w szpitalu, jak i w każdym innym miejscu, dokąd lekarz zostanie wezwany. Kluczowe jest tutaj wypowiedzenie się lekarza stwierdzającego zgon w kwestii rodzaju śmierci – czy można przyjąć, iż nastąpiła ona z przyczyn naturalnych lub samoistnych przyczyn chorobowych, czy też istnieją podstawy do podejrzeń, iż doszło do niej z przyczyn zewnętrznych, zwłaszcza w wyniku przestępstwa, albo nie można w ogóle przyczyny śmierci ustalić. Należy w tym miejscu podkreślić konieczność zachowania odpowiedniej staranności przy dokonywaniu oględzin zwłok, w szczególności odsłonięcia i obejrzenia wszystkich powierzchni ciała w poszukiwaniu śladów ewentualnych obrażeń [12]. W ostatnich 2 z wymienionych przypadków lekarz sporządza protokół stwierdzenia zgonu, zaznaczając konieczność przeprowadzenia sekcji zwłok w celu wyjaśnienia przyczyny zgonu i niezwłocznie zawiadamia o zgonie prokuraturę lub Policję. Lekarz nie wystawia w takich przypadkach karty zgonu, ponieważ zwykle zwłoki poddawane są badaniu sekcyjnemu na mocy postanowienia prokuratora lub sądu zgodnie z art. 209 *Kodeksu postępowania karnego* [8], a kartę zgonu wystawia obducent. Jednakże w razie odstąpienia przez prokuratora od dalszych czynności, w szczególności od przeprowadzenia sekcji zwłok, kartę zgonu wystawia się na zasadach opisanych dalej. W przypadku śmierci z przyczyn naturalnych lub chorobowych lekarz stwierdzający zgon wystawia protokół stwierdze-

nia zgonu zawierający ustaloną przyczynę śmierci, będący następnie podstawą do wystawienia karty zgonu, lub też samą kartę zgonu. Stwierdzenie zgonu i jego przyczyny oraz umieszczenie ich na karcie zgonu, zgodnie z art. 11 *Ustawy o cmentarzach i chowaniu zmarłych* [16], jest przede wszystkim powinnością lekarza, który leczył chorego w ostatniej chorobie lub, jeżeli to niemożliwe, innego lekarza lub osoby powołanej do tego celu przez właściwego starostę. W par. 2 i 3 *Rozporządzenia w sprawie stwierdzania zgonu i jego przyczyny* [13] zapisano natomiast, iż kartę zgonu powinien wystawić lekarz, który jako ostatni w okresie 30 dni przed zgonem udzielał osobie zmarłej świadczeń lekarskich, często jest to lekarz rodzinny. W przypadku, gdy nie jest to możliwe, np. osoba zmarła nie korzystała z opieki lekarskiej w tym okresie lub lekarz ten zamieszkuje dalej niż 4 km od miejsca, gdzie znajdują się zwłoki, albo nie może z powodu choroby lub innych uzasadnionych przyczyn dokonać oględzin zwłok w ciągu 12 godzin od chwili wezwania, kartę zgonu powinien wystawić lekarz, który stwierdził zgon, będąc wezwany do nieszczęśliwego wypadku lub nagłego zachorowania, najczęściej bywa to lekarz Pogotowia Ratunkowego. Brak jednakże jednoznacznej praktycznej regulacji sytuacji, gdy dochodzi do zgonu osoby nie zarejestrowanej u lekarza rodzinnego i nie posiadającej w jego praktyce żadnej dotyczącej jej dokumentacji medycznej, nie hospitalizowanej, zmarłej śmiercią naturalną oraz w przypadku której osoba zgłaszająca nie ma wątpliwości, iż zgon nastąpił. Brak zapisów prawnych wprost zobowiązujących w takiej sytuacji do stwierdzenia zgonu i wystawienia karty zgonu jakiegokolwiek lekarza rodzinnego, lub prywatnie praktykującego, u którego zmarły się nigdy nie leczył, brak jest także podstaw do wzywania do osoby, która bez wątplenia nie żyje, zespołu Pogotowia Ratunkowego. Wydaje się, iż logicznym rozwiązaniem takiej sytuacji problemowej jest zawiadomienie o zgonie prokuratora lub Policji, który zmuszony będzie we własnym zakresie powołać lekarza w celu stwierdzenia zgonu i zdecydować o ewentualnym istnieniu wskazań do przeprowadzenia sekcji zwłok, ponieważ zgodnie z przepisami praktycznie jedynie lekarz może i powinien podczas stwierdzania zgonu wypowiedzieć się o ewentualnym istnieniu podejrzeń co do zewnętrznej przyczyny zgonu lub ich braku, stąd dopóki kwestia ta nie zostanie z udziałem lekarza rozstrzygnięta, nie ma podstaw do wykluczenia takiej ewentualności i sprawa jako niewyjaśniona pozostaje w kręgu zainteresowań prokuratora [7]. Podobnie należy zawiadomić prokuratora lub Policję w przypadku, gdy nie można ustalić tożsamości zwłok.

Oględzin zwłok oraz stwierdzenia zgonu lekarz uprawniony do wystawienia karty zgonu

powinien w ciągu najdalej 12 godzin od wezwania go na miejsce, gdzie spoczywają zwłoki, dokonać ustalenia ich tożsamości oraz ich oględzin, przeprowadzenia wywiadu wśród osób z otoczenia osoby zmarłej co do okoliczności zgonu oraz zapoznania się z dokumentami dotyczącymi stanu jej zdrowia w okresie poprzedzającym zgon [13]. Wystawienie karty zgonu przez lekarza jest także możliwe w oparciu o zaświadczenie o stwierdzeniu zgonu wystawione przez innego lekarza, bez konieczności osobistego badania zwłok (art. 43 – [17]).

Karta zgonu zawiera dane osobowe osoby zmarłej oraz 3 rubryki, w których lekarz umieszcza [14]:

- przyczynę zgonu wyjściową lub zewnętrzną albo okoliczności wydarzeń, które zapoczątkowały łańcuch zdarzeń prowadzących do śmierci,
- przyczynę zgonu wtórną, czyli stan, jako następstwo przyczyny poprzedniej,

- przyczynę zgonu bezpośrednią, czyli ostateczną.

W przypadku, kiedy nie można, mimo wyczerpania wszelkich stosownych środków, ustalić przyczyny zgonu, przy jednoczesnym braku podstaw, by podejrzewać śmierć z przyczyn zewnętrznych, można w karcie zgonu wpisać „przyczyna zgonu nieustalona” [14]. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej może w takich przypadkach, zgodnie z art. 43 *Ustawy o zawodzie lekarza* [17], uzależnić wystawienie karty zgonu od przeprowadzenia sekcji zwłok i wystawić ją po zapoznaniu się z jej wynikami. Brak jest jednakże regulacji dotyczących praktycznej realizacji zleconych w takich przypadkach sekcji zwłok.

Stwierdzanie zgonu jest jedną z dość częstych procedur w praktyce lekarza rodzinnego, jednakże może ono sprawiać niekiedy problemy w sytuacjach nietypowych, stąd konieczne jest śledzenie zmian, zwłaszcza regulacji prawnych, w tej dziedzinie.

## Piśmiennictwo

1. Chróścielewski E, Raszeja S. *Sekcja zwłok*. Warszawa: PZWL; 1990: 75–87.
2. DiMaio V, DiMaio D. *Medycyna sądowa*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2003: 23–41; 373–381.
3. Grzywo-Dąbrowski W. *Medycyna sądowa dla prawników*. Warszawa: Wydawnictwo Prawnicze; 1957: 74–99.
4. Grzywo-Dąbrowski W. *Podręcznik medycyny sądowej dla studentów medycyny i lekarzy*. Warszawa: PZWL; 1958: 25–60.
5. Jakliński A, Kobiela J. *Medycyna sądowa – podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL; 1972: 18–48.
6. Jakliński A, Marek Z. *Medycyna sądowa dla prawników*. Kraków: Kantor Wyd. Zakamycze; 1999: 106–118.
7. Knypl K. Stwierdzić zgon. *Gazeta Lekarska* 2006; 9.
8. Kodeks postępowania karnego z dn. 6.06.1997 r. (Dz.U. 1997 r. nr 89, poz. 555).
9. Manczarski S. *Medycyna sądowa w zarysie*. Warszawa: PZWL; 1966: 98–115.
10. Marcinkowski T. *Medycyna sądowa dla prawników*. Poznań: Przedsiębiorstwo Wydawnicze „Ars boni et aequi”; 2000: 102–150.
11. Olbrycht J, Kowalczykowska J. *Diagnostyka sekcyjna anatomopatologiczna i sądowo-lekarska*. Warszawa: PZWL; 1953: 17–22.
12. Raszeja S. *Tanatologia ogólna*. W: Raszeja S, Nasiłowski W, Markiewicz J (red.). *Medycyna sądowa – podręcznik dla studentów*. Warszawa: PZWL; 1993: 37–81.
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 3.08.1961 r. w sprawie stwierdzenia zgonu i jego przyczyny (Dz.U. 1961 r. nr 39, poz. 202).
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7.12.2001 r. w sprawie wzoru karty zgonu oraz sposobu jej wypełniania (Dz.U. 2001 r., nr 153, poz. 1782).
15. Składziński J, Iwaszkiewicz A. *Medycyna sądowa*. Warszawa: Akademia Spraw Wewnętrznych; 1978: 108–138.
16. *Ustawa o cmentarzach i chowaniu zmarłych* z dnia 31.01.1959 r. (Dz.U. 2000 r. nr 23, poz. 295).
17. *Ustawa o zawodzie lekarza* z dnia 5.12.1996 r. (Dz.U. 1996 r. nr 28, poz. 152, z późn. zm.).
18. Wachholz L. *Podręcznik medycyny sądowej z uwzględnieniem ustawodawstwa austriackiego, niemieckiego i rosyjskiego dla użytku uczniów, lekarzy i prawników*. Kraków: Wyd. Dzieł Lekarskich Polskich; 1899: 69–100.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Robert Susło  
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM  
ul. Mikulicza-Radeckiego 4  
50-368 Wrocław  
Tel.: (071) 784-15-38  
E-mail: robertsuslo@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Odmowa leczenia w przypadku lekarza rodzinnego

## Refusal of treatment in the case of family doctor

ROBERT SUSŁO<sup>1, A, B, D-F</sup>, JAKUB TRNKA<sup>1, D</sup>, JAROSŁAW DROBNIK<sup>2, A</sup><sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Świątek<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Zagadnieniami związanymi z odmową leczenia pacjenta przez lekarza coraz częściej zajmują się sądy. Zapisy normujące to zagadnienie można odnaleźć w aktach prawnych różnego rzędu, począwszy od Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej. Wynika z nich, iż istotą zawodu lekarza jest prawo, a nie obowiązek udzielania świadczeń zdrowotnych, stąd może odmówić pacjentowi leczenia. Regulacje prawne chronią jednakże dobro szczególne, jakim jest zdrowie i życie ludzkie, stąd prawo lekarza do odmowy leczenia jest obwarowane licznymi ograniczeniami. W szczególności lekarz nie może odmówić leczenia, jeżeli narażałoby to pacjenta na niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszkodzenia ciała albo ciężkiego rozstroju zdrowia, bądź udzielenie mu pomocy nie może być z różnych względów odroczone w czasie. W każdym innym przypadku odstąpienie od leczenia powinno się wiązać z odpowiednio wczesnym uprzedzeniem o tym pacjenta i wskazaniem mu realnych możliwości uzyskania pomocy gdzie indziej oraz zostać odpowiednio udokumentowane. Lekarz może ponieść odpowiedzialność karną za odmowę leczenia pacjenta na zasadach ogólnie obowiązujących lub zaostrzonych, jeżeli ciąży na nim szczególny obowiązek zapobieżenia negatywnym skutkom dla zdrowia i życia pacjenta, wynikający ze stosunku pracy lub umowy zawartej z pacjentem. Lekarz zobowiązany jest na warunkach szczególnych do udzielania pomocy jedynie o charakterze medycznym, w pozostałych sytuacjach obowiązują go normy ogólne. Nie jest jednoznacznie określone, czy można od lekarza wymagać leczenia w warunkach narażających na niebezpieczeństwo jego życie lub zdrowie. Lekarz w swoim postępowaniu musi zawsze dążyć do pogodzenia obowiązków dyktowanych przez zasady etyczne, obowiązujące prawo i przepisy administracyjne, a także zobowiązania wobec pacjenta, z prawami, które posiada jako obywatel i osoba wykonująca wolny zawód.

**Słowa kluczowe:** odmowa leczenia, prawo medyczne.

**Summary** More and more often each year the law courts are interested in the medical practitioner–patient relation, as well as in the problem of treatment refusal. There are several rules and law regulations of various levels, starting at the Polish Constitution. They state that a medical practitioner has the right to treat, and therefore he has the right to refuse to treat a patient as well. The law regulations give strong protection to the special good, that is human life and health, and because of this the medical practitioner's right to refuse treatment has been given borders. The doctor is not allowed to refuse to treat a patient in any situation, when it will endanger the patient's life as well as body or mind integration, or for some reason the treatment cannot be delayed. In any other situation it is possible for medical practitioner to refuse treatment, but he is obliged to tell the patient early enough to look for help somewhere else and actually indicate where, and to put some note on the situation in the medical files. Medical practitioner can be even punished when he refuses to treat a patient, according to normal or special interpretation of law rules. The special interpretation includes wider range of responsibility and is used in cases when medical practitioner has been obliged to prevent negative results for the patient's health and life basing on job characteristics or civil contract with the patient. The special rules regulate only the strictly medical helping activities of medical practitioners and the obligation of medical practitioner to perform any other activities aiming at serving people who need help is like that of any other citizen. It is not precisely determined if a medical practitioner is obliged to treat a patient even if it endangers his own life or health. Medical practitioner has always to try to reach a consensus between the ethical, law and administrative duties and the duties secondary to the agreement with the patient, and his own rights as a citizen having a free job.

**Key words:** treatment refusal, medical law.

Odmowa leczenia pacjenta przez lekarza należy do kategorii spraw coraz częściej analizowanych przez sądy. Jest to zagadnienie skomplikowane, posiadające liczne unormowania posadowione głęboko w polskim i międzynarodowym systemie prawnym, choć brak jest przepisu, który dotyczyłby bezpośrednio i wprost odpowiedzialności karnej lekarza za zaniechanie udzielenia świadczenia zdrowotnego, stąd odpowiedzialność oparta jest w takich przypadkach na ogólnie obowiązujących zasadach [2, 11]. W przypadku odmowy leczenia następuje przeciwstawienie gwarantowanego pacjentowi przez *Konstytucję* [4] prawa do ochrony życia i zdrowia (art. 38 i 68), znajdującego dalszą regulację w *Ustawie o zawodzie lekarza i lekarza dentystry* [10], także zapisanemu w *Ustawie Zasadniczej* (art. 65 ust. 1) prawu lekarza do wolności wyboru i wykonywania zawodu oraz wyboru miejsca pracy. Jako że zgodnie z *Ustawą o zawodzie lekarza* (art. 2) wykonywanie zawodu lekarza i lekarza dentystry polega na udzielaniu świadczeń zdrowotnych – lekarz ma prawo, ale nie obowiązek, takich świadczeń udzielać, stąd też w pewnych okolicznościach ma prawo odmówić pacjentowi leczenia. Zaznaczyć należy, iż zasada ta obowiązuje niezależnie od sposobu wykonywania zawodu lekarza – czy to w formie praktyki lekarskiej, czy to na podstawie umowy o pracę, czy też umowy cywilnoprawnej [12]. Odpowiada to ogólnej prawidłowości, iż nie w każdym przypadku prawo jednego człowieka do pewnego świadczenia bezpośrednio przekłada się na obowiązek dostarczenia tego świadczenia przez inną osobę, natomiast w przypadku relacji lekarz–pacjent decyzja o tym, czy w danych okolicznościach lekarz musi, powinien czy też jedynie może udzielić pacjentowi pomocy jest uzależniona od sytuacji, w jakiej znajduje się zarówno potrzebujący pomocy, jak i mający jej udzielić. Należy podkreślić, iż jest to potencjalne pole konfliktu, gdyż na często występujące w polskim społeczeństwie błędne przekonanie, iż prawo jednej osoby jest automatycznie obowiązkiem innej, nakłada się tendencja do nadużywania uprawnień zadeklarowanych w przepisach przez osoby, którym one przysługują, zwłaszcza w depersonalizowanych kontaktach typu pacjent–lekarz traktowanych przedmiotowo jako element instytucji ochrony zdrowia [6].

Zgodnie z zapisami *Konstytucji* (art. 65 ust. 1) wolność wykonywania zawodu może być ograniczona, jednak jedynie wyjątkami określonymi w ustawie. W przypadku zawodu lekarza ograniczenia takie nakładają zapisy *Kodeksu karnego* [3], *Ustawy o wykonywaniu zawodu lekarza i lekarza dentystry* oraz *Kodeksu etyki lekarskiej* [5], który, choć nie ma rangi ustawy, jest także w praktyce źródłem prawa.

*Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry* stanowi, iż „lekarz ma obowiązek udzielać pomo-

cy lekarskiej w każdym przypadku, gdy zwłoka w jej udzieleniu mogłaby spowodować niebezpieczeństwo utraty życia, ciężkiego uszkodzenia ciała lub ciężkiego rozstroju zdrowia oraz w innych przypadkach nie cierpiących zwłoki” (art. 30). Przypadek nie cierpiący zwłoki nie jest definiowany na podstawie rodzaju lub ciężkości prawdopodobnych niekorzystnych skutków dla życia i zdrowia pacjenta, lecz raczej niemożności odroczenia w czasie pomocy lekarskiej, której niezwłoczne udzielenie przez lekarza, zgodnie z wiedzą i doświadczeniem medycznym, może zapobiec wystąpieniu u pacjenta takich skutków [11]. Dokonanie oceny zaistniałych okoliczności jest zadaniem lekarza, przy czym należy uznać, iż lekarz powinien przyjmować jak najbardziej rozszerzającą definicję opisaną sytuacji, czyli w razie wystąpienia wątpliwości zobowiązany jest działać tak, jak w przypadku, gdyby zagrożenie istniało, a dopiero po dokładnym rozpoznaniu sytuacji dostosować do niej swe dalsze postępowanie [6]. Z zapisów *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry* logicznie wynika, iż obowiązek udzielania pomocy lekarskiej nie ciąży na lekarzu w przypadkach innych niż wymienione, o ile nie wynika z innych uregulowań, np. stosunku pracy lub umowy zawartej z pacjentem [1]. Znajduje to dalsze potwierdzenie w treści art. 38 ust. 1 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry*, zgodnie z którym w takim przypadku lekarz może zarówno nie podjąć, jak i odstąpić od leczenia pacjenta, przy czym, jeżeli lekarz wykonuje swój zawód na podstawie stosunku pracy lub w ramach służby, muszą po temu istnieć „poważne powody” oraz obowiązuje uzyskać zgodę swego przełożonego (art. 38 ust. 3). Oznacza to, iż możliwość samodzielnego korzystania przez lekarza z prawa do odmowy leczenia jest w tych przypadkach ograniczona, ponieważ ostateczną decyzję podejmuje jego przełożony [12]. Odstąpienie od leczenia obwarowane jest w *Ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentystry* także innymi ograniczeniami: „lekarz ma obowiązek dostatecznie wcześniej uprzedzić o tym pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego bądź opiekuna faktycznego i wskazać realne możliwości uzyskania tego świadczenia u innego lekarza lub w zakładzie opieki zdrowotnej” (art. 38 ust. 2) oraz „uzasadnić i odnotować ten fakt w dokumentacji medycznej” (art. 38 ust. 4). W niektórych źródłach spotyka się pogląd, iż niepodjęcie leczenia nie wymaga wykonania czynności koniecznych w przypadku odstąpienia od leczenia, czyli przerwania leczenia już rozpoczętego [1], jednakże nie jest to stanowisko powszechnie przyjęte.

*Kodeks karny* w odniesieniu do powszechnie istniejącego obowiązku niesienia pomocy, odnoszącego się także do lekarzy, stanowi, iż podlega karze osoba, która „człowiekowi znajdującemu się w położeniu grożącym bezpośrednim niebez-

pieczeństwem utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu nie udziela pomocy, mogąc jej udzielić bez narażenia siebie lub innej osoby na niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu” (art. 162, par. 1), przy czym nie popełnia ona przestępstwa, jeżeli zachodzą warunki, w których „możliwa jest niezwłoczna pomoc ze strony instytucji lub osoby do tego powołanej” (art. 162, par. 2). Nieudzielenie pomocy to zaniechanie podjęcia jakichkolwiek działań terapeutycznych przez lekarza, przy założeniu, iż był on świadom stanu zagrożenia życia lub zdrowia, w którym znajdowała się osoba potrzebująca pomocy, i mimo to podjął decyzję o zaniechaniu odpowiednich działań, stąd należy je różnicować z przypadkiem błędu diagnostycznego, gdy lekarz nie podejmuje adekwatnych działań wskutek braku postawienia właściwego rozpoznania i nieświadomości co do stanu zdrowia osoby potrzebującej pomocy. Położenie groźące bezpośrednim niebezpieczeństwem utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu można zdefiniować jako sytuację, w której – przy założeniu normalnego i typowego następstwa elementów ciągu logicznego zdarzeń – danej osobie w najbliższym czasie – utożsamianym z następnym etapem tego ciągu zdarzeń – realnie zagraża wystąpienie jednego z wymienionych skutków, niezależnie od rodzaju przyczyny zapoczątkowującej ten przebieg zdarzeń oraz szybkości ich wystąpienia. Zatem *Kodeks karny* nakłada obowiązujący powszechnie nakaz działania jedynie w przypadku zaistnienia bezpośredniego niebezpieczeństwa utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, który definiowany jest jako pozbawienie człowieka wzroku, słuchu, mowy, zdolności płodzenia (art. 156, par. 1) albo spowodowanie „innego ciężkiego kalectwa, ciężkiej choroby nieuleczalnej lub długotrwałej, choroby realnie zagrażającej życiu, trwałej choroby psychicznej, całkowitej lub znacznej trwałej niezdolności do pracy w zawodzie lub trwałego, istotnego zeszpeenia lub zniekształcenia ciała” (art. 156, par. 2). Co istotne, zapisy te dotyczą „człowieka”, stąd nie mają zastosowania do płodu ludzkiego, a nieudzielenie mu pomocy rozpatrywane jest jedynie w kategoriach zagrożenia życia i zdrowia kobiety ciężarnej [1, 2].

Należy pamiętać, iż regulacje zawarte w art. 30 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty* traktowane są w pewnych przypadkach jako powinność bezwzględna będąca podstawą istnienia szczególnego obowiązku prawnego, nałożonego na lekarza, mającego na celu zapobieżenie wystąpieniu wymienionym tam negatywnym skutkom. Dzieje się tak wtedy, gdy dany lekarz w stosunku do danego pacjenta znajduje się w szczególnej relacji prawnej, która polega na tym, iż

w związku z wykonywaniem swego zawodu w ramach publicznoprawnego stosunku pracy w zakładzie opieki zdrowotnej, ewentualnie kontraktu z takim zakładem lub cywilnoprawnej umowy z danym pacjentem, zobowiązany jest do zapobiegania skutkom negatywnym dla jego zdrowia i życia. Lekarz występuje wtedy jako gwarant prawny zapobieżenia szkodliwym następstwom zdrowotnym u pacjenta, a zgodnie z art. 2 *Kodeksu karnego* odpowiedzialności karnej za przestępstwa skutkowe popełnione przez zaniechanie podlega ten jedynie, na kim ciążył obowiązek prawny, szczególnie obowiązek zapobiegnięcia skutkowi. Nieudzielenie pomocy pacjentowi stanowi zatem w takiej sytuacji podstawę odpowiedzialności karnej lekarza nie na warunkach ogólnych, za fakt nieudzielenia pomocy (art. 162 *Kodeksu karnego*), ale za skutki z niego wynikające, np. nieumyślne spowodowanie śmierci (art. 155 *Kodeksu karnego*). W praktyce jednak odmowa leczenia najczęściej wiąże się z postawieniem lekarzowi „zarzutu narażenia pacjenta na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu” (art. 160 *Kodeksu karnego*), przy czym jedynie w nielicznych przypadkach możliwe jest dowiedzenie, iż lekarz był świadom spoczywającego na nim szczególnego obowiązku opieki nad osobą zagrożoną, miał świadomość i wolę powstrzymania się od działania medycznego oraz godził się na to, iż zaniechanie tego działania spowoduje narażenie danej osoby na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, co pozwala oskarżyć go o działanie umyślne [1, 2].

Zapisy art. 30 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty* nie mogą być jednakże interpretowane zbyt szeroko. Szczególnego rodzaju zobowiązanie do udzielania pomocy z niej wynikające ograniczone jest jedynie do czynności o charakterze czysto lekarskim, do wszystkich działań innego rodzaju ewentualnie niezbędnych przy udzielaniu pomocy lekarz jest zobligowany na ogólnie obowiązujących warunkach (art. 162 *Kodeksu karnego*) [1]. Oczywiście wydaje się stwierdzenie, iż realizacja obowiązku udzielania pomocy przez lekarza odbywa się z zastosowaniem stojących mu do dyspozycji środków oraz możliwa jest wyłącznie pod warunkiem oraz w granicach zgody udzielonej przez pacjenta, a w razie ograniczenia lub całkowitego braku możliwości działania wynikających z odmowy pacjenta lekarz nie może być obciążony odpowiedzialnością za jakiegokolwiek negatywne tego następstwa. Obowiązek udzielania pomocy rozciąga się jedynie na osoby jej potrzebujące, które znajdują się w pobliżu lekarza lub, do których może on przybyć z rozsądnej odległości, nie ma on także obowiązku takich osób aktywnie poszukiwać [1].

Do podstawowych zasad zapisanych w *Kodeksie etyki lekarskiej* (art. 4) należy wykonywanie praktyki lekarskiej niezależnie, co oznacza, iż lekarze wykonując pracę zawodową powinni kierować się głównie ogólnymi zasadami wykonywania zawodu i wiedzą, natomiast dopiero w drugiej kolejności przepisami administracyjnymi lub zarządzeniami (art. 57 oraz 61 *Kodeksu etyki lekarskiej*) [6], które tym samym nie mogą być w duchem zapisów kodeksu sprzeczne. Owa niezależność przekłada się także na możliwość niepodjęcia lub odstąpienia od leczenia chorego w szczególnie uzasadnionych przypadkach, z wyjątkiem przypadków nie cierpiących zwłoki, przy czym lekarz powinien wskazać choremu inną realną możliwość uzyskania pomocy lekarskiej (art. 7 *Kodeksu etyki lekarskiej*) [1]. Niektóre komentarze zapisów *Kodeksu* wskazują na to, iż nie stanowi uzasadnionego przypadku umożliwiającego niepodjęcie lub odstąpienie od leczenia chorego zaistnienie sytuacji niebezpiecznej, grożącej lekarzowi utratą życia lub poważnym uszczerbkiem na zdrowiu [5], choć nie ma jednoznacznej prawnej regulacji tej kwestii [1, 7]. Zapisy Ustawy o zawodzie lekarza (art. 30) nie zawierają wymogu działania w takich warunkach.

Wśród uzasadnionych powodów niepodjęcia lub odstąpienia od leczenia wyróżnić można [1, 6, 8]:

- chorobę lekarza lub ważne sprawy rodzinne uniemożliwiające lub utrudniające mu wykonywanie praktyki lekarskiej,
- sprzeczność żądań osoby domagającej się leczenia z przepisami prawa lub zasadami wykonywania praktyki lekarskiej,
- rozbieżność między żądaniami osoby domagającej się leczenia a regułami dyktowanymi przez wiedzę medyczną lekarza,
- brak współpracy pacjenta w procesie leczenia lub zachowanie obrażające godność osobistą lekarza,
- niezgodność sposobu leczenia oczekiwanego przez osobę zgłaszającą się do lekarza z jego przekonaniem mającymi podstawy inne niż wiedza medyczna – „niezgodność z sumieniem”, „klauzula sumienia” (art. 39 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry*),
- brak dostatecznych kwalifikacji lekarza w danej dziedzinie medycyny lub niedostępność wyposażenia niezbędnego do prawidłowego leczenia,
- kolizja obowiązków wobec różnych pacjentów w jednym czasie, wymuszająca udzielenie pomocy jedynie najbardziej potrzebującemu.

Częstym źródłem nieporozumień i niesprawiedliwych oskarżeń jest mylne utożsamianie niepodjęcia lub odstąpienia od leczenia wynikających z narzuconych lekarzowi uwarunkowań organizacyjno-administracyjnych z niezależną decyzją lekarza o odmowie leczenia wynikającą z przysługujących mu praw [6]. Istotne jest, iż sumienie stanowi refleksję moralną jednostki i jako takim może się nim wykazywać osoba, ale nie jednostka organizacyjna, stąd nadużyciem art. 39 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry* jest uzasadnianie za jego pomocą niewykonywania przez pewne instytucje medyczne części procedur medycznych na mocy wewnętrznego zarządzenia administracyjnego [1]. Nie należy przy tym zapominać, iż z zapisów *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry* wynika pierwszeństwo zasad wykonywania zawodu lekarza przed postanowieniami zawartymi w aktach regulujących wewnętrzne funkcjonowanie placówek medycznych i nie mogą one zawierać zapisów, które byłyby sprzeczne z tymi zasadami, oraz muszą być redagowane tak, by ich wykonywanie umożliwiała rzeczywiste, a nie jedynie formalne, stosowanie tych zasad przez lekarzy podczas wykonywania swego zawodu [13]. W szczególności jakiegokolwiek okoliczności, także organizacyjne lub finansowe, nie mogą stanowić podstawy do odmowy udzielenia pomocy osobie, w której przypadku występuje zagrożenie zdrowia lub życia, co znajduje potwierdzenie w art. 7 *Ustawy o zakładach opieki zdrowotnej* [9]. Należy podkreślić, iż lekarz w swym postępowaniu musi zawsze dążyć do pogodzenia obowiązków narzucanych mu przez zasady etyczne, obowiązujące prawo oraz przepisy administracyjne, a także zobowiązania wobec chorego, z prawami przysługującymi mu jako obywatelowi i osobie wykonującej wolny zawód [6].

## Piśmiennictwo

1. Boratyńska M, Konieczniak P. *Standardy wykonywania zawodu lekarza*. W: Kubicki L (red.). *Prawo medyczne*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2003: 41–80.
2. Filar M. Odpowiedzialność karna lekarza za zaniechanie udzielenia świadczenia zdrowotnego (nieudzielenie pomocy). *Prawo i Medycyna* 1999; 3.
3. *Kodeks karny* z dnia 6.06.1997 r. (Dz.U. 1997 r. nr 88, poz. 553 z późn. zm.).
4. *Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej* z dnia 2.04.1997 r. (Dz.U. 1997 r. nr 78, poz. 493 z późn. zm.).
5. Kornobis J. *Kodeks etyki lekarskiej – komentarz, aforyzmy, myśli*. Wrocław: PoliFot; 2001: 25.
6. Krajewski R. Odmowa leczenia – prawa i obowiązki. *Prawo i Medycyna* 1999; 4.
7. Kubicki L. Zasady odpowiedzialności prawnej lekarza w świetle nowej ustawy o zawodzie lekarza. *Prawo i Medycyna* 1999; 1.

8. Nesterowicz M. *Prawo medyczne*. Toruń: Wydawnictwo Dom Organizatora; 2001: 129–133.
9. *Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej* z dnia 30.08.1991 r. (Dz.U. 1991 r. nr 91, poz. 408 z późn. zm.).
10. *Ustawa o zawodzie lekarza i lekarza dentystry* z dnia 5.12.1996 r. (Dz.U. 1996 r. nr 28, poz. 152 z późn. zm.).
11. Żelichowski M. Obowiązek leczenia – przypadek niecierpiący zwłoki. *Med Prakt* 2007; 2.
12. Żelichowski M. Przypadek niecierpiący zwłoki a prawo do odmowy leczenia. *Med Prakt* 2007; 3.
13. Żelichowski M. Zasady wykonywania zawodu lekarza – wprowadzenie. *Med Prakt* 2007; 1.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Robert Susło  
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM  
ul. Mikulicza-Radeckiego 4  
50-368 Wrocław  
Tel.: (071) 784-15-38  
E-mail: robertsuslo@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Rola lekarza pierwszego kontaktu w rozpoznawaniu zakażeń inwazyjnych u dzieci oraz we wdrożeniu wczesnego leczenia i profilaktyki

### General practitioner's role in diagnosis, treatment and prophylaxis of bacterial invasive disease in children

LESZEK SZENBORN<sup>A, B, D-F</sup>

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Leszek Szenborn

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Inwazyjne zakażenia bakteryjne (IZB) zagrażają zdrowiu i życiu pacjentów. Głównymi czynnikami etiologicznymi zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i sepsy w Polsce są *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* b. Szybkie rozpoznanie i wczesne leczenie IZB pozostają ważnym wyzwaniem dla lekarza pierwszego kontaktu. Z tego powodu lekarze rodzinni muszą być dobrze zaznajomieni ze zwiastunowymi objawami sepsy i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Szczególne znaczenie ma szybkie rozpoznawanie IZB u niemowląt i najmłodszych dzieci, u których gorączka nierzadko pozostaje jedynym objawem klinicznym. W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze zagadnienia dotyczące epidemiologii IZB w Polsce, wczesnego rozpoznawania i leczenia, czynniki ryzyka, sposoby postępowania oraz komunikowania się z rodzicami i mediami. Ponieważ pierwsze godziny zakażenia mają zasadnicze znaczenie dla rokowania w sytuacjach, w których transport do najbliższego ośrodka opieki specjalistycznej przekracza 1 godzinę, leczenie należy rozpocząć już w praktyce lekarza rodzinnego. Dotyczy to przede wszystkim podejrzenia zakażenia meningokokowego, w którego przypadku poleca się jak najszybciej podać parenteralną drogą antybiotyki (penicylinę krystaliczną albo cefalosporynę III generacji). Dziecku z gorączką oraz objawami wstrząsu septycznego zaleca się natychmiastowe dożylne podanie 0,9% roztworu NaCl w dawce 20 ml/kg m.c. w ciągu 5–10 minut i dalsze nawadnianie w zależności od potrzeb. Pediatrzy i lekarze rodzinni powinni edukować rodziców o najważniejszych objawach i możliwościach zapobiegania chorobie (szczepieniach i chemioprophylaktyce).

**Słowa kluczowe:** inwazyjne zakażenia bakteryjne, sepsa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

**Summary** Bacterial invasive diseases (BID) are life-threatening infections. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* b have been recognized as the etiologic agents of meningitis and sepsis. The prompt diagnosis and early management are still a challenge, especially in general practice. Therefore all family doctors must be familiar with the first “flag” symptoms of sepsis and meningitis. It is especially important in infants and young children, in whom fever is often the only symptom of BID and correct diagnosis must be made as soon as possible. In this review the most important issues of epidemiology, early diagnosis and treatment, the risk factors, the rules of prevention and communication with parents and media are discussed. Because the first hours are crucial for the patient's survival the treatment should be initiated at the level of family doctor if the transportation time to the nearest hospital department exceeds 1 hour. If meningococcal invasive disease is suspected parenteral antibiotics (either benzyl penicillin or a third-generation cephalosporin) should be given at the earliest opportunity. To a child with fever and signs of septic shock immediate intravenous fluid bolus of 0.9% sodium chloride (20 ml/kg) and further boluses if necessary are recommended. Pediatricians and family doctors should educate parents about important symptoms and disease prevention (antibiotic prophylaxis and vaccination).

**Key words:** bacterial invasive disease, sepsis, meningitis.

## Epidemiologia zakażeń inwazyjnych w Polsce

W latach 2004–2007 w Polsce obserwuje się wzrost zachorowań na inwazyjne zakażenia bakteryjne (IZB). U dzieci szczególną rolę odgrywają

zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe, tj. *Neisseria meningitidis* (NM), pneumokoki (PNC) oraz *Haemophilus influenzae* b (Hib). Przyczyną tego zjawiska jest wzrost częstości zakażeń wywołanych przez serogrupę C meningokoków (NMC) oraz poprawa rejestracji przypad-

Tabela 1. Częstość inwazyjnych zakażeń bakteryjnych w Polsce w latach 2005–2008 – opracowanie własne na podstawie meldunków PZH (wg [1])

	2008 do 15.06	2007 do 15.06	2007	2006	2005
Choroba meningokokowa	195	201	<b>394</b>	<b>191</b>	<b>170</b>
– w tym zapalenie opon i mózgu	114	102	<b>326</b>	<b>123</b>	<b>109</b>
– w tym posocznica	136	135	<b>258</b>	<b>123</b>	<b>107</b>
Choroba pneumokokowa	135	135	<b>271</b>	<b>161</b>	<b>134</b>
– w tym zapalenie opon i mózgu	80	84	<b>162</b>	<b>93</b>	<b>88</b>
Choroba wywołana przez Hib	17	20	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>63</b>
– w tym zapalenie opon i mózgu	12	16	<b>36</b>	<b>33</b>	<b>49</b>
Bakteryjne zapalenie opon i mózgu – w tym określone (inne niż MNC, PNC i Hib)			<b>163</b>	<b>112</b>	<b>149</b>
– w tym nieokreślone	107	134	<b>380</b>	<b>406</b>	<b>415</b>

ków zakażeń wywołanych przez pneumokoki. Zachorowania na inwazyjną chorobę meningokokową mają charakter sporadyczny (serogrupa B) oraz lokalnych ognisk epidemicznych (przeważa serogrupa C). Zwiększona liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej wydaje się przede wszystkim wynikiem poprawy zgłaszalności oraz polepszenia diagnostyki mikrobiologicznej na skutek działań edukacyjnych związanych z upowszechnianiem w Polsce skoniugowanej szczepionki przeciwko PNC. Obserwowany spadek zarejestrowanej liczby przypadków zakażeń wywołanych przez Hib jest spowodowany upowszechnieniem zalecanych szczepień przeciwko Hib oraz wprowadzeniem szczepienia od 1.04.2007 r. do obowiązkowego programu szczepień ochronnych [1].

Zgłoszona liczba przypadków wywołanych przez te trzy drobnoustroje wydaje się zaniżona, na co wskazuje duża liczba zarejestrowanych przypadków bakteryjnych zakażeń opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR) o nieustalonej etiologii. Dzięki pracy Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KORUN) w Warszawie znana jest względna częstość BZOMR o różnej etiologii, co pozwala szacunkowo określić rzeczywistą liczbę przypadków. W ostatnich latach w Polsce najczęściej z płynu mózgowo-rdzeniowego izolowano szczepy *N. meningitidis* (37%), Hib (23%) oraz *S. pneumoniae* (21%) [2]. Z zachowaniem tych proporcji prawdopodobna liczba zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w Polsce w latach 2005–2007 powinna być zwiększona odpowiednio o 153, 150 i 140 przypadków o etiologii meningokokowej, 87, 85 i 80 przypadków o etiologii pneumokokowej oraz 95, 93 i 87 przypadków wywołanych przez Hib. Z zadowoleniem należy odnotować poprawę zgłaszalności IZB i coraz mniejsze rozbieżności między liczbą

przypadków BZOMR o ustalonej etiologii zarejestrowanych przez PZH oraz KORUN.

Z definicji inwazyjne zakażenia bakteryjne to choroba, w przebiegu której dochodzi do przełamania mechanizmów odporności naturalnej oraz wniknięcia drobnoustrojów do zwyczajowo sterylnych miejsc w organizmie i płynów ustrojowych, takich jak: krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, otrzewnowy, opłucnowy itp. Klinicznie skutkami zakażeń inwazyjnych są: sepsa, bakteriemia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, pierwotne zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc i ucha środkowego z bakterią oraz zapalenie nagłośni (zawsze przebiega z bakterią). Podstawową rolę w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń bakteryjnych odgrywają obowiązkowe i coraz szerzej stosowane szczepienia przeciwko Hib, PNC i NMC. Ze względu na nieswoiste początkowe objawy kliniczne IZB u dzieci, wysokie ryzyko trwałych powikłań oraz zgonów, wczesne rozpoznawanie i leczenie inwazyjnych zakażeń bakteryjnych ma duże znaczenie dla poprawy stanu zdrowia w populacji dziecięcej.

W aktualnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce oraz okresowo nagłaśnianych przez media sporadycznych zachorowaniach lekarz pierwszego kontaktu musi dysponować odpowiednią wiedzą i umiejętnościami. W szczególności dotyczy to:

- 1) wykrywania zakażeń we wczesnym stadium choroby,
- 2) udzielania pierwszej pomocy w przypadku rozpoznania choroby (wczesna antybiotykoterapia i nawadnianie dożylnie),
- 3) zorganizowania szybkiego transportu do najbliższego specjalistycznego ośrodka opieki medycznej,
- 4) wpisywania informacji o stanie pacjenta do dokumentacji medycznej,
- 5) udzielania kompetentnej informacji rodzicom pozwalającej na obserwację dziecka w domu

przez rodziców i wydanie zaleceń przez telefon,

- 6) podejmowania działań prewencyjnych (chemioprophylaktyki, szczepień ponarażeniowych oraz zgłoszenia przypadku zachorowania do służb nadzoru sanitarnego),
- 7) w przypadku zainteresowania odpowiedniego informowania środków masowego przekazu.

## Wykrywanie zakażeń we wczesnym stadium choroby – zasady ogólne

W ocenie stanu zdrowia dziecka należy posługiwać się jednoznacznymi wyrażeniami, dobrze zrozumiałymi dla rodziców/opiekunów dziecka, nawet przy komunikacji na odległość (telefon, drogą elektroniczną itp.). Należy nauczać rodziców łatwych do wykonania umiejętności, które umożliwią ocenę postępu choroby i zdecydować o przekazaniu dziecka do ośrodka opieki specjalistycznej. Pomocną rolę mogą odegrać przygotowane wcześniej i powszechnie dostępne edukacyjne materiały (ulotki i plakaty) albo adresy internetowe godnych zaufania organizacji.

Personel medyczny (lekarze, pielęgniarki, a także personel rejestrujący i kierujący ruchem chorych w praktyce lekarza pierwszego kontaktu) mogą oceniać stan dziecka według metody świateł drogowych opracowanej w Wielkiej Brytanii na podstawie doświadczeń z epidemią zakażeń meningokokowych [3]. Metoda ta umożliwia ocenę rozwoju choroby i wyznacza kierunki i szybkość postępowania. Objawy lub dane z anamnezy zaszeregowano do odpowiedniej grupy w zależności od stopnia ryzyka (zielone światło – małe ryzyko, pomarańczowe światło – to podwyższone ryzyko, a czerwone światło – to objawy wysokiego ryzyka). Według tej metody najważniejsze w ocenie stanu zdrowia dziecka są ocena: 1) aktywności i reakcji pacjenta na bodźce, 2) zabarwienia skóry, 3) wydolności oddechowej i 4) nawodnienia.

### Aktywność i reakcja na bodźce

- **małe ryzyko:** dziecko reaguje normalnie na zwyczajne sygnały; jest zadowolone/uśmiecha się; czuwa/jest łatwe do wybudzenia; mocno płacze/nie płacze;
- **podwyższone ryzyko:** dziecko nie reaguje normalnie na zwyczajne sygnały; może zostać wybudzone tylko specjalną/długą stymulacją; ma zmniejszoną aktywność, nie śmieje się;
- **wysokie ryzyko:** dziecko nie reaguje na zwyczajne sygnały; w opinii lekarza sprawia wrażenie chorego; nie można go wybudzić lub wybudza się krótkotrwale; słabo płacze lub jest to płacz patologiczny (wysokotonowy) albo ciągły.

### Zabarwienie skóry

- **małe ryzyko:** dziecko ma normalne zabarwienie skóry, czerwieni wargowej oraz języka;
- **podwyższone ryzyko:** bladość obserwowana wcześniej przez rodziców/opiekunów;
- **wysokie ryzyko:** dziecko jest blade; ma bladą zabarwienie skóry.

### Ocena wydolności oddechowej (tab. 2.)

- **małe ryzyko:** u dziecka nie stwierdza się odchyłań;
- **podwyższone ryzyko:** u dziecka obserwuje się oddech skrzydełkowy; przyspieszenie oddechu – w wieku 6–12 mies. > 50/min; > 12 mies. > 40/min; wysycenie tlenem (saturacja) ≤ 95%; w badaniu osłuchowym obecne trzeszczenia;
- **wysokie ryzyko:** przyspieszenie oddechu > 60/min; umiarkowane bądź znaczne zaciąganie międzyżebry.

### Ocena stanu nawodnienia

- **małe ryzyko:** dziecko ma prawidłowy turgor skóry; niezmienny wygląd oczu; wilgotne śluzówki;
- **podwyższone ryzyko:** dziecko ma suche śluzówki; osłabiony odruch ssania u niemowląt; wydłużony czas powrotu kapilarnego > 2 sekund; zmniejszone wydalanie moczu;
- **wysokie ryzyko:** dziecko ma obniżone napięcie skóry, zimne kończyny.

### Inne istotne objawy i dane z anamnezy

- **małe ryzyko:** u dziecka nie występuje żadna z cech podwyższonego i wysokiego ryzyka;
- **podwyższone ryzyko:** gorączka utrzymująca się od ≥ 5 dni; obserwuje się obrzęk stawu bądź kończyny, dziecko nie porusza się o własnych siłach, nie wykonuje ruchów spontanicznych kończynami;
- **wysokie ryzyko:** występuje wysypka nie ustępująca po ucisku; tętniące uwypuklone ciemienie; sztywność karku; stan epileptyczny; napady padaczkowe ogniskowe i uogólnione; wymioty podbarwione żółcią; dziecko jest w wieku od 0 do 3 mies. i gorączkuje ≥ 38°C albo od 3 do 6 mies. i ma temperaturę ≥ 39°C.

Tabela 2. Niepokojąca częstość akcji serca oraz częstości oddechów w zależności od wieku dziecka

Wiek	Akcja serca/ min	Częstość oddechów/ min
1 mies. ż.	> 190	> 60
2–12 mies. ż.	> 160	> 45
2 r.ż.	> 140	> 40
3–5 r.ż.	> 130	> 35
6–12 r.ż.	> 120	> 30
13–15 r.ż.	> 100	> 25
> 15 r.ż.	> 90	> 20

W ocenie stanu dziecka przydatne mogą być wyniki badań laboratoryjnych możliwych do wykonania w praktyce lekarza pierwszego kontaktu. Jednostkowe wysokie stężenie białka CRP nie potwierdza z całą pewnością rozpoznania zakażenia bakteryjnego, a normalne wartości CRP nie wykluczają możliwości rozpoznania sepsy lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

**Kryteriami niskiego ryzyka** są: 1) liczba leukocytów 5–15 000/mm<sup>3</sup>, < 1500 pałeczkowatych granulocytów/mm<sup>3</sup>, stosunek pałeczkowatych/do dojrzałych postaci granulocytów < 0,2; 2) ujemny wynik bakterioskopii nieodwirowanego moczu (metoda Grama) albo ujemne wyniki szybkich badań paskowych (np. oceniających esterazę leukocytów) lub liczba leukocytów < 5 w polu widzenia [4].

**Udzielenie pierwszej pomocy w przypadku rozpoznania choroby.** Dziecko z jakimkolwiek objawem wysokiego ryzyka powinno być jak najszybciej zbadane przez lekarza. Nie należy przepisywać antybiotyków doustnych w przypadku gorączki bez wyjaśnienia przyczyny. Jeśli lekarz decyduje się na obserwację, to obowiązkowo zleca systematyczną (pisemną) rejestrację temperatury ciała, częstości akcji serca oraz oddechów. W przypadku zakażenia meningokokowego progностycznie **niekorzystne znaczenie rokownicze** mają (w kolejności): obniżenie ciśnienia skurczowego krwi (wartości alarmujące u dzieci w wieku do 4. r.ż. < 75 mm Hg oraz > 4 lat < 80 mm Hg), stwierdzenie różnicy między temperaturą mierzoną pod pachą a w odbycie > 3°C, szybkie nasilanie się zaburzeń świadomości, pogorszenie stanu ogólnego w ciągu godziny (w opinii rodziców), ujemne objawy oponowe i dopiero na samym końcu poszerzenie się zakresu zmian wybroczynowo-zatorowych na skórze i bardzo masywne zmiany [5]. Ujemne objawy oponowe u pacjenta z sepsą są wyrazem piorunującego przebiegu zakażenia.

**Jeśli w ciągu godziny pacjent** nie może być przetransportowany od lekarza pierwszego kontaktu do najbliższego ośrodka medycyny ratunkowej lub szpitalnej izby przyjęć należy przyjąć następujący schemat postępowania:

- przy podejrzeniu zakażenia meningokokowego jak najszybciej podać parenteralnie (najlepiej dożylnie) penicylinę benzyłową (krystaliczną) albo cefalosporynę III generacji [6, 7];
- jeśli występują objawy niewydolności krążenia (nieprawidłowa częstość tętna, przedłużony > 2 s czas powrotu kapilarnego), zmierzyć ciśnienie i rozpocząć dożylnie nawadnianie;
- jeśli występują objawy wstrząsu septycznego, natychmiast podać dożylnie w bolusie 20 ml/kg m.c. roztworu 0,9% NaCl (w ciągu 5–10 min) – mieszanki soli z glukozą nie są zalecane [8]. Uwaga: zwykła, nawet najszybciej po-

dawana kroplówka grawitacyjna, nie jest w stanie zapewnić tak dużego zapotrzebowania na płyny. Płyny infuzyjne podajemy najlepiej metodą manualną „aspiruj i pompuj” [9].

Intensywne nawadnianie w zwalczaniu objawów wstrząsu septycznego jest ważniejsze niż ewentualne powikłania przewodnienia, np. obrzęk mózgu. Penicylinę benzyłową (krystaliczną) podaje się w dawce w zależności od wieku i objętości oraz drogi podania. Niemowlętom podaje się 300 tys. j. w 5 ml (*i.v.*) lub 1 ml (*i.m.*); dzieciom od 2. do 9. r.ż. 600 tys. j. w 10 ml (*i.v.*) lub 2 ml (*i.m.*); > 9. r.ż. i dorosłym 1 200 tys. j. w 20 ml (*i.v.*) lub 4 ml (*i.m.*); cefalosporyny dożylnie ceftriakson 100 mg/kg m.c. maks. 2 g; cefotaksym 50 mg/kg m.c. maks. 2 g). Domięśniowe podanie w warunkach upośledzonej perfuzji tkanek jest mniej korzystne.

**Zorganizowanie szybkiego transportu** do najbliższego specjalistycznego ośrodka opieki medycznej. Lekarz pierwszego kontaktu powinien zawniasu ustalić, do którego ośrodka wyższej referencji przesyła pacjentów z podejrzeniem IZB. Jeśli zabezpieczono wejście do żyły, przez cały czas transportu podawać kroplówkę z odpowiednio dużą szybkością. Zwrócić uwagę personelowi transportującemu na znaczenie wlewu kroplowego.

**Wpis o stanie pacjenta do dokumentacji medycznej.** Ze względu na możliwy gwałtowny przebieg IZB i niepomyślne rokowanie, w interesie lekarza pierwszego kontaktu (odpowiedzialność zawodowa), należy pisemnie udokumentować zbadanie całkowicie rozebranego pacjenta. Należy odnotować stan nawodnienia, wydolności oddechowo-krążeniowej (częstość oddechów, pulsu i w przypadkach z przedłużonym czasem powrotu kapilarnego także wysokość ciśnienia tętniczego) oraz występowania lub nie wysypek. Wpisać także podanie antybiotyku oraz zalecenie nawadniania dożylnego.

**Udzielanie informacji pozwalającej na obserwację dziecka w domu.** Pierwszorządne znaczenie ma określenie czasu wyczekiwania przed skierowaniem dziecka na oddział szpitalny celem specjalistycznej obserwacji i wykonania diagnostycznych badań, w tym posiewów krwi. **Uwaga: Zawsze należy pozostawać w gotowości do ponownej oceny pacjenta i zmiany decyzji.** Przyjmuje się, że u noworodków (do 30. dnia życia) utrzymywanie się przez 24 godziny temperatury ciała powyżej 38°C bez ustalenia przyczyny jest wskazaniem do skierowania do szpitala. U niemowląt starszych w wieku 30–90 dni czas ten wynosi odpowiednio 48 godzin, a u dzieci w wieku od 3 do 36 miesięcy (> 39°C) – 5–7 dni [10].

Głównymi problemami lekarza w przypadkach, w których początkowo dziecko jest w do-

brym stanie ogólnym, są: obawa przeoczenia rozwoju bezobjawowej bakteriemii i jej poważnych skutków. U niemowląt w trzech pierwszych miesiącach życia objawy zakażenia pojawiają się późno i dlatego gorączka w tej grupie dzieci stwarza stosunkowo wysokie ryzyko, że mamy do czynienia z inwazyjnym zakażeniem bakteryjnym, którego nie można dowieść badaniem klinicznym i rutynowymi badaniami laboratoryjnymi. Gorączka bez objawów narządowych jest tylko w 25% objawem zakażenia bakteryjnego. Należy pamiętać także, że w tej grupie pacjentów ujawniają się wrodzone zaburzenia odporności. W około 1/3 przypadków bakteriemia przebiega z nieswoistymi objawami górnych dróg oddechowych, gorączką oraz podwyższoną liczbą leukocytów [11]. Najczęściej bezobjawowa bakteriemia występuje u niemowląt od 7 do 12 miesiąca życia i jej występowanie związane jest z gorączką  $> 39,4^{\circ}\text{C}$  oraz podwyższoną liczbą leukocytów przekraczającą  $20\ 000/\text{mm}^3$  albo więcej [12].

Odesłanie dziecka do dalszej obserwacji domowej i odroczenie hospitalizacji należy rozważyć w oparciu o analizę następujących kryteriów:

- 1) dziecko było zdrowe przed pojawieniem się gorączki,
- 2) nie występują znaczące czynniki ryzyka,
- 3) dziecko jest w dobrym „nietoksycznym” stanie ogólnym,
- 4) wyniki badań laboratoryjnych kwalifikują dziecko do grupy małego ryzyka,
- 5) opiekunowie dziecka wydają się rozsądni oraz dysponują transportem pozwalającym na przywiezienie dziecka w przypadku ponownego pogorszenia stanu ogólnego.

Należy pouczyć rodziców/opiekunów dziecka, że powinni zwracać uwagę na następujące objawy u dziecka:

- nienaturalną senność, niczym nie uzasadnione osłabienie, apatię, niechęć dziecka do uczestnictwa w normalnych zajęciach,
- występowanie różnopostaciowych wysypek na skórze, zwłaszcza krwotocznych i takich, w których zmiany na skórze nie znikają po uciśnięciu ich szklanką,
- występowanie wysokiej gorączki ( $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ), ale także obniżenie temperatury ciała poniżej  $36^{\circ}\text{C}$ ,
- silny ból głowy, bolesność i sztywność karku, nadwrażliwość na światło (światłowstręt), przeczulicę (dziecko odczuwa normalny dotyk albo zmianę temperatury jako ból), drgawki oraz zrywania (nagłe skurcze mięśni).

U niemowląt ważnym objawem patologicznym jest uwypuklenie i tętnienie ciemniaczka. Niepokojącymi objawami są: wymioty, przyspieszony oddech, uogólniona bledność skóry w połączeniu z oziębieniem dłoni i stóp dziecka (są znacznie zimniejsze od tułowia), skargi dziecka

na bóle mięśni (kończyn) lub brzucha. Szczególnego znaczenia nabiera występowanie kombinacji dwóch lub więcej wymienionych objawów.

Należy się upewnić, czy rodzice/opiekunowie zrozumieli najważniejsze komunikaty oraz nabyli umiejętność zbadania powrotu kapilarnego. Pouczyć rodziców o konieczności kontroli stanu dziecka także w czasie snu. Warto w sposób jasny umówić się w sprawie dalszych kontaktów, ustalając możliwe terminy rozmów telefonicznych lub następnej wizyty. Można wydać skierowanie do szpitala na wypadek wystąpienia kardynalnych objawów pogorszenia stanu ogólnego.

**Podjęcie działań prewencyjnych.** W razie rozpoznania przez lekarza przypadku zachorowania na IZB u dziecka, na podstawie pewnych objawów klinicznych, duże znaczenie ma szybkie powiadomienie najbliższej stacji SANEPID. Informacja ta ma znaczenie dla ustalenia, czy mamy do czynienia z zachorowaniem sporadycznym, czy z ogniskiem epidemicznym. Znaczenie ma informacja, czy dziecko uczęszcza do żłobka, przedszkola albo szkoły oraz podanie ich lokalizacji. Nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych na występowanie nosicielstwa drobnoustrojów chorobotwórczych w jamie nosowo-gardłowej.

## Szczepienia

Możliwość skutecznej czynnej profilaktyki dotyczy zachorowań wywołanych przez serogrupę C meningokoków (w każdym wieku), pneumokoków (u dzieci  $< 5$  r.ż.) i Hib (u dzieci  $< 5$  r.ż.). W Polsce najważniejszą rolę jako przyczyna sepsy pochodzenia środowiskowego odgrywają zakażenia wywołane przez meningokoki z serogrupy B (50%) i C (50%). W pierwszych dwóch latach życia częste są zakażenia pneumokokami. Inwazyjne zakażenia pneumokokowe rozpoznaje się rzadziej niż meningokokowe, choć występują one kilkakrotnie częściej, gdyż skrywają się pod ogólnymi rozpoznaniami, jak zapalenia płuc czy zapalenia ucha środkowego. Ciągłe aktualne jest szczepienie dzieci  $< 5$  r.ż. przeciw Hib, jeśli nie otrzymały one szczepionki jako obowiązkowej. Szczepionki są bezpieczne i skuteczne nie tylko w zapewnianiu ochrony indywidualnej, lecz także w ograniczaniu zachorowań w ogniskach epidemicznych. Liczba koniecznych do uodpornienia dawek zależy od wieku dziecka oraz szczepionki. Na skuteczną ochronę przed zachorowaniem można liczyć w 2 tygodnie po zaszczepieniu. W Europie ciągle nie dysponujemy skuteczną szczepionką przeciw serogrupie B i z tego powodu ogólna skuteczność szczepień w zapobieganiu sepsy jest ograniczona.

## Chemioprofilaktyka

Kontakt z osobą chorą stwarza nie tylko większe ryzyko zachorowania, lecz także przeniesienia zakażenia na inne osoby. Z tego względu osobom z bliskiego kontaktu, bez względu na wiek, poleca się profilaktycznie podać antybiotyki. Wykazano skuteczność chemioprofilaktyki w przerywaniu łańcucha zakażeń meningokokami i Hib [13]. W przypadku zakażenia pneumokokami chemioprofilaktyki nie zaleca się. Definicja kontaktu: osoba, która miała ścisły kontakt (przebywanie przynajmniej 4 godziny dziennie w tym samym pomieszczeniu) albo bardzo bliski (choć krótkotrwały kontakt) z pacjentem, u którego wystąpiło zachorowanie na sepsę/zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, na 7 dni przed zachorowaniem. Chemioprofilaktykę należy najlepiej przeprowadzić w ciągu 24 godzin od kontaktu, ale ma ona sens jeszcze w ciągu tygodnia od początku choroby. W wyjątkowych przypadkach jest uzasadniona do 4 tygodni od wystąpienia zachorowania [2]. Za przeprowadzenie chemioprofilaktyki u osób z bliskiego kontaktu (wypisanie recept i informację) odpowiada zespół lekarski, który przyjął pacjenta na leczenie szpitalne. Lekarze ci dysponują informacjami na temat etiologii i przebiegu choroby. Lekarz rodzinny jest zobowiązany do przeprowadzenia chemioprofilaktyki u pozostałych osób z kontaktu po odbyciu wcześniejszej rozmowy z oddziałem hospitalizującym pierwotny przypadek. Decyzję o przeprowadzeniu bądź nie chemioprofilaktyki w przypadkach kontaktów wynikających z uczęszczania do przedszkola lub szkoły podejmuje Powiatowa Stacja SANEPID.

Nie każdy antybiotyk nadaje się do przeprowadzenia chemioprofilaktyki. Rodzaj wybranego leku zależy od wieku osoby, u której ma być zastosowany. U dzieci stosuje się: ryfampicynę – (od 2. m.ż.) doustnie w dawce 10 mg/kg m.c., co 12 godzin przez 2 dni (razem cztery dawki), maksymalna dawka jednorazowa 600 mg; w pierwszym m.ż. 5 mg/kg m.c.) albo ceftriakson – jednorazowo domięśniowo (dzieciom do 15. r.ż. 125 mg, > 15. r.ż. 250 mg). Dorosłym (> 18. r.ż.) najłatwiej i najtaniej jest podać jednorazowo doustnie 1 tabl. (500 mg) ciprofloksacyny albo ryfampicynę (doustnie, co 12 godzin 600 mg przez dwa dni; 4 dawki; uwaga barwi mocz na różowo). Nie należy stosować innych chemioterapeutyków o niesprawdzonej skuteczności [14].

## Informowanie środków masowego przekazu

W przeważającej liczbie przypadków (> 95%) lekarz ma do czynienia z przypadkami zachorowań sporadycznych. W przypadku epidemii zakażeń meningokokami zakaźność jest niska – musi zakazić się od 1000–5000 osób, aby u jednej zakażenie przybrało objawową postać – sepsy bądź zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Dlatego media należy informować ostrożnie i w tonie uspokajającym. Przekazywać informacje tylko o konkretnych i pewnych zdarzeniach. Należy unikać komentarzy i wyrażania własnych opinii. W sprawie postępowania w przypadkach zachorowań w żłobkach, przedszkolach albo szkołach odsyłać dziennikarza do kierujących służbami sanitarnymi na danym terenie.

## Piśmiennictwo

1. Państwowy Zakład Higieny. Raporty dwutygodniowe o zachorowaniach na choroby zakaźne, 1.01–31.12.2005, 2006, 2007 i 1.01–15.06.2008.
2. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Hryniewicz W. *Inwazyjna choroba meningokokowa i inne bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego – zasady postępowania*. Warszawa: Wydawnictwo α-medica Press; 2004.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence Feverish illness in children. 2007; www.nice.org.uk/CG047.
4. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 602–614.
5. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987; 2(8549): 38.
6. Hahné SJ, Charlett A, Purcell B et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 1299–1303.
7. Sudarsanam T, Rupali P, Tharyan P et al. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. *Cochr Datab Syst Rev* 2008; 23: CD005437.
8. Boluyt N, Bollen CW, Bos AP et al. Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2006; 32: 995–1003.
9. Stoner MJ, Goodman DG, Cohen DM et al. Rapid Fluid Resuscitation in Pediatrics: Testing the American College of Critical Care Medicine Guideline. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 601–607.
10. Rudkowski Z, Szenborn L. Gorączka o nieustalonym pochodzeniu (FUO) – aspekty diagnostyczne i postępowanie w praktyce domowej. *Przegl Pediatr* 1998; 28: 271–277.
11. Swindell SL, Chetham MM, Roberts KB. Fever without localizing signs: the problem of occult bacteremia. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993; 4: 24–29.
12. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic. *N Engl J Med* 1973; 288: 1309–1312.

13. Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJ et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004; 328: 1339.
14. Fraser A, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 172–181.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Leszek Szenborn

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych AM

ul. Bujwida 44

50-345 Wrocław

Tel.: (071) 733-18-00

E-mail: [szenborn@zak.am.wroc.pl](mailto:szenborn@zak.am.wroc.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży

## Metabolic syndrome in children and adolescents

JOANNA ŚLADOWSKA-KOZŁOWSKA<sup>E-F</sup>, RYSZARD GREŃDA<sup>E-F</sup>

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut – Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszard Grenda

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Styl życia oraz nawyki żywieniowe utrwalane w okresie dzieciństwa w istotny sposób determinują przyszły stan zdrowia. Jako że jednym z nadrzędnych celów w medycynie praktycznej jest prewencja rozwoju chorób cywilizacyjnych, w ostatnich latach, w związku z narastającą epidemią otyłości i schorzeniami z nią związanymi, wiele uwagi poświęcono ocenie zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży. Zalecane jest stosowanie u dzieci odrębnych, zależnych od płci i wieku, kryteriów rozpoznania tego zespołu. Częstość jego występowania wśród dzieci i młodzieży oceniana jest na około 4%. Znajomość powiązań metabolicznych i czynników determinujących ich występowanie wskazuje na konieczność edukacji dzieci, młodzieży i ich opiekunów w zakresie zagrożeń wynikających z nadmiernej podaży kalorii w diecie i braku aktywności fizycznej.

**Słowa kluczowe:** zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży, otyłość, nadciśnienie tętnicze.

**Summary** Life style and nutritional behavior acquired and sustained in childhood, determine further general health. As early prevention of civilization-related diseases is regarded as important target, “epidemics” of obesity and related co-morbidities in pediatric population, expressed as high prevalence of metabolic syndrome, has attracted attention of many investigators and clinicians. Distinct age and gender-related diagnostic criteria of metabolic syndrome should be used in clinical practice. Basing on these criteria, the prevalence of metabolic syndrome in pediatric population is considered as high as 4%. The knowledge concerning metabolic relations and factors determining the development of metabolic syndrome indicates the emerging demand of education of patients and their caregivers in terms of potentially harmful implications of unrestricted calories intake and lack of physical activity in young individuals.

**Key words:** metabolic syndrome in children and adults, obesity, arterial hypertension.

Zespół metaboliczny (ZM) jest zbiorem wielu niekorzystnych zdarzeń biochemicznych doprowadzających do zmiany metabolizmu oraz struktury i funkcji kilku narządów. Stanowi połączenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: cukrzyca lub stan przedcukrzycowy, otyłość centralna, zaburzenia lipidowe i podwyższone ciśnienie tętnicze. Po raz pierwszy pojęcie zespołu metabolicznego wprowadzone zostało przez Hanefeld'a i Leonardt'a, którzy uważali, że na ZM składają się otyłość, hiperlipidemia, cukrzyca, dna moczanowa i nadciśnienie tętnicze, a jego rozwojowi sprzyjają nadmierne spożycie pokarmów, brak ruchu oraz predyspozycja genetyczna [1]. W 1988 r. Reaven zaproponował nazywanie kompleksu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zespołem X i zasugerował, że w patogenezie tego zespołu (występującego również u osób nieotyłych) istotną rolę odgrywa

oporność na insulinę. Elementy składowe zespołu X według Reavena to: oporność na insulinę/hiperinsulinemia, nietolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia lipidowe: wzrost stężenia trójglicerydów (TG), wzrost frakcji VLDL i obniżenie frakcji HDL cholesterolu [2].

W ciągu ostatnich kilku lat opublikowano kilka definicji ZM. W tych powszechnie przyjętych wymagane jest spełnienie przynajmniej 3 z 5 określonych kryteriów rozpoznania. Zawarto je w tabeli 1 [3]. Kryteria te można podzielić na: antropometryczne (wskaźnik masy ciała – BMI, obwód talii lub wskaźnik: obwód talii do obwodu bioder), metaboliczne (dyslipidemia, nietolerancja glukozy/nieprawidłowa glikemia na czczo) i hemodynamiczne (podwyższone ciśnienie tętnicze) [4]. Centralnym zaburzeniem patofizjologicznym ZM jest insulinooporność, związana z nadmiarem tkanki tłuszczowej, ale podwyższona



Tabela 1. Porównanie najczęściej stosowanych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego u dorosłych (wg [3])

NCEP-ATP III <sup>a</sup>	WHO <sup>b</sup>	AACE <sup>c</sup>	IDF <sup>d</sup>	AHA/NHLBI <sup>e</sup>
Stężenie glukozy na czczo > 110 mg/dl, *od 2003 r. > 100 mg/dl	nieprawidłowa tolerancja glukozy, bądź cukrzyca, lub insulinooporność oceniona na podstawie HOMA-IR	stężenie glukozy na czczo 110–125 mg/dl lub w teście doustnego obciążenia glukozą po 2 godz.: glukoza > 140 mg/dl	glukoza na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2	stężenie glukozy na czczo > 100 mg/dl
obwód talii > 102 cm (mężczyźni) > 88 cm (kobiety)	BMI > 30 lub WHR > 0,90 (mężczyźni), > 0,85 (kobiety)	obwód talii: > 102 cm (mężczyźni), > 88 cm (kobiety)	obwód talii dla populacji europejskiej: ≥ 94 cm (mężczyźni), ≥ 80 cm (kobiety)	obwód talii dla populacji europejskiej: ≥ 94 cm (mężczyźni), ≥ 80 cm (kobiety)
TG ≥ 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (mężczyźni), < 50 mg/dl (kobiety)	TG ≥ 150 mg/dl lub HDL < 35 mg/dl (mężczyźni), < 39 mg/dl (kobiety)	TG ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl (mężczyźni), < 50 mg/dl (kobiety)	TG ≥ 150 mg/dl lub leczenie hipertrójglicydemii < 40 mg/dl (mężczyźni), < 50 mg/dl (kobiety) lub leczenie dyslipidemii	TG ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl (mężczyźni), < 50 mg/dl (kobiety)
Nadciśnienie tętnicze RR ≥ 130/85 mm Hg	nadciśnienie tętnicze RR ≥ 140/90 mm Hg	nadciśnienie tętnicze RR ≥ 130/85 mm Hg	nadciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego	nadciśnienie tętnicze RR ≥ 130/85 mm Hg
	mikroalbuminuria ≥ 20 mcrg/min			

<sup>a</sup> National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel: co najmniej 3 z 5 wymienionych kryteriów (niskie HDL i wysokie TG jako odrębne kryteria).

<sup>b</sup> World Health Organization: nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca lub insulinooporność oraz przynajmniej 2 z 4 pozostałych kryteriów.

<sup>c</sup> American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance: 3 z 5 wymienionych kryteriów (niskie HDL i wysokie TG jako odrębne kryteria).

<sup>d</sup> International Diabetes Federation: otyłość centralna oraz co najmniej dwa z pozostałych kryteriów (niskie HDL i wysokie TG jako odrębne kryteria).

<sup>e</sup> American Heart Association and The National Heart, Lung and Blood Institute: co najmniej 3 z 5 wymienionych kryteriów. WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder, RR – ciśnienie tętnicze, BMI – body mass index.

ne stężenie insuliny nie zostało uwzględnione w kryteriach rozpoznania zespołu, ze względu na rzadkie oznaczanie jej stężenia w powszechnej praktyce.

Stosowanie różnych punktów odcięcia dla analizowanych kryteriów rozpoznania ZM spowodowało, że trudno jest oszacować częstość występowania ZM na świecie. Zgodnie z wynikami różnych badań populacyjnych ZM rozpoznawany jest u około 15–24% populacji Europejczyków i 20–25% dorosłych obywateli Australii i USA [5–7].

W badaniu INERHEART przeprowadzonym w 52 krajach świata wykazano, że ZM dotyczy 26% dorosłej populacji [8]. W populacji dorosłych Australijczyków porównano kryteria rozpoznania ZM wg WHO (World Health Organization), ACE (American College of Endocrinology) oraz NCEP/ATP (National Cholesterol Educational

Program-Adult Treatment Panel) i stwierdzono, że ZM występował odpowiednio w zależności od przyjętej klasyfikacji u 25, 19 i 22%, a jedynie 12% badanych spełniało kryteria wszystkich 3 definicji jednocześnie [6].

## Występowanie i kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży

Nadmiar tkanki tłuszczowej już na wczesnych etapach życia determinuje występowanie insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych w wieku dorosłym, jak również pojawianie się tych zaburzeń jeszcze przed osiągnięciem wieku dojrzałego [9–10]. Ponieważ w ciągu ostatnich 20–30 lat nastąpił istotny wzrost częstości występowania otyłości u dzieci i młodzieży,

w najbliższych latach przewidywane jest również gwałtowne zwiększenie się częstości występowania ZM w tej populacji. W Polsce w ostatnich 10 latach tempo zwiększania się masy ciała dzieci i młodzieży przewyższa obserwowane w USA i Australii [11].

Otyłość wśród dzieci wpływa na zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, profil metaboliczny i funkcjonowanie układu dokrewnego [12–13]. U około 60% dzieci z nadmierną masą ciała stwierdzono przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (dla porównania – tylko u 10% dzieci bez nadwagi), a dwa dodatkowe czynniki ryzyka stwierdzano u 25% dzieci z nadwagą [10]. Do dominujących zaburzeń metabolicznych obserwowanych wśród otyłych dzieci należy dyslipidemia z hipertrójglicerydemią oraz zmniejszeniem stężenia frakcji cholesterolu HDL i zwiększeniem stężeń frakcji cholesterolu LDL, niski stosunek apoA1/apoB, hiperinsulinizm i oporność na insulinę. Otyłość jest najczęstszym fenotypem pośrednim dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (ntp), ale jest związana z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego również w całej populacji [4]. Dzieci z nadwagą w porównaniu z dziećmi z prawidłową masą ciała mają około 2,4 razy częściej podwyższone ciśnienie rozkurczowe i około 4,5

razy częściej – ciśnienie skurczowe [10]. Ryzyko nadciśnienia u otyłych dzieci jest trzykrotnie wyższe niż u równolatków bez otyłości, przy czym zwiększa się ono wraz ze wzrostem indeksu masy ciała – BMI, bez wartości progowej [11]. Nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej towarzyszy zwiększona aktywność układu współczulnego i pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron. Tkanka tłuszczowa jest miejscem produkcji licznych cytokin prozapalnych, których zwiększone uwalnianie prowadzi do zaburzenia homeostazy śródbłonna i przyczynia się do rozwoju miażdżycy. Adipocyty wytwarzają wiele substancji biologicznie czynnych, jak: leptyna, angiotensynogen, czynnik TNF- $\alpha$  i adiponektyna, pełniących ważną funkcję w regulacji ciśnienia tętniczego krwi oraz rozwoju insulinooporności. Obserwowane jest ponadto dwukierunkowe oddziaływanie poszczególnych składowych ZM. Otyłość dotyczy ponad 50% nastolatków z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, ale zwiększone podstawowe wydzielanie insuliny i wyższe wartości HOMA-IR (wskaźnika homeostatycznego modelu insulinooporności) stwierdzono również u nastolatków z ntp w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wartości BMI [4].

ZM, w zależności od przyjętej klasyfikacji, występuje u około 4% ogólnej populacji dzieci

Tabela 2. Definicje zespołu metabolicznego stosowane u dzieci (wg [14, 21, 22])

Modyfikacja kryteriów NCEP/ATP III wg Ford ES i wsp. (występowanie 3 z 5 kryteriów)	Modyfikacja kryteriów NCEP/ATP III i WHO wg Weiss R i wsp. (występowanie 3 z 5 kryteriów)	Modyfikacja kryteriów NCEP/ATP III wg Joliffie i Janssen (występowanie 3 z 5 kryteriów)	Modyfikacja kryteriów IDF wg Joliffie i Janssen (obwód talii > normy + 2 z 4 pozostałych kryteriów)
Obwód talii $\geq$ 90 centyla	BMI $\geq$ 2 SDS	obwód talii > zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku (wartości korespondujące z wartościami wg ATP III u dorosłych)	obwód talii > zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku (wartości korespondujące z wartościami wg IDF u dorosłych)
SBP i/lub DBP $\geq$ 90 centyla	SBP i/lub DBP > 95 centyla	SBP i/lub DBP > zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku	SBP i/lub DBP > zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku
TG $\geq$ 110 mg/dl	TG > 95 cc dla wieku, płci, rasy	TG > zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku	TG > zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku
HDL < 40 mg/dl	HDL < 5 cc dla wieku, płci, rasy	HDL < zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku	HDL < zdefiniowanej wartości progowej dla rasy, płci, wieku
Glukoza na czczo $\geq$ 100 mg/dl	glukoza oceniana po 2 godzinach w doustnym teście obciążenia glukozą > 140 mg/dl	glukoza na czczo $\geq$ 100 mg/dl	glukoza na czczo $\geq$ 100 mg/dl

NCEP/ATP III – National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel; WHO – World Health Organization; IDF – International Diabetes Federation, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

i młodzieży w wieku 12–19 lat (14–16), a wśród otyłych nastolatków w tym wieku – u ponad 30% [17]. U dzieci z ciężką otyłością (BMI > 2,5 SDS) w porównaniu z dziećmi z otyłością umiarkowaną (BMI 2–2,5 SDS) ZM występuje trzy razy częściej [18]. Zespół metaboliczny dotyczy 21,5–25% dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym badanych w okresie rozpoznania choroby, co odpowiada częstości występowania ZM u dorosłych z ntp w wieku 20–40 lat [19–20].

W ocenie występowania ZM u dzieci i młodzieży adaptowano kryteria stosowane w ocenie osób dorosłych (podane w tab. 2) [14, 21, 22], ale w odróżnieniu od kryteriów ZM u osób dorosłych, u dzieci zamiast wartości bezwzględnych stosuje się wartości centylowe poszczególnych parametrów ZM, ponieważ każdy z nich jest zmienną rozwojową i wymaga odniesienia do normy płci, wieku i rasy [4].

W definicjach ZM częściej niż ocena występowania otyłości na podstawie pomiaru wskaźnika BMI stosowana jest ocena otyłości centralnej – pomiar obwodu talii. Według stanowiska IDF obwód talii przekraczający ustaloną wartość graniczną stanowi kryterium główne i niezbędne do rozpoznania ZM. Warto podkreślić, że w Polsce brak jest dostępnych siatek centylowych obwodu talii, dlatego możliwe jest tylko odniesienie wyniku tego pomiaru do zakresu norm pochodzących z innych krajów.

Jak wynika z badania INERHEART, u dorosłych otyłość brzuszna jest dużo silniejszym czynnikiem ryzyka niż wskaźnik BMI, a u dzieci z prawidłową masą ciała ilość centralnej tkanki tłuszczowej koreluje z metabolicznymi i hemodynamicznymi czynnikami ryzyka i przerostem masy lewej komory serca [23]. Jednocześnie w badaniach Katzmarzyka wykazano, że dla populacji w wieku 5–18 lat czułość i swoistość BMI i obwodu talii w ocenie narażenia na biochemiczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego są porównywalne [24], a jak zwraca uwagę wielu badaczy dostępnych jest około 14 metod opisujących wykonanie pomiaru obwodu talii, podczas gdy ocena BMI jest prostszą i bardziej powtarzalną oceną [25].

Ponieważ podwyższony poziom glikemii na czczo jest stosunkowo późnym i rzadko spotykanym u dzieci i młodzieży zaburzeniem metabolicznym, niektórzy autorzy do kryteriów rozpoznania ZM włączają dodatkowo podwyższony poziom insuliny na czczo (> 15  $\mu\text{U/l}$ ) – wówczas dla rozpoznania ZM wymagane jest spełnienie 3 z 6 proponowanych kryteriów [26]. Jawna klinicznie insulinooporność (tab. 3) [27] i nieprawidłowa glikemia na czczo jest stosunkowo rzadko rozpoznawana nawet u bardzo otyłych dzieci – wcześniej stwierdzany jest hiperinsulinizm.

Z tego powodu u dzieci z nadwagą/otyłością i/lub istnieniem innych dodatkowych czynników

**Tabela 3. Kliniczna manifestacja insulinooporności u dzieci i młodzieży (wg [27])**

- niska lub bardzo wysoka masa urodzeniowa
- otyłość centralna
- zmiany skórne: typu *acantosis nigricans*, rozstępny, trądzik, hirsutyzm
- pseudoakromegalia
- nadciśnienie tętnicze
- stłuszczenie wątroby
- skłonność do alergii/astmy
- rozwój miażdżycy, incydenty sercowe
- zespół policystycznych jajników u dziewcząt

ryzyka sercowo-naczyniowego, jak np. podwyższone wartości ciśnienia krwi, zaburzenia lipidowe, zalecane jest wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą, który ocenia tolerancję glukozy. Jeśli dodatkowo w trakcie testu ocenione zostanie stężenie insuliny przed podaniem glukozy i po 120 minutach, można wówczas ocenić wskaźnik insulinowrażliwości (ISI [0,120]) [28]. Inną – prostą metodą oceny insulinooporności jest obliczenie wartości wskaźnika homeostatycznego modelu insulinooporności (HOMA-IR) według wzoru:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{glukoza na czczo (mmol/l)} \times \text{insulina na czczo (}\mu\text{U/ml)}] / 22,5.$$

Wartość graniczna HOMA u dzieci i młodzieży według Tresaco i wsp. wynosi 3 [29].

Pediatryczne (zależne od rasy, płci i wieku) wartości progowe parametrów ZM rozpoznawanego według definicji NCEP/ATP III oraz według IDF określili ostatnio Joliffe i Janssen [14]. Wartości te dla ciśnienia tętniczego, obwodu brzucha, stężenia trójglicerydów i stężenia frakcji HDL cholesterolu wyznaczone zostały odpowiednio dla płci i wieku przez przeprowadzenie krzywych centylowych (co wykonano, poczynając od wartości odcięcia zdefiniowanych dla dorosłych i dalej regresowanych dla młodzieży i dzieci). W tabeli 4 i 5 podano powyższe wartości progowe dla dziewcząt i chłopców rasy białej w wieku 12–18 lat [14].

Katzmarzyk i wsp. zaproponowali stosowanie w pediatrii zależnych od rasy, płci i wieku wartości progowych BMI, obwodu talii oraz parametrów biochemicznych, powyżej których istotnie wzrasta narażenie na klasterowo występujące zaburzenia metaboliczne i nadciśnienie tętnicze, występowanie 3 lub więcej kryteriów rozpoznania ZM. Określone w ten sposób wartości progowe BMI i obwodu talii dla dzieci rasy białej odpowiadały wartościom 60 centyla dla rasy, płci i wieku dzieci i miały czułość > 80% i swoistość > 60% [24].

Zaburzenia metaboliczne ujęte w definicjach ZM świadczą o zaawansowanej zmianie proce-

Tabela 4. Wartości progowe – kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dziewcząt rasy białej w wieku 12–18 lat według Joliffe i Janssen [14]

Dz. wiek	Obwód talii (cm)		SBP (mm Hg) (93 centyl)	DBP (mm Hg) (99 centyl)	Cholesterol HDL (mg/dl) (43 centyl)	Trójglicerydy (mg/dl) (89 centyl)	Glukoza na czczo (mg/dl)
	wg NCEP/ATP III (72 centyl)	wg IDF (50 centyl)					
12	79,5	72,5	121	80	48,3	141,6	100
13	81,3	74,2	123	82	48,3	135,4	100
14	82,9	75,7	125	83	48,7	129,2	100
15	84,2	76,8	126	84	48,7	127,4	100
16	85,2	77,7	128	84	49,1	129,2	100
17	86,2	78,5	128	85	49,1	135,4	100
18	87,0	79,2	129	85	49,5	142,5	100

Tabela 5. Wartości progowe – kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u chłopców rasy białej w wieku 12–18 lat według Joliffe i Janssen [14]

Chł. wiek	Obwód talii (cm)		SBP (mm Hg) (2 centyl)	DBP (mm Hg) (97 centyl)	Cholesterol HDL (mg/dl) (26 centyl)	Trójglicerydy (mg/dl) (89 centyl)	Glukoza na czczo (mg/dl)
	wg NCEP/ATP III (92 centyl)	wg IDF (83 centyl)					
12	94,2	85,1	121	76	43,7	127,4	100
13	96,2	97,0	123	78	42,5	131,0	100
14	98,0	88,9	125	79	41,4	134,5	100
15	99,5	90,5	126	81	40,2	138,1	100
16	100,6	91,8	128	82	39,8	140,7	100
17	101,4	92,7	128	83	39,8	143,4	100
18	101,8	93,4	129	84	39,8	146,0	100

sów metabolicznych. Zwykle towarzyszą im inne, nieujęte w definicjach i nie oceniane rutynowo nieprawidłowości. Dlatego nawet po uwzględnieniu wartości progowych dla rasy, płci i wieku ocenianych parametrów, należy oczekiwać, że u dzieci klasyczne kryteria ZM mogą nie ujawnić już istniejących nieprawidłowości metabolicznych i zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [4]. U dzieci z ntp, nawet jeśli nie rozwijają się jeszcze w pełni wyrażone zaburzenia typowe dla zespołu metabolicznego, to te, które już występują, korelują z wykładnikami uszkodzenia narządowego [19, 30–31]. Jednym z wczesnych markerów rozwijających się zaburzeń metabolicznych typowych dla ZM jest obniżenie w surowicy krwi stężenia adiponektyny, peptydu wytwarzanego przez tkankę tłuszczową, którego stężenie w otyłości, cukrzycy typu 2 i względnej insulinooporności jest paradoksalnie obniżone [30]. Hipoadiponektynemia świadczy o nadmiarze tkanki tłuszczowej i rozpoznawana jest jeszcze zanim pojawi się nieprawidłowe stężenie insuliny i zmniejszeniu ulegnie insulinowrażliwość oceniana na podstawie ISI (0,120). Do substancji produkowanych przez tkankę tłuszczową, których rola w etiologii ZM została częściowo poznana, należą również m.in. leptyna, hormon wpływający na apetyt i działanie insuliny, czy re-

zystyna, której obecność w osoczu łączy się z pogorszeniem działania insuliny. Udowodnione zostało znaczenie procesów zapalnych na różnych poziomach komórkowych w rozwoju miażdżycy i ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, ale również w rozwoju zaburzeń metabolicznych. Subklinicznie przebiegający stan zapalny oraz dysfunkcja śródbłonna są również związane z występowaniem ZM. Stężenie takich markerów stanu zapalnego, jak TNF- $\alpha$ , IL-6, białko C-reaktywne dodatkowo koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej. Ich stężenie jest również zwiększone w cukrzycy typu 2 [33]. Rozważana jest również m.in. rola szlaku sygnałowego jądrowego czynnika transkrypcji  $\kappa$ B, aktywowanego w stanie zapalnym i wpływającego na insulinowrażliwość.

W patogenezie współwystępowania zaburzeń metabolicznych ujętych w definicji ZM rozważana jest kombinacja predyspozycji genetycznej i wpływu czynników środowiskowych, głównie stylu życia (rodzaj diety, wysiłek fizyczny). Wśród czynników środowiskowych związanych z występowaniem ZM, poza rodzajem utrwalanych od dzieciństwa nawyków żywieniowych i stylu życia, ogromne zainteresowanie budzi koncepcja, zgodnie z którą na rozwój ryzyka sercowo-naczyniowego mogą wpływać niekorzystne zjawiska występujące w okresie prenatalnym i wczesno-

dziecięcym. Występowanie otyłości w okresie dzieciństwa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem otyłości i chorób sercowo-naczyniowych w okresie późniejszym. Udokumentowana jest również zależność między niską masą urodzeniową a nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i występowaniem nadwagi i otyłości [34].

W próbach zdefiniowania rodzaju i liczby czynników odpowiedzialnych za ZM nadzieję budzą również badania genów „kandydatów”, m.in. dotyczących mutacji genetycznych PPAR- $\gamma$  – receptora gamma-aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów gamma – ważnego receptora jądrowego obecnego w mięśniach i tkance tłuszczowej. Dominująca negatywna mutacja receptora PPAR- $\gamma$  prowadzi nie tylko do oporności na działanie insuliny, ale również do rozwoju otyłości centralnej, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń miesiączkowania [35]. To sugeruje, że pojedyncza mutacja genu może spowodować wystąpienie różnych cech ZM i przemawia za hipotezą o genetycznym ryzyku rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Mimo że istnienie ZM oraz kryteriów jego rozpoznawania jest od lat dyskutowane, według National Cholesterol Education Program (NCEP) wyodrębnienie ZM stanowi rodzaj strategii pierwotnej profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego i pozwala na identyfikację osób bez cukrzycy z licznymi czynnikami ryzyka [36]. Należy pamiętać, że u dziecka, u którego rozpoznano istnienie jednego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, istnieje duże prawdopodobieństwo współwystępowania innych zaburzeń, szczególnie gdy tym pierwszym rozpoznany czynnikiem jest otyłość.

## Zalecenia terapeutyczne

Dotychczas nie opracowano ścisłych zaleceń terapeutycznych dla dzieci i młodzieży z rozpoznaniem ZM, ale opracowane zostały metody postępowania dla poszczególnych składowych ZM oraz ogólne zasady profilaktyki miażdżycy i cukrzycy typu 2. Zmiana nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej i ograniczenie biernego spędzania czasu stanowią pierwszy stopień terapii otyłości, nadciśnienia tętniczego, insulinooporności i zaburzeń lipidowych. Wykonywanie regularnych ćwiczeń fizycznych ma wpływ na wszystkie czynniki ryzyka zespołu metabolicznego. Aktywność fizyczna, poza pożądaną normalizacją masy ciała, zwiększa przepływ krwi w mięśniach szkieletowych i insulinowrażliwość tkanek obwodowych, wpływa na metabolizm lipidów, powoduje obniżenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia homocysteiny i czynników zapalnych oraz poprawia stan bariery antyoksyda-

cyjnej [37]. Poprawa parametrów metabolicznych obserwowana jest niezależnie od tego, czy nastąpiła redukcja ciężaru ciała, czy nie.

Wyniki European Youth Health Study wskazują, że aby zapobiec insulinooporności i zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, konieczne jest co najmniej 90 minut aktywności fizycznej dziennie [38].

Redukcja ciężaru ciała, w zaleceniach American Academy of Pediatrics, rekomendowana jest w następujących przypadkach [39]:

- 1) u każdego dziecka > 7. r.ż. z BMI  $\geq$  95 percentyla,
- 2) u dziecka < 7. r.ż. z BMI  $\geq$  95 percentyla, jeśli dodatkowo występują inne zaburzenia związane z otyłością – wówczas zalecane jest obniżenie ciężaru ciała do uzyskania wartości BMI  $\leq$  85 percentyla,
- 3) u dziecka z BMI między 85 i 95 percentylem będącego powyżej 7. r.ż. – jeśli dodatkowo występują inne nieprawidłowości związane z nadmiarem tkanki tłuszczowej.

Zalecenia dietetyczne opracowane dla dzieci i młodzieży uwzględniające przeciwdziałanie chorobom układu sercowo-naczyniowego to m.in. spożywanie przynajmniej 5 sztuk warzyw i owoców dziennie, zwiększenie udziału produktów pełnoziarnistych w diecie, unikanie słodyczy i tzw. pustych kalorii, ograniczenia słodkich napojów i spożycia soli, ograniczenia zawartości tłuszczu, tak by maksymalnie stanowiły 30% całkowitej dobowej podaży kalorii ([www.health.gov/dietaryguidelines/dga2000/documnet/frontcover.htm](http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2000/documnet/frontcover.htm)).

Aby ułatwić dzieciom i rodzicom praktyczne zastosowanie zaleceń ekspertów, Epstein i Squires opracowali kategorie dietetyczne posiłków oznaczone 3 kolorami: kolor zielony – pokarmy, które mogą być spożywane w każdym czasie; kolor żółty – pokarmy, które nie powinny być spożywane zbyt często oraz kolor czerwony – produkty, których należy unikać [40].

U dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym po wykluczeniu wtórnych przyczyn nadciśnienia i stwierdzeniu nieobecności zaawansowanych powikłań narządowych, w pierwszym etapie postępowania zalecane jest leczenie nefarmakologiczne, tj. zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie regularnej aktywności fizycznej. Zalecenia terapeutyczne dla dzieci z hiperinsulinizmem czy upośledzoną tolerancją glukozy, nie różnią się od tych rekomendowanych u dzieci z otyłością czy niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, ale rozpoznanie cukrzycy wymaga już specjalistycznej opieki i leczenia farmakologicznego. Dla dzieci z hipercholesterolemią pierwszym krokiem w terapii jest dieta z niską zawartością tłuszczów nasyconych i cholesterolu, a dopiero w kolejnym etapie – leczenie farmakologiczne.

Znajomość powiązań metabolicznych i czynników determinujących ich występowanie oraz gwałtownie wzrastająca w ostatnich latach częstość występowania otyłości w najmłodszych grupach wiekowych wskazują na konieczność edu-

kacji dzieci, młodzieży i ich opiekunów w zakresie zagrożeń wynikających z nadmiernej podaży kalorii w diecie i braku regularnej aktywności fizycznej.

## Piśmiennictwo

- Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt. Gesundh-Wesen* 1981; 36: 545–551.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- Miccoli R, Penno G, Bianchi C. *Diagnostic criteria of the metabolic syndrome*. In: Del Prato S, Mancina G, Miccoli R, Grassi G Editors. *The metabolic syndrome*. Firenze: Menarini International; 2006.
- Litwin M. *Nadciśnienie tętnicze pierwotne i zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży*. W: Rużyłło W, Sieradzki J, Januszewicz W, Januszewicz A (red.). *Wybrane zagadnienia z kardiologii, diabetologii i nadciśnienia tętniczego*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2007.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al. DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164(10): 1066–1076.
- Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diab Care* 2002; 25: 829–834.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356–359.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366(9497): 1640–1649.
- Maffei C, Moghetti P, Grezzani A et al. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 71–76.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 1): 1175–1182.
- Kułaga Z, Barwicka K. Warsaw children become obese faster than American. *Obes Rev* 2007; 8(Suppl. 3): 17 (abstract).
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportion. *Hypertension* 2002; 40: 441–444.
- Shinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802–810.
- Joliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *JACC* 2007; 49(8): 891–898.
- de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS et al. Inflammation and Changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988–1994 and 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 2006; 52(7): 1325–1330.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA et al. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145(4): 445–451.
- Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US Adolescents, 1999–2000. *Diab Care* 2004; 27(10): 2438–2443.
- Calcaterra V, Klersy C, Muratori T et al. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 [in print].
- Litwin M, Śladowska J, Antoniewicz J et al. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20(8): 875–882.
- Niemirska A, Śladowska J, Antoniewicz J et al. Uric acid concentration, metabolic syndrome components and target organ damage in adolescents and adults with essential hypertension. *Hypertens* 2007; 25(Suppl. 2): S346 (abstract).
- Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. National Health and Nutritional Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among US youth. *Diab Care* 2005; 28: 878–881.
- Weiss R, Dziura J, Burgert S et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2362–2374.
- Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999; 99: 541–545.
- Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W et al. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 198–205.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51(6): 931–938.
- Jessup A, Harrell JS. The metabolic syndrome: Look for it in children and adolescents, too. *Clinical Diabetes* 2005; 23, 1: 26–32.

27. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526–2539.
28. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI (0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 1777–1784.
29. Tresaco B, Bueno G, Pineda I et al. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005; 61(2): 381–388.
30. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *JACC* 1995; 25: 1056–1062.
31. Jourdan C, Wuehl E, Litwin M et al. Normative values of intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005; 23(9): 1707–1715.
32. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1935–1939.
33. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR et al. Marker of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk In Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649–1652.
34. Barker DJ. Fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990, 41: 715–722.
35. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE et al. Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402(6764): 880–883.
36. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (ATP III). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3420.
37. Roberts CK, Won D, Pruthi S et al. Effect of a Diet and Exercise Intervention on Oxidative Stress, Inflammation, MMP-9 and Monocyte Chemotactic Activity in Men with Metabolic Syndrome Factors. *J Appl Physiol* 2005; 100(5): 1657–1665.
38. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Study). *Lancet* 2006; 368: 299–304.
39. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations: the Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998; 102(3): E29.
40. Epstein L, Squires S. *The Stoptight Diet for Children*. Boston; Little, Brown and Company; 1988.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Joanna Śladowska-Kozłowska  
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut – Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie  
Aleja Dzieci Polskich 20  
04-730 Warszawa  
Tel.: (022) 815-15-40  
E-mail: sladasia@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Następstwa nieleczonego obturacyjnego zespołu bezdechu we śnie

## Consequences of untreated obstructive sleep apnoea syndrome

MACIEJ TAŻBIREK<sup>E-F</sup>, WŁADYSŁAW PIERZCHAŁA<sup>E-F</sup>

Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Ostatnie lata potwierdzają rosnące zainteresowanie zespołem obturacyjnego bezdechu we śnie (OBS). Dane epidemiologiczne potwierdzają, że dotyczy on co najmniej kilku procent populacji. Charakteryzuje się powtarzającymi epizodami częściowej lub całkowitej niedrożności górnych dróg oddechowych. Nieleczony ma wiele bezpośrednich, jak i odległych następstw. Jest przyczyną nie tylko pogorszenia jakości, ale i długości życia. Powtarzające się co noc bezdechy i sptyczenia oddychania z towarzyszącymi spadkami saturacji i zaburzoną architekturą snu powodują w ciągu dnia trudną do opanowania senność, co często uniemożliwia pracę zawodową, społeczne i rodzinne funkcjonowanie. Obok neuropsychiatrycznych i behawioralnych konsekwencji, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Istniejące dane wskazują na związek między nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, częstością udarów mózgu, nagłych zgonów z przyczyn sercowych a zaburzeniami oddychania podczas snu. Patogeneza sercowo-naczyniowych chorób w OBS nie jest w pełni poznana. Wiele mechanizmów może stanowić potencjalne reakcje łączące OBS z chorobami naczyniowymi. Do najczęściej wymienianych i najlepiej udokumentowanych należą: aktywacja współczulna, dysfunkcja śródbłonna naczyń, stres oksydacyjny, zapalenie, koagulacja oraz dysregulacja metaboliczna. Dostępne dane wskazują na wysoką skuteczność efektywnej terapii dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych w zapobieganiu skutkom obturacyjnego zespołu bezdechu we śnie.

**Słowa kluczowe:** obturacyjny bezdech we śnie, choroby sercowo-naczyniowe, senność patologiczna, stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych.

**Summary** Obstructive sleep apnoea (OSA) is a topic of growing interest. According to epidemiological data OSA affects at least a few percent of total adult population. It is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction. Untreated OSA leads to many short and long term comorbidities. It causes not only quality of life impairment but may be a reason of premature death. Recurrent apnoeas and hypopnoeas are followed by oxygen desaturation and cause disruption in sleep architecture and excessive day time sleepiness. Tendency to fall asleep causes impairment of work, social and family life. Besides neuropsychiatric and behavioral consequences OSA is an important cardiovascular risk factor. There is evidence for correlation between OSA and hypertension, coronary artery disease, stroke and sudden cardiac death. Pathogenesis of this phenomenon is not completely understood. There are a number of potential pathways explaining increased vascular morbidity in OSA patients. The most widely proven and accepted are: sympathetic activation, endothelial malfunction, oxidative stress, inflammation, tendency for procoagulation and wide range of other metabolic disturbances. There is strong evidence for high effectiveness of continuous positive airway pressure treatment in prevention of OSA comorbidities.

**Key words:** obstructive sleep apnoea, cardiovascular disease, sleepiness, continuous positive airway pressure.

Zgodnie z zegarem biologicznym po okresie czuwania następuje sen. Stanowi on jeden z najważniejszych mechanizmów niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Pozbawienie zwierząt doświadczalnych snu prowadzi do ich śmierci [1]. O efektywności snu decyduje zarówno jego ilość, jak i jakość. Zarówno niedobór snu, jak i nadmiar mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej śmierci

[2]. Wprowadzenie polisomnografii jako narzędzia poznania fizjologii snu pozwoliło na określenie jego wpływu na czynność układu oddechowego i krążenia. Jedną z ważnych i częstych przyczyn deprawacji snu jest zespół obturacyjnego bezdechu we śnie (OBS). Charakteryzuje się on powtarzającymi epizodami częściowej lub całkowitej niedrożności górnych dróg oddechowych podczas snu w większości zakończonymi



mikrowybudzeniami. W ciągu dnia przejawia się nieodpartą sennością po śnie, nie przynoszącą wypoczynku oraz zmęczeniem z towarzyszącą obniżoną koncentracją uwagi. Bezdechy trwają od kilkunastu sekund do dwóch minut i mogą występować nawet kilkaset razy w ciągu nocy. Podczas ich trwania dochodzi do obniżenia wartości saturacji krwi, a u części chorych – do wzrostu prężności dwutlenku węgla. Kryteria diagnostyczne proponowane przez grupę ekspertów American Academy of Sleep Medicine [3] pozwalają na rozpoznanie zespołu obturacyjnego bezdechu we śnie, gdy wskaźnik bezdechów i sptyceń oddychania przypadający na godzinę snu (Apnea Hypopnea Index – AHI) jest  $\geq 15$  bez względu na obecność objawów. W przypadku gdy jest on  $\geq 5$  a  $\leq 15$  konieczne dla jego potwierdzenia jest współwystępowanie typowych objawów klinicznych. Dane epidemiologiczne wskazują, że zespół obturacyjnego bezdechu we śnie jest schorzeniem częstym, nadal zbyt rzadko rozpoznawanym. Można sądzić, że OBS dotyczy co najmniej kilku procent populacji [4, 5]. Potwierdzają to wykonane badania, gdzie stwierdzono OBS u 11,3% populacji warszawskiej [2]. Najczęściej jest on stwierdzany w grupie mężczyzn między 50. a 60. rokiem życia z współwystępującym zespołem metabolicznym. Wśród czynników predysponujących do jego rozwoju są: otyłość, płeć męska, nieprawidłowości w budowie twarzoczaszki, przerost tkanek miękkich i tkanki limfatycznej w obrębie gardła, zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca, akromegalia, niedoczynność tarczycy), występowanie rodzinne [6]. Wykazano, że otyłość przyczynia się do co najmniej trzykrotnego wzrostu ryzyka OBS [2]. Sama otyłość nie jest jednak ani konieczna, ani wystarczająca dla wystąpienia zaburzeń oddychania podczas snu. Istotne znaczenie ma rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Do grupy ryzyka występowania OBS należą mężczyźni z obwodem szyi  $\geq 43,5$  cm oraz kobiety z obwodem szyi  $\geq 41$  cm [6]. Polisomnografia uznawana jest za złoty standard diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu [5]. Pozwala na jakościową i ilościową ich ocenę. Podstawową metodą leczenia OBS jest stosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*). Od momentu zastosowania po raz pierwszy aparatu CPAP przez Sullivana i wsp. [7] ze względu na wysoką skuteczność, metoda ta stała się podstawą terapii OBS, ograniczając wskazania do leczenia zabiegowego. Proteza powietrzna (aparat CPAP) to rodzaj pompy tłoczącej powietrze do dróg oddechowych przez elastyczną rurę połączoną z maską. Powietrze podawane jest pod ciśnieniem 4–20 mbar, wymuszając przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe, zapobiegając ich zapadaniu się. Zazwyczaj

maska obejmuje nos śpiącego i przez nos powietrze podawane jest do dróg oddechowych. Ciśnienie terapeutyczne generowane przez aparat CPAP jest ustalane przez lekarza indywidualnie dla każdego chorego. Tolerancja leczenia za pomocą CPAP oceniana jest w granicach 70–90% [8, 9]. Aparaty z opcją auto-CPAP pozwalają na stosowanie minimalnego terapeutycznie skutecznego ciśnienia w zależności od zmieniających się warunków, np. pozycji ciała podczas snu. Wprowadzenie aparatów z opcją niezależnej regulacji poziomów ciśnienia wdechowego i wydechowego: BiPAP (ang. *bi-level positive airway pressure*) dodatkowo pozwala na poprawę tolerancji w tej grupie. Do możliwych ubocznych skutków stosowania protezy powietrznej należą: mechaniczne otarcia skóry twarzy, zapalenie spojówek, wysychanie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok obocznych nosa lub ucha środkowego [2]. Do leczenia chirurgicznego kwalifikowani są chorzy z istotnymi nieprawidłowościami anatomicznymi nosa, gardła i języka, którym można przypisać znaczenie w patogenezie OBS.

Zaburzenia oddychania podczas snu stanowią ważny problem zdrowia publicznego, który ma istotne konsekwencje zdrowotne dla dotkniętych nim osób. Kolejne lata badań nad zaburzeniami oddychania podczas snu przyczyniły się do określenia skutków zdrowotnych nieleczonego bezdechu we śnie i wpływu efektywnej terapii. Bezdechy i sptyczenia oddychania podczas snu są przyczyną zarówno ostrych hemodynamicznie zaburzeń, jak i zwiększonego ryzyka występowania i progresji chorób układu krążenia, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka przedwczesnej śmierci [5]. Trwający bezdech powoduje ostre hemodynamicznie konsekwencje, za które jest odpowiedzialne wiele czynników. W trakcie jego trwania występuje wzrost aktywności współczulnej z udziałem odruchu z chemoreceptorów z następczym skurczem naczyń. Skutkuje to wzrostem ciśnienia tętniczego. Przy zakończeniu bezdechu współczulna wazokonstrykcja hamowana jest kilkoma mechanizmami, m.in. ponownym podjęciem akcji oddechowej oraz nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego. Fazowość ciśnienia tętniczego jest związana ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia organów wewnętrznych [10]. Powtarzające się epizody hipoksemii u pacjentów z OBS przyczyniają się także do wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej [18]. Utrzymujący się wysiłek oddechowy przy ograniczonym przepływie powietrza przez górne drogi oddechowe charakteryzujący OBS powodują powstanie ujemnego ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej. Ujemne ciśnienie dochodzące do 80 cm H<sub>2</sub>O ma istotny hemodynamiczny wpływ na układ krążenia [10, 11]. Występujące w zapisie elektroencefalograficznym przebudzenie aktywuje mięśnie gardła

i przerywa bezdech. Częste wybudzenia powodując fragmentację snu, mogą być przyczyną nadmiernej senności w ciągu dnia. Pozbawienie snu może być powiązane nie tylko z upośledzeniem funkcji poznawczych i predyspozycją do wypadków drogowych, ale również z dysregulacją metaboliczną, zapalną [5, 12]. Powtarzające się wielokrotnie, często przez wiele lat bezdechy i sptycenia oddychania podczas snu są także przyczyną późnych konsekwencji nielezonego bezdechu we śnie. Wiele mechanizmów może stanowić potencjalne reakcje łączące OBS z przewlekłymi chorobami naczyniowymi. Brak jednak wystarczających danych określających jednoznacznie znaczenie poszczególnych mechanizmów dla ich rozwoju. Ważnym związkiem między OBS a chorobami sercowo-naczyniowymi jest zwiększona krzepliwość krwi, w której pośredniczy nadmierna aktywność układu współczulnego. Agregacja płytek krwi wzrasta u pacjentów z OBS [5]. Wykazano, że zniesienie występowania bezdechów za pomocą terapii CPAP zmniejsza zdolność do agregacji płytek w powiązaniu z nocnym poziomem katecholamin [5]. Obok utrwalonej aktywacji współczulnej, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego wskazywana jest jako jedna z przyczyn. Hipoksja, hiperkapnia i wzrosty ciśnienia towarzyszące OBS stanowią elementy upośledzenia endotelium. Zwiększone poziomy endotelin [13] mogą przyczyniać się do skurczu naczyń oraz innych zmian sercowo-naczyniowych. Współwystępujące choroby powiązane z OBS mogą być także przyczyną uszkodzenia śródbłonna. Jednak również sam OBS może stanowić czynnik jego rozwoju. Powtarzająca się hipoksja i reoksygenacja, następujące po sobie wielokrotnie w ciągu nocy przez kolejne lata u pacjentów z nieleczonym OBS, prowadzą również do nasilonego stresu oksydacyjnego [5, 14]. Stosowanie CPAP stanowi skuteczną prewencję produkcji nadtlenu [15]. Połączenie hipoksemii i niedoboru snu występujące u pacjentów z OBS wywołuje zwiększony poziom markerów zapalenia takich, jak: interleukiny (IL-6), czynnika nekrozy nowotworów TNF- $\alpha$  oraz białka C-reaktywnego (CRP) [5]. CRP przyczynia się do choroby naczyniowej przez hamowanie tlenu azotu i zwiększenie ekspresji molekuł adhezyjnych [16, 17]. Wzrost hematokrytu, poziomu fibrynogenu, lepkości krwi predysponuje do formowania skrzeplin i miażdżycy [10]. Wpływ efektywnej terapii CPAP na właściwości reologiczne krwi [18] sugeruje, że OBS może być zagrożony wzmożoną krzepliwością krwi. OBS dodatkowo jest powiązany z zaburzeniami metabolicznymi, czego skutkiem może być wzrost masy ciała i ryzyka chorób układu krążenia. Mężczyźni z OBS cechują się wyższym poziomem leptyny niż podobni otyli pacjenci bez zaburzeń

oddychania podczas snu [19]. Leptyna przyczynia się do agregacji płytek i wskazywana jest jako niezależny czynnik zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wśród czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wiele z nich stanowi także cechy fenotypowe OBS.

Obniżenie jakości życia chorych i ich rodzin stanowi najczęstszą przyczynę poszukiwania pomocy lekarskiej. Powtarzające się co noc bezdechy i sptycenia oddychania z towarzyszącymi spadkami saturacji i zaburzoną architekturą snu powodują w ciągu dnia trudną do opanowania senność, także podczas prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Zасыпianie wbrew własnej woli przez nieleczonych chorych z OBS w ciągu dnia występuje często nie tylko podczas monotonnych czynności [20]. Chorzy ci są bardziej zagrożeni wypadkami samochodowymi. Częstość wypadków samochodowych wśród grupy osób z nieleczonym bezdechem we śnie jest kilkakrotnie wyższa [2]. Wpływ na funkcje poznawcze nie jest tylko bezpośrednim skutkiem niedotlenienia, ale także fragmentacji snu. Fragmentacja snu i wynikająca z niej senność dzienna, zaburzenia koncentracji uwagi prowadzą u chorych z OBS do upośledzenia zdolności intelektualnych i zaburzeń sfery emocjonalnej. Chorzy stają się drażliwi, łatwo wchodzą w konflikty z otoczeniem. Często uniemożliwia to także pracę zawodową, społeczne i rodzinne funkcjonowanie. W grupie tej zanotowano częstsze występowanie depresji [2, 21]. Obok neuropsychiatrycznych i behawioralnych konsekwencji, OBS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia. Bywają one tym groźniejsze, że przez długi okres mogą pozostawać nieme klinicznie. Dobowy rozkład występowania incydentów sercowo-naczyniowych sugeruje interakcje między snem, wybudzeniem i ostrą zakrzepicą. Zawały mięśnia sercowego, udary i nagłe zgony występują najczęściej w godzinach 6–11 rano. Obserwacje te skłaniają do badań nad rolą snu w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. Związek między OBS a chorobami sercowo-naczyniowymi jest najprawdopodobniej wynikiem działania licznych powiązanych z sobą mechanizmów, w tym: neurologicznych, humoralnych, zakrzepowych, metabolicznych, zapalnych, których rola w patomechanizmie chorób układu krążenia jest uznana. Aktywacja wymienionych mechanizmów u pacjentów z zaburzeniami oddychania podczas snu przy braku jawnej choroby sercowo-naczyniowej sugeruje, że OBS może się przyczyniać do jej zapoczątkowania i progresji.

Zwiększona częstość występowania nadciśnienia tętniczego w grupie osób z OBS jest dobrze udokumentowana. Peparad i wsp. [22] w wykonanym badaniu wykazali, że populacja o AHI

$\geq 15$ /godz. była niezależnie związana z trzykrotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia w ciągu 4 lat od pierwszego badania. Połowa chorych z zaburzeniami oddychania podczas snu ma nadciśnienie tętnicze. Dane te pozwalają sądzić, że pewna część nadciśnienia pierwotnego w rzeczywistości stanowi nadciśnienie wtórne w stosunku do niezdiagnozowanego lub nieleczonego zespołu bezdechu we śnie [10]. Wśród przyczyn wysokiej koincydencji obu chorób wskazywana jest rola współczulnego układu nerwowego. Zwiększone wydzielanie katecholamin pod wpływem powtarzających się epizodów nocnego niedotlenienia, mikrowybudzeń skutkuje wzrostem napięcia układu współczulnego także w ciągu dnia [23, 24]. Brak też dobowej zmienności wydzielania z moczem noradrenaliny i normetanefryny [25]. Zwiększa się także retencja wody i sodu w wyniku hipoksemii, upośledzeniu ulega wydalanie sodu przez nerki [24]. Aktualny stan wiedzy wskazuje na związek przyczynowy między zaburzeniami oddychania podczas snu a nadciśnieniem tętniczym, za czym dodatkowo przemawia fakt, że leczenie OBS obniża ciśnienie krwi w ciągu dnia [26], także u pacjentów z nadciśnieniem opornym [27].

Obturacyjny zespół bezdechu we śnie indukuje mechanizmy predysponujące do ostrego i przewlekłego niedokrwienia mięśnia sercowego. Podczas nocy zakłóconej bezdechami i sptyceniami oddychania ostre niedokrwienie może być indukowane przez hipoksemię, retencję dwutlenku węgla, aktywację współczulną oraz wahania ciśnienia tętniczego krwi [10]. Rozwój i progresję choroby niedokrwiennej serca mogą powodować utrwalone nadciśnienie, substancje wazoaktywne, np. endotelina, a także aktywacja mechanizmów zapalnych i prozakrzepowych [10]. Opublikowane przez Shahara i wsp. dane wskazują OBS jako niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Badania epidemiologiczne ukazują związek OBS z zawałem serca [5]. OBS stanowi zagrożenie nagłym zgonem we śnie. Gami i wsp. [29] wskazali, że ryzyko śmierci w nocy wzrasta wraz z ciężkością zaburzeń oddychania podczas snu. Zwiększona częstość krytycznych incydentów sercowo-naczyniowych towarzyszy, przy zwiększonej umieralności, także grupie pacjentów < 50. roku życia z rozpoznany OBS, którzy nie podjęli efektywnego leczenia CPAP [30, 31].

OBS może być nie tylko czynnikiem ryzyka udaru, lecz również jego następstwem pogarszającym rokowanie. Niezależnie od innych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka chrapanie związane jest ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu [5]. Publikowane badania potwierdzają, że częstość występowania udaru w grupie chorych z OBS jest zwiększona, jak również wskazu-

ją na częstsze występowanie OBS u chorych z udarem [5, 12, 32]. Przypuszczalnie OBS zwiększa ryzyko udaru mózgu przez nałożenie się kilku mechanizmów: upośledzenie przepływu mózgowego, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz zmiany właściwości reologicznych krwi. Zwiększone poranne stężenie fibrynogenu opisywane u chorych z OBS wskazywane jest jako jeden z czynników występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Podwyższone stężenie fibrynogenu może być czynnikiem łączącym OBS z udarami. Przeprowadzone badanie u chorych z udarem niedokrwinnym pokazuje, że pacjenci ci mają wysoką częstość występowania OBS, jak również wyższe stężenia fibrynogenu [2]. Istnieją doniesienia wskazujące, że wysokie stężenia fibrynogenu mogą być powikłane większą częstością chorób naczyniowych pacjentów z OBS [2]. Wysoka częstość występowania OBS u osób po przebytych udarze może tłumaczyć hipoteza [32] wskazująca na bezdechy jako konsekwencje zespołu opuszkowego lub rzekomoopuszkowego. Badanie polisomnograficzne wykonywane wraz z wielogodzinną rejestracją elektrokardiograficzną metodą Holtera pozwoliło na uzyskanie wielu informacji dotyczących zaburzeń rytmu serca u chorych z OBS. Zmiany fazowości rytmu serca, zwolnienie poprzedzające okres przyspieszenia wykorzystywane są jako jeden z elementów przesiewowych systemów diagnostycznych. Wśród najczęściej stwierdzanych zaburzeń rytmu serca wymieniane są migotanie przedsionków i ektopie komorowe, bradykardie zatokowe, blok przedsionkowo-komorowy [2]. Ważne jest, aby u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia z zastosowaniem rozrusznika najpierw wykluczyć OBS jako potencjalną przyczynę bradyarytmii [10].

Coraz więcej danych wskazuje jednoznacznie, że konsekwencją nieleczonego OBS jest pogorszenie jakości życia [6, 12]. Belester i wsp. [33] przeprowadzili prospektywną randomizowaną kontrolną próbę kliniczną u 105 kolejnych chorych z umiarkowanym lub ciężkim bezdechem podczas snu. Potwierdzili oni, że leczenie za pomocą CPAP wiązało się z poprawą jakości życia, postrzegania stanu zdrowia (według kwestionariusza Nottingham Health Profile Questionnaire), oceny w skali senności Epworth Sleepiness Scale oraz sprawności w ciągu dnia. Także inni autorzy wskazują, że jakość życia u chorych z OBS jest obniżona, jednocześnie wskazują, że można ją poprawić, stosując CPAP [12]. Konsekwencje obturacyjnego bezdechu podczas snu mogą dotyczyć nie tylko chorego, lecz również spijającego z nim partnera. Beninati i wsp. [34] zbadali 10 par, w których u jednej z osób występował OBS. U partnerów zanotowano istotną poprawę jakości snu, gdy chrapiący stosował CPAP.

Zaburzenia oddychania podczas snu mają charakter przewlekły, stanowią jedno z istotnych zagrożeń ostatnich lat. Mimo działań profilaktycznych wzrasta odsetek ludzi otyłych w populacji, przyczyniając się do wzrostu zagrożenia OBS. Nieleczony obturacyjny zespół bezdechu

podczas snu jest przyczyną nie tylko obniżenia jakości, lecz także długości życia. Rozpoznany pozwala na wdrożenie skutecznego leczenia, którego kliniczne efekty zauważane są przez chorego często już w pierwszych dobach stosowania terapii.

## Piśmiennictwo

1. Rechtschaffen A, Bergman BM, Everson et al. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* 1989; 12: 68–87.
2. Zieliński J. *Zaburzenia oddychania w czasie snu*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
3. American Academy of Sleep Medicine (AASM). *International classification of sleep disorders*. Westchester, PASM; 2005.
4. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
5. McNicholas WT, Bonsignore MR and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanism and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–178.
6. Harding S. Complications and consequences of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(6): 485–489.
7. Sullivan CE, Issa FG, Berthron-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 862–865.
8. Lowe A. Effect of mandibular repositioning appliance used in treatment of obstructive sleep apnea on tongue muscle activity. *Prog Clin Biol Res* 1990; 345: 395–404.
9. Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 1991; 100: 1019–1023.
10. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implication for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003, 290, 14: 1906–1914.
11. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M: Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995; 79: 324–330.
12. *Principles and practice of sleep medicine*. Kryger MH, Roth T, Dement W Editors. Saunders; 2005.
13. Philips BG, Narkiewicz K, Pasek CA et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61–66.
14. Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 859–860.
15. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–570.
16. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–1441.
17. Woollard KJ, Philips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 13: 256–262.
18. Tażbirek M, Słowińska L, Pierzchała W. Changes of rheological properties of blood and plasma in patients with obstructive sleep apnea during the application of CPAP. *Sleep Med* 2006; 7 (Suppl. 2): 125.
19. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K et al. Increase in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H234–H237.
20. Tażbirek M, Ograbek M, Pierzchała W. Obraz kliniczny chorych z zespołem bezdechu we śnie. *Wiad Lek* 1999; 52, 7–8: 379–385.
21. Kalina M, Jurek-Pelczarska J, Koslacz E i wsp. Poziom depresji u osób z zespołem obturacyjnego bezdechu w czasie snu – doniesienie wstępne. *Wiad Lek* 1999; 52, 3–4: 134–143.
22. Pepar PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–1384.
23. Narkiewicz K, Van de Born PJ, Pesek CA et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183–1189.
24. Elmasry A, Linderg E, Hedner J et al. Obstructive sleep apnoea urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J* 2002, 19: 511–517.
25. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheotomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10: 35–44.
26. Logan AC, Tkacova R, Perlikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241–247.
27. Hla KM, Skatrud JB, Finn L et al. The effect of correction of sleep disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125–1132.

28. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–86.
29. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Sommers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2005; 352: 1206–1214.
30. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
31. Marti S, Sampol G, Munoz X. Mortality in severe sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624–633.
32. Łabuz-Roszak B, Tażbirek M, Pierzchała K, Pierzchała W. Ocena częstości występowania zespołu bezdechu we śnie u chorych w wczesnej fazie udaru. *Pol Merk Lek* 2004; XVI, 96: 536–538.
33. Belester E, Badia JR, Hernandez L et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 502–507.
34. Beninati W, Harris CD, Herold DL, Shepard J. The effect of snoring and obstructive sleep apnea on the sleep quality of bed partners. *Myo Clin Proc* 1999; 74: 955–958.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maciej Tażbirek

Katedra i Klinika Pneumonologii ŚIUUM

ul. Medyków 14

40-752 Katowice

Tel.: (032) 252-38-31

E-mail: mtazbirek@infomed.slam.katowice.pl; tazbirek@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zasady odpowiedzialności cywilnej lekarza  
i możliwości ubezpieczenia się od niejRules of the civil responsibility of the doctor and possibilities  
of the insurance himself from itJAKUB TRNKA<sup>1, A</sup>, ROBERT SUSŁO<sup>1, B</sup>, JAROSŁAW DROBNIK<sup>2, D</sup>, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS<sup>2, C</sup><sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Świątek

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Odpowiedzialność cywilna lekarza jest jednym z podstawowych rodzajów odpowiedzialności. Odpowiedzialność ta, w odróżnieniu od odpowiedzialności karnej, zawodowej i służbowej, ma charakter odpowiedzialności majątkowej. Odpowiedzialność ta może być wynikiem niewykonania lub niewłaściwego wykonania zobowiązania wynikającego ze stosunku cywilnoprawnego łączącego lekarza z pacjentem. Nosi ona wówczas nazwę odpowiedzialności kontraktowej *ex contractu* i związana jest z art. 471 Kodeksu cywilnego. Odpowiedzialność cywilna może być również wynikiem szkody spowodowanej przez lekarza pacjentowi. Nazywa się wtedy odpowiedzialnością deliktową *ex delicto*. Aby odpowiedzialność cywilna odszkodowawcza mogła się zrealizować, konieczne są następujące przesłanki: musi powstać szkoda w wyniku niewywiązania się z umowy lub czynu niedozwolonego, musi istnieć związek przyczynowo-skutkowy między zdarzeniem wywołującym szkodę a szkodą. Odpowiedzialność cywilna lekarza w praktyce wiąże się głównie z popełnieniem błędu medycznego i powstaniem szkody w jego następstwie. Bardzo ważne znaczenie w odpowiedzialności cywilnej ma rodzaj zatrudnienia lekarza. Najbardziej korzystna sytuacja dla lekarza jest w przypadku zatrudnienia w publicznym zakładzie opieki zdrowotnej, państwowej klinice lub szpitalu publicznym. W takim przypadku odpowiedzialność cywilną przejmuje na siebie przede wszystkim zakład opieki zdrowotnej. W przypadku prowadzenia prywatnej praktyki lekarskiej odpowiedzialność za roszczenia pacjenta przejmuje osobiście lekarz. Odpowiedzialność cywilna jest jedynym rodzajem odpowiedzialności lekarza, od której można się ubezpieczyć. Każdy lekarz, zwłaszcza wykonujący prywatną praktykę lekarską, powinien być ubezpieczony. Kwota ubezpieczenia (a zatem w praktyce suma odszkodowania, jaką wypłaci ubezpieczyciel) uzależniona jest oczywiście od wysokości składki ubezpieczeniowej. Przy zawieraniu ubezpieczenia, przed podpisaniem umowy, należy bardzo starannie przeanalizować warunki ubezpieczenia, zwłaszcza należy zwrócić uwagę na sytuacje, jakie obejmuje ubezpieczenie. Szczególnie ważne są sytuacje zwalniające ubezpieczyciela od wypłacenia odszkodowania. Można zaobserwować zjawisko zasądzania przez sądy coraz wyższych kwot pieniężnych w ramach odszkodowań.

**Słowa kluczowe:** błąd medyczny, odpowiedzialność cywilna, ubezpieczenia.

**Summary** The civil responsibility of the doctor is one of basic kinds of the responsibility. This responsibility, differentiating from the criminal responsibility, professional and official, has a character of the property-responsibility. This responsibility can result not execution or the unsuitable consequential discharge of an obligation from the relation of the junctive doctor with the patient. She bears then the name of the contracted responsibility *ex contractu* and is connected with art. 471 The Civil Code. The civil liability can be also the result of the due damage by the doctor to the patient. It is called then a liability in tort *ex delicto*. So that the compensatory civil responsibility to be able to become realized are necessary following premises: one must come into being the damage as result of not acquit himself of the contract or the tortious act, must exist the causality-consecutive between the event calling out the harm and with the damage. The civil responsibility of the doctor in effect joins brands with the commission of the medical error and with the rising of the damage into its result. The very important meaning in the civil liability has a kind of engaging of the doctor. The most profitable situation for the doctor is in the chance of engaging in the public institution of the care to the wholesome, state clinic or the public hospital. In such chance the civil responsibility takes over on himself first of all the institution of the wholesome care. In the case of the leadership of the medical private practice the responsibility for pretensions of the patient takes over personally the doctor. The civil responsibility is the only kind of the responsibility of the doctor from whom one can secure. Every doctor, especially practicing the medical private practice must be insured. The sum of the insurance (now then in effect the damages what will be paid by the insurer) is dependent on the insurance premium. At containing of

the insurance, before signing the agreement, one ought very carefully analyze insurance conditions, especially what embraces the insurance. Especially important are situations slowing down of the insurer from the payment of compensating. One can observe the occurrence of adjudging by Common Places of more and more higher financial sums within the framework of indemnities.

**Key words:** the medical error, the civil responsibility, insurances.

W ostatnich latach obserwujemy zasadnicze zmiany w relacjach pacjent–lekarz–zakład opieki zdrowotnej. Nastąpiła znaczna komercjalizacja usług medycznych. Obecnie pacjent zgłasza się do lekarza po konkretną usługę, której wykonanie jest dokładnie rozliczane. Powstały takie określenia, jak: usługa medyczna, rynek usług medycznych.

Szczególnym zmianom uległa relacja lekarz–pacjent. Pacjent stał się pełnoprawnym partnerem lekarza. Obecnie pacjenci są coraz lepiej wyedukowani, także w zakresie prawa medycznego. Razem ze świadomością pacjentów odnośnie do przysługujących im praw wzrasta ich roszczeniowość. Pacjenci coraz częściej wysuwają roszczenia wobec lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej. Powodem tych roszczeń jest najczęściej podejrzenie popełnienia błędu medycznego.

Lekarz w związku z pełnieniem swojej funkcji zawodowej może być pociągany do różnych rodzajów odpowiedzialności. Może to być odpowiedzialność karna, cywilna, zawodowa, służbowa. W niektórych przypadkach lekarz za ten sam czyn może być pociągnięty do wszystkich rodzajów odpowiedzialności. Odpowiedzialność cywilna ma charakter odpowiedzialności o charakterze majątkowym. Ma ona postać odpowiedzialności kontraktowej i deliktowej.

Odpowiedzialność cywilna kontraktowa *ex contractu* może być skutkiem niewykonania lub niewłaściwego wykonania zobowiązania w ramach stosunku cywilnoprawnego między lekarzem a pacjentem. Związana jest z art. 471 Kodeksu cywilnego. Odpowiedzialność cywilna deliktowa *ex delicto* jest skutkiem szkody wyrządzonej w wyniku czynu niedozwolonego. Aby doszło do realizacji odpowiedzialności, muszą zostać spełnione określone warunki.

Musi zaistnieć zdarzenie wywołujące szkodę (niewywiązanie się z umowy lub czyn niedozwolony), w wyniku tego musi powstać szkoda. Musi także być związek przyczynowy między zdarzeniem powodującym szkodę a szkodą.

Powodem dochodzenia odszkodowania jest najczęściej utrata zdrowia lub życia przez pacjenta, często w wyniku błędu medycznego popełnionego przez lekarza.

Jedną z podstawowych trudności jest kwestia przeliczenia zdrowia i życia ludzkiego na pieniądze. Istnieje kilka metod takiego przeliczenia. Metoda utraconej produkcji zakłada, że człowiek

zdrowy posiada zdolności produkcyjne. W wyniku śmierci lub kalectwa człowiek traci taką zdolność, co powoduje obniżenie standardu życia jego i jego rodziny.

Wysokość odszkodowania jest uzależniona od wielkości dysproporcji między jakością życia, które prowadził pacjent i jego rodzina przed i po utracie przez niego zdrowia lub życia. Inna metoda opiera się na ocenie różnicy kosztów, jakie musi ponosić pacjent związanych z leczeniem i rehabilitacją.

Sąd Najwyższy zmienił pogląd na wysokość odszkodowań. Zasada, że: „wysokość zadośćuczynienia musi być utrzymana w rozsądnych granicach, odpowiadających aktualnym warunkom życia i przeciętnej stopie życiowej społeczeństwa” została zastąpiona zasadą, że: „zdrowie jest dobrem szczególnie cennym i przyjmowanie niskich kwot zadośćuczynienia w przypadkach ciężkich uszkodzeń ciała prowadzi do niepożądanego deprecjacji tego dobra”.

Odpowiedzialność cywilna, odszkodowawcza związana jest z naruszeniem artykułów Kodeksu cywilnego. Najczęściej wykorzystywane artykuły Kodeksu cywilnego:

Art. 415. „Kto z winy swej wyrządził drugiemu szkodę, obowiązany jest do jej naprawienia.

§ 2. Jeżeli naprawienie szkody ma nastąpić w pieniądzu, wysokość odszkodowania powinna być ustalona według cen z daty ustalenia odszkodowania, chyba że szczególne okoliczności wymagają przyjęcia za podstawę cen istniejących w innej chwili”.

Art. 363. § 1. „Naprawienie szkody powinno nastąpić, według wyboru poszkodowanego, bądź przez przywrócenie stanu poprzedniego, bądź przez zapłatę odpowiedniej sumy pieniężnej. Jednakże gdyby przywrócenie stanu poprzedniego było niemożliwe albo gdyby pociągało za sobą dla zobowiązanego nadmierne trudności lub koszty, roszczenie poszkodowanego ogranicza się do świadczenia w pieniądzu”.

Oczywiście można się zastanowić, który rodzaj odpowiedzialności jest dla lekarza bardziej dolegliwy. Skutkiem odpowiedzialności karnej możliwe jest pozbawienie lekarza wolności i pozbawienie prawa wykonywania zawodu. Dla lekarza to oczywiście bardzo groźna perspektywa. Jednak w sprawach o błędy medyczne przeciwko lekarzom wyroki zapadają często w zawieszeniu. W przypadku procesów cywilnych zasądzone

przez Sąd odszkodowanie trzeba będzie nieodwołalnie zapłacić. Odpowiedzialność cywilna jest jednak jedynym rodzajem odpowiedzialności, od której można się ubezpieczyć [9, 10, 12].

Odpowiedzialność cywilna związana jest również z formą zatrudnienia lekarza. Można wyróżnić dwa skrajne bieguny takiej sytuacji. Lekarz zatrudniony w publicznym zakładzie opieki zdrowotnej nie zawiera z pacjentem żadnej umowy. Odpowiedzialność cywilną przejmuje za lekarza zakład. Drugi biegun to lekarz wykonujący prywatną praktykę lekarską. To on zawiera z pacjentem umowę i będzie ponosił odpowiedzialność cywilną całym swoim majątkiem.

Według doniesień prasowych w różnych krajach sprawa roszczeń pacjentów wobec lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej przedstawia się odmiennie. W USA sprawy odszkodowań za błędy medyczne są powszechne.

Z danych opublikowanych przez Harvard School of Public Health można się dowiedzieć, że w ciągu jednego roku w Stanach Zjednoczonych z powodu błędów medycznych ma umierać około 100 000 ludzi. W tych kwestiach brak jest jednak wiarygodnych statystyk. Z doniesień prasowych wynika, że w USA średni koszt błędu medycznego szacuje się na 4700 USD. Rocznie wypłaca się 17–19 mld dolarów odszkodowań. Tworzone są rankingi szpitali, w których najważniejszym kryterium jest niska statystyka w tej dziedzinie. Czasem trafiają się też rekordowe odszkodowania, np. nawet w wysokości 50 mln dolarów.

Kwoty te przerażają lekarzy i szpitale oraz towarzystwa ubezpieczeniowe. W dwudziestu stanach USA zmniejsza się liczba praktykujących chirurgów, ortopedów, ginekologów i stomatologów, bo zniechęcają ich zbyt wysokie koszty ubezpieczenia. OC (120 tys. dolarów rocznie). Poza tym nawet wtedy, gdy postępowanie sądowe wykaże niewinność lekarza, to i tak musi on pokryć koszty obrony, które mogą wynieść wiele tysięcy dolarów.

W Polsce kwoty odszkodowań są niższe. Co prawda roszczenia są czasem bardzo duże, w porównaniu ze średnią krajową pensją i poziomem życia przeciętnego Polaka, ale często takie sumy nie są potem przez Sąd zasądzone. Obserwuje się jednak tendencję wzrostową. Przed 5 laty kwoty odszkodowań nie przekraczały 30 tys. złotych, dziś są 10-krotnie wyższe.

Rekordowe zadośćuczynienie za krzywdę i ból – 700 tys. złotych przyznał Sąd w Katowicach okaleczonemu do końca życia 9-letniemu Piotrusiowi Soszka, który wskutek błędu medycznego jest sparaliżowany od pasa w dół. W 2003 r. w Górnośląskim Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach zamiast leków znieczulających podczas operacji wpompowano mu do kręgosłupa 1,5 l kroplówkę, uszkadzając rdzeń kręgowy.

(Teresa Semik *Angora* nr 48 z 2 XII 2007 r. „Gigantyczne odszkodowanie za błąd lekarza”).

Hanna Jeziorańska pozwała Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 PAM w Szczecinie za spowodowanie u niej urazu jatrogennego powstałego wskutek pozostawienia w jej ciele w czasie operacji kręgosłupa gazika. Utrudniało to gojenie się rany pooperacyjnej i przysporzyło pacjentce wielu cierpień (musiała przejść kolejną operację). Zarzut, jaki postawiono szpitalowi, to brak staranności i ostrożności zawodowej, a kwota roszczenia to 200 tys. odszkodowania i zadośćuczynienia oraz renta czasowa w wysokości 600 zł miesięcznie. Podstawa prawna to art. 415, 444, 445 K.c.r.). (Krzysztof Różycki „Niewdzięczność”. Raport Angory – polski pacjent. *Angora* nr 35 z 2 IX 2007 r.).

230 tys. zł oraz 1600 zł renty miesięcznej otrzyma Urszula Szymczak, która wskutek zaniedbań podczas operacji tarczycy straciła głos. (M. Łuczak, R. Pleśniak „Walcz o swoje”, *Wprost* nr 1022 z 30 VI 2002 r.).

Oczywiście ani lekarze, ani placówki służby zdrowia nie byłiby w stanie udźwignąć wysokich kwot zasądzonych odszkodowań. Wyjściem z sytuacji jest ubezpieczenie zbiorowe placówek służby zdrowia lub indywidualne lekarzy od skutków finansowych popełnionego błędu medycznego. Niestety wskutek zasądzanych coraz większych sum odszkodowań, towarzystwa ubezpieczeniowe podnoszą stawki ubezpieczenia od odpowiedzialności cywilnej, które muszą płacić szpitale, co stanowi obecnie już 3–5% ich budżetu. A w miarę kolejnego wzrostu wysokości składek może to już poważnie zakłócać lub wręcz uniemożliwiać funkcjonowanie szpitali.

Przykłady spraw, opiniowanych w Zakładzie Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu, za które domagano się odszkodowania od zakładów opieki zdrowotnej i od lekarzy:

**Przykład 1.** Kobieta lat 51. W gabinecie stomatologicznym został wykonany zabieg oczyszczania ubytków wiertłem i uzupełniania tych ubytków. Po zabiegu pacjentka czuła się dobrze. W czasie tej wizyty pacjentka nie zauważyła niczego niepokojącego. Po kilku dniach pojawił się kaszel i stany podgorączkowe. Takie stany pojawiały się z przerwami przez około pół roku. Z tego powodu pacjentka była leczona wielokrotnie antybiotykami. Po kolejnym nawrocie choroby wykonano zdjęcie RTG klatki piersiowej. Ujawniło ono obecność wiertła dentystycznego w jednym z oskrzelików. Pacjentka musiała przejść zabieg torakochirurgiczny usunięcia fragmentu mięszu płuca z wiertłem.

**Przykład 2.** 18-letnia dziewczyna. W gabinecie stomatologicznym miała wykonywany zabieg w znieczuleniu ogólnym. W czasie zabiegu do-



szło do zatrzymania pracy serca. Akcja reanimacyjna nieskuteczna. Analiza wykazała, że sprzęt używany przez anestezjologa był przestarzały, niekompletny i nie posiadał atestu.

**Przykład 3.** Kobieta lat 65. Aktorka. W gabinecie stomatologicznym wykonano most osadzony na oszlifowanych dwóch zębach. Po kilkunastu dniach most odpadł. W ramach reklamacji lekarz przykleił most do zębów. Most ponownie odpadł. Takie odpadanie i przyklejanie odbywało się wielokrotnie. Pacjentka wniosła sprawę do Sądu o odszkodowanie. Biegli analizując sprawę, stwierdzili wadliwe przygotowanie zębów (za duże oszlifowanie). Niestety, lekarz wyjechał do pracy do Kanady. Pacjentka wynajęła adwokata, który wynegocjował odszkodowanie od Kanadyjskiej Stomatologicznej Izby Lekarskiej.

**Przykład 4.** Kobieta lat 23, przebywająca na oddziale położniczym, po porodzie zaczęła wykazywać niepokojące objawy psychiczne. Dominowały objawy depresyjne, pojawiły się trudności w kontakcie z pacjentką. Obserwowano tendencje samobójcze. Pomimo tego lekarze prowadzący pacjentkę nie wykonali konsultacji psychiatrycznej, nie podjęli próby przeniesienia jej na oddział psychiatryczny. Pacjentce podawano leki psychotropowe zlecone przez ginekologa. Pacjentka nie została również zabezpieczona w żaden inny spo-

sób, np. unieruchomienie w pasach. W nocy pacjentka wyskoczyła przez okno, ponosząc śmierć.

W Polsce zdecydowana większość sporów odszkodowawczych między pacjentem a lekarzem i pacjentem a zakładem opieki zdrowotnej rozstrzygana jest w Sądach powszechnych. Taka sytuacja powoduje dużą przewlekłość postępowania, gdyż Sądy nie są w stanie załatwić tak dużej liczby często skomplikowanych spraw. Długie procesy sądowe generują również duże koszty postępowania. W wielu krajach europejskich postępowanie sądowe zarezerwowane jest dla najtrudniejszych spraw. Większość spraw rozstrzygana jest na drodze mediacji. Postępowanie mediacyjne ma liczne zalety: jest szybsze, tańsze, odciąża Sądy powszechne, co przekłada się na skrócenie czasu postępowania sądowych. W postępowaniu mediacyjnym możliwe są negocjacje i zmiany stanowisk, których nie można przeprowadzić w postępowaniu sądowym. Profilaktyka jest jednak lepsza od leczenia.

Aby więc zabezpieczyć się przed odpowiedzialnością cywilną, należy przede wszystkim postępować według sprawdzonych zasad i standardów. Konieczna jest również znajomość prawa medycznego w zakresie potrzebnym do wykonywania zawodu lekarza. Koniecznością obecnie staje się posiadanie dobrego ubezpieczenia, a nawet kilku ubezpieczeń.

## Piśmiennictwo

1. Molęda S. *Prawo dla lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej*. Warszawa 2008.
2. Kubicki L. Błąd w sztuce w toku interdyscyplinarnego postępowania leczniczego. *Prawo i Medycyna* 2001; 9, 3: 33–37.
3. Zielińska E. Wzajemne relacje w zespołowym działaniu medycznym w aspekcie odpowiedzialności karnej i zawodowej. *Prawo i Medycyna* 2001; 9, 3.
4. Świątek B. Błędy w praktyce lekarza rodzinnego – odpowiedzialność karna. *Pol Med Rodz* 2004; 6, 3: 884–889.
5. Świątek B. Błędy lekarskie w praktyce medyka sądowego. *Prawo i Medycyna* 2000; 5, 2: 39–46.
6. Świątek B. Granice zgody biegłego na zakres zleczonych czynności opiniodawczych. *Post Med Sąd Krym* 1997; III: 173–176.
7. Świątek B. Lekarz-biegły w świetle praktyki medyka sądowego. *Arch Med Sąd Krym* 1997; XLVII: 93–98.
8. Świątek B. Ciało obce w polu operacyjnym. *Post Med Sąd Krym* 1997; III: 91–94.
9. Świątek B, Morawski A. Problematyka błędu medycznego w Polsce na przykładzie opinii Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM we Wrocławiu. *Arch Med Sąd Krym* 1994; XLIV: 230–232.
10. Rutkowski S. Wybrane zagadnienia z zakresu odpowiedzialności karnej lekarza. *Prokuratura i Prawo* 1999; 9: 71–91.
11. Nestorowicz M. *Prawo medyczne*. Toruń 2001.
12. Kubicki L (red.). *Prawo medyczne*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2003.
13. Trnka J, Kawecki J. Błędna ocena przypadków zawałów serca przez lekarzy pogotowia ratunkowego. *Post Med Sąd Krym* 2001; VI: 133–136.
14. *Ustawa o zawodzie lekarza* z dnia 5.12.1996 r. (Dz.U. z 1997 r. nr 28, poz. 152).
15. *Ustawa o ochronie zdrowia psychicznego* z dnia 19.08.1994 r. (Dz.U. z 1994 r. nr 111, poz. 535).
16. *Ustawa o izbach lekarskich* z dnia 17.05.1989 r. (Dz.U. z 1989 r. nr 30, poz. 152).
17. *Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej* z dnia 30.08.1991 r. (Dz.U. z 1991 r. nr 91, poz. 408).
18. *Kodeks etyki lekarskiej*.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Trnka

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM

ul. Mikulicza-Radeckiego 4

50-368 Wrocław

Tel.: (071) 784-14-60

Fax: (071) 784-00-95

E-mail: jtrnka@aol.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zasady postępowania się receptami lekarskimi

## Rules of handling medical recipes

JAKUB TRNKA<sup>1, A</sup>, ROBERT SUSŁO<sup>1, B</sup>, JAROSŁAW DROBNIK<sup>2, D</sup>, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS<sup>2, C</sup><sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Świątek<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Wykonywanie zawodu lekarza polega na udzielaniu świadczeń zdrowotnych, do których zalicza się diagnozowanie, leczenie, przeprowadzanie szeroko pojętych badań, udzielanie porad odnośnie do profilaktyki i leczenia, wystawiania zaświadczeń, ordynowanie odpowiednich produktów leczniczych. Problematyka wypisywania recept obejmuje również inne zagadnienia. Lekarz wypisując receptę, bierze również na siebie częściową odpowiedzialność za prawidłowe stosowanie leku. Prawidłowe stosowanie zapisanego leku zależy również od informacji, jakiej udzielił pacjentowi odnośnie do wskazań i przeciwwskazań stosowania leku, jego działań ubocznych i niepożądanych. Zażywanie niektórych leków może wiązać się z ryzykiem wystąpienia nawet niebezpiecznych sytuacji, np. zażywanie leków psychotropowych przez kierowcę lub wystąpienie niebezpiecznych interakcji między dwoma zażywanymi jednocześnie przez pacjenta lekami. Odpowiedzialność taka spoczywa również na pacjencie. To przecież od pacjenta przede wszystkim zależy, czy będzie stosował lek, a zwłaszcza, czy będzie go stosował zgodnie z zaleceniami lekarza. Jednak to właśnie lekarz, dysponujący wiedzą farmakologiczną i medyczną, musi kontrolować proces farmakoterapii. Z wypisaniem recepty na leki wiąże się wiele innych zagadnień. Recepta może być również dowodem w sprawie lekarza, pozwala na kontrolę, czy postawiona diagnoza i terapia były prawidłowe. Analiza zapisywanych pacjentowi recept pozwala na ustalenie, czy proces leczenia pacjenta przebiegał prawidłowo. Recepta jest dowodem, że pacjent zgłosił się do lekarza, podjął leczenie, jakie schorzenia u pacjenta stwierdzono. Fakt wypisywania kolejnych recept wskazuje, czy pacjent realizował poprzednie recepty i czy były postępy w leczeniu. Zależnie od sytuacji recepta może stanowić dowód na prawidłowe postępowanie lekarza. Niestety czasem może świadczyć przeciwko lekarzowi, np. w przypadkach wypisywania recept dla pacjentów, którzy o tym nie wiedzą, w przypadku handlu receptami i lekami. Może się również zdarzyć sytuacja nieprawidłowego wydania leku w aptece na prawidłowo wypisaną receptę. Recepta wypisana przez lekarza może pełnić wiele funkcji i do jej wydania warto przystąpić z należytą starannością.

**Słowa kluczowe:** recepty, odpowiedzialność lekarza, błąd medyczny.

**Summary** The exercise of the medical profession consists in giving of wholesome health care services including the diagnosing, the treatment, passing widely comprehended research, giving advice on prophylaxis and treatment, giving certificates, prescription of suitable medicaments. Prescription medicaments involves also other problems. The doctor who writes out the recipe takes also on himself the partial responsibility for the correct usage of medicine. The correct usage of prescribed medicine depends also on the information, which is given to the patient on indications and contraindications of using the medicine, its side-reactions and undesirable reactions. Taking of some medicines is connected with the risk of even dangerous situations e.g. taking psychotropic medicines by the driver or dangerous interactions among two medicines taken simultaneously by the patient. Such responsibility will be also on patient. After all the patient decides, whether or not he would use the medicine, and especially whether he would use it in compliance with recommendations of the doctor. The doctor, who has the knowledge of pharmacology and medicine must inspect the process of the pharmacotherapy. Writing out the prescription is connected with other problems. The recipe can be also a proof in the matter of the doctor, that enables to investigate whether the diagnosis and the therapy were correct. The analysis of the recipes lets to inspect, whether the process of the treatment of the patient was correct. The recipe proves that the patient reported to the doctor, undertook the treatment, his diseases were recognized. The fact of writing out of following recipes shows, whether the patient realized preceding recipes and whether there was any progress during treatment. In some situations the recipe can be the proof of the correct conduct of the doctor. Unfortunately sometimes it can testify against to the doctor e.g. if the patient was not aware of the prescription or if the doctor is involved in trade with recipes and with medicines. Chemist's may sell wrong medicine according to correctly written out recipe. The recipe written out by the doctor can fulfill many functions and it must be written with the due diligence.

**Key words:** recipes, the responsibility of the doctor, the medical error.

Jedną z form wykonywania zawodu lekarza jest ordynowanie pacjentowi leków i wypisywanie recept. Wypisanie recepty na lek jest najczęściej kolejnym etapem po przeprowadzeniu diagnostyki i ustaleniu rozpoznania. Lekarz wypisując receptę na lek, powinien sprawdzić, czy u pacjenta nie występują przeciwwskazania do jego zastosowania, czy nie zażywa on innych leków mogących wchodzić z nim w niebezpieczne interakcje. Lekarz powinien poinformować pacjenta o zasadach używania leku, możliwych działaniach ubocznych i niepożądanych. Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami i pokarmami. Przy zapisywaniu leków działających na ośrodkowy układ nerwowy należy upewnić się, że nie spowoduje to powstania sytuacji niebezpiecznej dla pacjenta, np. w czasie kierowania pojazdem mechanicznym lub pracy na wysokości.

Odpowiedzialność za prawidłowe zastosowanie leku spada właściwie na trzy osoby: lekarza, farmaceutę wydającego lek i pacjenta. Może się bowiem zdarzyć, że lekarz prawidłowo dobierze pacjentowi lek i poinformuje go o wszystkich najważniejszych kwestiach z tym związanych, ale w apteczkę zostanie wydany nieprawidłowy lek lub pacjent nie będzie go stosował według zaleceń lekarza.

Recepta jest ważną dokumentacją medyczną, zawierającą istotne wiadomości na temat terapii i relacji pacjent–lekarz. Wypisanie pacjentowi recepty powinno być dowodem na przeprowadzenie badań i ustalenie rozpoznania (ponieważ bez wskazań medycznych nie można wypisać recepty na lek). Jest także dowodem, że pacjent zgłosił się do lekarza, a także pozwala ocenić postępy w terapii i jej ewentualne korekty (zmiany dawek leków, czas stosowania, zmiany leków).

W przypadkach podejrzenia popełnienia błędu medycznego analiza recept może być dowodem na prawidłowe działania lekarskie. Niestety, może się również zdarzyć, że kontrola recept wykazuje nieprawidłowe, a nawet kryminalne działania lekarza. Nieprawidłowa farmakoterapia związana jest z tematyką błędu medycznego terapeutycznego. Działania kryminalne dotyczą najczęściej wypisywania recept na leki bez wskazań medycznych w celu osiągnięcia korzyści materialnych lub uzyskiwania leków w celach handlowych przez wypisywanie recept na nazwiska pacjentów, którzy nawet o tym nie wiedzą.

Analiza recept może także stanowić dowód w sprawie pacjenta: że zgłaszał się do lekarza, podejmował leczenie, leczyl się na określony rodzaj schorzenia, realizował recepty w apteczkę.

Poniżej podajemy przykłady nieprawidłowości związanych z receptami z praktyki sądowo-lekarskiej. Przypadki te dotyczą wypisywania recept bez wskazań medycznych (handel recepta-

mi), handlu lekami dostępnymi wyłącznie na recepty, wydania nieprawidłowego leku na prawidłowo wypisaną receptę.

**Przykład 1.** Ojciec 3-miesięcznego dziecka udał się z wynikami posiewu moczu dziecka do lekarza. Lekarka po zbadaniu dziecka i obejrzeniu wyniku zapisała receptę na lek Furagin. Ojciec natychmiast udał się do apteki celem realizacji recepty. Farmaceutka powiedziała mu, że przepisana dawka leku jest tak mała, że będzie problem z podzieleniem tabletki na cztery części i zdecydowała o przerobieniu leku na proszki. W tym samym dniu ojciec zgłosił się po lek. Wydawała go inna osoba. Po przyjeździe do domu ojciec podał lek dziecku w dawce przygotowanej przez aptekę. Lek był w „wafelku, zawartością był proszek”. Proszek zmieszał z mlekiem i podał dziecku. Dziecko szybko zasnęło. Po około 20–30 minutach próbował przebudzić dziecko, wrywało się ze snu z dziwnym charczeniem i widocznymi problemami z oddychaniem. Po rozebraniu dziecka na całym ciele stwierdził zaczerwieńnienia. Ponieważ dziecko miało problemy z oddychaniem, wezwał karetkę. Przybyły lekarz podjął reanimację i po kilkunastu minutach dziecko zostało przewiezione do szpitala, gdzie wykonano płukanie żołądka i podano lek odtruwający. Następnie dziecko zostało umieszczone na oddziale intensywnej terapii. Kierownik apteki podała, że lek był przygotowywany pod jej kontrolą dla dziecka 3-miesięcznego. Lek miał skład: Dionina 0,03, Codeini fosforicy 0,02, Nowalgini 0,3. Jest to silny lek przeciwbólowy przeznaczony dla dorosłych, jego podanie w dawce dla dorosłych dziecku stanowiło zagrożenie dla jego życia. Gdy karetka przywiozła 3-miesięczne dziecko z reakcją uczuleniową, cały czas wspomagano oddech dziecka aparatem AMBU i podawano tlen. Dziecko było całe czerwone, wokół ust miało trójkąt sinicy, okresowo płytki oddech, który zanikał. Ojciec dziecka pokazał lekarzom lek podany dziecku. Widząc skład leku doszli do wniosku, że dziecko jest zatrute lekami w dawkach toksycznych przeznaczonych dla dorosłych. Miało objawy narkotyczne, wąskie źrenice, wzmożone napięcie mięśniowe, płytki oddech, senność. Wezwano anesteziologa, podano nalokson jako odtrutkę na narkotyki. Po przywróceniu oddechu i zaintubowaniu wypłukano dziecku żołądek. Podczas płukania odessano z żołądka białą treść, prawdopodobnie podane wcześniej proszki.

Lek Dionina (etylmorfina) jest syntetyczną pochodną morfiny o zbliżonym do niej profilu działania. W małych dawkach działa przeciwkaszlowo i uspokajająco. Stosowana w leczeniu objawowym suchego męczącego kaszlu. Nie wolno jej stosować łącznie z lekami działającymi depresyjnie na OUN. Niepożądane działania: senność, skórne reakcje alergiczne, skurcz oskrzeli, depresja oddechowa. Nie należy stosować u dzieci do 8. r.ż.

Lek kodeina (metylmorfina) jest syntetyczną pochodną morfiny. Zwiększa depresyjne działanie na ośrodek oddechowy innych leków opioidowych (w tym również etylmorfiny). Posiada ośrodkowe działanie przeciwkaszlowe, działa uspokajająco i przeciwbólowo. Stosowana w leczeniu kaszlu i jako lek przeciwbólowy. Działania niepożądane: depresja ośrodka oddechowego, senność, objawy alergiczne, obrzęk płuc. Nie należy stosować u dzieci do 1. r.ż.

Lek novalgina należy do najsilniej działających niesteroidowych leków przeciwzapalnych, działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo i słabo przeciwzapalnie. Do działań niepożądanych należy: uszkodzenia szpiku na tle alergicznym lub toksycznym, uszkodzenia nerek. Powinno się unikać podawania dzieciom poniżej 3. r.ż.

Podanie powyższych leków dziecku 3-miesięcznemu (u którego są one przeciwwskazane) w dawkach przeznaczonych dla dorosłych musiało spowodować wystąpienie objawów niepożądanych, zwłaszcza dotyczących ośrodkowego układu nerwowego. U dziecka po zażyciu nieprawidłowego leku wystąpiła ostra niewydolność oddechowa wymagająca leczenia na oddziale intensywnej terapii. Taki stan powodował narażenie dziecka na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia.

**Przykład 2.** Rodzice dziecka zawiadomili Policję, że w Aptece w czasie realizowania recepty aptekarz wydał im nieodpowiednie lekarstwo dla ich dziecka, cierpiącego na infekcję górnych dróg oddechowych z suchym kaszlem. Zgodnie z wypisaną przez lekarza receptą mieli otrzymać dla swojego dziecka lek o nazwie Acodin, natomiast aptekarz wydał im lek o nazwie Aclostin. Po przybyciu funkcjonariuszy na miejsce stwierdzono, że aptekarz może znajdować się pod wpływem alkoholu. W związku z tym został on przewieziony na pogotowie celem pobrania krwi do badania. Podejrzany stawiał opór i dopiero po zastosowaniu chwytów obezwładniających można było pobrać od niego krew. Przeprowadzone badanie laboratoryjne wykazało w krwi podejrzanego obecność alkoholu etylowego w stężeniu 1,8 promila.

Recepta była wystawiona przez lekarza pogotowia ratunkowego dla dziecka lat 3. Zapisano lek Acodin w tabletkach. Stosowanie 1 tabl. 1 raz dziennie. Paragon fiskalny apteki wystawiony był na lek Aclostin.

Lek Acodin zawiera pochodną kodeiny, ma działanie przeciwkaszlowe, działania niepożądane: senność, uczucie zmęczenia, wskazania: przeziębienia, kaszel opłucnowy, okresowe hamowanie nieproduktywnego kaszlu o różnym pochodzeniu.

Lek Aclostin zawiera chlorowoderek tyklopidyny, hamuje agregację płytek krwi, zapobiega tworzeniu się zakrzepów tętniczych i żylnych, wydłuża czas krwawienia oraz zmniejsza lepkość krwi. Stosowany zapobiegawczo w zagrażającym uda-

rze zakrzepowym mózgu. Przeciwwskazania – skazy krwotoczne, choroby mogące powodować krwawienia, podczas leczenia należy okresowo kontrolować obraz krwi. Działania niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypki skórne, zapalenia wątroby i żółtaczką zastoinową, zaburzenia składu krwi (neutropenia, trombocytopenia, agranulocytoza). Podbiegnięcia krwawe na skórze, krwawienie z nosa, krwiomocz. Lek Aclostin może powodować liczne działania niepożądane, do najpoważniejszych należą: zaburzenia składu krwi i aplazja szpiku, niedokrwistość hemolityczna, powikłania krwotoczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka i nudności, wysypki skórne. Opisane są również przypadki zapalenia wątroby i żółtaczki cholestazy. Podczas leczenia tym lekiem należy kontrolować obraz krwi, a w przypadku zmian należy przerwać leczenie. Nie należy stosować do 18. roku życia. Wydanie przez farmaceutę leku Aclostin w celu podania go dziecku 3-letniemu było nieprawidłowe i mogło spowodować zagrożenie dla zdrowia i życia dziecka.

**Przykład 3.** Organy ścigania ujawniły proceder wprowadzania do obrotu sprzedają wysyłkową w Internecie bez zezwolenia produktów leczniczych Metoteksat i Cytotec. W Internecie pojawiały się ogłoszenia o „możliwości udzielenia pomocy kobietom, którym zatrzymała się miesiączka”. Dokonujący zakupu otrzymywali wraz z lekami dokładną instrukcję zastosowania tych leków w celu wywołania aborcji. Lek Cytotec (miso-prostol) należy do grupy syntetycznych analogów prostaglandyny E (alprostadylu). Hamuje wydzielanie soku żołądkowego i kwasu solnego. Podany doustnie wchłania się szybko, w ciągu 30 minut. Jego działanie farmakologiczne, po podaniu pojedynczej dawki, utrzymuje się około 3 godziny.

Lek Methotrexate (Metoteksat) jest cytostatykiem, należy do grupy antymetabolitów działających głównie w fazie S cyklu komórkowego. Jako antagonistę kwasu foliowego, koenzymu niezbędnego m.in. do prawidłowego przebiegu syntezy zasad purynowych i pirymidynowych, podstawowych jednostek budulcowych DNA i RNA, powoduje zahamowanie syntezy DNA. Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego.

Wskazania dla stosowania leku Cytotec: leczenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Wskazania do stosowania leku Metoteksat: chemioterapia nowotworów, głównie chłoniaka złośliwego, raka sutka, leczenie kolagenoz, łuszczycowego i reumatoidalnego zapalenia stawów. Przeciwwskazania do stosowania leku Cytotec: ciąża (kat. X), nadwrażliwość na prostaglandyny. Przeciwwskazania dla stosowania leku Metoteksat: ciąża (kat. D, X), leukopenia, trombocytopenia. Leki zaliczane do kategorii D i X są bezwzględnie przeciwwskazane do stosowania u kobiet w ciąży. Leki Cytotec i Metoteksat były wykorzy-

stywane do farmakologicznego przerywania ciąży (aborcja farmakologiczna), chociaż nie jest to ich wskazaniem klinicznym. Substancje te powodują zahamowanie rozwoju ciąży oraz wydalanie tkanki ciążowej z organizmu kobiety. W celu uzyskania skutku poronnego wykorzystywane są działania niepożądane leków obserwowane w trakcie terapii prowadzonej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Lek Metotreksat podany w I trymestrze ciąży (do 9. tygodnia) działa embriotoksycznie (uszkadzająco) na rozwijający się organizm. Lek Cytotec powoduje zwiększenie napięcia i kurczliwości macicy, krwawienia z jamy macicy, wydalanie jaja płodowego, a w późniejszym okresie ciąży, płodu z macicy kobiety ciężarnej. Leki te działają negatywnie na embriion i płód przez cały czas trwania ciąży, również, gdy dziecko osiągnęło zdolność do samodzielnego życia pozałonowego. W tym czasie podanie leku Cytotec może spowodować przedwczesny poród, a Metotreksatu uszkodzenie tkanek płodu (działanie teratogenne, tzn. przyczyniające się do powstania wad rozwojowych płodu). Leki te są sprzedawane wyłącznie na receptę, wypisaną zgodnie ze wskazaniami lekarza, który zalecając takie leki musi upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. W przeciwnym razie nie powinien zapisywać takich leków. Dla pacjentów leki te dostępne są wyłącznie w aptekach na receptę. Mogą być również podawane pacjentom przebywającym na oddziałach szpitalnych, również wyłącznie na zlecenie lekarza. Dowolne przyjmowanie tych leków, bez ścisłych wskazań lekarskich i poza kontrolą lekarską, może prowadzić do narażenia człowieka na bezpośrednie niebezpieczeństwo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu. Sprzedaż tych leków w Internecie odbywała się na dużą skalę (organom ścigania udało się dotrzeć do kilkuset

kobiet, które dokonały takich zakupów, rzeczywista liczba klientek była z pewnością znacznie większa). Organizatorzy tego proceduru musieli zdobywać duże ilości tych leków, dostępnych przecież wyłącznie na receptę.

**Przykład 4.** Lekarz przepisywał pacjentom recepty na leki Metanabol i Testosteron. Celem zapisywania tych leków miało być uzupełnianie niedoborów masy ciała. Lek Metanabol jest sterydem anabolicznym, zwiększającym masę ciała, jego zapisywanie w przypadkach znacznych niedoborów masy ciała, przy braku przeciwwskazań, może być uzasadnione. Lek Testosteron jest natomiast sterydem androgenem, posiadającym również (oprócz działań anabolicznych) inne właściwości i inne wskazania do stosowania. Lek ten jest stosowany głównie w przypadkach zaburzeń rozwoju płciowego u mężczyzn, raka gruczołu piersiowego u kobiet, zaburzeniach przekwitania u mężczyzn (andropauza), jako terapia substytucyjna w niedoborach hormonów płciowych u mężczyzn. Z materiału zawartego w aktach sprawy nie wynika, aby w tym przypadku u pacjentów występowały wskazania do stosowania tego leku. Stosowanie testosteronu bez odpowiedniej kontroli może powodować liczne działania niepożądane, tj. zaburzenia wytwarzania spermy, zanik jąder, uszkodzenie wątroby, niewydolność układu krążenia, obrzęki, agresywność, zaburzenia psychiatryczne. Jednak analiza dokumentacji medycznej wykazała, że u pacjentów brak było wskazań medycznych do zapisywania tych leków. Wypisywanie recept na te leki w tym przypadku miało charakter komercyjny. Pacjentami w tym przypadku byli bywalcy miejscowej siłowni, a lekarz otrzymywał pieniądze za wypisanie takiej recepty. Leki wypisywane były na koszt Kasy Chorych.

## Piśmiennictwo

1. *Kodeks etyki lekarskiej* z dnia 20 września 2003 r. (BNRL z 2004 r. nr 1(81)).
2. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz.U. z 2005 r. nr 226, poz. 1943 ze zm.).
3. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. nr 210, poz. 2135 ze zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2007 r. w sprawie recept lekarskich (Dz.U. nr 97, poz. 646).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2001 r. w sprawie rodzajów indywidualnej dokumentacji medycznej, sposobu jej prowadzenia oraz szczegółowych warunków jej udostępniania (Dz.U. nr 83, poz. 903).
6. Ogólne warunki umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej – załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2005 r. w sprawie ogólnych warunków umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (Dz.U. nr 197, poz. 1643).
7. Mołęda S. *Prawo dla lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej*. Warszawa 2008.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Trnka

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM

ul. Mikulicza-Radeckiego 4

50-368 Wrocław

Tel.: (071) 784-14-60, fax: (071) 784-00-95

E-mail: jtrnka@aol.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

**Na płycie CD znajduje się opublikowany artykuł oznaczony w spisie treści następującym numerem (z podaniem strony):**

**199 (s. 1126).**

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Relacje lekarz–przedstawiciel firmy farmaceutycznej

## Relationships between the doctor and the representative of the pharmaceutical company

JAKUB TRNKA<sup>1, A</sup>, ROBERT SUSŁO<sup>1, B</sup>, JAROSŁAW DROBNIK<sup>2, C</sup>, ANDRZEJ STECIWKO<sup>2, D</sup><sup>1</sup> Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Świątek<sup>2</sup> Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej SteciwkoA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** W czasach rozwijającego się dynamicznie przemysłu farmaceutycznego istotnego znaczenia nabierają relacje między lekarzem a firmą farmaceutyczną. Zasady współpracy między lekarzami a firmami farmaceutycznymi określone są w różnych aktach prawnych i kodeksach. Do najważniejszych należą: Kodeks etyki lekarskiej, Prawo Farmaceutyczne, Ustawa o zawodach lekarza i lekarza denty, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Analizując możliwość podjęcia współpracy z firmą farmaceutyczną, lekarz musi ustosunkować się do podstawowych kwestii tej współpracy, a mianowicie: jaki jest jej cel, jaki charakter zależności może powstać w jej wyniku, jaki może być stosunek do tej formy współpracy jego pacjentów, środowiska lekarskiego i opinii publicznej. Współpraca lekarza z firmą farmaceutyczną powinna odbywać się w sposób transparentny, lekarz powinien ujawniać taką współpracę, udział w programach badawczych itp., nie powinien przyjmować korzyści (szeroko pojętych), jeżeli mogłoby to podważyć zaufanie do lekarzy. Lekarz współpracujący z firmą farmaceutyczną nie może zatajać wyników badań niekorzystnych dla firmy, przedstawiać ich w sposób subiektywny, jednostronny. Lekarz może przyjąć opłatę od firmy farmaceutycznej za wykonaną pracę, np. wygłoszony wykład, nie może natomiast przyjmować zapłaty za przepisywanie na receptę większej liczby leków danej firmy. Mówi o tym art. 51 Kodeksu etyki lekarskiej. Można ogólnie powiedzieć, że lekarz nie może angażować się w działania promocyjne firmy farmaceutycznej, może natomiast angażować się w działania medyczne i otrzymywać za to adekwatną zapłatę. Również tzw. sponsoring recepturowy – przyjmowanie przez lekarza od firmy farmaceutycznej korzyści (np. w postaci sponsorowania wyjazdów zagranicznych na szkolenia i konferencje) za to, że przepisuje tendencyjnie swoim pacjentom największej liczby leków tej firmy – jest zabroniony przez Prawo Farmaceutyczne w art. 52 i 58.

**Słowa kluczowe:** firma farmaceutyczna, sponsoring badań, odpowiedzialność lekarza.

**Summary** In times of dynamic development of the pharmaceutical industry relations among the doctor and the pharmaceutical company are essential. Rules of the cooperation among doctors and pharmaceutical firms are definite in different deeds and codes. The most important include: The Code of the Medical Ethics, the Pharmaceutical Law, Law about medical professions and the doctor of the dentist, the Order of the Health Minister in the matter of the monitoring of the safety of medicamentosa products. Analyzing a possibility of cooperation with a pharmaceutical firm the doctor must be aware of basic features of this cooperation, and namely: what is the aim of this cooperation, what the character of the dependence is, what can be the relation of his patients to this form of cooperation, the medical environment and the public opinion. The cooperation of the doctor with the pharmaceutical company should take place impromptu overt act, the doctor should disclose such cooperation, the participation in research etc. He should not accept advantages (widely comprehended) if it would impair the patient's confidence to doctors. The co-operative doctor cannot hide unprofitable findings for the company, to introduce them impromptu subjective, one-sided. The doctor can accept the payment from the pharmaceutical company for executed the work e.g. delivering a lecture, cannot accept the pay for prescribing more medicines of the given company instead. There speaks hereof art. 51 the Code of the Medical Ethics. One can generally say that the doctor cannot take part in promotional activities of the pharmaceutical company, he can instead be involved in medical activities and to receive an adequate pay for this. Also so-called sponsorship dispensing – the reception of advantages by the doctor from the pharmaceutical firm (e.g. in the form of sponsoring of foreign trips on congresses and conferences) for prescribing tendentially most of all medicines of this firm to his own patients – is illicit according with the Pharmaceutical Law in art. 52 and 58.

**Key words:** the pharmaceutical company, sponsorship of research, the responsibility of the doctor.

Relacje między lekarzami a firmami farmaceutycznymi istniały od dawna, ale w miarę rozwoju farmakologii i handlu lekami kontakty te stają się coraz bardziej intensywne i mają charakter wielopłaszczyznowy. Niektóre formy takiej współpracy są zabronione przez prawo, inne są prawnie dozwolone, jeszcze inne mogą wzbudzać wątpliwości natury etycznej. W kontaktach z firmą farmaceutyczną lekarz powinien kierować się zasadą, że jego głównym celem zawodowego działania jest dobro pacjenta.

Analizując możliwość podjęcia współpracy z firmą farmaceutyczną, lekarz musi ustosunkować się do podstawowych kwestii tej współpracy, a mianowicie: jaki jest jej cel, jaki charakter zależności może powstać w jej wyniku, jaki może być stosunek do tej formy współpracy jego pacjentów, środowiska lekarskiego i opinii publicznej [8].

Regulacje dotyczące współpracy między lekarzami a firmami farmaceutycznymi można odnaleźć w różnych aktach prawnych i kodeksach. Do najważniejszych należą:

- 1) Kodeks etyki lekarskiej
- 2) Ustawa Prawo Farmaceutyczne
- 3) Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry
- 4) Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Dla każdego lekarza bardzo istotnym elementem pracy są wskazania etyki lekarskiej. W Kodeksie etyki lekarskiej znajduje się rozdział IIa poświęcony relacjom między lekarzem a przemysłem, firmą farmaceutyczną. W rozdziale tym znajdują się wskazówki postępowania dla lekarzy w różnych sytuacjach kontaktów lekarz–firma farmaceutyczna. W kolejnych artykułach Kodeks wskazuje zasady postępowania lekarza w konkretnych sytuacjach:

**Art. 51a.**

1. „Lekarz nie powinien przyjmować korzyści od przedstawicieli przemysłu medycznego, jeżeli może to ograniczyć obiektywizm jego opinii zawodowych lub podważyć zaufanie do zawodu lekarza”.

Artykuł ten sformułowany jest bardzo ogólnie, ale podaje dwie najważniejsze konsekwencje niewłaściwych kontaktów z przemysłem medycznym: możliwość utraty obiektywizmu działania i zaufania pacjentów.

2. „Lekarz może przyjąć zapłatę od producenta leków lub wyrobów medycznych (sprzętu i wyposażenia medycznego) za wykonaną pracę, prowadzenie szkoleń i badań, które pogłębiają wiedzę medyczną lub zawodową, jeżeli ta zapłata jest współmierna do wkładu pracy lekarza”.

Artykuł ten nie wyklucza możliwości przyjmowania wynagrodzenia od firmy farmaceutycznej,

jednak kładzie nacisk na wysokość tego wynagrodzenia, określoną jako korelującą z wkładem pracy.

**Art. 51b.**

„Lekarzowi mającemu związki finansowe z przemysłem medycznym nie wolno w żaden sposób odstąpić od podejmowania w pełni obiektywnych decyzji klinicznych lub działania w najlepszym interesie pacjentów i osób biorących udział w badaniach”.

Najważniejszą zasadą, którą powinien kierować się lekarz podejmujący współpracę z firmą farmaceutyczną, jest szeroko pojęte dobro pacjenta.

**Art. 51c.**

„Lekarz powinien ujawniać słuchaczom wykładów oraz redaktorom publikacji wszelkie związki z firmami lub subwencje z ich strony, oraz inne korzyści mogące być przyczyną konfliktu interesów”.

Ważna jest zasada transparentności. Lekarz nie może zatajać swoich kontaktów z firmami farmaceutycznymi, zwłaszcza gdy ma to bezpośredni związek z wykonywanymi przez niego czynnościami zawodowymi.

**Art. 51d.**

„Lekarz biorący udział w badaniach sponsorowanych przez producentów leków lub wyrobów medycznych (sprzętu i wyposażenia medycznego) musi się upewnić, że badania te są prowadzone zgodnie z zasadami etyki. Lekarz nie powinien uczestniczyć w badaniach naukowych, których celem jest promocja tych produktów”.

Warunkiem przystąpienia do badań klinicznych jest zgoda komisji bioetycznej. Celem takich badań nie może być promocja wyrobów medycznych.

**Art. 51e.**

„Lekarz powinien ujawniać swoje powiązania z producentem leków lub wyrobów medycznych (sprzętu i wyposażenia medycznego) pacjentom, którzy mają być poddani badaniom sponsorowanym przez tego producenta”.

Również w tym artykule bardzo mocno akcentowana jest konieczność ujawniania związków lekarz–firma farmaceutyczna. Podstawowym celem tej jawności są prawidłowe, pełne wzajemnego zaufania relacje lekarza z pacjentem.

**Art. 51f.**

„Lekarz nie może przyjmować wynagrodzenia za samo skierowanie pacjenta na badania prowadzone lub sponsorowane przez producenta leków lub wyrobów medycznych (sprzętu i wyposażenia medycznego)”.

Pacjent jest najważniejszym ogniwem relacji lekarz–firma farmaceutyczna, nie może być traktowany instrumentalnie, wyłącznie jako możliwość uzyskania gratyfikacji finansowej.

**Art. 51g.**

„Lekarz biorący udział w badaniach na zlecenie producentów leków lub wyrobów medycznych



nych (sprzętu i wyposażenia medycznego) musi przeciwdziałać nieobiektywnemu przedstawianiu ich wyników w publikacjach”.

W swojej pracy z pacjentami lekarz musi kierować się zasadą rzetelności w przedstawianiu uzyskanych wyników badań. Wyniki badań nie mogą być przedmiotem manipulacji służącej partykularnym interesom producenta leków.

Odpowiedzialność lekarza za nieprawidłowe relacje z firmami farmaceutycznymi może rozgrywać się, niezależnie od siebie, na płaszczyźnie karnej i zawodowej. W przypadku odpowiedzialności karnej należy zwrócić uwagę zwłaszcza na dwa rodzaje przestępstwa: przekupstwo i łapownictwo [3].

**1. Przestępstwo łapownictwa** – art. 228 Kodeksu karnego paragraf 1: „kto w związku z pełnieniem funkcji publicznej przyjmuje korzyść majątkową lub osobistą albo jej obietnicę podlega karze pozbawienia wolności od 6 miesięcy do lat 8”. Paragraf 4: „karze określonej w paragrafie 3 podlega także ten, kto w związku z pełnieniem funkcji publicznej uzależnia wykonanie czynności służbowej od otrzymania korzyści majątkowej lub osobistej albo jej obietnicy lub takiej korzyści żąda”. Na odpowiedzialność z tego artykułu może narazić się lekarz.

**2. Przestępstwo przekupstwa** – art. 229 KK paragraf 1: „kto udziela lub obiecuje udzielić korzyści majątkowej lub osobistej osobie pełniącej funkcję publiczną podlega karze pozbawienia wolności od 6 miesięcy do 8 lat”. Na odpowiedzialność z tego artykułu może narazić się pacjent lub przedstawiciel firmy farmaceutycznej.

Odpowiedzialność zawodowa: sprawy przeciwko lekarzom prowadzą Okręgowe Sądy Lekarskie (postępowanie w I instancji) i Naczelny Sąd Lekarski (postępowanie odwoławcze od orzeczeń Sądów Okręgowych). Postępowanie przeciwko lekarzom odbywa się na zasadach określonych w rozdziale 6 ustawy o Izbach Lekarskich [11] i związana jest z naruszeniem zasad etyki i deontologii lekarskiej [4] oraz przepisów o wykonywaniu zawodu lekarza i lekarza dentystry [6]. Sąd Lekarski dysponuje następującymi karami: upomnienie, nagana, zawieszenie prawa wykonywania zawodu od 6 miesięcy do 3 lat, pozbawienie prawa wykonywania zawodu. Od decyzji Naczelnego Sądu Lekarskiego w zakresie zawieszenia albo pozbawienia prawa wykonywania zawodu lekarz może się odwołać do Sądu Pracy i Ubezpieczeń Społecznych.

Prawo Farmaceutyczne w art. 128 nakłada odpowiedzialność karną w postaci grzywny za przyjęcie korzyści materialnej w ramach reklamy lub promocji leku [1].

Przestępstwo łapownictwa (art. 228 KK) może być popełnione jedynie w związku z pełnieniem funkcji publicznej. Pełnienie funkcji pu-

blicznej to np. praca na stanowisku ordynatora oddziału szpitalnego w publicznym zespole opieki zdrowotnej. Jednak praktycznie każdy lekarz może zostać uznany za pełniącego funkcję publiczną, gdyż zgodnie z wykładnią uchwały Sądu Najwyższego pełnienie funkcji publicznej związane jest z wykonywaniem czynności lekarskich, w związku ze świadczeniem zdrowotnym finansowanym ze środków publicznych osobom do tego uprawnionym. A więc udzielanie świadczeń zdrowotnych w ramach umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia (a w takiej sytuacji znajduje się większość lekarzy) może w sytuacji przyjęcia takiej korzyści narazić lekarza na zarzut przyjęcia łapówki.

W tej samej uchwale Sąd Najwyższy stwierdził, że wręczanie upominków lekarzowi z wdzięczności za rezultaty leczenia nie jest tożsame z tzw. łapownictwem i przekupstwem, jeśli mieści się w granicach przyjętego zwyczaju [5].

**Udział lekarza w promocji leku** (produktu leczniczego) – zgodnie z art. 52 ust. 1 Prawa Farmaceutycznego, działanie, którego celem jest zachęcanie do kupna produktu leczniczego (leku) oraz propagowanie informacji na jego temat w celu zwiększenia jego sprzedaży – uznawane jest za jego reklamę.

Udział lekarza w reklamowaniu leków określonej firmy farmaceutycznej może mieć dwa aspekty: etyczny i prawny. W aspekcie etycznym lekarz, który reklamuje lek lub produkt leczniczy, jest często postrzegany przez pacjenta jako osoba zaangażowana przede wszystkim w interesy firmy farmaceutycznej, a nie pacjenta (przeciętny pacjent ma przecież świadomość, że te interesy nie zawsze są zbieżne). Może to podważać zaufanie do lekarza. Zwłaszcza udział lekarza w promocyjnych wykładach lub spotkaniach, gdzie reklamuje „tańsze” i „lepsze” leki – nie ma przecież charakteru leczniczego, tylko marketingowy. Mówi o tym Kodeks etyki lekarskiej w art. 1 i 2.

Reklamowanie przez lekarza leku wypisywanego na receptę i refundowanego może być kierowane do szerokiego kręgu odbiorców, np. w czasie imprez typu „bezpłatne prowadzenie specjalistycznych badań i udzielanie porad”, lub odbywać się indywidualnie w czasie wizyt pacjenta w gabinecie lekarskim. W pierwszym przypadku reklama może trafiać do bardzo szerokiego kręgu potencjalnych odbiorców. Takie postępowanie jest zakazane w art. 57 ust. 1 Prawa Farmaceutycznego i może narazić lekarza na przykre konsekwencje. Dlatego niektóre firmy farmaceutyczne preferują ten drugi sposób docierania do pacjenta za pośrednictwem lekarza. W tym drugim przypadku reklama nie ma już charakteru publicznego i odpowiedzialność lekarza może być dyskusyjna [9].

Prawo Farmaceutyczne zabrania udziału lekarzy w reklamie produktu leczniczego kierowanego do publicznej wiadomości. W takich przypadkach lekarz może zostać ukarany przez Sąd Lekarski Okręgowej Izby Lekarskiej. Za reklamowanie leków wydawanych wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej (co jest stanowczo zabronione) główny inspektor farmaceutyczny może wystąpić o ukaranie firmy farmaceutycznej grzywną.

Współpraca lekarza z firmą farmaceutyczną może dotyczyć następujących tematów:

**Prowadzenie badań lekarskich** – badania te prowadzone w indywidualnej praktyce lekarskiej (mogą być również przeprowadzone w publicznym lub niepublicznym ZOZ-ie) są bezpłatne dla pacjentów. Przeprowadzenie badań powinno być wcześniej ogłoszone publicznie. Podstawową kwestią jest cel przeprowadzenia takich badań. Mogą one być poświęcone profilaktyce określonych schorzeń, poprawie jakości terapii i usług medycznych. Oczywiście badania nie mogą służyć promocji określonej firmy farmaceutycznej lub wytwarzanych przez nią produktów. Koszty takich badań pokrywa firma farmaceutyczna. Wyniki badań powinny być następnie przedstawione w postaci dokładnego raportu. Przychód uzyskany przez prowadzących badania lekarzy jest rozliczany na ogólnych zasadach określanych w prawie podatkowym [9].

Analiza aktów prawnych regulujących relacje lekarz–firma farmaceutyczna pozwala na przyjęcie następujących zasad takiej współpracy:

Współpraca lekarza z firmą farmaceutyczną powinna odbywać się w sposób transparentny, lekarz powinien ujawniać taką współpracę, udział w programach badawczych itp., nie powinien przyjmować korzyści (szeroko pojętych), jeżeli mogłoby to podważyć zaufanie do lekarzy. Lekarz współpracujący z firmą farmaceutyczną nie może zatajać wyników badań niekorzystnych dla firmy, przedstawiać ich w sposób subiektywny, jednostronny. Lekarz może przyjąć opłatę od firmy farmaceutycznej za wykonaną pracę, np. wygłoszony wykład, nie może natomiast przyjmować zapłaty za wpisywanie na receptę większej liczby leków danej firmy. Mówi o tym art. 51 Kodeksu etyki lekarskiej.

Można ogólnie powiedzieć, że lekarz nie może angażować się w działania promocyjne firmy farmaceutycznej, może natomiast angażować się w działania medyczne i otrzymywać za to adekwatną zapłatę.

**Tak zwany sponsoring recepturowy** – przyjmowanie przez lekarza od firmy farmaceutycznej korzyści (np. w postaci sponsorowania wyjazdów zagranicznych na szkolenia i konferencje) za to, że przepisuje tendencyjnie swoim pacjentom najczęściej leków tej firmy – jest zabroniony przez Prawo Farmaceutyczne w art. 52 i 58 [8].

Ustawa o Prawie Farmaceutycznym zezwala, aby lekarz mógł otrzymać od firmy farmaceutycznej przedmioty promocyjne o wartości nieprzekraczającej 100 zł, zaopatrzone znakiem reklamującym daną firmę. Mogą to być: promocyjne próbki leków (oznaczone napisem „próbka bezpłatna – nie do sprzedaży”, nie mogą to być środki odurzające lub psychotropowe), przedmioty promocyjne (jest to dopuszczalna forma reklamy firmy farmaceutycznej, przedmiot powinien być oznaczony logo firmy, jego wartość oczywiście nie może przekraczać 100 zł), czasopisma i wydawnictwa specjalistyczne, zaproszenie do udziału w konkursach (wartość nagrody do 100 zł), uczestnictwo w spotkaniach promocyjnych (głównym celem spotkań musi być prezentacja produktu leczniczego, a gościnność „nie może być przesadna”) [8, 1].

Ministerstwo Zdrowia przygotowuje projekt nowego rozporządzenia z tzw. rejestrem korzyści, w sprawie zasad współpracy z firmami farmaceutycznymi.

Każda osoba, która jest członkiem zespołu przygotowującego wykaz leków dofinansowywanych z budżetu, a także osoby zajmujące się opracowaniem ekspertyz dla tych zespołów, będą składać oświadczenia o dochodach i wyjazdach mogących mieć związek z wykonywanym zadaniem. Przepisy mają dotyczyć wszystkich dostawców leków na polski rynek, głównie chodzi o zagraniczne koncerny.

Każde spotkanie przedstawiciela firmy farmaceutycznej z urzędnikiem Ministerstwa ma być wcześniej zapowiedziane, ma być podany powód spotkania, a po spotkaniu streszczone w notatce urzędowej [10].

Lekarze mogą oczywiście zatrudniać się w firmach farmaceutycznych, np. do prowadzenia i organizowania badań klinicznych, monitorowania bezpieczeństwa produktu leczniczego.

**Badania organizowane przez firmy medyczne.** Aby nowy lek został dopuszczony do obrotu handlowego musi zostać poddany badaniom klinicznym.

**Monitorowanie bezpieczeństwa produktu leczniczego:** po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu istnieje obowiązek monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku. Monitoring taki należy do firmy farmaceutycznej odpowiedzialnej za produkt oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Polega on na stworzeniu systemu zbierania informacji o możliwości działań niepożądanych produktu (leku). W tym zakresie z firmą farmaceutyczną współpracę mogą podjąć lekarze. W ramach tej współpracy nie mogą jednak prowadzić działań sprzecznych z etyką lub prawem, np. tylko z tego powodu zapisywać monitorowany lek pacjentom, a otrzy-

mane za współpracę wynagrodzenie musi być adekwatne do wykonanej pracy.

**Badania postmarketingowe:** jeżeli lek pacjentowi nie jest dostarczany bezpłatnie, to najprawdopodobniej celem takich działań jest promocja produktu i zwiększenie jego sprzedaży [7].

## Wnioski

1. Lekarz musi mieć świadomość, że nieprzemysłane, nieprawidłowe relacje z przedstawicielami firm farmaceutycznych mogą skutkować odpowiedzialnością karną i zawodową. Przyjmowanie prezentów, usług, ułatwień od firmy farmaceutycznej może rodzić zależności i zobowiązania do odwdziżenia się za uzyskaną korzyść.
2. Stosunek środowiska lekarskiego oraz tzw. opinii publicznej do takich przypadków jest

jednoznacznie negatywny, a ujawnienie takiej sytuacji może mieć negatywne skutki w postaci utraty zaufania pacjentów, pogorszenia wizerunku lekarza w lokalnej społeczności, a także ogółu lekarzy w społeczeństwie.

3. Współpraca lekarza z firmą farmaceutyczną może również odbywać się na uczciwych zasadach i dotyczyć uzyskiwania informacji o najnowszych produktach firmy, udziału w szkoleniach, badaniach i pracach sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne, jednak zasady te muszą być z góry określone i zgodne z prawem i etyką lekarską. Współpraca ta może być korzystna dla obu stron. Dzięki badaniom naukowym prowadzonym przez lekarzy, firmy farmaceutyczne mogą wprowadzać na rynek nowe leki i odnosić sukces finansowy, co z kolei zwiększa możliwości sponsorowania badań naukowych.

## Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. *Prawo Farmaceutyczne* (Dz.U. nr 126, poz. 1381 z późn. zm.).
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. nr 210, poz. 2135 z późn. zm.).
3. *Kodeks karny*. Warszawa: C.H. Beck; 2004.
4. *Kodeks etyki lekarskiej* z dnia 14 grudnia 1991 r. – tekst jednolity z dnia 2 stycznia 2004. Warszawa 2004.
5. Uchwała Sądu Najwyższego Izby Karnej z dnia 20.06.2001 r. (sygn. I KZP 5/2001) w sprawie pełnienia funkcji publicznej.
6. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. z 2005 r. nr 226, poz. 1943 z późn. zm.).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz.U. nr 47, poz. 405).
8. *Lekarz, lekarz dentysta a przemysł medyczny – etyczne, prawne i podatkowe aspekty współpracy*. Warszawa: Naczelna Izba Lekarska; 2008.
9. Molęda S. *Prawo dla lekarzy i zakładów opieki zdrowotnej*. Warszawa 2008.
10. *Gazeta Prawna*, 17 marca 2008 r.
11. Ustawa z dnia 17 maja 1989 r. o Izbach Lekarskich (Dz.U. nr 30, poz. 158 z późn. zm.).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Trnka  
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM  
ul. Mikulicza-Radeckiego 4  
50-368 Wrocław  
Tel.: (071) 784-14-60  
Fax: (071) 784-00-95  
E-mail: jtrnka@aol.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

**Na płycie CD znajdują się opublikowane artykuły oznaczone w spisie treści następującymi numerami (z podaniem strony):**

**201** (s. 1134), **202** (s. 1137).

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Dobra komunikacja lekarza z chorym  
podstawą prawidłowej opieki

## Good communication between doctor and patient – base for proper care

KRYSTYNA DE WALDEN-GAŁUSZKO<sup>E, F</sup>Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku  
Kierownik: dr n. med. Ewa SolskaA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Dobra komunikacja lekarza z pacjentem stanowi obecnie większy problem niż dawniej ze względu na obniżenie autorytetu lekarza i zmiany w nowoczesnej medycynie: wzrost roli technologii, komercjalizacja, wprowadzenie triali klinicznych itd. Podstawą dobrej komunikacji jest holistyczna koncepcja w medycynie, uwzględniająca fakt, że sytuacji przewlekłej choroby towarzyszą zmiany w zakresie potrzeb, myślenia i emocji. Prawidłowo prowadzona rozmowa musi uwzględnić przekazy niewerbalne, jak również profesjonalnie prowadzony wywiad (stosowanie zachęt, unikanie barier). Najważniejsze rodzaje rozmów lekarza z chorym to: rozmowa podczas pierwszej wizyty: zebranie wywiadu i skierowanie na badanie, przekazanie wiadomości o rozpoznaniu i o propozycji leczenia, przekazanie wiadomości o niepomyślnym rokowaniu, a w sytuacji szczególnego napięcia emocjonalnego – rozmowa terapeutyczna. Dobrze przeprowadzona rozmowa warunkuje dobrą współpracę i gotowość do wypełniania zaleceń przez chorego. Nieprzebrnięcie zaleceń terapeutycznych wynika często z niewiedzy i błędnych przekonań, lęku przed informacjami zawartymi w ulotkach – niekiedy z niedostatków pamięci lub z „postawy eksperta” (odwoływanie się do odczuć własnego ciała). Wpływ komunikacji lekarza z pacjentem zaznacza się także przez efekt placebo wypełniany oczekiwaniem skuteczności leczenia i odruchem warunkowym, a uwarunkowanym przez opioidy endogenne. Gdy relacje lekarza z pacjentem są złe, może się pojawić nasilenie dolegliwości spowodowane napięciami emocjonalnymi i lękiem, czyli efekt nocebo. W dobrej komunikacji wskazane jest postrzeganie tzw. rytuałów wyboru: przedstawienie choremu propozycji leczenia z pozostawieniem decyzji w sprawie ewentualnej akceptacji, propozycja udziału chorego w procesie leczenia przez aktywne z nim współdziałanie (ćwiczenia, miorelaksacja itd.). Dobra komunikacja pozornie wydaje się obciążać lekarza nowymi obowiązkami – w rzeczywistości przyczynia się do większej skuteczności leczenia i satysfakcji z pracy.

**Słowa kluczowe:** dobra komunikacja, strategie, rodzaje, skutki.

**Summary** Good communication between doctor and patient is a big problem now due to many changes in the modern world (the increasing role of technology in medicine, initiating clinical trials, commercial problems and so on). The important factors of good communication are the holistic conception of disease and the changes in the area of needs, thinking and emotions caused by the chronic disease. Effective interaction between doctor and patient has to take into account nonverbal behavioral (body language) and professional talking (encouraging techniques and avoiding barriers). Effective interaction between doctor and patients includes: assessment interview, breaking bad news (about diagnosis/prognosis) and counseling. Effective cooperation and patient's compliance with therapeutic recommendation depends on good communications too. There are many causes of patient's non compliance: wrong opinions about drugs and therapy, anxiety connected with the information about drugs, in leaflets, patients forgetfulness and "expert attitude". Placebo effect is another aspect of good communication (it is connected with patient's expectations and conditioned reaction as well). When the communication between doctor and patient is not sufficient it may result nocebo effect (increasing intensity of complaints). All those recommendations seem to be additional work for doctors but they will really be beneficial for the effective treatment and work's satisfaction.

**Key words:** good communication, strategies, kinds, effects.

## Wstęp

Problemy komunikacji mają obecnie znacznie większe znaczenie niż dawniej. Jednocześnie wzrastające zapotrzebowanie na dobrą komunikację pacjenta z lekarzem nie jest zaspokajane

w sposób zadowalający, co powoduje liczne napięcia, pretensje i niechęci wzajemne przeradzające się niekiedy w otwarty konflikt.

Powodem tej niezbyt dobrej komunikacji lekarza z chorym jest m.in. zmiana roli społecznej lekarza. W dawnych czasach był on ekspertem –

niekwestionowanym autorytetem, natomiast chorzy nie posiadali żadnej wiedzy medycznej i nie przejawiali na ogół starań, aby ten stan zmienić. Obecnie większość chorych zdobywa wiedzę przez Internet lub inne źródła popularno-medyczne. Obniżył się także autorytet osobowy lekarza, który w chwili obecnej nie tworzy się „automatycznie” w następstwie zdobytego wykształcenia, lecz powstaje w ścisłym związku z zachowaniem konkretnej osoby i m.in. z jej umiejętności nawiązywania kontaktu. Na autorytet wśród chorych lekarz musi obecnie zasłużyć wiedzą, ale również postawą i zachowaniem.

Trzeba też pamiętać, że nowoczesna medycyna oddaliła się od chorego. Oznaką tego jest m.in. wzrastająca rola badań dodatkowych wykonywanych za pomocą bardzo skomplikowanej aparatury, zastępujących często bezpośrednio badanie fizykalne. To ostatnie staje się coraz bardziej sformalizowane i mniej dokładne, ponadto w wielu nowoczesnych oddziałach prowadzi się badania nowych leków lub metod leczenia w tzw. trialach klinicznych. Jeśli nie poprzedzi się ich umiejętnie podaną informacją choroby – wyrażając nawet zgodę na udział w takim badaniu – przeżywają ukrytą pretensję, że sprowadza się ich do roli królików doświadczalnych. Pacjenci także coraz bardziej zdają sobie sprawę z własnych uprawnień, co przy braku dobrego kontaktu z lekarzem może prowadzić do zachowań roszczeniowych.

Nie bez znaczenia dla pogłębiającego się dystansu między lekarzem a pacjentem są również sprawy finansowe i organizacyjne. Długi czas oczekiwania na badanie i leczenie, niekiedy konieczność płacenia za bardzo drogie leki, w przekonaniu większości chorych jest niesłuszne, krzywdzące i powiązane z komercyjnym podejściem lekarzy do swojej pracy. Wszystkie te zmiany w połączeniu z faktem, że często rozmowa z lekarzem odbywa się nieprofesjonalnie, w atmosferze pośpiechu i zdenerwowania, powoduje narastanie wzajemnych pretensji, co jest oczywiście szkodliwe dla obu stron.

Częstym argumentem przeciwników wprowadzania zmian w zakresie komunikacji jest brak czasu i zbyt duża liczba chorych. Jest to argument tylko częściowo słuszny.

O dobrej komunikacji lekarza z pacjentem nie decyduje czas poświęcony na rozmowę, lecz jego wysoka jakość. Umiejętność rozmowy nie jest przy tym równoznaczna z talentem towarzyskim. Umiejętności prowadzenia rozmowy z bardzo wrażliwym, bo chorym pacjentem, trzeba się po prostu nauczyć.

Na wstępie warto przypomnieć, że chory w obliczu poważnej, zagrażającej życiu choroby reaguje na tę sytuację dużym napięciem emocjonalnym: lękiem, przygnębieniem, huśtawką na-

strojów itp. Czynnikiem szczególnie stresującym staje się niepewność przyszłości, lęk przed perspektywą nieuleczalności choroby, odczucie krzywdy połączone z pytaniem, dlaczego mnie to spotkało, a także poczucie utraty kontroli nad swoim życiem, którego plany zostały przez chorobę przekreślone.

Dodatkowym obciążeniem staje się także poczucie stygmatyzacji i zmiany wyglądu zewnętrznego, która u wielu osób wyraża się przeżywaniem izolacji społecznej lub świadomego izolowania się i ukrywania swoich przeżyć przed otoczeniem, a to z kolei uniemożliwia lub utrudnia udzielanie im pomocy.

Jest zrozumiałe, że lekarz, który liczy się z możliwością wystąpienia u chorego ww. obciążień, i wie, w jaki sposób można mu pomóc – będzie najlepszym i najbardziej skutecznym źródłem wsparcia. Finegan pisząc o obecnie pożądanej formie współpracy lekarza z pacjentem porównuje ją do jazdy w tandemie, którym wprawdzie kieruje lekarz, ale pedałują – pracują obaj: lekarz i jego chory [1].

Konstruktywna dobra rozmowa wymaga zatem przyswojenia sobie podstawowych umiejętności i stworzenia odpowiednich dla niej warunków.

## Warunki dobrej komunikacji

Podstawą jest przyjęcie następujących ogólnych założeń:

1. Uznanie nierozdzielności psychiki od ciała, będące istotą holistycznej koncepcji choroby. Uwzględnienie wzajemnej integracji fizycznej, psychicznej, duchowej i społecznej w życiu człowieka.
2. Uwzględnienie faktu, że sytuacji poważnej choroby towarzyszą głębokie zmiany w zakresie potrzeb, myślenia i reagowania emocjonalnego.
3. Założenie, że istnieje sprzężenie zwrotne między lekarzem a pacjentem: obie strony oddziałują na siebie.

W procesie komunikacji osoba mówiąca (nadawca) przekazuje osobie słuchającej (odbiorcy) pewien komunikat – informację, oczekując zarazem reakcji na swoją wypowiedź, z czego odbiorca zdaje sobie sprawę.

Nadawca przed wysłaniem przekazu: myśli, uczuć lub zamiarów, musi je zakodować, tj. „ubrać” w odpowiednią formę, a następnie przesłać do odbiorcy. Ten z kolei otrzymaną informację powinien odkodować: rozpakować i dopiero wtedy może odczytać jej treść. Bardzo często zdarza się, że zarówno proces kodowania, jak i odkodowania informacji zawiera błędy, które przyczyniają się do zniekształcenia treści informacji, a tym samym do zaburzenia komunikacji.

Ponadto procesowi przesyłania informacji towarzyszy często tzw. szum informacyjny. Szum ten może być czysto fizyczny (hałas, dopływ wielu bodźców z różnych stron, inne niedogodności fizyczne środowiska), częściej – psychiczny: zdenerwowanie i napięcie emocjonalne odbiorcy warunkujące jego dekoncentrację, a ponadto brak zaufania do nadawcy lub przewidywanie „z góry”, co nadawca będzie chciał powiedzieć [2].

Prawidłowo prowadzona rozmowa powinna uwzględniać wszystkie ww. elementy.

## Zasady prawidłowej rozmowy

Przede wszystkim należy zadbać o zmniejszenie „szumu informacyjnego” przez zapewnienie warunków spokoju (np. wyłączenie telefonu i odgrodzenie się od interesantów), co jest szczególnie istotne wtedy, gdy rozmowa jest treściowo i emocjonalnie ważna.

Trzeba też pamiętać, że wszelkie informacje przekazywane werbalnie zaopatrzone są niemal zawsze w tzw. komunikaty niewerbalne, informujące o reakcjach uczuciowych [3, 4]. Ten tzw. język ciała stanowi 70% ogółu komunikatów. Określa go pozycja ciała (np. otwarta, wychylona ku rozmówcy lub zamknięta, odchylona lub odgradzająca się od rozmówcy skrzyżowanymi ramionami). Nie mniej ważna jest mimika, która czasami może portretować reakcje uczuciowe chorego, a z reguły powinna przysyłać komunikat otwartej życzliwości utrzymywania kontaktu wzrokowego i uśmiech. Niekiedy życzliwość może być okazana także przez dotyk – trzeba jednak pamiętać, że niektórzy chorzy nie lubią bliskości tego typu: warto to na wstępie sprawdzić. Jeśli chory reaguje „usztynieniem” na położenie ręki na grzbiecie jego dłoni (dotyk najbardziej neutralny), należy zrezygnować z dalszych prób zbliżenia tą drogą. Przekazując pewne ważne treści, warto wzmocnić je przez odpowiednią gestykulację oraz intonację głosu. Przeważnie rozmowa ma większe szanse powodzenia, jeśli jest prowadzona powoli, spokojnie, niezbyt głośno i z wyeliminowaniem wysokich tonów.

Język ciała przekazuje głównie informacje o uczuciach. Wyjątkowo rzadko w rozmowie pojawiają się komunikaty werbalne na ten temat. Dlatego też musimy uczyć się dobrze odczytywać komunikaty niewerbalne, przesyłane nam przez pacjenta.

I tak np. chory w lęku ujawnia go przez nerwowe i niepotrzebne ruchy (pocieranie czoła, rąk), unikanie kontaktu wzrokowego, napiętą mimikę, sztuczne, nie zawsze dostosowane do treści rozmowy, zachowanie, długie przerwy przed odpowiedzią. Chory depresyjny siedzi zwykle pochylony, ze spuszczoną głową, jest hipomi-

miczny lub mimika wyraża smutek. Mówi cicho, monotownie i powoli, powoli także wykonuje wszelkie ruchy.

Natomiast chory negatywistyczny, „zdenerwowany” lub „zbuntowany”, nawet gdy nie wyraża od razu swojego gniewu, zazwyczaj mówi głośno, mocno akcentuje wyrazy, czasami spoglądając konfrontacyjnie (w tym wypadku należy wyjątkowo zrezygnować z kontaktu wzrokowego [5]).

Poza umiejętną obserwacją zachowania i reakcji pacjenta istotną część rozmowy stanowi umiejętność słuchania. Jest to niezwykle ważna część rozmowy. Umiejętność słuchania oznacza słuchanie aktywne, refleksyjne, empatyczne i wykorzystujące ciszę.

Słuchanie aktywne wyraża się wtrącaniem do rozmowy tzw. dźwięków paralingwistycznych typu aha, hmm, mm lub słów: no tak, rozumiem, a także kiwanie głową zsynchronizowane z tempem rozmowy (kiwanie zbyt szybkie może być odczytane jako wyraz zniecierpliwienia).

Słuchanie refleksyjne opiera się na przyjęciu zasady, że każdy człowiek myśli szybciej niż mówi – stąd też słuchając wypowiedzi „nadawcy” – odbiorca wykonuje w tym czasie różne procesy myślowe: dopowiada zakończenie, porównuje, ocenia, zastanawia się nad odpowiedzią. Jest to normalny proces towarzyszący słuchaniu – rzecz w tym, aby refleksyjnie odebrać komunikat nadawcy, sprawdzając, czy jest on w miarę wierny w stosunku do przesyłanej treści.

Słuchanie naszego nadawcy – chorego – musi być empatyczne. Empatia to nie to samo co współczucie („jestem smutny, bo ty jesteś smutny”) [6]. Empatia to próba wczucia się w sytuację chorego, wyobrażenie sobie jak on, ze swoją osobowością, bagażem doświadczeń, reakcjami otoczenia czuje się w określonej sytuacji, a następnie przekazanie mu informacji zwrotnej.

Bardzo ważne jest także umiejętne posługiwanie się ciszą. Cisza jest bardzo istotnym elementem rozmowy – nie należy jej się bać i nie trzeba wypełniać jej własnymi komentarzami lub kolejnymi pytaniami.

Chory na ogół odwleka odpowiedź, gdy pytanie dotyczy jakiejś ważnej dla niego sprawy, gdy zastanawia się, czy i jak ją ująć lub kiedy rozważy nowe, nie dostrzegane dotąd punkty widzenia.

Poza odczytywaniem i przesyłaniem własnych przekazów niewerbalnych oraz umiejętnym słuchaniem efektywna rozmowa oznacza także umiejętność posługiwania się komunikatami werbalnymi w formie stosowania zachęt i unikania barier [2].

Zachęcająca taktyka werbalna polega na posługiwaniu się w rozmowie pytaniami otwartymi, zaczynającymi się od „jak”, zamiast od pytania zamkniętego „czy”. Rzecz istotna, żeby się nie bać i zadawać pytania dotyczące problemów

psychologicznych. Sprowadzanie rozmowy wyłącznie do wywiadu somatycznego – łatwiejszego dla chorego – uniemożliwi ustalenie innych, nie mniej ważnych dla niego spraw, o których sam chory spontanicznie nam nie powie.

Dobrym nawiązaniem do reakcji uczuciowych chorego jest refleksja typu: „Widzę, że pan dzisiaj bardzo smutny. Czy może mi pan powiedzieć dlaczego?”

Niektórzy radzą powtarzać ostatnie słowa wypowiedzi chorego, aby go upewnić, że słuchamy uważnie. Słyszając je wypowiedziane przez inną osobę, chory niejako odbiera to jako inną treść i ma szansę nabrać do niej większego dystansu. Temu samemu celowi służy w trakcie rozmowy podsumowywanie wypowiedzi chorego, dokonywane przed przejściem do następnego tematu i koniecznie pod koniec wywiadu. Przed wyczerpaniem tematu warto również co pewien czas wtrącać zachęcające pytanie: „Czy jeszcze coś?”.

Przeciwnieństwem taktyki zachęcającej jest sposób rozmowy zniechęcający, którego należy unikać lub czasami posługiwać się świadomie pewnymi jego elementami, np. dla skrócenia rozmowy. Podobnie używanie pytań zamkniętych, ograniczających wypowiedzi chorych, powinno się stosować w celu ustalenia pewnych konkretnych faktów („Czy był pan na konsultacji u chirurga?”, „Kiedy była operacja?”). Ten sposób zadawania pytań jest wskazany zwłaszcza u pacjentów starych, z zaburzeniami pojmowania lub znajdujących się w złym stanie fizycznym.

Strategia zniechęcająca polega na skoncentrowaniu się wyłącznie na pytaniach somatycznych.

W rozmowie zniechęcającej mogą znaleźć się oczywiste błędy, których należy zawsze unikać. Do błędów zalicza się np. zadawanie pytań wielokrotnych i pytań sugerujących odpowiedzi. Komunikację mogą też utrudniać, poza błędnymi pytaniami, błędne wypowiedzi. Do nich należy przede wszystkim: pochopne udzielanie rad, zdawkowe uspokajania lub obietnice bez pokrycia.

Do błędów należy także stosowanie fachowego żargonu i udzielanie wyjaśnień niezrozumiałym językiem.

W sferze niewerbalnej dużym błędem jest okazywanie pośpiechu i niewłaściwy język ciała, wyrażający brak empatii (zamknięta postawa, unikanie wzroku, dotyku, bezosobowa mina bez uśmiechu).

Przedstawione wyżej rady powinny służyć indywidualnemu zastanowieniu i ewentualnej korekcie własnego sposobu bycia, ale w żadnym razie nie mogą one blokować naturalnej komunikacji, dostosowanej do potrzeb i możliwości psychicznych obojga rozmówców.

## Rodzaje rozmów z chorym

Rozmowy z pacjentem mają różny charakter i określone wymagania.

### 1. Rozmowa podczas pierwszej wizyty

W rozmowie tej można wyróżnić rolę lekarza i pacjenta. Lekarz zbiera wywiad, diagnozuje (lub wysyła na badania), ustala sposób leczenia oraz informuje o tym chorego. Pacjent odpowiada na pytania, przyjmuje informacje od lekarza i akceptuje jego propozycje dalszych badań lub leczenia [7].

Jeśli lekarz kieruje chorego na dalsze badania diagnostyczne i ma uzasadnione podejrzenia poważnej choroby – wskazane jest, aby wspomniał o tym pacjentowi. Postępowanie takie ma na celu oswojenie chorego z myślą o ewentualnym istnieniu zmian nowotworowych i tym samym psychicznie przygotowane na niekorzystną wiadomość.

Poza tym skierowanie na określony rodzaj badania powinna poprzedzać dokładna informacja, na czym będzie to badanie polegało, czy będzie uciążliwe lub bolesne i jak należy się do niego przygotować.

### 2. Przekazanie wiadomości o niepomyślnym rozpoznaniu i o propozycji leczenia

Zwykle podczas tej wizyty zaznacza się swoisty dysonans między wypełnieniem roli lekarza a oczekiwaniami pacjenta.

Pacjent oczekuje mianowicie, że lekarz poza realizacją procedury medycznej (postawienie rozpoznania) udzieli mu wsparcia informacyjnego i emocjonalnego, a z tego bardzo często lekarz nie zdaje sobie sprawy.

Wsparcie informacyjne to w miarę dokładna odpowiedź na najważniejsze dla chorego pytania zawarte w tzw. modelu wyjaśniającym [8]. Przy tej okazji należy odróżnić pojęcie informacji od wyjaśnienia (które nadaje sens informacji zgodnie ze sposobem jej pojmowania przez chorego).

Pytania chorego dotyczą spraw najprostszych. Co to jest? Jak długo to będzie trwało? Jakie są przyczyny? Jakie będą skutki? Jak to można leczyć? [9]. Wsparcie emocjonalne powinno być poprzedzone wstępnym rozpoznaniem, jak radzi sobie chory ze stresem choroby. Czy jest nastawiony zadaniowo (trzeba mu wówczas podpowiedzieć określone sposoby działania i różne dostępne formy aktywności). Czy też należy do osób skoncentrowanych na emocjach (pomoc powinna wówczas polegać na łagodzeniu napięć przez skłonienie do wygadania się, relaksację, środki uspokajające itp.).

Nie trzeba dodawać, że niezwykle ważne jest, żeby chory był prowadzony przez jednego, swego lekarza.



Przekazanie choremu informacji o rozpoznaniu wiąże się z poinformowaniem go o leczeniu.

Pacjent potrzebuje informacji o rozpoznaniu i leczeniu wraz z odpowiednimi wyjaśnieniami, co w istotny sposób może zmniejszyć jego lęk i nastawić pozytywnie do zaproponowanej terapii. Dotyczy to zwłaszcza „tajemniczych” sposobów leczenia, których chorzy się zwykle bardzo boją i niewiele o nich wiedzą: chemio- i radioterapii. Niezwykle ważne jest, aby przed leczeniem pacjent poznał w najbardziej ogólnym zarysie istotę działania promieni RTG lub cytostatyków.

W każdym wypadku przekazania informacji o niekorzystnym rozpoznaniu trzeba ustalić, czy chory tę informację zrozumiał i jak ją przyjął (czy jest bardzo zdenerwowany, wymaga środków uspokajających, nasennych itp.). Jeśli jest bardzo zszokowany, lepiej umówić się z nim na kolejną wizytę, żeby omówić szczegóły leczenia – w przeciwnym razie może w ogóle nie zapamiętać dalszej części rozmowy, koncentrując się wyłącznie na myśli „mam raka”.

W uzupełnieniu informacji na temat chemioterapii warto dodać, że cytostatyki (uważany często przez chorych jako trucizna) jest sprzymierzeńcem w walce z chorobą: niszczy komórki nowotworowe, a nie mając pełnej zdolności ich odróżnienia – niszczy także komórki włosów (utrata włosów jest dla wielu chorych dużym problemem). Prymitywne zniekształcone komórki nowotworowe trwale giną, podczas gdy normalne, zdrowe komórki szybko się odradzają. Dowodem tego jest odrastanie włosów, odnawianie się płytek krwi itp.

Taki sposób informowania ma na celu zagospodarowanie wyobraźni chorego i zmianę tą drogą jego nastawienia do leczenia. Bardzo ważne jest także dokładne poinformowanie o rodzaju objawów ubocznych i możliwościach ich łagodzenia. O wymiotach, nudnościach i biegunkach w przebiegu chemioterapii wspomina się często, znacznie rzadziej natomiast informuje się chorych o możliwości pojawienia się drażliwości, wahań nastroju, czasem depresji i zaburzeń snu.

Podobnie rzadko informuje się chorych przed radioterapią o możliwości pojawienia się zmęczenia, osłabienia, senności i obniżonego nastroju.

Bardzo ważnym problemem dla większości chorych jest dieta: co należy jeść, czego unikać, w jakiej formie przyrządzać pokarmy itp.

W okresie podjęcia pierwszego leczenia chorzy są na ogół bardzo zmotywowani do zmiany swego dotychczasowego trybu życia na zdrowszy, stąd wszelkie informacje na temat dopuszczalnej, a zwłaszcza pożądanej zmiany aktywności przyjmują chętnie i należy to wykorzystać.

### 3. Przekazanie wiadomości o niepomyślnym rokowaniu

Mówiąc o przekazywaniu „złych” informacji, trzeba mocno podkreślić dwie zasady:

1. Prawda jest jak lekarstwo, które trzeba dawkować w zależności od indywidualnych potrzeb i wrażliwości chorego.
2. Przekazywanie złych informacji jest procesem, który trwa wiele dni i ma swoją dynamikę rozwojową.

Należy również pamiętać, że stopień zapotrzebowania na informacje jest bardzo różny u różnych ludzi i że zmienia się w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Dlatego nie powinno się wyciągać zbyt pochopnie wniosków np. z przeprowadzanych wśród ludzi zdrowych badań ankietowych.

Przed podjęciem rozmowy, w której zamierzamy powiedzieć choremu o jego stanie lub prognozie, musimy ustalić na wstępie dwie ważne sprawy:

1. Czy chory jest zdolny dane informacje zrozumieć?
2. Czy chory zna diagnozę? Pytania w rodzaju: „Co powiedzieli panu w szpitalu?“, „Czy lekarze powiedzieli, jaka jest przyczyna choroby?“, „Co pani sądzi na temat swojej sytuacji?“ pozwalają uzyskać czasem do tego stopnia wyczerpujące, że umożliwiają one rozstrzygnięcie kolejnej kwestii.
3. Czy chory chce więcej informacji?
4. Gdy stwierdzimy, że chory nie orientuje się w sytuacji i nie wiemy, czy chce się czegoś więcej o niej dowiedzieć, stosujemy: tak zwany strzał ostrzegawczy: „Obawiam się, że sprawa jest poważniejsza, niż to wyglądało na początku” lub: „Obawiam się, że ta pana wątroba jest bardzo kiepska”. Po takiej wypowiedzi należy się zatrzymać i obserwować reakcję chorego. Jeśli wygląda na bardzo zszokowanego lub przygnębionego, należy na tym zakończyć, pozostawiając czas na przystosowanie się do tej wiadomości. Czasem wymaga to nawet kilku dni.
5. Kontynuujemy wprowadzanie chorego w jego sytuację, jeśli stawia dalsze pytania i jest zainteresowany rozmową. Używamy przy tym ogólnych określeń (np. nietypowe komórki, nadmierny rozrost). Słowa „rak”, „nowotwór” padają wtedy, gdy chory sam zaczyna je wypowiadać.
6. Ilość informacji trzeba dostosować do liczby stawianych pytań. Jeśli chory przestaje pytać, należy zaprzestać dalszego informowania, obserwując jednocześnie jego reakcje. Widząc np., że jest bardzo załamany, proponujemy środek uspokajający lub nasenny, a ponadto próbujemy zakończyć rozmowę akcentem

nadziei przez zapewnienie o dalszym ścisłym kontakcie, dobrej opiece, skuteczności leków objawowych itp. Dobrze jest także poprosić kogoś z rodziny lub zespołu, żeby wkrótce po naszej rozmowie odwiedził chorego, porozmawiał i zorientował się, w jakim stopniu potrzebuje on pomocy [10, 11].

## Skutki dobrej komunikacji

Dobrze przeprowadzona rozmowa z chorym i nawiązanie przez to dobrego kontaktu warunkują dobrą współpracę i gotowość do wypełnienia zaleceń terapeutycznych. Chorzy prawidłowo poinformowani i zmotywowani do leczenia rzadziej zmieniają liczbę przyjmowanych leków lub rezygnują z ich zażywania po przeczytaniu alarmujących opisów działań niepożądanych.

Jeśli komunikacja chorego z lekarzem nie jest dobra – pacjent częściej nie stosuje się do jego zaleceń [12]. Przyczyn tego faktu jest wiele. Bardzo często pacjenci nie przestrzegają zaleceń z niewiedzy lub utrwalonych mylnych przekonań. Większość chorych nie zna anatomii ani fizjologii, opacznie tłumaczy sobie informacje zawarte w ulotkach albo odwołuje się do obiegowych opinii o niebezpieczeństwie uzależnienia lub uszkodzenia wątroby czy żołądka przez leki. Często jest także nieufność do „liczby leków” przeliczanych na liczbę tabletek bez odniesienia do dawki.

Inną przyczyną nieprzestrzegania zaleceń są niedostatki pamięci. Dlatego wydając zalecenia, trzeba je kategoryzować, łącząc z kolejnymi objawami, np. przeciwbólowe, uspokajające itp. Najlepiej zapisywać te zalecenia choremu na kartce.

Jeszcze inną przyczyną braku współpracy jest intencjonalne niestosowanie się do zaleceń. Dzieje się tak wówczas, gdy pacjent zaprzecza chorobie i nie chce w związku z tym poddać się leczeniu. Gdy stawia bierny opór z przekory, a zwłaszcza gdy protestuje przeciwko naruszaniu jego autonomii (może tak się zdarzyć wówczas, gdy lekarz zbyt autorytatywnie wydaje zalecenia).

Niekiedy pacjent nie współpracuje, bo czuje się ekspertem. Bywa tak po rozmowie ze znajomymi lekarzami, których zdanie bardzo dużo dla chorego znaczy, lub po ściągnięciu informacji z Internetu lub w następstwie porównania wielu opinii różnych lekarzy, jeśli te opinie nie są ze sobą zgodne.

Bardzo częstym argumentem używanym przez chorego eksperta jest odwołanie się do odczucia własnego organizmu (czuję się dobrze, nic mi nie dolega, więc nie jestem chory, nie muszę się leczyć). Chory nie stosuje się także do zaleceń, które są dla niego trudne (np. rzucić palenie, przestrzegać diety).

Warunkiem dobrej współpracy jest zaufanie do lekarza. Wpływa ono czasem na większą skuteczność leczenia, czego przykładem może być tzw. efekt placebo, który wyraża się np. złagodzeniem bólu po zastosowaniu jakiegoś neutralnego środka pozbawionego cech analgetycznych. Ból złagodzony przez placebo jest mimo to bólem autentycznym i niesłusznie określa się go czasami jako „nieprawdziwy” [13]. Efekt placebo może być wywołany przez oczekiwanie skuteczności zastosowanego leczenia przez „dobrego doktora”, a także przez odruch warunkowy (np. „skuteczność zastrzyku”, który kiedyś w przeszłości usunął ból). Stwierdzono, że przeciwbólowy efekt placebo jest związany z działaniem opioidów endogennych (efekt ten jest znoszony przez nalokson) [14–18].

Efekt placebo nie ogranicza się tylko do działania przeciwbólowego. Udowodniono, że efekt ten jest wzmacniany przez stworzenie możliwości wyboru, np. gdy pacjent sam ma wypróbować dwa rodzaje leków rzekomo nasennych i wytypować bardziej skuteczny, wówczas efekt placebo jest wyraźniejszy niż po przyjęciu leku zleconego przez lekarza [19].

Niemniej ważny w procesie leczenia objawów jest tzw. efekt nocebo. Wyraża się on nasileniem dolegliwości pozostającym w związku np. z niewłaściwą relacją chorego z lekarzem, który w rozmowie nie tylko nie uspokaja, lecz wzmacnia wręcz zdenerwowanie chorego. Potwierdzono doświadczalnie związek efektu nocebo z nasileniem lęku (zmniejszenie jego po zastosowaniu relanium). Stwierdzono także negatywne działanie lęku na przebieg okresu pooperacyjnego. Stopień zużycia leków przeciwbólowych znacznie wzrasta w miarę nasilenia negatywnych emocji – (powodując znaczne obniżenie progu tolerancji bólu [20]).

Skutkiem dobrej komunikacji jest także większe zaangażowanie pacjenta w proces leczenia. Wśród większości chorych występuje silna potrzeba sprawowania kontroli nad chorobą i leczeniem, przy czym przeważnie pragną oni podejmować decyzje bez przejmowania odpowiedzialności [21]. W związku z powyższym w procesie dobrej komunikacji wskazane jest przestrzeganie tzw. rytuałów wyboru. Można je realizować dwojako:

- 1) po przekazaniu informacji wraz z odpowiednimi wyjaśnieniami lekarz przedstawia własną propozycję postępowania – pozostawiając choremu decyzję w kwestii akceptacji jego propozycji;
- 2) w formie bardziej angażującej: w propozycji określonej terapii lekarz uwzględni z góry udział własny chorego (np. przez odpowiednie ćwiczenia miorelaksacyjne czy oddechowe podejmowane celem uśmierzania bólu, prowadzenie dzienniczka obserwacji bólu itp.).

Przedstawione powyżej uwagi wydają się pozornie obciążać dodatkowo lekarza nowymi obowiązkami. W rzeczywistości przyczyniają się do

większej skuteczności leczenia, poprawiając współpracę z chorym i zwiększając satysfakcję z wykonanej pracy.

## Piśmiennictwo

1. Finegan WC. *Trust me. I am a Doctor Cancer patient*. Oxford Radcliffe Medical Press; 2004: 1–2.
2. Johnson W. *Podaj dłoń*. Warszawa: Polskie Towarzystwo Psychologiczne; 1992: 81–97.
3. Bierach AJ. *Komunikacja niewerbalna*. Wrocław: Wydawnictwo Astrum; 1996.
4. Smith LW. *Psychika i ciało*. Warszawa: Prószyński i Ska; 1998: 1–24.
5. de Walden K. *U kresu*. Wydawnictwo MAKmed; 2000: 78–99.
6. Davy J, Elliss S. *Counselling skills in palliative care*. Buckingham: Open University Press; 2000: 69–82.
7. Salmon P. *Psychologia w medycynie*. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne; 2002: 131–138.
8. Kleinman A. *Patients and healers in the context of culture*. Berkeley University of California Press; 1980.
9. Baum A, Newman S, Weinman J et al Editors. *Cambridge handbook of psychology*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997: 131–135.
10. Faulkner A. *Effective interaction with patients*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1992.
11. Faulkner A, Maguire P. *Talking to cancer patients and their relatives*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
12. DiMatteo MR, Sharbourne CD, Hays RD et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment. *Health Psychol* 1993; 12: 93–102.
13. Lander J. Fallacies and phobias about addiction and pain. *Br J Addict* 1990; 85: 803–809.
14. Brody H. *The placebo response*. New York: Cliff Street Books; 2000.
15. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* 2005; 114: 3–6.
16. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behaviour. *Am Psychol* 1985; 40: 151–160.
17. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997; 72: 107–113.
18. Wall PD. The placebo effect: an unpopular topic. *Pain* 1992; 51: 1–3.
19. Totman R. Cognitive dissonance in the placebo treatment of insomnia: a pilot experiment. *Br J Med Psychol* 1976; 49: 398–400.
20. Manyande A, Salomon P. Effect of preoperative relaxation training on postoperative analgesia: immediate increase and delayed reduction. *Br J Med Psychol* 1998; 3: 215–224.
21. Thompson SC, Cheek PR, Graham MA. *The other side of perceived control: disadvantages and negative effects*. In: Spacapan S, Oscamp S Editors. *The social psychology of health: The Claremont Applied Social Psychology Conference*. Vol. 2. Beverly Hills Ca: Sage; 1988: 69–94.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Gałuszko

Wojewódzkie Centrum Onkologii

al. Zwycięstwa 31

80-219 Gdańsk

Tel.: 0604 720-085

E-mail: galuszko@ptpo.org.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Gruźlica a zapalenia płuc u dzieci

## Tuberculosis and pneumonia in children

WIOLETTA ANNA ZAGÓRSKA<sup>E, F</sup>, JERZY ZIOŁKOWSKI<sup>E, F</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Dzieci Małych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownicy: prof. dr hab. med. Marek KulusA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Gruźlica jest chorobą zakaźną występującą na całym świecie. Gruźlica u dzieci przebiega inaczej niż u dorosłych. Z powodu nieswoistych objawów i trudności diagnostycznych nadal wymaga szczególnej uwagi w jej właściwym rozpoznaniu u dzieci.

**Słowa kluczowe:** gruźlica dzieci, objawy kliniczne zapaleń płuc, trudności diagnostyczne.

**Summary** The tuberculosis is the infectious disease occurring all over the world. The tuberculosis in children has a different clinical course than in adults. Nonspecific clinical signs and symptoms of pulmonary tuberculosis in an infected children cause problems with correct diagnosis. The clinical diagnosis should be confirmed with special attention.

**Key words:** tuberculosis, children, pulmonary, diagnostics problems.

Gruźlica jest endemiczną chorobą zakaźną, której rokowanie zależy od aktualnego stanu zakażenia populacji osób dorosłych prątkami gruźlicy. Od wielu lat wskaźnik zapadalności na gruźlicę w Polsce systematycznie się obniża, ale nadal obserwuje się zróżnicowanie regionalne zapadalności na gruźlicę [1, 2]. Wyraźnie gorszą sytuację stwierdza się w regionach wschodnich, w porównaniu z województwami zachodnimi [2]. Ma na to wpływ wiele czynników, takich jak: prawidłowa wykrywalność, diagnostyka, rozpoznanie, a także migracja osób zakażonych i chorych na gruźlicę. W krajach skandynawskich odsetek emigrantów chorych na gruźlicę przekracza 50% nowych zachorowań, podobnie jest w USA i Kanadzie [3, 4]. Szczególnym zagrożeniem epidemiologicznym są emigranci z regionów, w których rozpowszechniona jest gruźlica wielolekooporna (np. z byłego ZSRR). W Klinice Pneumonologii i Alergologii Dzieci Małych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w czerwcu 2008 r. rozpoznano gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez prątek typu Beijng u dziecka z Czechenii. Szerzenie się zakażeń HIV jest także kolejnym czynnikiem ograniczającym możliwość szybkiego opanowania epidemii tej choroby. Gruźlica dziecięca stanowi około 11% wszystkich zachorowań na gruźlicę na świecie [5]. Odsetek jest wyższy w kra-

jach biednych, a znacznie mniejszy w krajach wysoce rozwiniętych [1, 2]. W Polsce przypadki zachorowań u osób do 14. r.ż. stanowią niewiele ponad 1%. Gruźlica dziecięca charakteryzuje się niewielkim odsetkiem rozpoznań bakteriologicznych (ok. 25–30%) [2]. Zachorowania zarówno u dzieci, jak i u młodzieży dotyczą przede wszystkim układu oddechowego [5, 6].

Prątek gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) należy do rodziny *Mycobacteriaceae* (grzybobakterii), jego charakterystyczną cechą jest kwasooporność. Chemicznie prątki kwasooporne składają się z około 60–80% wody i 20–40% substancji organicznych, z których najważniejsze znaczenie mają lipidy. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową.

Największe niebezpieczeństwo zakażenia dzieci i młodzieży stanowią chorzy dorośli będący w domowym kontakcie i wydalający prątki stwierdzone w bakterioskopii. Dowodem zakażenia prątkiem jest wystąpienie pozakaźnego odczynu tuberkulinowego (ponad 15 mm u dzieci szczepionych BCG lub konwersję odczynu w ciągu ostatnich 12 miesięcy), przy braku zmian w układzie oddechowym lub zmian pozapłucnych. Odczynu tuberkulinowe wysiękowe (pęcherz lub pęcherzyki na powierzchni nacieku) należy zawsze traktować jako odczynu zakaźniowe, a nie poszczepienne.

Ustalone przed wielu laty kryteria rozpoznania gruźlicy u dzieci nie zmieniły się. Podstawą rozpoznania jest [6]:

- wywiad,
- badanie fizykalne,
- odczyn tuberkulinowy,
- badanie rentgenowskie klatki piersiowej,
- badanie bakteriologiczne,
- bronchoskopia.

Rozpoznanie gruźlicy wieku rozwojowego jest trudniejsze niż u osób dorosłych. Obraz kliniczny (łagodniejszy przebieg), radiologiczny (mniej rozległe zmiany), wykonanie badań diagnostycznych, nawet tych najnowszych, oraz prawidłowa ich interpretacja nie jest łatwiejsza niż przed laty.

Wielokrotnie jest powtarzane, że gruźlica wieku dziecięcego jest inna niż dorosłych [6–10]. Zakażenie dzieci dotyczy organizmu, który się aktywnie rozwija. Dotyczy to wielu narządów i układów. Odrębności anatomiczne i fizjologiczne (m.in. układu oddechowego i chłonnego) mają wpływ na przebieg gruźlicy u dzieci. Złuszczą u niemowląt występuje większa skłonność do odczynów ogólnych i szerzenia się procesu chorobowego. Im młodsze dziecko, tym częstsze są odczyny wysiękowe i większe serowacenie. Wynika to z mniejszych zdolności do reagowania odczynem wytwórczym.

Trudności diagnostyczne pogłębiają szczepienia BCG, które przyczyniając się w dużym stopniu do zmniejszenia zachorowań na gruźlicę, zwłaszcza na ciężkie jej postaci, jednak równocześnie obniżyły wartość próby tuberkulinowej. W trakcie diagnostyki czasami trudno jest jednoznacznie odróżnić odczyn poszczepienny od odczynu zakaźniowego. Złuszczą w przypadku dzieci, podczas interpretacji odczynu tuberkulinowego, konieczne jest ustalenie terminu nie tylko ostatniego szczepienia BCG, ale również innych szczepień żywymi antygenami (np. przeciwko odrze, śwince i różyczce), przebiegu choroby zakaźnej (4–6 tygodni przed próbą tuberkulinową), leczenie kortkosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi [11]. Na wielkość odczynu ma także wpływ stan odżywienia dziecka, jego odporność oraz współistniejące inne schorzenia. Ponieważ odróżnienie odczynu poszczepiennego od zakaźniowego nie zawsze jest jednoznaczne, opracowywane są nowe metody diagnostyki immunologicznej zakażenia prątkiem gruźlicy. Jedną z nowszych metod jest oznaczanie interferonu gamma wytwarzanego przez uczulone limfocyty pacjenta w odpowiedzi na swoiste antygeny-białka syntetyzowane przez wszystkie szczepy *M. tuberculosis* i patogenne *M. bovis*, ale nie produkowane przez żadne szczepy Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tworzące szczepionkę przeciwgruźliczą, jak również przez

większość niegruźliczych mykobakterii (z wyjątkiem *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*) [12].

Gruźlicę można jednoznacznie rozpoznać jedynie wówczas, gdy uzyskamy potwierdzenie etiologii zmian badaniem bakteriologicznym (bezpośredni preparat, hodowla np. przyspieszoną metodą Bactec, metody genetyczne), endoskopowym (przetoka węzłowo-oskrzelowa, odczyn odwęzłowe) lub histologicznym (ziarnina gruźliczopodobna występuje też w innych jednostkach chorobowych, np. sarkoidoza). Należy pamiętać, że gruźlica u dzieci jest skąpoprątkowa, niewykrycie prątków w pobranym materiale zawsze budzi wątpliwości co do trafności postawionego rozpoznania, ale nie wyklucza rozpoznania gruźlicy u dziecka.

Badanie radiologiczne jest ważnym kryterium diagnostycznym, jednak podobne obrazy radiologiczne jak w gruźlicy możemy stwierdzić w innych jednostkach chorobowych. W każdym przypadku, zwłaszcza u małych dzieci, powinno być wykonane zdjęcie tomograficzne w warstwie tchawiczo-oskrzelowej, oceniające węzły chłonne drzewa tchawiczo-oskrzelowego.

Nie ma objawów patognomicznych dla gruźlicy w badaniu radiologicznym płuc.

Zakażenia gruźlicą u dzieci najczęściej zlokalizowane są w układzie oddechowym. Gruźlicę układu oddechowego w wieku rozwojowym dzielimy na gruźlicę pierwotną i przewlekłą (popierwotną) [6, 8]. W rozwoju zakażenia główną rolę odgrywają węzły chłonne tchawiczo-oskrzelowe umiejscowione wzdłuż tchawicy i większych oskrzeli oraz mniejsze skupiska tkanki limfatycznej wzdłuż mniejszych oskrzeli, wzdłuż przebiegu naczyń krwionośnych (głównie tętnicy płucnej, w okolicy łuku aorty i więzadła Botalla). Początkowo, po zakażeniu prątkiem gruźlicy, dochodzi do zmian wysiękowych prowadzących do powiększenia węzłów chłonnych, które są nieregularnego kształtu, ponieważ zakażenie często obejmuje tkankę okołoskrzelową. W badaniu tomograficznym węzły chłonne mają zwykle obrysy nieregularne, wieloboczne [6, 7, 11]. W zakażeniach nieswoistych węzły chłonne mają kształt bardziej spójny, regularny. Na tym etapie rozpoznanie zakażenia swoistego od nieswoistego jest bardzo trudne na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. Bardzo jest tu pomocny wywiad epidemiologiczny. Obecność w bliskim otoczeniu dziecka osoby chorej na gruźlicę ukierunkowuje postępowanie diagnostyczne i ułatwia rozpoznanie choroby.

Proces gruźliczy stopniowo się rozwija, występuje serowacenie węzła. Jeżeli zostanie włączone leczenie, stan dziecka jest dobry, a zakażenie niewielkie może dojść do przerośnięcia węzła chłonnego tkanką łączną i zwapnienia. W warunkach niekorzystnych proces chorobowy postępu-

je, obejmuje tkankę łączną okołowęzłową, okołoskrzelową, warstwę włóknisto-chrzęstną oskrzela, tkankę podśluzową oskrzela, prowadząc do ograniczonego zniszczenia ściany oskrzela, przebiccia się mas serowatych do jego światła i wytworzenia przetoki węzłowo-oskrzelowej. Zmiany takie mogą obejmować większe obszary płuc (segmenty, płaty, zmiany rozsiane w miąższu, ostre zmiany serowate).

Zakażenia układu oddechowego u dzieci są najczęstszą przyczyną zgłaszania się rodziców z dziećmi do lekarza. Czynniki etiologicznymi zapaleń płuc są: wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki, riketsje. Z punktu widzenia praktycznego, ze względu na częstość występowania oraz sposób terapii, bardzo istotne jest różnicowanie wirusowych i bakteryjnych zapaleń płuc. Wiele jest prac próbujących usystematyzować objawy kliniczne, badania dodatkowe, by ułatwić rozpoznanie i właściwe leczenie. Według zaleceń British Thoracic Society (BTS) [13] za bardziej typowe objawy bakteryjnych zapaleń płuc uznano:

- gorączkę (> 38,5°C),
- liczbę oddechów > 50 min,
- wciąganie ścian klatki piersiowej,
- brak świstów nad polami płucnymi (poza zakażeniem *Mycoplasma pneumoniae*),
- występowanie klinicznych i radiologicznych objawów nacieku zapalnego – częściej niż niedodmy.

Typowe według BTS cechy wirusowych zakażeń dolnych dróg oddechowych to:

- występowanie u niemowląt i małych dzieci,
- świsty,
- stany podgorączkowe (< 38,5°C),
- silne wciąganie ścian klatki piersiowej,
- rozdęcie płuc,
- liczba oddechów w normie lub zwiększona,
- w RTG płuc cechy rozdęcia oraz w 25% przypadków płytki niedodmy,

- w cięższych przypadkach niedodma płata.

Inną grupą zapaleń płuc, których rozróżnienie ma duże znaczenie przy wyborze właściwego leczenia jest zakażenie bakteriami typowymi i atypowymi. Najnowsze badania wykazują, że brak jest objawów patognomicznych dla typowych i atypowych zapaleń płuc [14]. Można ogólnie powiedzieć, że zakażenia atypowe mają dłuższy okres wylegania, dłużej się rozwijają, przebieg choroby jest łagodniejszy, zmiany radiologiczne mniej wyrażone lub nieadekwatne do badania podmiotowego chorego, leczenie amoksycyliną, jej pochodnymi lub cefalosporinami nie jest skuteczne.

W piśmiennictwie ostatnich lat poświęconym gruźlicy u dzieci wielu autorów podkreśla brak typowego obrazu klinicznego dla gruźlicy. Autorzy polscy i zagraniczni zauważają, że gruźlica u dzieci przebiega inaczej, a odpowiedź organizmu na zakażenie prątkiem zależy od wieku dziecka [6, 8–10, 15]. Wielu polskich pediatrów i pulmonologów zwracało uwagę, że gruźlicę u dzieci trzeba rozpatrywać jako chorobę dotyczącą organizmu, który cały czas się rozwija i stopniowo dojrzewa anatomicznie, fizjologicznie i immunologicznie [6–10].

U pacjentów leczonych w Klinice Pneumologii i Alergologii Dzieci Małych WUM w latach 1973–2000 [10, 11] objawy podmiotowe zupełnie nie przybliżały rozpoznania gruźlicy, jedynie ich nawrotowy czy przewlekły charakter sugerował uwzględnienie w różnicowaniu zakażenia swoistego. Rozpoznawanie i leczenie gruźlicy wieku dziecięcego prowadzone w Klinice Pneumologii i Alergologii Dzieci Małych przez ostatnie 25 lat potwierdzają, że gruźlica u dzieci przebiega inaczej niż u dorosłych oraz obraz radiologiczno-kliniczny nie jest ani tak jednoznaczny, ani tak patognomiczny, jak u dorosłych.

## Piśmiennictwo

1. WHO. *Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing*. WHO Report 2004. Geneva, Switzerland.
2. Szczuka I. *Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2004 roku*. Warszawa: IGIChP; 2005.
3. Migliori GB. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978–984.
4. Li JH et al. Differential decline in tuberculosis incidence among US-born and non US-born persons in New York city. *Int J Lung Dis* 2003; 7: 451–457.
5. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 636–647.
6. Ceglecka-Tomaszewska K. *Gruźlica u dzieci*. Warszawa: PZWL; 1996.
7. Ziolkowski J. *Choroby układu oddechowego*. Milanowski A (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2000.
8. Majewska-Zalewska H. Gruźlica wieku rozwojowego. *Klin Pediatr* 1998; 6, 3: 337–342.
9. Graham SM et al. Childhood tuberculosis; clinical research needs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5): 648–657.
10. Ziolkowski J et al. Ostre postacie gruźlicy pierwotnej u dzieci hospitalizowanych w latach 1973–2002. *Klin Pediatr* 2007; 15, 2: 250–256.
11. Ziolkowski J i wsp. Diagnostyka gruźlicy pierwotnej. *Klin Pediatr* 2007; 15, 2: 257–264.
12. Wells CD, Nelson LJ. New international efforts in childhood tuberculosis. Proceedings from the 2002 Workshop on Childhood Tuberculosis, Montreal, Canada, 6–7 Oct. 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5): 630–635.

13. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57(Suppl. 1): 1–24.
14. Krenke K, Kulus M. Zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci – racjonalna antybiotykoterapia. *Terapia* 2006; XIV, 2, 2(176).
15. Donald PR. Children and tuberculosis: protecting the next generation? *Lancet* 1999; 353: 1001–1002.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wioletta Anna Zagórska

Klinika Pneumonologii i Alergologii Dzieci Małych WUM

ul. Działdowska 1

01-184 Warszawa

Tel.: (022) 452-32-38

E-mail: [kajak@post.pl](mailto:kajak@post.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Testosteron a choroby stercza

## Testosterone and prostatic diseases

ROMUALD ZDROJOWYA, B, D-F, BARTOSZ MAŁKIEWICZE, F, MONIKA BONCZYK<sup>E</sup>Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Romuald Zdrojowy, prof. nadzw.A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Korelacja między stężeniem testosteronu a rakiem gruczołu krokowego jest dobrze znana. Istnieją obawy o wyższe ryzyko rozwoju i progresji raka gruczołu krokowego u mężczyzn z wysokim stężeniem testosteronu i/lub leczonych substytucyjnie tym hormonem. Celem pracy jest przedstawienie historycznych i obecnych poglądów dotyczących zależności stężenia testosteronu a rakiem stercza. Teoria ogłoszona przez Hugginsa i Hodgesa promująca regresję raka gruczołu krokowego u pacjentów z chorobą przerzutową przez obniżenie stężenia testosteronu ma już ponad 60 lat. Współczesne badania nie wykazały wyższych stężeń hormonu w grupie chorych z rakiem gruczołu krokowego w porównaniu z resztą populacji. Wykazano, że niższe stężenie testosteronu u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego wiąże się z gorszym rokowaniem. W pojedynczych publikacjach udowodniono korzystny wpływ suplementacji testosteronem na przebieg raka gruczołu krokowego. Zaproponowana przez Fowlera i Whitmore'a koncepcja saturacji, zakładająca maksymalną stymulację rozwoju raka gruczołu krokowego już przy niskich, fizjologicznych stężeniach testosteronu, tłumaczy brak wpływu wysokich wartości hormonu na progresję choroby. Obecnie nie dysponujemy przekonującymi danymi potwierdzającymi hipotezę wpływu stężenia testosteronu na rozwój raka gruczołu krokowego. Niezbędne jest przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych badań celem ostatecznego ustalenia związków stężenia testosteronu i raka gruczołu krokowego.

**Słowa kluczowe:** stercz, testosteron, rak stercza, choroby stercza.

**Summary** The correlation between testosterone level and prostate cancer is well known. There's fear for higher risk of prostate cancer genesis and progression in patients with high level of serum testosterone and with testosterone supplementation therapy. The aim of this study is presentation of historical and recent opinions related to interactions between testosterone concentration and prostate cancer. The theory proposed by Huggins and Hodges which promoted prostate cancer regression in patients with metastatic disease through decreasing testosterone serum level has over sixty years. Current studies do not show higher levels of testosterone in patients with prostate cancer comparing to the rest of population. It has been reported that lower testosterone level in men with prostate cancer is associated with poorer prognosis. In single reports favourable influence of testosterone supplementation therapy on prostate cancer course was proved. In the saturation model proposed by Fowler and Whitmore, they assumed that maximal stimulation of prostate cancer growth is attained on low, physiological testosterone levels. It may be an explanation – lack of influence of high hormone level on prostate cancer progression. There's no compelling evidence that testosterone level causes increased prostate cancer development. To establish the final correlations between testosterone and prostate cancer one needs further prospective, randomized trials.

**Key words:** prostate, testosterone, prostate cancer, prostate diseases.

## Wstęp

Analizując wpływ hormonalnej terapii zastępczej (*testosterone replacement therapy* – TRT) na choroby stercza, należy rozważać następujące zagadnienia: wpływ na zachorowalność (rak, łagodny rozrost, zapalenie) oraz wpływ na już istniejące schorzenia stercza. Szczególne znaczenie mają pytania o rolę TRT w raku stercza – wpływ na proces karcinogenezy w mikroogniskach oraz transformacje postaci latentnej w klinicznie jaw-

ną. Nieznana jest obecnie rola TRT w progresji stanów przedrakowych: HG-PIN (średnabłonkowa neoplazja wysokiego stopnia), ASAP (atypowa drobnogroniasta proliferacja – *atypical small acinar proliferation*) i PIA (zapalny zanik stercza – *prostatic inflammatory atrophy*). Istotny jest również fakt, że stężenie testosteronu w surowicy nie koreluje ze stężeniem dihydrotestosteronu (DHT) w komórce stercza. Na rozwój klinicznej postaci raka stercza mają także wpływ różne czynniki środowiska zewnętrznego i wewnętrznego. Oce-



na wpływu TRT na raka stercza jest trudna, ze względu na brak badań o najwyższym stopniu wiarygodności (I<sup>o</sup> wg medycyny opartej na faktach – Evidence Based Medicine – EBM), a wiele spostrzeżeń ma jedynie charakter historyczny. Także kluczowe odkrycie Hugginsa i Hodgesa, które uzyskało Nagrodę Nobla, zwłaszcza w swojej drugiej części dotyczącej progresji raka stercza pod wpływem egzogennej testosteronu, oparta na retrospektywnej obserwacji jedynie 3 mężczyzn, oceniane według dzisiejszych kryteriów dowodów naukowych ma małą wartość.

## Rak stercza

Mimo wielu opublikowanych badań i dyskusji rola testosteronu w patofizjologii raka stercza nie została wyjaśniona. Problem wpływu tego hormonu, zarówno endo-, jak i egzogennej, na powstawanie i rozwój raka stercza jest szczególnie aktualny podczas podejmowania decyzji o wdrożeniu hormonoterapii u pacjentów z zespołem niedoboru testosteronu (TDS – *testosteron deficiency syndrome*). Substytucja hormonalna przynosi korzyści w postaci poprawy: nastroju i czynności poznawczych, konstytucji mięśniowej, gęstości kości oraz wzrostu libido [1, 2]. Nie określono jednak, czy stosowanie TRT jest bezpieczne.

Endogeny testosteron jest głównym czynnikiem regulującym wzrost i funkcjonowanie gruczołu krokowego. Znaczny wzrost stężenia hormonu między 1. a 2. dekadą życia warunkuje prawidłowy rozwój stercza. Testosteron oraz inne hormony płciowe, zwłaszcza produkowane przez nadnercza, działają stymulująco lub hamująco na proliferację komórek stercza.

Rola testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT) jako induktorów nowotworów stercza oraz funkcja DHT w kontroli zmian neoplazmatycznych nie została również jednoznacznie określona [3]. Nishiyama i wsp. zauważyli, że stężenie DHT w komórkach stercza nie koreluje ze stężeniem w osoczu. Pomimo ablacji androgenowej zawartość DHT pozostaje po takiej terapii na poziomie 25% stężenia wyjściowego. Potwierdza to rolę konwersji hormonów nadnerczy, wpływając w ten sposób na wewnątrzsterczową zawartość DHT [4, 5].

Wśród znanych czynników ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego znajdują się: wiek, rasa, obciążający wywiad rodzinny i czynniki genetyczne (tzw. *hereditary prostate cancer* – HPC). Podkreśla się również rolę diety, profilu hormonalnego, jak i innych czynników (androgeny, globuliny wiążące hormony płciowe – SHBG, insulinoподобny czynnik wzrostu – IGF, inne czynniki wzrostu (GF)), zakażenia, zaburzeń transdukcji sygnału, wpływu środowiska zewnętrznego i aktywności układu współczulnego [6].

Pomimo licznych pytań dotyczących fizjologii i patofizjologii gruczołu krokowego niewątpliwie pozostaje wpływ testosteronu na komórki stercza. W związku z tym ważną staje się odpowiedź na pytania dotyczące wpływu testosteronu na zachorowalność na choroby stercza (rak, łagodny rozrost stercza, zapalenie), stany przedrakowe, już istniejące choroby stercza, a także karcinogenezę w mikroogniskach raka stercza, które są obecne u 30% mężczyzn pięćdziesięcioletnich i u 70% osiemdziesięciolatków. Tak więc, wszyscy mężczyźni, w których surowicy krążą androgeny, doczekają rozwoju utajonego raka stercza, jeśli tylko będą żyć odpowiednio długo. Jednak postać klinicznie jawna rozwinie się tylko u 10% z nich, a z jego powodu umrze jedynie 3% chorych [6, 7].

Obecnie uważa się, że zagadnienia ewentualnej inicjacji raka stercza i transformacji form nieistotnych (ang. *indolent cancer*) w postaci istotnie klinicznie mają zasadnicze znaczenie. Podkreśla się rolę nie tylko testosteronu endogennej, lecz również egzogennej, stosowanego w terapii u pacjentów z TDS. Zagadnienia te pozostają bez odpowiedzi pomimo szerokiego stosowania TRT od ponad 40 lat.

## Dane historyczne

W 1961 r. Huggins i Hodges udowodnili, że rak stercza jest nowotworem androgenozależnym. Dowiedli znaczenia obniżenia stężenia testosteronu dla zwolnienia progresji raka stercza. Huggins i Hodges stwierdzili, że kastracja powoduje regresję, natomiast podawanie testosteronu jego progresję [8]. Autorzy teorii o negatywnym wpływie testosteronu na komórki gruczołu krokowego otrzymali w 1966 r. Nagrodę Nobla.

Obecnie nie podaje się wątpliwość pierwszej części stwierdzenia, natomiast druga, w świetle obecnych faktów naukowych, wymaga weryfikacji [4, 9]. Huggins i Hodges dowiedli, że kastracja lub terapia estrogenowa obniżają aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy, podczas gdy codzienne iniekcje testosteronu prowadzą do jej wzrostu, co zostało uznane za równoznaczne z progresją nowotworu. Materiałem badawczym była surowica trzech chorych z przerzutowym rakiem stercza. Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej stwierdzono jedynie u dwóch pacjentów, z których jeden został wcześniej poddany kastracji. Autorzy odnotowali również spadek aktywności enzymu po trzech tygodniach, gdy zaprzestano podawać testosteron. Ostateczny wniosek, że testosteron powoduje progresję raka stercza oparty był na obserwacji aktywności fosfatazy zasadowej tylko u jednego pacjenta, którego nie poddano wcześniej terapii [8]. Mimo małej grupy cho-

rych w badaniu „siła” wniosku końcowego była na tyle istotna, że testosteron przez lata uważany był za główny czynnik ryzyka rozwoju raka stercza. Do chwili obecnej nie dysponujemy jednak żadnymi wynikami uzyskanymi z prospektywnych, randomizowanych badań (I° wiarygodności wg EBM), które odnosiłyby się do teorii przyspieszenia progresji raka stercza przez testosteron. Wszystkie posiadają niewielki – trzeci lub czwarty (opinia eksperta) – stopień wiarygodności według EBM. W szeregu doświadczeń przeprowadzonych *in vitro* z użyciem linii komórkowych raka stercza potwierdzono stymulujący wpływ testosteronu na proliferację komórek, jednak nie ma dowodów *in vivo*, że dotyczy to również chorych na raka gruczołu krokowego.

## Dane obecne

Rzadsze występowanie raka stercza i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) u kastratów, będące sztandarowym dowodem popierającym teorię Hugginsa i Hodgesa, posiada IV<sup>0</sup> wiarygodności według EBM. Podobnie tylko III stopień wiarygodności mają badania dotyczące wrodzonego niedoboru 5 $\alpha$ -reduktazy typu II w pseudohermafrodytyzmie męskim, gdzie wobec niedorozwoju stercza nie obserwuje się zachorowań na łagodny rozrost i raka [10, 11]. W dobie funkcjonowania medycyny opartej na faktach doniesienia te mają więc niewielką wartość naukową.

Współczesne, duże, randomizowane badanie z grupą otrzymującą placebo – PCPT (*prostate cancer prevention trial*), obejmujące ponad 18 000 mężczyzn z niskim ryzykiem rozwoju raka stercza, leczonych przez 7 lat finasterydem (inhibitor 5-alfa-reduktazy), wykazało redukcję ryzyka wykrycia raka w biopsji o 24,8%. U pacjentów, u których doszło jednak do rozwoju raka, częściej wykrywano nowotwór bardziej agresywny niż w ramieniu z placebo [12–14].

W latach 1949–1967 Fowler i Whitmore przeprowadzili badanie obejmujące grupę 67 chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego, u których podawano testosteron. Tylko 4 mężczyzn z grupy nie było leczonych estrogenami lub poddanych orchiektomii. Po 4 tygodniach stosowania hormonu niekorzystną odpowiedź (wzrost stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy, nasilenie dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego, progresja) odnotowano tylko u jednego pacjenta. U kolejnych dwóch pacjentów powyższe objawy stwierdzono dopiero po 56 i 310 dniach od rozpoczęcia terapii. Odpowiedź pozytywną uzyskano u jednego chorego (ustąpienie dolegliwości bólowych, stała aktywność fosfatazy alkalicznej). Z powodu braku grupy kontrolnej

(III° wiarygodności wg EBM) i wysokiego stopnia zaawansowania choroby należałoby przypuszczać, że niekorzystna odpowiedź była raczej spowodowana naturalnym przebiegiem choroby niż skutkami podawania testosteronu [15].

W 1967 r. Prout i Brewer przedstawili wyniki leczenia testosteronem w grupie 26 chorych na raka stercza zaawansowanego miejscowo i/lub z przerzutami. Dwudziestu chorych nie otrzymało wcześniej żadnego leczenia (*therapy-naive patients*). U większości z nich zanotowano poprawę samopoczucia i zmniejszenie dolegliwości bólowych. Autorzy oceniali również aktywność fosfatazy zasadowej, której stężenie w badanej grupie pacjentów wahała się w szerokich granicach i tym samym nie przedstawiała istotnej wartości diagnostycznej [16]. Podobne doniesienie o korzystnym wpływie testosteronu na redukcję bólów kostnych u jednego pacjenta leczonego testosteronem przedstawił Pearson [17].

Dane z prac sprzed wielu lat, których wyniki są w opozycji do rezultatów uzyskanych w przełomowej pracy Hugginsa i Hodgesa potwierdzają również nowsze doniesienia, z lat 1997–2004, podważając rolę testosteronu w stymulacji rozwoju raka gruczołu krokowego. Wszystkie oparte są jednak na obserwacjach retrospektywnych. Brakuje w nich współczesnych standardów oceny skuteczności leczenia, przede wszystkim odniesienia do grupy kontrolnej oraz oznaczeń stężenia PSA [10].

Za poprawnością stwierdzenia Hugginsa i Hodgesa przemawiają jednak niektóre fakty, zwłaszcza obserwowane zjawisko „flare up”, występujące po 8–10 dniach po zastosowaniu analogów LHRH, związane ze wzrostem stężenia testosteronu, wynikającym z pobudzenia osi podwzgórze–przysadka. Mogą mu towarzyszyć zatrzymanie moczu, nasilenie bólów kostnych, złamania kompresyjne kręgosłupa i towarzyszące porażenie rdzenia kręgowego, będące skutkiem stymulacji miejscowej guza stercza oraz zmian przerzutowych [18]. W żadnym z przeprowadzonych badań nie odnotowano jednak wzrostu PSA powyżej wartości wyjściowych. W związku z tym, że stężenie PSA koreluje z progresją choroby, interpretacja tego zjawiska nie jest jednoznaczna.

Istnieje jednak dość liczna grupa badań odpowiadających obecnym kryteriom wiarygodności oceny, które nie wykazały niekorzystnego wpływu hormonalnej terapii zastępczej na częstość występowania raka stercza. Badania kliniczne oceniające wpływ TRT, mimo braku długoterminowych obserwacji, wskazują, że częstość raka stercza po takim leczeniu nie przekracza 1%, podobnie jak w badaniach przesiewowych [5, 9].

Niewyjaśniona jest również odwrotna zależność między zapadalnością na raka gruczołu krokowego a obniżeniem stężenia testosteronu wraz

z wiekiem [9]. Jeżeli testosteron powoduje progresję choroby, obniżeniu jego stężenia w surowicy nie powinien towarzyszyć wzrost zapadalności na raka stercza. Nie znamy odpowiedzi na zagadnienie – skoro testosteron miałby stymulować rozwój raka stercza, to dlaczego mikroogniska tego nowotworu spotykane u młodych mężczyzn nie ewoluują we wczesnym wieku, gdy stężenie hormonu w surowicy jest największe, a także jeśli potrzeba 30–40 lat do rozwoju w postaci klinicznej, to czy należy się obawiać stosowania TRT w 6.–7. dekadzie życia.

Badania populacyjne wskazują na brak korelacji między zapadalnością na raka gruczołu krokowego a wzrostem stężenia testosteronu. Potwierdzają to dane dotyczące ryzyka zapadalności na raka stercza pacjentów z hipogonadyzmem, prawidłowym wynikiem badania *per rectum* oraz stężeniem PSA w surowicy poniżej 4 ng/ml. W grupie tej choruje około 14% pacjentów, co nie odbiega od ryzyka populacyjnego. Opierając się na rezultatach badania PCPT, podobna była zachorowalność na raka stercza w grupie otrzymującej placebo [19]. Hoffman i wsp. opublikowali wyniki pracy, w których sugerują obecność korelacji przeciwnej – stwierdzono zwiększoną zapadalność na raka o wysokim stopniu złośliwości u pacjentów z niskim stężeniem testosteronu [5, 20].

Podobne wyniki uzyskał Yano i wsp., według którego w grupie chorych z relatywnie niewielkim ryzykiem zachorowania na raka stercza (PSA < 10 ng/ml i gęstość PSA – PSAD < 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup>) nowotwór występował częściej u pacjentów z niskim stężeniem testosteronu i był o niższym stopniu zróżnicowania histologicznego. Patogeneza tych zjawisk pozostaje niejasna. Sugeruje się wpływ współistniejących schorzeń obecnych u niektórych pacjentów z rakiem stercza, które z kolei powodują wtórne zmiany hormonalne. Drugą koncepcją jest „zdolność” nisko zróżnicowanych nowotworów do obniżenia stężenia testosteronu poprzez hamowanie układu podwzgórze–przysadka [7].

Istnieją pojedyncze doniesienia, które w przeciwieństwie do przytoczonych wyników prac potwierdzają obecność dodatniej korelacji stężenia wolnego testosteronu z zapadalnością na raka gruczołu krokowego. Scheck i wsp. ocenili 3000 próbek surowicy od 794 pacjentów, z których u 114 zdiagnozowano raka. Stężenie całkowitego testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) pozostawały bez związku z ryzykiem rozwoju raka stercza, natomiast wysokie stężenie wolnej formy testosteronu, szczególnie u mężczyzn powyżej 45. r.ż. było związane z większym ryzykiem rozwoju nowotworu. Uzyskane przez Schecka wyniki były na poziomie istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ) [21].

Rezultatów tych nie potwierdzają dane opublikowane przez Fenley'a i wsp. Autorzy obserwowali grupę 2200 mężczyzn z TDS leczonych iniekcjami testosteronu przez 15 lat. Ryzyko rozwoju raka zostało oszacowane na 0,48%/rok. Wyniki badania European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSSPC), obejmującego 80 tys. mężczyzn, wskazują na ryzyko populacyjne zachorowania na raka stercza wynoszące 0,55%/rok. Tak więc wartości zapadalności na tę chorobę uzyskane przez Fenley'a nie odbiegają istotnie od uzyskanych w badaniu ERSSPC [22, 23].

Dotychczas nie opublikowano również przekonujących danych wskazujących na wpływ testosteronu na rozwój stanów przednowotworowych w obrębie stercza (HG-PIN, ASAP). Rhoden i wsp. oceniali ryzyko rozwoju raka stercza u pacjentów hipogonadalnych z lub bez towarzyszącego HG-PIN, leczonych substytucyjnie testosteronem. Analiza statystyczna wykazała, że terapia hormonalna nie zwiększyła ryzyka zapadalności na raka gruczołu krokowego, a prawdopodobieństwo wykrycia schorzenia po 12 miesiącach wyniosło 1,2% w grupie bez HG-PIN i 5% w grupie z wykrytym HG-PIN, nie przekraczając ryzyka populacyjnego [5].

Wydaje się, że obecnie najbardziej zasadną teorią tłumaczącą korelację między testosteronem a rakiem gruczołu krokowego jest koncepcja saturacji, przedstawiona przez Fowlera i Whitmore'a w 1981 r. [15]. Autorzy założyli, że już endogenne, osiągnięte w trakcie rozwoju osobniczego, relatywnie niskie stężenia testosteronu (określane jako punkt saturacji) są wystarczające do maksymalnej stymulacji rozwoju raka stercza. Jest to zasadne wyjaśnienie, dlaczego wzrost stężenia testosteronu u mężczyzn leczonych tym hormonem nie powoduje progresji choroby. Według naukowców, zastępcza terapia hormonalna u mężczyzn z rakiem stercza, ale bez wcześniejszej ablacji androgenowej, nie powinna przyspieszać rozwoju nowotworu [15]. Poprawność teorii potwierdzają obserwacje pacjentów, u których pomimo stosowania TRT nie obserwowano wzrostu: stężenia PSA ani objętości gruczołu krokowego. U chorych z hipogonadyzmem terapia prowadziła jedynie do miernego wzrostu objętości stercza i wzrostu PSA o 15%. W przeciwieństwie do grupy chorych, w badanej populacji zdrowej nie zaobserwowano wzrostu stężenia PSA i/lub objętości gruczołu krokowego [10, 24, 25]. Terapia testosteronem u pacjentów z rakiem stercza, u których nie dokonano wcześniejszej ablacji androgenowej, nie powinna więc według założeń autorów prowadzić do pogorszenia naturalnego przebiegu choroby, a tym samym rokowania.

## Łagodny rozrost stercza

W przypadku łagodnego rozrostu stercza (BPH) u mężczyzn bez dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) nie udowodniono, że TRT zwiększa ryzyko zatrzymania moczu, interwencji chirurgicznej oraz progresji BPH. Istnieje prawdopodobny, niekorzystny wpływ w objawowym BPH; nie zaleca się wówczas stosować suplementacji testosteronem. W zapaleniu stercza stosowanie leków obniżających zawartość DHT w komórce stercza zmniejsza dolegliwości.

## Wnioski

Analiza piśmiennictwa, której tematem jest zależność stężenia testosteronu i zachorowalności oraz przebiegu raka gruczołu krokowego potwierdziła, że przez wiele lat wyniki doświadczenia Hugginsa i Hodgesa, przeprowadzonego *de facto* jedynie na podstawie obserwacji jednego pacjenta, zwłaszcza w części dotyczącej podawania egzogenego testosteronu, były błędnie interpretowane. Nie znajdujemy obecnie naukowych podstaw, że wzrost stężenia testosteronu w surowicy akceleroje rozwój raka gruczołu krokowego. U mężczyzn z TRT rak gruczołu krokowego stwierdza się w badaniu biopsyjnym u 1 na 100, podczas gdy u pacjentów z hipogonadyzmem u 1 na 7. W pojedynczych publikacjach udowodniono, że terapia testosteronem może zmniejszać ryzyko raka stercza. Nie ma natomiast badań potwierdzających, że wśród chorych z rakiem gruczołu krokowego stężenie hormonu w surowicy jest wyższe od populacyjnego. Wiadomo, że niskie wartości testosteronu, współistniejące z rakiem stercza, wiążą się z gorszym rokowaniem,

niższym zróżnicowaniem i wyższym stopniem zaawansowania nowotworu oraz gorszą prognozą po radykalnym leczeniu operacyjnym [5, 7, 20].

Przedstawiona przed ponad 25 laty koncepcja saturacji pozostaje w zgodzie z współczesnymi danymi dotyczącymi powiązań testosteronu i raka gruczołu krokowego. Nawet fizjologiczne stężenie endogenego testosteronu prowadzi do prawie maksymalnej stymulacji wzrostu raka gruczołu krokowego, tym samym TRT u chorych bez potwierdzonego nowotworu stercza nie powinna zwiększać ryzyka choroby. Istnieją nawet, aczkolwiek trzeba podkreślić, że są to pojedyncze, doniesienia o korzystnej odpowiedzi na suplementację testosteronem u mężczyzn z rakiem stercza nie poddanych wcześniej ablacji androgenowej [10, 15, 24, 25]. Wydaje się, że po radykalnym leczeniu raka stercza, bez zastosowania uprzednio ablacji androgenowej i bez cech wznowy choroby, w przypadku wystąpienia objawowego hipogonadyzmu, zastosowanie TRT jest bezpieczne.

Brak obserwacji posiadających wysoki stopień wiarygodności w klasyfikacji EBM obliguje do przeprowadzenia badań wyjaśniających funkcję testosteronu w patogenezie i patofizjologii raka gruczołu krokowego. Wobec powyższych faktów, postępowanie lecznicze powinno być zgodne z obowiązującymi wytycznymi. Jakkolwiek nie udowodniono wpływu znaczenia stężenia testosteronu na całkowite przeżycie w raku stercza bezobjawowym, uważa się, że suplementacja androgenami jest w tym przypadku przeciwwskazana. Wobec braku jednoznacznych badań, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), istnieje bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania TRT w raku stercza z przerzutami do kości, zwłaszcza o dużym ryzyku złamania (podobnie jak stosowanie analogów LHRH bez wstępnego leczenia antyandrogenami).

## Piśmiennictwo

1. Barqawi AB, Crawford ED. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer: a perspective view. *Int J Impot Res* 2005; 17: 462–463.
2. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). *Aging Male* 2002; 5: 74–86.
3. Statin P, Lumme S, Tenkanen L. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418–424.
4. Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7121–7126.
5. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003; 170: 2348–2351.
6. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 605–608.
7. Yano M, Imamoto T, Suzuki H. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol* 2007; 51: 375–380.
8. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
9. Morgentaler A. testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; 50: 935–939.

10. Gould DC, Kirby RS. Testosterone replacement therapy for late onset hypogonadism: what is the risk of inducing prostate cancer? *Prostate Canc Prostatic Dis* 2006; 9: 14–18.
11. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1022–1026.
12. Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24: 299–311.
13. Massengill JC, Sun L, Moul JW. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 1670–1675.
14. Akduman B, Crawford DE, the PCPT. New findings, new insights, and clinical implications for the prevention of prostate cancer. *EAU supplements* 2006; 5: 634–639.
15. Fowler JE, Whitmore WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126: 372–375.
16. Prout GR, Brewer WR. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967; 20: 1871–1878.
17. Pearson OH. Discussion of dr. Huggins' paper "control of cancers of man by endocrinological methods". *Cancer Res* 1957; 17: 473–479.
18. Dobruch J, Borówka A. Nowy sposób leczenia hormonalnego chorych na raka stercza z użyciem antagonisty LHRH. *Urol Pol* 2006; 59: 9–13.
19. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific-antigen level  $\leq 4$  ng per milliliter. *N Eng J Med* 2004; 350: 2239–2246.
20. Hoffman MA, De Wolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; 163: 824–827.
21. Scheck A. High free testosterone may be linked with prostate cancer risk. *Urol Times* 2004 Nov; 1.
22. Fenley MR, Carruthers M. PSA monitoring during testosterone replacement therapy: low long-term risk of prostate cancer with improved opportunity for cure. *Andrologia* 2004; 36: 212–221.
23. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. *Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer*. In: Cambell-Walsh Editor. *Urology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 2854–2873.
24. Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004; 46: 285–295.
25. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–349.

Adres do korespondencji:

Prof. nadzw. dr hab. med. Romuald Zdrojowy  
Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej AM  
ul. Borowska 213  
50-556 Wrocław  
Tel.: (071) 733-10-18  
E-mail: zdrojowy@urol.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Rola endoskopii w diagnostyce i leczeniu niepłodności

## The use of hysteroscopy in infertility treatment

MARIUSZ ZIMMER<sup>E, F</sup>, MICHAŁ POMORSKI<sup>E, F</sup>, ANNA ROSNER-TENEROWICZ<sup>E, F</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Mariusz Zimmer, prof. nadzw.**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Metody endoskopowe należą do podstawowych procedur stosowanych w diagnostyce i leczeniu niepłodności. Umożliwiają rozpoznanie anatomicznych i czynnościowych przyczyn niepłodności w każdej części narządu rodnego. U niepłodnych kobiet najczęściej stwierdzanymi histeroskopowo patologiami wewnątrzmacicznymi są: mięśniaki podśluzówkowe, polipy endometrialne, zrosty oraz wady rozwojowe. Większość z nich może być skutecznie leczona dzięki zastosowaniu elektrody bipolarnej. Elektroda bipolarną dysponujemy w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii (dawna nazwa: Klinika Rozrodczości i Położnictwa) od 1999 r. Jej podstawową zaletą w porównaniu z szeroko rozpowszechnionymi, monopolarnymi resektoskopami, jest stosowanie jako medium płynów izotonicznych, co znacznie redukuje ryzyko zaburzeń elektrolitowych i hiperwolemii. Ponadto dzięki użyciu prądu wysokiej mocy elektroda bipolarna powoduje efekt waporyzacji tkanek. Zapewnia to doskonałą hemostazę i skutkuje skróceniem czasu zabiegu. Ważnym ze względu na plany prokreacyjne jest możliwość stosowania elektrod bipolarnych w histeroskopach operacyjnych o średnicy płaszczka 5,5 mm. Dzięki takiej miniaturyzacji sprzętu konieczne jest jedynie minimalne rozszerzenie kanału szyjki, co skutkuje mniejszą traumatyzacją tkanek. Ponadto elektrody bipolarne cechuje duża precyzyjność, stąd ryzyko uszkodzeń termicznych miometrium, a co za tym idzie pęknięcia ciężarnej macicy po zabiegu endoskopowym jest minimalne. W ostatnich latach coraz większą popularność jako małoinwazyjna i kompleksowa metoda diagnostyki niepłodności zdobywa fertyloskopia, czyli połączenie histeroskopii z hydrolaparoskopią, chromopertubacją oraz, w zależności od wskazań, fimbrioskopią i salpingoskopią

**Słowa kluczowe:** niepłodność, histeroskopia, fertyloskopia, elektroda bipolarna.

**Summary** Endoscopy is the basic procedure used for diagnosis and treatment in infertile patients. It enables to observe anatomical and functional infertility causes in each part of female genitary tract. The most common intrauterine pathologies in the infertile woman, diagnosed during hysteroscopy, include: submucous myomas, endometrial polyps, adhesions and developmental anomalies. The use of bipolar electrode ensures effective treatment in most of the above pathologies. The bipolar electrode has been used in the Department of Gynecology Obstetrics and Neonatology (former name Department of Fertility and Obstetrics) since 1999. Its main advantage is the use of isotonic fluids as a medium, which leads to decrease in postoperative complications. Moreover the use of this electrode causes the vaporisation of the pathologic tissues thus reducing the postoperative bleeding. The miniaturization of the device, causing minimal trauma of the cervical canal, is very important due to reproductive plans. Moreover bipolar electrodes are very precise – the risk of myometrial injury is minimal, like the risk of uterine rupture after this procedure. In the last few years, fertiolscopy, a new mini-invasive and complex infertility diagnostic technique, is becoming more and more popular. It is combination of hysteroscopy with hydrolaparoscopy, chromoperturbation and, depending on indications, fimbrioscropy or salpingoscopy.

**Key words:** infertility, hysteroscopy, fertiolscopy, bipolar electrode.

## Wstęp

Metody endoskopowe należą do podstawowych procedur stosowanych w diagnostyce i leczeniu niepłodności. Umożliwiają one szybkie i jednoznaczne rozpoznanie przyczyn anatomicznych i czynnościowych niepłodności w każdej części narządu rodnego, tj. w szyjce macicy, jamie macicy, jajowodach oraz odgrywają rolę w diagnostyce czynnika hormonalnego – jajnikowego.

Jednocześnie postęp technologiczny powoduje, że zabiegi endoskopowe są małoinwazyjne, bezpieczne i najbardziej oszczędzające, co jest kluczowe w postępowaniu z niepłodną kobietą.

## Histeroskopia

Histeroskopia diagnostyczna umożliwia dokładną ocenę jamy macicy, kanału szyjki macicy oraz ujść macicznych jajowodów. Dzięki średni-

cy płaszczka, wynoszącej 2,5–3,5 mm, wprowadzenie histeroskopu do jamy macicy jest atryumatyczne, tj. nie wymaga rozszerzania kanału szyjki macicy, a skuteczną algę zapewnia miejscowy blok okołoszyjkowy z 1% lignokainy [1]. Ponadto media stosowane do rozszerzania jamy macicy, takie jak: sól fizjologiczna czy dwutlenek węgla, cechuje wysoki stopień bezpieczeństwa. Połączenie powyższych zalet powoduje, że w większości przypadków kompleksowa diagnostyka może być przeprowadzona ambulatoryjnie lub w ramach jednodniowej hospitalizacji. Histeroskopia diagnostyczna pozwala na stwierdzenie takich patologii wewnątrzmacicznych, jak: mięśniaki podśluzówkowe, polipy endometrialne, zrosty wewnątrzmaciczne i wady rozwojowe. Ponadto umożliwia rozpoznanie zarośnięcia, zrostów lub polipów kanału szyjki macicy oraz ocenę patologii anatomicznych i czynnościowych ujść macicznych jajowodów. Jednoczesna biopsja rysowa endometrium zwiększa czułość oceny endometrium, pozwalając zdiagnozować zaburzenia hormonalne czy hiperplazję [2, 3]. Powyższe przykłady wskazują mnogość przyczyn niepłodności, które mogą być łatwo zdiagnozowane dzięki zastosowaniu histeroskopii. Potwierdzeniem tego jest fakt, że patologie wewnątrzmaciczne stwierdzane są histeroskopowo u 30–51,3% niepłodnych kobiet [2, 4]. Większość z nich może być skutecznie leczona za pomocą technik endoskopowych. Często są to zabiegi bardzo spektakularne, po których w kolejnym cyklu pacjentka zachodzi w ciążę. Spośród dostępnych technik endoskopowych do usuwania zmian wewnątrzmacicznych stosowane są: nożyczki, elektroresektoskop lub elektroda bipolarna Versa-Point. Główną wadą ograniczającą szerokie stosowanie nożyczek jest brak możliwości zapewnienia hemostazy. Elektroda bipolarną dysponujemy w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii (dawna nazwa: Klinika Rozrodczości i Położnictwa) od 1999 r. Jej podstawową zaletą, w porównaniu z szeroko rozpowszechnionymi, monopolarnymi resektoskopami, jest stosowanie jako medium płynów izotonicznych (0,9% NaCl), co znacznie redukuje ryzyko zaburzeń elektrolitowych i hiperwolemii. Ponadto dzięki użyciu prądu wysokiej mocy elektroda bipolarna powoduje efekt waporyzacji, czyli „odparowania” tkanek. Zapewnia to doskonałą hemostazę oraz, w niektórych przypadkach, niepowstawanie resztek tkankowych utrudniających obserwację i tym samym prowadzi do skrócenia czasu zabiegu. Ważna ze względu na plany prokreacyjne jest możliwość stosowania elektrod bipolarnych w histeroskopach operacyjnych o średnicy płaszczka 5,5 mm. Dzięki takiej miniaturyzacji sprzętu konieczne jest jedynie minimalne rozszerzenie kanału szyjki, co skutkuje mniejszą traumatyzacją tkanek i mniejszym ryzykiem niewydolności szyj-

ki macicy w przyszłości. Ponadto elektrody bipolarne, w przeciwieństwie do elektrod monopolarnych, cechuje niespotykana dotychczas precyzja – jedynie 1 mm<sup>2</sup> powierzchni pobocznej tkanki w miejscu działania elektrody jest niszczone. Stąd ryzyko uszkodzeń termicznych miometrium, a co za tym idzie pęknięcia ciężarnej macicy po zabiegu endoskopowym jest minimalne. Histeroskopia zabiegowa jest postępowaniem z wyboru w przypadku polipów endometrialnych, mięśniaków podśluzówkowych, zrostów wewnątrzmacicznych oraz przegród macicy.

## Polipy endometrialne

Częstość występowania polipów endometrialnych u niepłodnych kobiet wynosi od 6,4 do 44% [2, 5]. W materiale własnym na 5200 przypadków niepłodności histeroskopowo stwierdzono występowanie polipów w 35,8% kobiet. Najczęściej zlokalizowane były one tuż za ujściem wewnętrznym kanału szyjki macicy (46%) oraz w okolicy ujść macicznych jajowodów (28%). W przypadku polipów mechanizm utrudniający zajście w ciążę lub donoszenie ciąży jest porównywalny z obecnością w jamie macicy wkładki wewnątrzmacicznej i obejmuje zniekształcenie i zmniejszenie objętości wnętrza macicy oraz trudności w implantacji blastocysty i nieprawidłowy rozwój jaja płodowego spowodowane zmianami zapalnymi w obrębie endometrium na powierzchni zmiany [1]. Dlatego skuteczne usunięcie polipów endometrialnych wiąże się z istotnym wzrostem liczby ciąż i żywych urodzeń [6].

Polipy małe, na cienkiej szypule, można usuwać za pomocą nożyczek, jednak, ze względu na przedstawione powyżej zalety, zalecanym postępowaniem jest elektrowaporyzacja polipów za pomocą elektrody bipolarnej.

## Mięśniaki podśluzówkowe

Mięśniaki podśluzówkowe są udowodnioną przyczyną obfitych krwawień miesięcznych, niepłodności, poronień, porodów przedwczesnych, nieprawidłowych położeń płodu oraz krwotoków poporodowych [7]. Stanowią one rosnący problem w procesie prokreacji, głównie ze względu na przesuwanie się górnej granicy wieku kobiet planujących macierzyństwo [1]. Obecnie częstość występowania mięśniaków podśluzówkowych u niepłodnych kobiet wynosi od 5 do 18% [7]. W materiale Pracowni Endoskopowej Kliniki Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii obejmującym 5200 histeroskopii u niepłodnych pacjentek mięśniaki podśluzówkowe stwierdzono u 2,8% z nich. Podobnie jak w przypadku polipów endometrialnych negatywny wpływ mię-

śniaków podśluzówkowych na płodność polega na wywoływaniu zmian w endometrium uniemożliwiającym właściwą implantację zarodka [7, 8]. W klasyfikacji, jak i w wyborze postępowania terapeutycznego pomocny jest wprowadzony przez Wamstekera podział mięśniaków podśluzówkowych w zależności od stopnia wpuklenia się do jamy macicy [9]. Zgodnie z nim mięśniaki podśluzówkowe dzielimy na trzy typy:

1. typ 0 – mięśniak uszypułowany,
2. typ I – mięśniak wpuklający się do jamy > 50% objętości,
3. typ II – mięśniak wpuklający się do jamy < 50% objętości.

Dodatkowym kryterium brany pod uwagę przy ustalaniu sposobu postępowania jest klasyfikacja Gordona i Taylora uwzględniająca nie tylko stopień wpuklenia się mięśniaków tzw. CIR (cavity intramural ratio), ale także ich wielkość. Kryteria kwalifikacji do zabiegów elektrowaporyzacji mięśniaków podśluzówkowych wynikające z klasyfikacji Wamstekera oraz Gordona i Taylora w modyfikacji własnej przedstawiono w tabeli 1.

Postępowanie z mięśniakami typu II powinno być zawsze zindywidualizowane, ponieważ są to zabiegi obarczone dużym ryzykiem przebiccia macicy. Skuteczność usuwania mięśniaków podśluzówkowych w przywracaniu płodności wykazano w licznych publikacjach [10–12]. W badaniu Fernandez i wsp. odsetek ciąż po histeroskopowej resekcji mięśniaków podśluzówkowych wynosił 41,6, gdy były one jedyną przyczyną niepłodności oraz 57,1, gdy wielkość mięśniaków wynosiła  $\geq 5$  cm [13].

## Zrosty wewnątrzmaciczne

Zrosty wewnątrzmaciczne są przyczyną niepłodności, poronień oraz nieprawidłowego rozwoju łożyska łącznie z częstszym występowaniem

niem łożyska przyrośniętego, wrośniętego i prześniętego [1]. Stwierdzane są one histeroskopowo u 3 do 62% niepłodnych kobiet [14,15]. Analizując własny materiał – 5200 histeroskopii wykonanych z powodu niepłodności – zrosty stwierdziliśmy w 3% przypadków. W celu określenia stopnia nasilenia zrostów wewnątrzmacicznych posługujemy się skalą zaproponowaną przez Wamstekera w modyfikacji własnej. Skalę nasilenia zrostów wewnątrzmacicznych przedstawiono w tabeli 2.

Podobnie jak w przypadku mięśniaków podśluzówkowych, skala Wamstekera pomocna jest w ustalaniu postępowania leczniczego. Zrosty w stopniu I usuwane są podczas histeroskopii diagnostycznej płaszczem histeroskopu. Zrosty II stopnia można także usunąć jednocześnie podczas histeroskopii diagnostycznej. W przypadku wykonywania histeroskopii w medium gazowym przecinane są one nożyczkami, a w przypadku stosowania medium płynnego (0,9% NaCl) bezkrwawo za pomocą elektrody bipolarnej. Lecze-

**Tabela 2. Skala nasilenia zrostów wewnątrzmacicznych wg Wamstekera w modyfikacji własnej**

Stopień nasilenia zrostów	Obraz histeroskopowy
I	cienkie zrosty, rozrywane płaszczem histeroskopu
II	pojedyncze, grube zrosty, których nie można rozerwać płaszczem histeroskopu
III	rozległe zrosty, nie można uwidocznić jednego rogu macicy
IV	rozległe zrosty, nie można uwidocznić żadnego rogu macicy, zarośnięcie jamy macicy

**Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do zabiegów elektrowaporyzacji mięśniaków podśluzówkowych (\*rozważać indywidualnie)**

Typ mięśniaka	Średnica mięśniaka	Postępowanie
0	do 2,5 cm 2,5–5 cm > 5 cm	jednoczasowe usunięcie jednoczasowe lub dwuetapowe usunięcie supresja analogami GnRH + jednoczasowe lub dwuetapowe usunięcie
I	do 2,5 cm 2,5–5 cm > 5 cm	jednoczasowe usunięcie supresja analogami GnRH + jednoczasowe lub dwuetapowe usunięcie supresja analogami GnRH + jednoczasowe lub dwuetapowe usunięcie
II	do 2,5 cm 2,5–5 cm > 5 cm	supresja analogami GnRH + ew. HSC* supresja analogami GnRH + ocena możliwości HSC po przejściu do grupy II – 1 supresja analogami GnRH, przy braku skuteczności tego leczenia – inne metody usuwania



nie zrostów wewnątrzmacicznych w stopniu III i IV wymaga już znieczulenia ogólnego i asysty laparoskopowej, ze względu na duże ryzyko perforacji ściany macicy. Według niektórych autorów, po usunięciu licznych zrostów zalecane jest zakładanie do jamy macicy wkładki wewnątrzmacicznej na 60 dni lub cewnika Foley'a na 7 dni, celem zapobiegania powstawaniu nowych zrostów [1]. Zgodnie z doświadczeniem naszej Kliniki takie postępowanie jest celowe jedynie w przypadku odtworzenia całkowicie zarośniętej jamy macicy, tj. w stopniu IV. Po zabiegu usunięcia zrostów w stopniu I–III elektrodą bipolarną sposobem bezkrwawym nie zakładamy wkładki wewnątrzmacicznej i w badaniach kontrolnych nie stwierdzamy odnawiania się zrostów.

## Wady macicy

Mnogość możliwych zaburzeń w rozwoju przewodów przysiódnerczowych Müllera powoduje, że wady narządu rodnego cechuje niezwykle polimorfizm – od zespołu Mayera-Rokitansky'ego-Küstera, czyli braku macicy i pochwy, do podwójnej macicy z podwójną pochwą. Wady rozwojowe macicy stwierdzane są u około 4% niepłodnych kobiet oraz u 10–15% kobiet z nawracającymi poronieniami [16].

Wadami, w których zastosowanie technik endoskopowych ma największe znaczenie kliniczne, są zdwojenia narządów płciowych, a w szczególności diagnostyka i leczenie przegród macicy.

Przegrody są najczęstszymi wadami wrodzonymi macicy występującymi z częstością 2–3% w ogólnej populacji [17, 18]. Mogą one być zlokalizowane tylko w obrębie szyjki macicy (tzw. macica dwuuściowa), lecz znacznie częściej stwierdzane są w obrębie trzonu, całkowicie lub częściowo dzieląc jamę macicy (tzw. macica całkowicie i częściowo przegrodzona).

Obecność przegrody związana jest z najwyższym odsetkiem niepowodzeń położniczych spośród wszystkich wad wrodzonych macicy. Jedynie

- 3% ciąż kończy się porodem o czasie,
- 9% ciąż kończy się porodem przedwczesnym, a aż w
- 80% przypadków występuje poronienie [19].

Podstawowym zagadnieniem w procesie diagnostycznym, warunkującym dalsze właściwe postępowanie terapeutyczne, jest zróżnicowanie przegrody macicy z macicą dwurożną. W tym drugim przypadku nie jest bowiem możliwa endoskopowa korekcja wady, a polecanym rodzajem zabiegu jest operacja sposobem Strassmana, polegająca na wycięciu zdwojenia i połączeniu rogów macicy. Diagnostyka przy podejrzeniu przegrody macicy obejmuje wykonanie histeroskopii, celem oceny morfologii przegrody, oraz

laparoskopii, celem różnicowania przegrody macicy z macicą dwurożną [20]. Coraz częściej laparoscopia zastępowana jest w tym przypadku diagnostyką nieinwazyjną z zastosowaniem rezonansu magnetycznego [16]. Po ustaleniu właściwego rozpoznania i kwalifikacji do zabiegu korekcyjnego ważnym aspektem pozostaje czas jego przeprowadzenia. Jak wynika z doświadczenia klinicznego, przegrody macicy rozpoznawane są zwykle dopiero w trakcie diagnostyki niepłodności i w tych przypadkach konieczność ich usunięcia nie budzi wątpliwości. U młodszych pacjentek decyzję o wykonaniu zabiegu należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę stopień nasilenia wady oraz przede wszystkim wolę pacjentki.

Metodą z wyboru w usuwaniu przegród wewnątrzmacicznych są elektrody bipolarne. Zalecane jest, aby zabieg elektrowaporyzacji przegrody macicy wykonywany był w asyście laparoskopowej. Takie postępowanie umożliwia ostateczne różnicowanie macicy przegrodzonej z macicą dwurożną oraz zmniejszenie ryzyka przebicia macicy [21]. Aby uniknąć perforacji ściany macicy, zabieg należy zakończyć, gdy w obrazie histeroskopowym w ujęciu panoramicznym widoczne są oba ujścia jajowodowe lub gdy laparoskopowo stwierdza się równomierne prześwitywanie przez dno macicy światła histeroskopu do jamy brzusznej [19]. Wykazano, że lepiej pozostawić niewielki fragment przegrody do długości 1 cm niż ryzykować uszkodzenie ciągłości ściany macicy. Taka przegroda nie wpływa bowiem niekorzystnie na zdolności rozrodcze kobiety [22].

O skuteczności powyższego postępowania świadczy to, iż odsetek porodów o czasie po endoskopowym usunięciu przegrody macicy wynosi obecnie 74–80% [19].

## Hydrolaparoscopia

Przezpochwowa hydrolaparoscopia została wprowadzona jako alternatywa dla laparoskopii w diagnostyce czynnika jajowodowego niepłodności. W porównaniu z laparoskopią cechuje ją mniejsza inwazyjność, brak konieczności znieczulenia ogólnego, lepsza tolerancja przez pacjentki oraz podobna czułość diagnostyczna [1, 23]. Technika zabiegu przeprowadzanego w znieczuleniu miejscowym polega na wprowadzeniu przez tylne sklepienie pochwy do zatoki Douglasa endoskopu o średnicy płaszczka 2,4–2,9 mm [1]. Jako medium stosowany jest roztwór soli fizjologicznej. Hydrolaparoscopia pozwala uwidocznic jajniki, jajowody ze szczególną oceną fimbrii, tylną ścianę macicy, więzadła własne jajnika, więzadła krzyżowo-maciczne, ściany miednicy mniejszej oraz zagłębienie odbytniczo-maciczne.

Wykonanie chromopertubacji z błękitem metylemowym umożliwia ocenę drożności jajowodów.

Dzięki zastosowaniu medium płynnego można uniknąć zapadania się delikatnych struktur, takich jak błoniaste, pojedyncze zrosty okołojajowodowe występujące w przypadku niektórych postaci nierozpoznanej endometriozy w niezdiagnozowanych dotychczas innymi metodami postaciach niepłodności [24]. Dlatego zgodnie z doniesieniem Brosensa i wsp., hydrolaparoskopia wykazuje wyższą czułość w diagnostyce zrostów jajnikowo-jajowodowych [26]. Oprócz zrostów najczęściej stwierdzanymi podczas hydrolaparoskopii patologiami są ogniska endometriozy oraz wodniaki jajowodów [25].

Hydrolaparoskopia umożliwia nie tylko dokładną identyfikację, lecz także leczenie nieprawidłowości przy użyciu małoinwazyjnych technik chirurgicznych. Wykonuje się usuwanie zrostów, koagulację ognisk endometriozy oraz kauteryzację jajników [24, 27].

Podstawowe przeciwwskazania do zabiegu obejmują zapalenie pochwy, zarośnięcie zatoki Douglasa, ustalone tyłzgięcie macicy oraz podejrzenie guza miednicy mniejszej [23].

Głównymi powikłaniami hydrolaparoskopii są: niewielkiego stopnia krwawienia wewnątrztrzewnowe (głównie z tylnej ściany macicy, przymacicz, jajników i sieci) oraz perforacja jelit. Występują one odpowiednio w 1,9 i 0,1% przypadków i w większości wymagają jedynie leczenia zachowawczego, w tym antybiotykoterapii [25].

## Fertyloskopia

W ostatnich latach coraz większą popularność jako małoinwazyjna i kompleksowa metoda diagnostyki niepłodności zdobywa fertyloskopia, czyli połączenie histeroskopii z hydrolaparoskopią, chromopertubacją oraz, w zależności od wskazań, fimbrioskopią i salpingoskopią [28]. Jak wykazano w licznych publikacjach, jednoczesne wykonanie tych procedur nie nastęrcza trudności, pozwala na dokładną ocenę czynnika macicznego, jajowodowego i jajnikowego oraz jest bezpieczniejsze i lepiej tolerowane niż laparoskopia [28–33].

## Podsumowanie

Przedstawione procedury endoskopowe umożliwiają wszechstronną diagnostykę i jednocześnie postępowanie terapeutyczne w wielu przypadkach niepłodności. Postęp technologiczny, a w szczególności miniaturyzacja instrumentarium i wprowadzenie elektrod bipolarnych, spowodował, że zabiegi endoskopowe cechuje wysoka skuteczność, minimalna inwazyjność oraz wysokie bezpieczeństwo. Powyższe cechy powodują, że powinny one stanowić standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u niepłodnych kobiet.

## Piśmiennictwo

1. Sharma A, Bhalla R, O'Donovan P. Endoscopic procedures in ART: an overview. *Gynecol Surg* 2004; 1: 3–9.
2. Pedro A, Jorge M, Fonseca E et al. What is the role of routine hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity in infertile women? *Internl Congress Ser* 2004; 1271: 259–262.
3. La Sala J et al. The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive Technologies. *Fertil Steril* 1998; 70(Suppl. 2): 378–380.
4. Milnerowicz-Nabzdyk E, Michniewicz J, Zimmer M i wsp. Charakterystyka czynnika macicznego w niepłodności pierwotnej, wtórnej i niemożności donoszenia ciąży. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13(Suppl. 1): 75–82.
5. Valle RF. Therapeutic hysteroscopy in infertility. *Int J Fertil* 1984; 29(3): 143–148.
6. Keltz M, Varasteh N, Levin B, Neuwirth R. Pregnancy rates following hysteroscopic polypectomy, myomectomy, and a normal cavity in infertile patients. *Prim Care Update Ob Gyn* 1998; Suppl.: 168.
7. Bernard G, Darai E, Poncelet C et al. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 85–90.
8. Iosif CS, Akerland M. Fibromyomas and uterine activity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 165–167.
9. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82(5): 736–740.
10. Giatras K, Berkeley AS, Noyes N et al. Fertility after hysteroscopic resection of submucous myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 155–158.
11. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 168–171.
12. Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L et al. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 341–347.
13. Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C et al. Hysteroscopic resection of submucosalmyomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001; 16: 1489–1492.

14. Gallinat A, Nugent W, Lueken RP et al. Gynecologic laparoscopy and hysteroscopy in a day clinic: trends and perspectives. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1(2): 103–110.
15. Edström K, Fernström I. A comparison between hysteroscopic and hystero-graphic findings. *Nord Med* 1971; 85(5): 158.
16. Petrozza JC. *Hysteroscopy*. Dostępne na: <http://www.emedicine.com>.
17. Raga F, Bauset C, Remohi J et al. Reproductive impact of congenital müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2277–2281.
18. Nasri MN, Setchell ME, Chard T. Transvaginal ultrasound for diagnosis of uterinemalformations. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1043–1045.
19. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73, 1.
20. Mencaglia L, Tantini C. Hysteroscopic treatment of septate and arcuate uterus. *Gynaecol Endosc* 1996; 5: 151–154.
21. March CM, Israel R. Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septateuterus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 834–842.
22. Fedele L, Bianchi S, Marchini M et al. Residual uterine septum of less than 1 cm after hysteroscopic metroplasty does not impair reproductive outcome. *Hum Reprod* 1996; 11: 727–729.
23. Gordts S, Campo R, Puttemans P et al. Investigation of the infertile couple: a one-stop outpatient endoscopy-based approach. *Hum Reprod* 2002; 17: 1684–1687.
24. Brosens I, Gordts S, Campo R. Transvaginal hydrolaparoscopy but not standard laparoscopy reveals subtle endometriotic adhesions of the ovary. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 1009–1012.
25. Verhoeven H, Gordts S, Campo R et al. Role of transvaginal hydrolaparoscopy in the investigation of female infertility: a review of 1,000 procedures. *Gynecol Surg* 2004; 1: 191–193.
26. Brosens I, Campo R, Gordts S. Office hydrolaparoscopy for the diagnosis of endometriosis, and tubal infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11(4): 371–377.
27. Pellicano M, Catena U, Di Iorio P et al. Diagnostic and operative fertiloscopy. *Minerva Ginecol* 2007; 59(2): 175–181.
28. Watrelot AA, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* 1999; 14: 707–711.
29. Darai E, Dessolle L, Lecuru F, Soriano D. Transvaginal hydrolaparoscopy compared with laparoscopy for the evaluation of infertile women: a prospective comparative blind study. *Hum Reprod* 2000; 15: 2379–2382.
30. Dechaud H, Ali Ahmed SA, Aligier N et al. Does transvaginal hydrolaparoscopy render standard diagnostic laparoscopy obsolete for unexplained infertility investigation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2001; 94: 97–102.
31. Moore ML, Cohen M. Diagnostic and operative transvaginal hydrolaparoscopy for infertility and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 393–397.
32. Cicinelli E, Matteo M, Causio F et al. Tolerability of the mini-pan-endoscopic approach (transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy) versus hysterosalpingography in an outpatient infertility investigation. *Fertil Steril* 2001; 76: 1048–1051.
33. Gordts S, Watrelot A, Campo R, Brosens I. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy. *Fertil Steril* 2001; 76: 1238–1241.

Adres do korespondencji:

Dr hab. Mariusz Zimmer, prof. nadzw.

II Katedra i Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii AM

ul. Dyrekcyjna 5/7

50-528 Wrocław

Tel.: (071) 733-14-00

Fax: (071) 733-14-09

E-mail: [mzimmer@op.pl](mailto:mzimmer@op.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa  
– choroba nadal zbyt późno rozpoznawana

## Ankylosing spondylitis – disease still diagnosed too late

IRENA ZIMMERMANN-GÓRSKA<sup>E, F</sup>

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: dr hab. n. med. Mariusz Puszczewicz

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Znacznie opóźnione ustalenie rozpoznania zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) może być spowodowane kilkoma przyczynami. Jedną z nich jest fakt, że zmiany w obrazie rentgenowskim świadczące o zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych można stwierdzić dopiero po kilku latach (średnio ok. 7) od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Zgodnie z obowiązującymi zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi, ZZSK można jednak rozpoznać, gdy spełnione jest to kryterium radiologiczne. Lekarze rodzinni powinni dysponować łatwymi do uzyskania parametrami służącymi do skriningowego wyodrębnienia grupy chorych z podejrzeniem o ZZSK spośród dużej populacji przypadków przewlekłego bólu kręgosłupa. Z praktycznego punktu widzenia najlepsze parametry to wykazanie „zapalnego bólu kręgosłupa” (przewlekły ból, utrzymujący się przez ponad 3 miesiące, który rozpoczął się przed 45. r.ż. i ulega zmniejszeniu pod wpływem ćwiczeń) oraz obecności HLA-B27.

**Słowa kluczowe:** zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalny ból kręgosłupa, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, HLA-B27.

**Summary** There are several reasons for the long delay in the diagnosis of ankylosing spondylitis (AS). One of them is about 7-year delay-between first symptoms and radiological sacroiliitis. These radiological changes are essential for the diagnosis of AS acc. to the modified New York criteria. Primary care physicians ought to have easily screening parameters for an early identification of patients with suspected AS among the large group of cases with chronic low back pain. From the practical point of view the best measures are now “inflammatory back pain” (chronic back pain of > 3 months with improvement by exercise duration in patients in whom first symptoms of this pain started before the age of 45) and HLA-B27 positivity.

**Key words:** ankylosing spondylitis, inflammatory back pain, sacroiliitis, HLA-B27.

## Wstęp

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest chorobą, w przebiegu której – jak wykazano – czas upływający od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych a ustaleniem rozpoznania jest najdłuższy wśród wszystkich zapalnych chorób reumatycznych i wynosi średnio około 7 lat [1–3]. Początek choroby przypada najczęściej na wiek około 20 lat – jeżeli nie rozpocznie się wówczas właściwego leczenia, proces chorobowy nasila się, dochodzi do postępującego usztywnienia kręgosłupa i niepełnosprawności [4].

## Określenie, epidemiologia i hipotezy dotyczące etiopatogenezy ZZSK

ZZSK jest to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny, obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia. Częstość występowania choroby jest oceniana na około 0,5–1,0% populacji, mężczyźni chorują 2–3 razy częściej niż kobiety [5].

Etiologia ZZSK nie jest poznana. Bardzo częsta obecność antygenu HLA-B27 stanowi podstawę do hipotezy, że jest ono uwarunkowane genetycznie zaprogramowaną odpowiedzią immunologiczną na czynniki środowiskowe. HLA-B27 obecny jest u około 80–98% chorych rasy białej,

wobec około 8% stwierdzanych w ogólnej populacji. Osoby z HLA-B27 posiadające krewnych pierwszego stopnia chorych na ZZSK, są obciążone 16-krotnie większym ryzykiem rozwoju tej choroby niż osoby z HLA-B27 bez obciążającego wywiadu rodzinnego [6, 7]. Rola HLA-B27 mogłaby polegać na prezentacji endogennych peptydów limfocytom T-aktywowanym przez antygeny pochodzące z zewnątrz (np. bakteryjne).

W patogenezie choroby istotną rolę odgrywiają limfocyty T, co potwierdzają badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie.

## Objawy kliniczne, przebieg i diagnostyka ZZSK

Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych osób dorosłych. Początek jest przeważnie trudny do uchwycenia, objawy narastają stopniowo. Najczęściej jest to ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, u około 10–20% chorych zapalenie stawów skokowych lub kolanowych, a także ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego.

We wczesnym okresie ZZSK mogą pojawić się objawy „ogólne” – stany podgorączkowe, utrata wagi, uczucie zmęczenia.

Dolegliwości bólowe i ograniczenie ruchomości kręgosłupa narastają stopniowo w miarę obejmowania przez proces zapalny coraz wyższych odcinków kręgosłupa. Bóle często nasilają się w nocy, rano dołącza się uczucie sztywności. Nasilenie bólu zmniejsza się po wykonaniu ćwiczeń fizycznych. Zmiany w odcinku piersiowym kręgosłupa i w stawach żebrowo-kręgowych powodują ból w obrębie klatki piersiowej, nasilający się przy oddychaniu. Ból ten promieniuje od strony kręgosłupa ku przodowi „wzdłuż żeber”, co odróżnia go od bólu w przebiegu zapalenia płucnej.

Zajęcie procesem zapalnym szyjnego odcinka kręgosłupa powoduje początkowo ograniczenie jego ruchomości („objaw wstecznego biegu”), później całkowitą jej utratę.

W przypadkach zmian zapalnych w obrębie stawów poza kręgosłupem – najczęściej biodrowych i barkowych, rzadziej mostkowo-obojczykowych, skroniowo-żuchwowych lub innych – chorzy skarżą się na ból w ich obrębie i ograniczenie ruchomości. Zapalenie przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego powoduje bóle pięt.

W badaniu przedmiotowym jednym z najwcześniej stwierdzanych objawów jest zniesienie fizjologicznej lordozy w odcinku lędźwiowym

kręgosłupa oraz bolesność stawów krzyżowo-biodrowych. Stopniowo, w miarę obejmowania przez proces zapalny wyższych odcinków kręgosłupa, dochodzi do ograniczenia jego ruchomości i ograniczenia rozszerzalności klatki piersiowej. Usztywnienie odcinka piersiowego powoduje zanik mięśni przykręgosłupowych („plecy wyprasowane”). Zrastanie się kręgow w odcinku szyjnym i często zniesienie lordozy lub wytworzenie się kifozy powodują coraz większą „odległość potylicy od podłoża”. Odcinek ten narażony jest wówczas na złamanie.

Objawy zapalne mogą – oprócz zajęcia układu ruchu – obejmować inne układy i narządy.

- u około 25–30% chorych dochodzi do zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka, które wykazuje skłonność do nawrotów. Zmiany te – jeżeli wcześniej nie podjęto właściwego leczenia – mogą doprowadzić do utraty wzroku;
- u około 10% chorych stwierdza się niedomykalność aortalną lub zapalenie aorty, zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi), zapalenie osierdzia;
- w obrębie płuc może – w rzadkich przypadkach – dochodzić do włóknienia zwłaszcza w obrębie górnych płatów, w obszarach tych mogą tworzyć się jamy, będące miejscem zakażeń grzybiczych;
- białkomocz pojawiający się u części chorych może być spowodowany odkładaniem się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatią IgA. Do zmian w nerkach mogą przyczyniać się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ) przyjmowane w zbyt dużych dawkach przez długi okres;
- objawy neurologiczne mogą wystąpić w związku z podwichnięciem w stawie szczytowo-obrotnikowym lub szczytowo-potylicznym albo ze złamaniem w obrębie kręgosłupa szyjnego;
- z ZZSK współlistnieje często choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, do której przyczynia się dodatkowo stosowanie NSLPZ. U około 30–60% chorych stwierdza się bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy.

Badania laboratoryjne w okresach zaostrzeń wykazują przyspieszenie opadania krwinek czerwonych (OB) i wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Może pojawić się leukocytoza, u niektórych chorych dochodzi do niedokrwistości. W moczu można stwierdzić obecność białka.

Po dłuższym czasie trwania choroby dochodzi do zwiększenia frakcji gammaglobulin w surowicy. Czynnikiem reumatoidalnym u części chorych na ZZSK można wykryć w klasie IgA, nie stwierdza się go w klasie IgM, badania w kierunku obecności przeciwciał przeciw cyklicznemu cytruli-

nowanemu peptydowi (aCCP) dają wynik ujemny. Antygen HLA-B27 jest obecny u około 96% chorych w populacji europejskiej. Płyn stawowy pobrany ze stawów obwodowych zajętych procesem zapalnym ma charakter zapalny.

Badania obrazowe wykorzystywane w diagnostyce ZZSK to przede wszystkim „celowane” zdjęcie rentgenowskie stawów krzyżowo-biodrowych, które wykazuje zmiany najczęściej obustronne, zależne od okresu choroby:

- 1) zwężenie szpar stawowych,
- 2) nierównomierne poszerzenie szpar stawowych i sklerotyzacja brzeżna w obrębie kości,
- 3) liczne nadżerki,
- 4) zarośnięcie szpar stawowych.

W obrębie kręgosłupa widoczne są „świecące narożniki” trzonów kręgowych (zmiany w pierścieniach włóknistych) oraz „kwadratowienie” trzonów kręgowych, a następnie syndesmofity łączące ze sobą kręgi.

Równoczesne powstawanie zrostów w stawach kręgosłupa i stopniowe wapnienie więzadeł prowadzą do całkowitego zrośnięcia się kręgosłupa (obraz „kija bambusowego”). Uraz kręgosłupa szyjnego spowodować może wówczas jego złamanie.

W przebiegu ZZSK dochodzi także do kostnienia przyczepów ścięgien (entezofity). Zmiany w stawach obwodowych prowadzą do zwężenia szpar stawowych, a następnie ich zarośnięcia. Długotrwały przebieg ZZSK powoduje często również zmiany osteoporotyczne w kościach.

Badanie rentgenowskie pozwala na uwidocznienie zmian strukturalnych w stawach krzyżowo-biodrowych u 95% chorych z zaawansowanym procesem zapalnym w przebiegu ZZSK. Natomiast we wczesnym okresie choroby zdjęcia nie wykazują zmian lub są trudne do interpretacji. Wówczas – najbardziej przydatnym badaniem jest ocena metodą rezonansu magnetycznego (MR), która pozwala na stwierdzenie wczesnych zmian zapalnych [8–11].

ZZSK może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji. Często jednak przebieg jest przewlekły i postępujący. Utrata prawidłowych krzywizn krę-

gosłupa i jego ostateczne usztywnienie oraz częste równoczesne zmiany w stawach obwodowych przyczyniają się do zmiany postawy i powstania przykurczy w obrębie kończyn.

Zapalenie błony naczyniowej oka powoduje upośledzenie wzroku. Bóle odczuwane w godzinach nocnych, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji.

Rozpoznanie ZZSK ustala się obecnie na podstawie „zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich” (tab. 1).

Zasadniczą rolę w tych kryteriach odgrywają zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych widoczne na zdjęciach rentgenowskich. Kryteria kliniczne mają wartość dodatkową, objawy w nich ujęte nie są ponadto patognomoniczne. Sytuacja ta uniemożliwia więc wczesne rozpoznanie ZZSK.

W różnicowaniu ZZSK należy wziąć pod uwagę: chorobę Scheuermanna (kifoza młodzieńcza), łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące przewlekłym zapaleniom jelit, dyskopatie, zmiany nowotworowe, zakażenia (gruźlica, berucelloza), stany zapalne w obrębie miednicy mniejszej, choroby metaboliczne kości i rozсіяną hiperostozę szkieletu (choroba Forestiera).

## Przyczyny opóźnionego rozpoznawania ZZSK

Ból w obrębie kręgosłupa jest bardzo częstą przyczyną zgłaszania się chorych do lekarza rodzinnego. Objaw ten może mieć wiele przyczyn, wśród których – jak obliczono – tylko 5% stanowią zapalenia stawów kręgosłupa z równoczesnym częstym zajęciem stawów obwodowych, należące do grupy „spondyloartropatii”, a wśród nich – przypadki ZZSK [13, 14]. Niestety nie ma typowych objawów klinicznych ani testów laboratoryjnych, które pozwoliłyby na szybkie wyodrębnienie tych 5%. Jak już podkreślono, kryteria nowojorskie mogą być spełnione dopiero po

**Tabela 1.** „Zmodyfikowane nowojorskie” kryteria diagnostyczne zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (wg [3])

### A. Kryteria kliniczne:

- 1) ból w okolicy krzyżowo-łędźwiowej utrzymujący się przynajmniej przez 3 miesiące, zmniejszający się po ćwiczeniach, nie ustępujący w spoczynku,
- 2) ograniczenie ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- 3) zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej

### B. Kryterium radiologiczne:

obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2–4 lub jednostronne 3–4

**Rozpoznanie pewne** = spełnione kryterium radiologiczne i przynajmniej jedno kliniczne

**Rozpoznanie prawdopodobne** = spełnione 3 kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne

wielu latach trwania ZZSK [15]. Ponadto – lekarz rodzinny nie może każdego chorego z bólem kręgosłupa kierować do reumatologa.

Oprócz przedstawionych przyczyn późnego rozpoznania ZZSK należy wziąć pod uwagę wiele innych możliwości.

Wczesne objawy choroby są niejednokrotnie lekceważone przez samych chorych i przypisywane jedynie przeciążaniu kręgosłupa (praca fizyczna, sport). W rzadkich przypadkach proces toczący się w kręgosłupie nie powoduje bólu.

Objawy niezwiązane z kręgosłupem, np. zapalenie przyczepów ścięgnistych, zapalenie stawów obwodowych (skokowych, kolanowych) – nieraz o charakterze nawracającym – często nie są kojarzone z możliwością początkowego okresu ZZSK. Przecoczeniu ulega również nieraz fakt, że u chorych z bólem w obrębie kręgosłupa, u których w dzieciństwie występowały objawy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w postaci kilkustawowej, często dochodzi do ZZSK.

Nie zawsze ponadto odpowiednio wcześniej podejrzewa się tę chorobę w przypadkach zapalenia błony naczyniowej oka, szczególnie o charakterze nawracającym.

Wreszcie, opóźnione rozpoznawanie ZZSK obserwuje się szczególnie u kobiet. Jest to uzasadnione jego rzadszym występowaniem u płci żeńskiej, a także większą częstością równoczesnych zmian zapalnych w stawach obwodowych i koncentrowaniem uwagi lekarza na związanych z nimi objawach.

## Możliwości wczesnego rozpoznawania ZZSK

1. Dane z wywiadu. Ból w obrębie kręgosłupa – główna dolegliwość występująca od początku procesu zapalnego w przebiegu ZZSK ma charakter zapalny. Jako ból „zapalny” określono ból, który wystąpił przed 40. r.ż., narastał stopniowo, utrzymywał się przez przynajmniej 3 miesiące, z towarzyszącym objawem „sztywności porannej” i zmniejszający swoje nasilenie po ćwiczeniach [16].

Inne objawy często zgłaszane przez chorych to ból w klatce piersiowej i w okolicy pośladków, zapalenie stawów obwodowych i przyczepów ścięgnistych (bóle pięt) oraz zapalenie błony naczyniowej oka.

Bardzo ważny jest wywiad rodzinny – występowanie w rodzinie ZZSK, przewlekłych zapaleń jelit, łuszczycy, naprowadzają na możliwość rozpoznania spondyloartropatii [16] (tab. 2).

2. Według niektórych autorów, w diagnostyce „ból zapalny” kręgosłupa należy także brać pod uwagę reakcję na zastosowanie leku

**Tabela 2. Objawy kliniczne ZZSK ułatwiające wczesne rozpoznanie (wg [16])**

### „Zapalny ból” kręgosłupa:

- początek > 40. r.ż.
- początek powolny
- utrzymujący się przez przynajmniej 3 miesiące
- równoczesna sztywność poranna
- zmniejsza się po ćwiczeniach

### Objawy towarzyszące:

- ból w klatce piersiowej
- ból w okolicy pośladków
- ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka
- zapalenie stawów (głównie kończyn dolnych, niesymetryczne)
- zapalenie przyczepów ścięgnistych
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (RTG)
- występowanie w rodzinie chorób:
  - ZZSK
  - przewlekłych zapaleń jelit
  - łuszczycy

z grupy NSLPZ w pełnej dawce. Powinien on wywołać wyraźne zmniejszenie nasilenia bólu, czego nie obserwuje się np. przy dyskopatii [17]. Wydaje się jednak, że metoda ta nie jest przydatna w praktyce.

3. Badania laboratoryjne parametrów świadczących o procesie zapalnym nie mają większego znaczenia diagnostycznego we wczesnym okresie ZZSK [17]. Często obserwuje się znacznie podwyższone wartości OB i CRP, ale ich oznaczanie jest przydatne jedynie dla monitorowania dalszego przebiegu choroby.

Wśród badań laboratoryjnych, bardzo dużą wartość dla rozpoznania ZZSK ma natomiast wykrycie obecności antygenu HLA-B27.

Wskazaniem do oznaczania tego antygenu jest występowanie **zapalnego bólu** kręgosłupa. Czułość badania ocenia się na 90%, fałszywe wyniki nie przekraczają 5%. Uważa się więc, że jest to test idealny dla skriningu w wykrywaniu ZZSK. Niektórzy autorzy stwierdzili ponadto, iż obecność antygenu HLA-B27 jest predyktorem złego rokowania w tej chorobie [18]. Koszt badania HLA-B27 jest dość wysoki, ale podkreśla się, że wykonuje się je tylko jednorazowo, a wynik może przesądzić o dalszych losach chorego.

4. Wśród badań obrazowych, jako wstępnego skriningu, nie wykorzystuje się zdjęć rentgenowskich stawów krzyżowo-biodrowych. Należy jednak je wykonywać we wszystkich przypadkach, w których wysunięto podejrzenie o ZZSK.

Zdjęcia rentgenowskie tych stawów są trudne do wykonania technicznie, a ich interpretacja stwarza także często trudności. Czułość i swoistość tego badania określa się na 70–80% [19].

Metodą obrazowania, która pozwala na wykrycie bardzo wczesnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych, jest MRI [8, 15, 17]. Wadą MR jest fakt, że dotychczas nie udało się wystandaryzować uzyskiwanych wyników [2]. Ponadto, jest to badanie kosztowne, co uniemożliwia jego „rutynowe” wykorzystywanie przez lekarza rodzinnego. Należy jednak pamiętać, że MRI ma największą wartość wśród metod obrazowania w diagnostyce ZZSK we wczesnym okresie choroby.

Sieper, Rudwaleit i wsp. [2, 17] zaproponowali metodę skriningu mającego na celu wczesne wyodrębnienie grupy chorych na ZZSK w codziennej praktyce lekarza rodzinnego przez zestawienie parametrów klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych (tab. 3). Spośród objawów klinicznych wybrali: zapalny ból kręgosłupa, pozytywną reakcję na NSLPZ, zapalenie tęczy, „dodatni” wywiad rodzinny i zapalenie stawów obwodowych. Badania laboratoryjne należące do skriningu to oznaczenie HLA-B27 oraz wartości OB i CRP. Wśród metod obrazowych wymienili badanie MRI i zdjęcie rentgenowskie stawów krzyżowo-biodrowych. Za najważniejsze w diagnostyce ZZSK uznali oznaczenie HLA-B27 i badanie MR.

Z punktu widzenia codziennej praktyki lekarza rodzinnego wydaje się, że obecnie najbardziej przydatna we wczesnych okresach choroby jest określenie bólu kręgosłupa jako „zapalnego” i oznaczenie HLA-B27 [2].

## Znaczenie wczesnego rozpoznania ZZSK dla monitorowania dalszego przebiegu choroby

Wczesne rozpoznanie ZZSK, zwłaszcza u młodych chorych, pozwala na ich odpowiednią edukację i często umożliwia właściwe pokierowanie wyborem zawodu i trybem życia. Do edukacji należy informacja o konieczności wyuczenia się odpowiednich ćwiczeń i wykonywanie ich – pod odpowiednim nadzorem – przez całe życie [20].

Rozpoznanie ZZSK w przypadkach z zajęciem przez proces zapalny stawów obwodowych stanowi podstawę do uzasadnionego wówczas leczenia sulfasalazyną. Natomiast ustalenie tego rozpoznania u chorych z bardzo aktywnym zapaleniem stawów kręgosłupa (często także obwodowych) umożliwia rozpoczęcie stosowania inhibitorów czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), głównie etanerceptu.

**Tabela 3. Parametry klinicznie, laboratoryjne i obrazowe przydatne w „skriningu” chorych z bólem kręgosłupa związanym ze spondyloartropatią (wg J. Sieper i M. Rudwaleit, 2004, zmodyfikowane)**

### Parametry kliniczne:

- zapalny ból kręgosłupa
- pozytywna reakcja na NSLPZ
- zapalenie błony naczyniowej oka
- dodatni wywiad rodzinny (objawy spondyloartropatii)
- zapalenie stawów obwodowych

### Parametry laboratoryjne:

- HLA-B27
- OB/CRP

### Parametry obrazowe:

- MR (zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych)
- Zdjęcie rentgenowskie (zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych)

Oprócz zmian w układzie kostno-stawowym należy w przebiegu ZZSK zwrócić uwagę na objawy związane z innymi układami i narządami, szczególnie z układem sercowo-naczyniowym, nerkami, przewodem pokarmowym i narządem wzroku. Rozpoznanie ZZSK i stwierdzenie obecności HLA-B27 stanowi ponadto wskazanie do oznaczenia tego antygenu u członków rodziny – szczególnie u potomstwa, aby w przybliżeniu ocenić stopień zagrożenia tą chorobą.

## Komentarz

Diagnostyka chorób reumatycznych bywa niezwykle trudna, szczególnie w okresie początkowym. Ból, obrzęk, wysięk w stawach, ból w obrębie kręgosłupa nie są patognomiczne, mogą wiązać się z wieloma przyczynami, stanowiąc początkowe objawy chorób zapalnych wywołanych przez zakażenia, nowotworów, zespołów hematologicznych, zaburzeń metabolicznych, hormonalnych i wielu innych. Rola lekarza rodzinnego musi polegać na przeprowadzeniu wstępnej diagnostyki i ukierunkowaniu dalszego działania. Zwrócenie uwagi na możliwość „zaszeregowania” objawów, odpowiednio wcześnie, do grupy spondyloartropatii – w tym ZZSK – jest, jak przedstawiono wcześniej, niezwykle ważne. Chociaż bowiem nie możemy dotychczas leczyć tych chorób przyczynowo, a tylko częściowo, umiemy zwalczać objawy zapalne; wczesne rozpoznanie jest podstawą walki z narastającym kalectwem.



## Piśmiennictwo

1. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61–66.
2. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 659–663.
3. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features (review). *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 663–676, vii.
4. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 359–367.
5. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379–1390.
6. Brown MA, Kennedy IG, MacGregor AJ et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823–1828.
7. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the fourth international workshop on reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 720–734.
8. Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1141–1144.
9. Braun J, Bollow M, Eggens U et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1039–1045.
10. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 697–735.
11. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R et al. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 804–808.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
13. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001; 344: 363–370.
14. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1074–1077.
15. Mau W, Zeidler H, Mau R et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988; 15: 1109–1114.
16. Calin A, Garnett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281–2285.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535–543.
18. van der Heijde D, Wanders A, Mielants H et al. Prediction of progression of radiographic damage over 4 years in patients with ankylosing spondylitis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl. I): 98.
19. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch KL, Schulpen G et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 519–525.
20. Zochling J, van der Heijde D, Burges-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 65: 442–452.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych UM

ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147

61-545 Poznań

Tel.: (061) 833-28-11

Tel./fax: (061) 831-03-17

E-mail: zimmermannhorska@hotmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zapobieganie gruźlicy u dzieci – nowe szczepionki

Modern vaccines in prevention of *Mycobacterium tuberculosis* in childrenJERZY ZIOŁKOWSKI<sup>A, B, D, F</sup>, AGNIESZKA MAZUR<sup>B</sup>, MAREK KULUS<sup>D</sup>, JULITA CHĄDZYŃSKA<sup>E, G</sup>

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego i Katedra Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. med. Marek Kulus

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Zapobieganie gruźlicy u dzieci to: zlikwidowanie źródła zakażenia, przerwanie styczności dziecka z osobą chorą na gruźlicę, szczepienie BCG. Niektóre badania dowodzą ograniczonej skuteczności szczepienia BCG i zwracają uwagę na wpływ różnorodnych czynników na tę skuteczność. Z całą pewnością szczepienie to zmienia przebieg oraz postaci manifestacji choroby gruźliczej, co szczególnie bezcenne jest u dzieci. Ze względu na dyskusyjną skuteczność szczepienia BCG badania nad nowymi szczepionkami są priorytetem w ograniczaniu skutków gruźlicy. Badania molekularne zmieniły kierunek opracowywania nowych szczepionek na wyselekcjonowanie najlepszych preparatów. Rozszyfrowanie genomu *Mycobacterium tuberculosis* miało bezpośredni wpływ na rozwój badań nad szczepionką przeciwgruźliczą przez identyfikację cząstek patogenu podlegających ekspresji. Stosunkowo nowa dziedzina wiedzy, jaką jest genetyka prątka, może wpłynąć zarówno na rozwój szczepionki o większej skuteczności, jak również poszerzyć spektrum pacjentów bez przeciwwskazań do tego szczepienia. Poznanie genomu *Mycobacterium tuberculosis* może również umożliwić to, do czego dąży się we współczesnej medycynie, czyli na dostępność szczepionek dopasowanych do sytuacji zdrowotnej konkretnego pacjenta.

**Słowa kluczowe:** *tuberculosis*, szczepionki podjednostkowe, profilaktyka chorób zakaźnych.

**Summary** Several methods are available in preventing tuberculosis infection in children: treatment of adults with *Mycobacterium tuberculosis* disease, isolation from the adolescents with diagnosed tuberculosis, BCG vaccine. Some studies demonstrated that vaccine may not always be very efficacious and its efficacy depends on many factors. The vaccine certainly alternates the course and the manifestation form of the disease which especially in the case of children is inestimable. Molecular diagnostic procedures especially genome sequencing opened a new area of vaccine research. The identification of the genes of *Mycobacterium tuberculosis* which are expressed affected the research very positively. This new knowledge may not only influence the development of a highly efficacious vaccine but can also broaden the spectrum of patients who will not have contraindications to receive it. The study of *Mycobacterium tuberculosis* genome gives perspectives for antitubercular vaccines which will be adapted to the specific patient and his immunization history. Instead of looking for new vaccines best preparations may soon be available.

**Key words:** *tuberculosis*, peptide vaccines, communicable disease control.

Zapobieganie gruźlicy u dzieci sprowadza się do trzech głównych zadań i od bardzo wielu lat nie zmienia się:

- 1) zlikwidowanie źródła zakażenia (źródłem zakażenia dla dziecka jest **zawsze** osoba dorosła chora na gruźlicę, prątkująca lub nie),
- 2) przerwanie styczności z osobą chorą na gruźlicę,
- 3) szczepienie BCG.

Immunizacja BCG jest stosowana w wielu krajach świata i traktowana jest jako prewencja przeciwko gruźlicy. Podając noworodkom szczepionkę BCG, silnie stymuluje się odpowiedź immunolo-

giczną Th<sub>1</sub>, aktywuje się komórki APC, stymuluje się odpowiedź komórkową, aktywuje limfocyty T i B oraz produkcję cytokin typu Th<sub>1</sub> i Th<sub>2</sub>.

Polska jest krajem, w którym szczepienia BCG są obowiązkowe. Po raz pierwszy w Polsce szczepionkę BCG podano doustnie 2 noworodkom w 1921 r., a od 1926 do 1939 r. zaszczepiono 60 tys. noworodków.

Zaobserwowano, że dzieci szczepione BCG łagodniej chorują na gruźlicę. Efekty szczepienia są różne. Jedni autorzy twierdzą, że skuteczność szczepień jest pełna, jeśli szczepienia są wykonywane właściwie, a szczepione są tylko dzieci tu-

berkulinoujemne. Wells i Nelson podają, że prewencja gruźlicy po szczepieniu BCG ma dużą rozpiętość – od 0 do 80%. Szczepienie BCG w 78% zapobiegają rozwojowi ostrej gruźlicy prosowatej płuc i serowatemu zapaleniu płuc, a zapaleniom opon i mózgu w 64%. W przeprowadzonych badaniach w Harvard School of Public Health nad skutecznością szczepień BCG stwierdzono, że szczepienie wykonane u noworodka obniża ryzyko wystąpienia ostrych postaci gruźlicy o 50%.

Autorzy hinduscy uważają, że duży wpływ na skuteczność szczepienia BCG ma przede wszystkim klimat i mikroflora, związane z regionem geograficznym i klimatycznym, a mikroflora środowiska może być przyczyną nieskuteczności szczepienia BCG.

Od 3–4 lat prowadzone są dyskusje, czy szczepienia BCG mają być obowiązkowe, czy należy je rewakcyнировать, czy nie.

W Stanach Zjednoczonych rozważa się podawanie szczepionki BCG osobnikom z ujemnymi odczynami tuberkulinowymi, bezdomnym, pracownikom służby zdrowia, narażonym na styczność z chorymi na gruźlicę. Wskazania co do szczepień BCG dzieci w USA, są bardzo ograniczone – każdy lekarz rozważający wykonanie szczepienia u dziecka powinien porozumieć się z osobą odpowiedzialną za lokalny program przeciwigruźliczy. Badania dotyczące poziomu przeciwciał, zwłaszcza IgM anty A-60 po szczepieniu BCG, są bardzo niejednoznaczne. Badacze francuscy obserwowali np. istotną różnicę poziomów IgG i IgM między dziećmi szczepionymi a nie szczepionymi BCG. Doherty i Andersen wykazali, że poziom IgM anty A-60 u dzieci nieszczepionych BCG jest bardzo niski, ale po zaszczepieniu dziecka obserwuje się jego postępujący wzrost. Inni autorzy uważają, że szczepienie BCG nie wpływa na poziom przeciwciał IgM i IgG.

Standardy i klasyfikacja gruźlicy u dorosłych i dzieci nie podważają skuteczności szczepień BCG, ale zwracają uwagę, że czynniki genetyczne, warunki środowiskowe odrębne w różnych częściach świata, jak i brak jednolitych dawek szczepionki, różny czas jej podawania, wpływają na jej skuteczność. Nie ma żadnej sprzeczności w twierdzeniu, że dzięki szczepieniom BCG obserwuje się mniej ostrych krwiopochodnych i oskrzelopochodnych postaci gruźlicy u dzieci, a przebieg gruźlicy węzłowo-płucnej jest łagodniejszy.

Światowa Organizacja Zdrowia, jak i Międzynarodowa Unia Przeciwigruźlicza i Chorób Układu Oddechowego nadal rekomenduje wykonywanie szczepień BCG przede wszystkim w krajach o wysokim współczynniku ARTI (współczynnik rocznego ryzyka zakażenia gruźlicą).

Jedyną metodą ograniczenia światowych skutków gruźlicy może być opracowanie nowej ulepszonej szczepionki, zważywszy, że skuteczność szczepionki BCG jest dyskutowana.

Szczególne zainteresowanie wzbudziło zastosowanie modeli zwierzęcych, na których badano skuteczność nowych szczepionek: szczepionka DNA, rekombinowane wektory, nowe adjuwanty, domniemane wyspy patogenezy w *Mycobacterium tuberculosis*. Planowane są badania kliniczne pierwszych nowych szczepionek u ludzi, ale końcowa ocena skuteczności nowych szczepionek będzie możliwa po wielu latach. Mimo kontrowersji wokół szczepień BCG większość autorów jednak jest zdania, że szczepienia BCG odgrywają w tej chwili ważną rolę w zapobieganiu gruźlicy u dzieci, a zwłaszcza ostrych jej postaci.

Słuszność takiego postępowania poparta jest ostatnio przeprowadzonymi badaniami przez Brooksa, Keena i wsp. Badania te wykazały, że odporność po pierwotnym szczepieniu BCG wygasa i powtórne podanie rekombinowanego białka ze skutecznym adjuwantem prowadzi do powstania odporności na poziomie znacznie wyższym od uzyskiwanego po szczepieniu BCG.

## Nowe szczepionki BCG

Rozszyfrowanie genomu *Mycobacterium tuberculosis* umożliwiło identyfikację cząsteczek patogenu podlegającym ekspresji przez:

- otwarcie tzw. ORF – co daje zwiększenie liczby rekombinowanych antygenów będących potencjalnymi kandydatami do „nowej szczepionki” (poznano ich 500),
- poznanie białek, które są rzeczywiście produkowane – również kandydaci do nowych szczepionek,
- selekcja antygenów,
- odkrycie ESAT-6 – rodzina tych genów zawiera dużą liczbę antygenów o silnej ekspresji immunologicznej. Po częściowej ich atenuacji mogą być dobrymi kandydatami do nowych szczepionek.

Dzięki badaniom Karlina wykrycie tzw. wysp patogenezy w *Mycobacterium tuberculosis* przy zastosowaniu metody odwrotnej immunogenetyki można wyeliminować epitopy limfocytów T, które nie wiążą się z allelami MHC, czyli nie będą rozpoznawane podczas zakażenia. Natomiast pozostałe epitopy, które wiążą się z allelami MHC, mogą być potencjalnymi propozycjami nowych szczepionek.

Trudno w tej chwili ocenić, czy nowe szczepionki pozwolą na jednorazowe i długoterminowe uodpornienie, czy konieczne będą też szczepienia przypominające. Badania Olsena (na mo-

delach zwierzęcych) wykazały, że tzw. szczepionki podjednostkowe mogą dawać odporność utrzymującą się na stałym poziomie. Wymienione informacje wymagają dalszych badań.

Nowe szczepionki podjednostkowe:

- rekombinowane białko ze skutecznym adjuwantem,
- nagi DNA z zastosowaniem plazmidu kodującego ESAT-6,
- BCG i przypominająca – modyfikowany wirus Ankara (MVA) z ekspresją antygenu Ag85A.

Badania Harwitza (również na modelach zwierzęcych) wykazały, że szczepionki komórkowe opierające się na rekombinowanym szczepie

BCG, który charakteryzuje się nadekspresją Ag85B, może być bardzo dobrą szczepionką przypominającą. Schemat szczepienia wyglądałby wtedy następująco: BCG szczepienie podstawowe oraz auksotroficzny mutant *Mycobacterium tuberculosis* jako szczepienie przypominające [9].

Smith wykazał (prace przede wszystkim na modelach zwierzęcych), że tryptofanowy aukstrof *Mycobacterium tuberculosis* (szczepionka komórkowa) może być bezpiecznie podany osobnikom z zaburzeniami odporności.

Najprawdopodobniej od roku 2015 wprowadzona będzie nowa szczepionka zapobiegająca gruźlicy; SSI Hy Vac 4 – obecnie w trakcie badań.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Jerzy Ziolkowski

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego WUM

ul. Działdowska 1

01-184 Warszawa

Tel.: (022) 452-32-37

E-mail: jziolkowski@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Orzekanie o niezdolności do pracy w chorobach płuc

## Medical certification in lung diseases

JOLANTA ZIÓŁKOWSKA<sup>A-G</sup>

Przewodnicząca Komisji Lekarskich Zakładu Ubezpieczeń Społecznych Oddziału we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Orzecznictwo o niezdolności do pracy związane jest w Polsce z Zakładem Ubezpieczeń Społecznych. Ryzyko ubezpieczeniowe, jakim jest niezdolność do pracy, zostało dopiero wprowadzone w 1997 r. i do-  
kładnie zdefiniowane w ustawie emerytalno-rentowej. Definicja ta uwzględnia zalecenia WHO w zakresie oceny  
socjalno-medycznej następstw choroby. Podstawowym jej kryterium nie jest choroba, a naruszenie sprawno-  
ści organizmu. Choroby układu oddechowego, współcześnie bardzo rozpowszechnione, generują wysoki koszt  
społeczny. Orzekanie o niezdolności do pracy w następstwie schorzeń układu oddechowego powinno uwzględ-  
niać bardzo szeroką ocenę dysfunkcji układu oddechowego, opartą głównie na badaniach czynnościowych.  
Ocena ta powinna uwzględniać stopień zaawansowania choroby, a także przebieg schorzenia i jego rokowania  
na podstawie zgromadzonej dokumentacji. Istotny pozostaje fakt, iż naruszenie sprawności organizmu jest deter-  
minowane działaniem wielu układów i narządów oraz ich wzajemnych powiązań, a także, co ważne, zdolnością  
adaptacji wyrównawczej. Ocena wskaźników spirometrycznych jest pomocnym badaniem funkcji płuc w ocenie  
niezdolności do pracy w przewlekłych chorobach płuc, jest uznana jako kluczowe kryterium diagnostyczne  
w międzynarodowych klasyfikacjach (GOLD, GINA) i pozostaje tzw. złotym standardem.

**Słowa kluczowe:** orzecznictwo lekarskie, niezdolność do pracy, choroby płuc.

**Summary** Medical certification in disablement for work in Poland is connected with ZUS (Social Insurance  
Company). Disablement for work was barely brought into practice in 1997 and since then thoroughly defined in  
pensionary act. The definition considers WHO recommendations concerning socio-medical consequences of di-  
sease. The main criterion is an impairment of body efficiency and not disease by itself. Lung disease are wide-  
spread and they make high welfare costs. Certification in disablement for work following lung disease should ta-  
ke into consideration vast evaluation of dysfunction of respiratory system based on functional examinations. Such  
evaluation should include advancement, course of disease and prognosis in relation with available records. The  
estimation of spirometric indexes is helpful in examination of lungs' functions. This should be applied to certifica-  
tion in disablement for work in chronic lung diseases and this is recognized as pivotal diagnostic criterion in in-  
ternational classifications (GOLD, GINA) – the gold standard.

**Key words:** medical certification, disablement for work, lung disease.

Orzecznictwo o niezdolności do pracy w Polsce związane jest z ubezpieczeniem spo-  
łecznym, gdzie podstawowym ryzykiem ubez-  
pieczonym jest właśnie niezdolność do pracy.  
Ustawodawca powierzył orzekanie o niezdolno-  
ści do pracy Zakładowi Ubezpieczeń Społecz-  
nych, który wykształcił własny aparat orzeczni-  
czy w postaci dwuinstancyjnego modelu orze-  
kania. W pierwszej instancji orzekają lekarze  
jednoosobowo – lekarz orzecznik, w drugiej in-  
stancji – odwoławczej – trzysobowe Komisje  
Lekarskie.

Na uwagę zasługuje fakt wprowadzenia no-  
wego świadczenia do wachlarza świadczeń  
z ubezpieczenia społecznego, tj. renty szkolenio-

wej, w celu przekwalifikowania zawodowego po  
stwierdzeniu niezdolności do pracy w dotychcza-  
sowym zawodzie.

Również od niedawna ZUS stworzył i prowa-  
dzi system rehabilitacji leczniczej w ramach pre-  
wencji rentowej. Od 2001 r. rehabilitacja ta obję-  
ła chorych ubezpieczonych ze schorzeniami  
układu oddechowego.

Zmiana ryzyka ubezpieczeniowego warunku-  
jącego otrzymanie renty, tj. niezdolność do pracy,  
wprowadzona w Polsce w 1997 r. reformą syste-  
mu emerytalno-rentowego wpisuje się w standar-  
dy promowane przez Światową Organizację  
Zdrowia w zakresie oceny socjalno-medycznej  
następstw choroby lub wypadku.

Tabela 1. Świadczenia z FUS zależne od orzeczenia o niezdolności do pracy

Lekarze orzekając o niezdolności do pracy orzekają o:		
Z ubezpieczenia chorobowego	czasowej niezdolności do pracy świadczeniach rehabilitacyjnych	
Z ubezpieczenia rentowego	długotrwałej niezdolności do pracy	częściowej niezdolności do pracy niezdolność do pracy w dotychczasowym zawodzie (renta szkoleniowa)
		całkowitej niezdolności do pracy niezdolności do samodzielnej egzystencji
		całkowitej niezdolności do pracy
Z ubezpieczenia emerytalnego	długotrwałej niezdolności do pracy	całkowitej niezdolności do pracy
Z ubezpieczenia wypadkowego	długotrwałej niezdolności do pracy	częściowej niezdolności do pracy
		całkowitej niezdolności do pracy
		niezdolności do samodzielnej egzystencji

Ta nowa klasyfikacja (ICF) (ryc. 1) przyjęta przez Unię Europejską przyjmuje szerszy model (bio-psycho-społeczny) następstw choroby, zwracając uwagę, że obejmuje on zależności między dysfunkcją narządu lub układu a ograniczeniami aktywności ustroju oraz ograniczeniem uczestnictwa w życiu społecznym, w tym zawodowym, uwzględniając również czynniki osobnicze i środowiskowe [1].

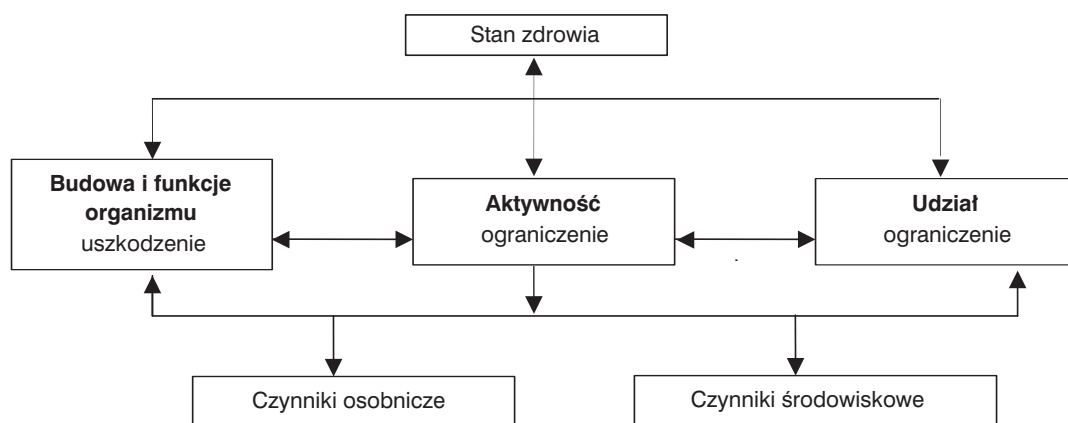
## Ocena niezdolności do pracy w rozumieniu ustawy emerytalno-rentowej

Niezdolność do pracy została dokładnie zdefiniowana przez ustawodawcę w art. 12 ustawy o emeryturach i rentach z FUS: „niezdolną do pracy w rozumieniu ustawy jest osoba, która całkowicie lub częściowo utraciła zdolność do pracy zarobkowej z powodu naruszenia sprawności organizmu i nie rokuje odzyskania tej zdolności

po przekwalifikowaniu. Częściowo niezdolną do pracy jest osoba, która utraciła w znacznym stopniu zdolność do pracy zgodnej z poziomem posiadanych kwalifikacji. Za całkowicie niezdolną do pracy uważa się osobę, która utraciła zdolność do wykonywania jakiejkolwiek pracy”.

Przy ocenie stopnia i przewidywanego okresu niezdolności do pracy oraz rokowania co do odzyskania zdolności do pracy należy wziąć pod uwagę:

- stopień naruszenia sprawności organizmu oraz możliwość przywrócenia niezbędnej sprawności przez leczenie i rehabilitację,
- możliwość wykonywania dotychczasowej pracy lub podjęcia innej pracy, a także celowość przekwalifikowania zawodowego, a w tym:
  - rodzaj i charakter dotychczas wykonywanej pracy,
  - poziom wykształcenia,
  - wiek,
  - predyspozycje psychofizyczne badanej osoby.



Rycina 1. Klasyfikacja ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) (wg WHO)

Naruszenie sprawności organizmu w stopniu powodującym konieczność stałej lub długotrwałej opieki i pomocy innej osoby w zaspokajaniu podstawowych potrzeb życiowych stanowi podstawę do orzeczenia niezdolności do samodzielnej egzystencji.

Należy zauważyć różnice w orzekaniu o niezdolności do pracy w rozumieniu ustawy emerytalno-rentowej z orzekaniem o zdolności do pracy lub nawet niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów wynikających z kodeksu pracy. Ocena niezdolności do pracy w rozumieniu ustawy emerytalno-rentowej wynika z zupełnie innych uregulowań prawnych określonych w przepisach ubezpieczenia społecznego, gdzie podstawą oceny zdefiniowaną przez ustawodawcę jest faktyczna utrata zdolności do pracy zgodnej z poziomem posiadanych kwalifikacji (znacznie szersze pojęcie niż konkretne stanowisko pracy), a nie ocena polegająca na szacowaniu ryzyka w wyniku narażenia na uciążliwość lub szkodliwość na konkretnym stanowisku pracy [2, 3].

## Ocena niezdolności do pracy w schorzeniach układu oddechowego

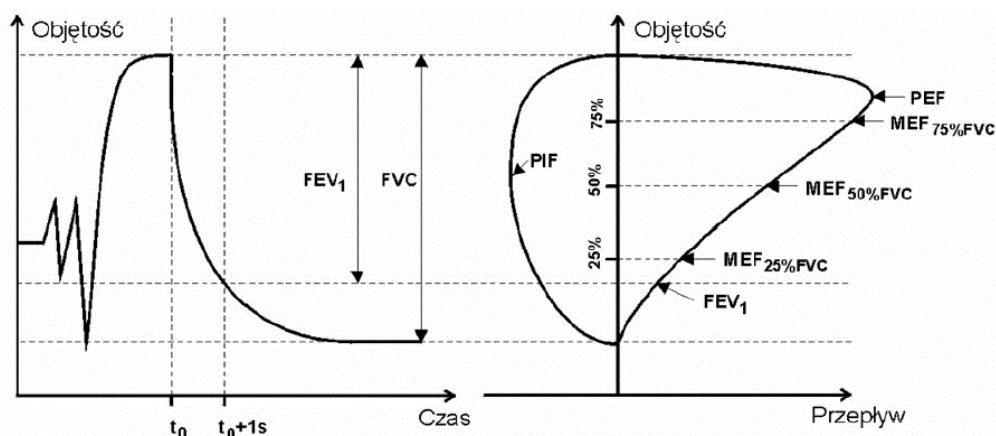
Schorzenia układu oddechowego są istotnym problemem zdrowotnym. Znajduje to również odbicie w orzecznictwie lekarskim. Według danych statystycznych WHO szacuje się, że w 2007 r. 300 mln ludzi miało rozpoznaną astmę, 210 mln ludzi miało rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) [4]. Choroby układu oddechowego wciąż stanowią jedną z głównych przyczyn niezdolności do pracy, plasując się w tej statystyce w pierwszej dziesiątce [5]. Koszt społeczny tych chorób jest ogromny. W ostatnich dekadach zmieniła się struktura schorzeń pulmonologicznych, dawniej były to głównie choroby zakaźne, zwłaszcza gruźlica,

a w ostatnich latach większego znaczenia socjalno-medycznego nabierają schorzenia wywołane paleniem papierosów oraz zanieczyszczeniem środowiska pracy i zamieszkania, które wywołują astmę oskrzelową, POChP oraz nowotwory dróg oddechowych [6].

Zasady orzekania w schorzeniach układu oddechowego nie odbiegają od kryteriów oceny niezdolności do pracy w innych grupach schorzeń. Ocena tą dokonuje się na podstawie danych klinicznych, tj. badania podmiotowego i przedmiotowego, wyników badań dodatkowych oraz dokładną analizę dokumentacji medycznej. W bardzo dokładnym badaniu podmiotowym należy zwrócić uwagę również na informację o narażeniach zawodowych i środowiskowych, a także o wpływie choroby na funkcjonowanie pacjenta. Choć podstawą oceny niezdolności do pracy zwykle będzie ocena czynnościowa układu oddechowego w przewlekłych chorobach płuc, to zasadniczą trudność oceny polega na ustaleniu dynamiki przebiegu choroby i stopnia naruszenia sprawności organizmu, nie zapominając o tym, iż niezdolność do pracy jest determinowana działaniem wielu układów i narządów oraz ich wzajemnych powiązań, a także, co ważne, zdolnością adaptacji wyrównawczej.

Z badań pomocniczych najbardziej użyteczne są: spirometria, gazometria, radiogramy klatki piersiowej, pletyzmografia, tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, próby wysiłkowe do oceny wydolności wysiłkowej.

Ocena wskaźników spirometrycznych jest najbardziej rozpowszechnionym, najprostszym i bardzo pomocnym badaniem funkcji płuc w ocenie niezdolności do pracy w przewlekłych chorobach płuc. Na ich podstawie można ustalić rodzaj i natężenie zaburzeń rezerw wentylacyjnych płuc. Spirometria nadal pozostaje tzw. złotym standardem i jest uznana jako zasadnicze kryterium diagnostyczne w międzynarodowych klasyfikacjach (GOLD, GINA).



Rycina 2. Badaniem czynnościowym płuc mierzy się: objętości, pojemności oraz przepływy

Obturacja definiowana jako ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w badaniach czynnościowych obrazuje się przez zmniejszenie wskaźnika Tiffeneau, czyli stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do pojemności życiowej płuc i wyrażone w procentach (pojemności życiowej) ( $FEV_1$  1%  $V_{C_{max}}$ ), poniżej dolnej granicy normy wyliczonej na podstawie odpowiedniej dla wieku wartości należącej. Najnowsze standardy zwracają uwagę na możliwość fałszywie dodatnich rozpoznania przede wszystkim łagodnej obturacji u osób starszych i fałszywie ujemnych wyników w grupie ludzi młodszych przy stosowaniu sztywnego kryterium wskaźnika Tiffeneau  $< 0,7$  (nadal jednak zalecanego). Z tego powodu zaleca się używanie rzeczywistej dolnej granicy normy, która jest zależna od wieku pacjenta. U zdrowych roczny ubytek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ ) po 30. roku życia (związany z procesem starzenia się) wynosi około 20–30 ml, a np. w POChP zwykle wynosi on 40–90 ml (w zależności od postępu choroby). Powszechnie przyjęto 5 stopni ciężkości obturacji w zależności od  $FEV_1$ , jeżeli wskaźnik Tiffeneau jest poniżej dolnej granicy normy. Podział ten zdaje się być najbardziej użyteczny z punktu widzenia orzecznictwa lekarskiego.

Trzeba pamiętać, że inne często stosowane podziały dotyczą stopni ciężkości choroby, a nie samej obturacji. Dla POChP zgodnie z zaleceniami GOLD wyróżnia się 3 wartości progowe (80, 50 i 30% wartości należącej), a w astmie według GINA 2 progi (80 i 60% wartości należącej).

Restrykcja definiowana jest jako zmniejszenie całkowitej pojemności płuc (TLC) poniżej dolnej granicy normy i jeśli nie przekracza ona 70% wartości należącej mówimy o łagodnej, poniżej 70% – o umiarkowanej, a poniżej 60% – o ciężkiej restrykcji. Na podstawie badania spirometrycznego nie da się w sposób pewny rozpoznać ani wykluczyć restrykcji. Jest wysoce prawdopodobne, że na podstawie obniżonej pojemności życiowej (VC), przy braku cech obturacji, występuje restrykcja. W przypadku braku możliwości pomiaru TLC dopuszcza się klasyfikowanie stopnia upośledzenia VC z zastrzeżeniem, że nie jest to jednoznaczne z rozpoznaniem restrykcji. Na-

leży jednak pamiętać, że jeśli nie jest potwierdzona restrykcja, a podejrzewa się ją, to należy dążyć do pomiaru TLC. Jeśli wskaźnik Tiffeneau jest prawidłowy, a VC poniżej 80% wartości należącej, to przyjmujemy 5 stopni restrykcji.

Współistnienie obturacji i restrykcji występuje w praktyce, jednak termin „zmiany mieszane” nie powinien być stosowany, ponieważ wyróżnia się tylko dwa typy zaburzeń wentylacji: obturacje i restrykcje. W przypadku, kiedy wskaźnik Tiffeneau i VC jest poniżej dolnej granicy normy, należy wykonać próbę rozkurczową, w przypadku braku normalizacji VC – zaburzenia objętościowe należy zweryfikować oznaczeniem TLC. Za dodatni wynik próby rozkurczowej uważa się zwiększenie  $FEV_1$  lub VC przekraczające 200 ml i 12% wartości należącej [7–9].

## Astma oskrzelowa

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samistnie lub pod wpływem leczenia. Cechą charakterystyczną jest to, że okresy zaostrzenia są przedzielane okresami remisji. Napady te zwykle są dość krótkie, trwające od kilku minut do kilku godzin, w późniejszych fazach choroby bywają coraz częstsze, cięższe i dłuższe.

W celu wspólnej walki z narastającym problemem, jakim jest astma, powstała Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA), zgodnie z jej zaleceniami z 2006 r. przyjęło się określać stopień ciężkości choroby na podstawie obrazu klinicznego, wyróżniając 4 stopnie astmy.

Podział ten zastąpił poprzedni podział na astmę epizodyczną oraz przewlekłą: łagodną, umiarkowaną i ciężką. Wydaje się on dość praktyczny, aczkolwiek stwarza czasami problemy

**Tabela 2. Stopniowanie ciężkości obturacji w zależności od  $FEV_1$**

70% nal. $\leq FEV_1 < 100\%$ nal.	łagodna
60% nal. $\leq FEV_1 < 70\%$ nal.	umiarkowana
50% nal. $\leq FEV_1 < 60\%$ nal.	umiarkowanie ciężka
34% nal. $\leq FEV_1 < 50\%$ nal.	ciężka
$FEV_1 < 34\%$ nal.	bardzo ciężka

**Tabela 3. Stopnie ciężkości restrykcji w zależności od VC**

70% nal. $\leq VC < DGN$	łagodna
60% nal. $\leq VC < 70\%$ nal.	umiarkowana
50% nal. $\leq VC < 60\%$ nal.	umiarkowanie ciężka
34% nal. $\leq VC < 50\%$ nal.	ciężka
$VC < 34\%$ nal.	bardzo ciężka



Tabela 4. GINA 2006 – podział ciężkości astmy na podstawie obrazu klinicznego

	Objawy	Objawy nocne	Czynność płuc
Astma sporadyczna	< 1 raz w tygodniu	nie częściej niż 2 razy w miesiącu krótkotrwałe zaostrzenia	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% wartości należnej lub PEF ≥ 80% wartości maksymalnej dla chorego, zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> < 20%
Astma przewlekła lekka	≥ 1 raz w tygodniu, ale < 1 raz dziennie	częściej niż 2 razy w miesiącu, zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% wartości należnej lub PEF ≥ 80% wartości maksymalnej dla chorego, zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> 20–30%
Astma przewlekła umiarkowana	codziennie	częściej niż 1 raz w tygodniu, zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	FEV <sub>1</sub> 60–80% wartości należnej lub PEF 60–80% wartości maksymalnej dla chorego, zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> > 30%
Astma przewlekła ciężka	utrzymują się stale	częste, objawy częste zaostrzenia, stałe ograniczenie aktywności fizycznej	FEV <sub>1</sub> ≥ 60% wartości należnej lub PEF ≥ 60% wartości maksymalnej dla chorego, zmienność PEF lub FEV <sub>1</sub> > 30%

z ustaleniem stopnia ciężkości choroby u niektórych pacjentów. Dlatego ostatni raport GINA 2006, w celu uproszczenia sytuacji klinicznych dla oceny skuteczności leczenia zaleca stosowanie podziału astmy na podstawie kryteriów kontroli objawów klinicznych oraz występowania zaostrzeń astmy.

Dla celów orzeczniczych stosowanie obu tych podziałów wydaje się istotne, gdyż podział na 4 stopnie astmy opiera się m.in. na subiektywnych dolegliwościach zgłaszanych przez pacjentów, ale również, co najważniejsze, na niezależnych pomiarach czynności płuc, natomiast nowy podział, oparty na stopniach kontroli leczenia, jest bardziej użyteczny w codziennej praktyce leczniczej, ale jednocześnie dość dobrze obrazu-

je stopień uzyskanej kontroli choroby, a tym samym ograniczeń aktywności chorych.

W leczeniu astmy najczęściej stosujemy  $\beta_2$ -mimetyki, glikokortykosteroidy, antycholinergiki i metyloksantyny, leki przeciwleukotrienowe, kromony, przeciwciała anti-IgE. Zasada leczenia astmy według GINA 2006 opiera się na pięciu stopniach leczenia. Na każdym stopniu jest opcja preferowana i alternatywna. Decyzję o wyborze leczenia podejmuje się po ustaleniu stopnia kontroli astmy [10, 11].

U niektórych chorych pomimo właściwego leczenia nie udaje się uzyskać kontroli astmy – skuteczność w tym przypadku glikokortykosteroidów może być zmniejszona. Wprowadzono w tym wypadku pojęcie astmy trudnej. Stawiając takie

Tabela 5. Stopnie kontroli astmy według GINA 2006

Stopnie kontroli – kryterium	Kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)	Częściowo-kontrolowana (musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu)	Niekontrolowana
Objawy dzienne	≤ niż 2 razy w tygodniu	≥ niż 2 razy w tygodniu	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej, spełnione w którymkolwiek tygodniu
Ograniczenie aktywności życiowej	nie ma	jakikolwiek	
Objawy nocne, przebudzenia	nie ma	jakikolwiek	
Potrzeba leczenia doraźnego	≤ niż 2 razy w tygodniu	≥ niż 2 razy w tygodniu	
Czynność płuc (PEF lub FEV <sub>1</sub> )	prawidłowa	< 80% wartości należnej lub wartość maksymalna	
Zaostrzenia	nie występują	≥ 1 raz w roku	1 raz w którymkolwiek tygodniu

rozpoznanie, należy dążyć do ustalenia przyczyny nieskuteczności leczenia.

W astmie sporadycznej i przewlekłej lekkiej jedynie w okresie występowania objawów możemy orzekać czasową niezdolność do pracy. Nie można tu mówić o długotrwałej niezdolności do pracy. Okresy remisji są w zasadzie okresami astmy kontrolowanej. W astmie przewlekłej, umiarkowanej, w okresach długotrwałej remisji (okresach astmy kontrolowanej) orzekamy brak niezdolności do pracy, w okresach zaostrzeń, nawet jeśli to tylko częściowo kontrolowana astma, to najczęściej niezdolność do pracy powinna się zamknąć w okresach czasowej niezdolności do pracy (zasitek chorobowy, świadczenia rehabilitacyjne), jeśli zaś zaostrzenia występują często, chorzy mogą wymagać orzeczenia częściowej niezdolności do pracy (wymagają ograniczenia wysiłków fizycznych i przebywania w zmiennych i ekstremalnych warunkach klimatycznych, narażenia na czynniki wdychowe alergizujące, drażniące). W przypadku astmy atopowej z uczuleniem na alergeny obecne w środowisku pracy lub astmy zawodowej zawsze należy rozważyć celowość przekwalifikowania zawodowego w ramach renty szkoleniowej. W astmie przewlekłej ciężkiej, zwykle orzekamy częściową niezdolność do pracy, zaś w okresach astmy niekontrolowanej całkowitą niezdolność do pracy [9].

## Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to choroba poddająca się prewencji i leczeniu, z istotnymi zmianami pozapłucnymi, które mogą się przyczyniać do ciężkości stanu poszczególnych chorych. Zmiany płucne w POChP charakteryzują się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy, głównie dym tytoniowy. Do ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe dochodzi w wyniku procesu zapalnego, który prowadzi do zwężenia oskrzeli (zwłaszcza drobnych), w następstwie zmian zapalnych w ich ścianie i włóknienia oraz rozedmy, tj. zniszczenia miąższu płucnego, utrata przyczepów przegród międzypęcherzykowych do małych dróg oddechowych powoduje zmniejszenie sprężystości płuc i zapadanie się dróg oddechowych podczas wydechu. Rozedmę najpewniej rozpoznajemy na podstawie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT).

POChP charakteryzuje się przewlekłą i narastającą dusznością oraz kaszlem z odkrztuszeniem plwociny. Przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny mogą wyprzedzać ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe o wiele lat, zwykle postępuje, szczególnie gdy czynniki sprawcze nie zostaną wyeliminowane (palenie papierosów). Przerwanie narażenia na czynniki szkodliwe, nawet gdy obturacja już się rozwinęła, może spowodować poprawę czynności płuc i spowolnić lub nawet zatrzymać postęp choroby. POChP (i skutki jej leczenia) doprowadza do wtórnego uszkodzenia innych narządów, powodując: kacheksję, zanik mięśni szkieletowych, osteoporozę, depresję, przewlekłą niedokrwistość i zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Obecnie klasyfikacja ciężkości POChP wyróżnia 4 stadia (tab. 6).

Gazometria krwi tętniczej jest ważnym badaniem w zaawansowanej POChP, wskazanym, gdy  $FEV_1$  wynosi  $< 50\%$  wartości należnej lub gdy występują kliniczne objawy niewydolności oddechowej bądź prawokomorowej niewydolności serca.

W leczeniu POChP stosuje się: leki rozszerzające oskrzela (beta<sub>2</sub>-mimetyki, antycholinergiki

Tabela 6. Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP według Raportu GOLD 2006

Stadium	Kryterium spirometryczne ( $FEV_1$ ) (pomiar po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela; kryterium rozpoznania POChP jest wartość $FEV_1/FVC < 0,70$ )	Typowy obraz kliniczny (zależność między stopniem ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i objawami)
I POChP lekka	$\geq 80\%$	może występować przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny
II POChP umiarkowana	50–80%	zwykle występuje duszność wysiłkowa; może występować kaszel i odkrztuszanie plwociny
III POChP ciężka	30–50%	nasilone objawy jw., mniejsza wydolność wysiłkowa, częste zaostrzenia
IV POChP bardzo ciężka	$< 30\%$ lub $< 50\%$ + przewlekła niewydolność oddechowa	nasilone objawy jw., zwykle duszność spoczynkowa, mogą występować objawy serca płucnego

i metyloksantyny), glikokortykosteroidy, tlen, rehabilitacje, chirurgiczne (wycięcie pęcherzy rozjemowych).

Zaostrzenia POChP charakteryzują się zmianą nasilenia przewlekłe występujących objawów – duszności, kaszlu lub odkrztuszania płwociny, która wykracza poza normalną zmienność z dnia na dzień, mają nagły początek i może uzasadniać zmianę leczenia farmakologicznego u chorego na POChP. Najczęstszymi przyczynami zaostrzeń są infekcje górnych dróg oddechowych oraz zanieczyszczenia powietrza, ale w około trzydziestu procentach ciężkich zaostrzeń nie udaje się ustalić przyczyny. Przyczyną nasilenia objawów POChP, które można pomylić z prawdziwym zaostrzeniem, może być nieprzyjmowanie zaleconych leków przez chorego [12].

W stadium pierwszym choroby, tj. lekkim, praktycznie nie ma podstaw do orzekania niezdolności do pracy, poza zachowaniem przeciwwskazań profilaktycznych, zdolność do pracy jest zachowana. W stadium drugim, tj. umiarkowanym, chorzy mogą wymagać orzeczenia częściowej niezdolności do pracy (wymagają ograniczenia wysiłków fizycznych ciężkich i bardzo ciężkich i przebywania w zmiennych i ekstremalnych warunkach klimatycznych, narażenia na czynniki wdechowe alergizujące, drażniące), u pozostałych – w okresach zaostrzeń, najczęściej niezdolność do pracy powinna się zamknąć w okresach czasowej niezdolności do pracy (zasilek chorobowy, ewentualnie świadczenia rehabilitacyjne). Szczególnie w tym stadium będzie zalecane orzekanie o potrzebie rehabilitacji leczniczej o profilu pulmonologicznym w ramach prewencji rentowej. W stadium ciężkim praktycznie u wszystkich chorych powinno się orzekać co najmniej częściową niezdolność do pracy oraz bardzo często będzie to niezdolność do pracy jakiegokolwiek, czyli całkowita, zwłaszcza gdy będzie występowała niewydolność oddechowa. W stadium bardzo ciężkim najczęściej będziemy mieli do czynienia z całkowitą niezdolnością do pracy, a w niektórych przypadkach, np. zdekompenowanego serca płucnego, z niezdolnością do samodzielnej egzystencji [9].

## Guźlica

Gruźlica to przewlekła choroba zakaźna spowodowana zakażeniem prątkiem *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium bovis*. Jest jedną z najczęstszych chorób zakaźnych na świecie, gdyż co roku umiera na nią ponad 2 mln ludzi. W Polsce rejestruje się w ostatnich latach ponad 10 tys. nowych przypadków zachorowań. Zakażenie prątkiem w 95% przypadków powoduje chorobę płuc, która charakteryzuje się osłabie-

niem, potami, kaszlem, utratą masy ciała, gorączką. Podstawą rozpoznania jest dodatni wynik badania bakteriologicznego płwociny lub popłuczyn oskrzelowych oraz obraz RTG lub TK płuc. Leczy się gruźlicę 3 czy 4 lekami przeciwprątkowymi jednocześnie przez 6 miesięcy i najczęściej po okresie 1 miesiąca około 50% chorych udaje się odprątkować. Prawidłowo prowadzone leczenie pozwala na wyleczenie ponad 90% chorych. Ze względu na lekooporność część chorych leczenie przeciwprątkowe musi mieć przedłużone czasami nawet do 18 miesięcy. Jednakże są to przypadki dość rzadkie.

W ocenie niezdolności do pracy należy podkreślić, że zdecydowanie większość chorych udaje się wyleczyć w okresie świadczeń krótkoterminowych, tj. okres zasiłkowy 270 dni i świadczenia rehabilitacyjne – 365 dni (łącznie 21 miesięcy, czyli prawie 2 lata). Orzekanie w takich przypadkach przedwcześnie niezdolności do pracy długoterminowej jest błędem. Należy podkreślić, że chory prątkujący, nawet jeśli znajduje się w stanie bardzo dobrej sprawności organizmu, musi mieć orzekaną niezdolność do pracy (czasową lub całkowitą) ze względów epidemiologicznych. Wyjątkowe przypadki nie poddające się leczeniu lub z istotnymi schorzeniami współistniejącymi będą wymagały orzekania długotrwałej niezdolności do pracy; rozstrzygające wtedy o stopniu niezdolności do pracy i rokowaniu będą badania czynnościowe płuc i badania gazometryczne [9, 13].

## Pylice płuc

Są to choroby wywołane działaniem pyłów, które gromadzą się w płucach, wywołując reakcję tkanki płucnej. Na podstawie obrazu anatomico-morfologicznego dzielimy pylice na:

- pylice kolagenowe – wywołane działaniem pyłów o właściwościach zwłókniających (krzemionka, azbest, talk, aluminium); rozwija się włóknienie typu kolagenowego z trwałym uszkodzeniem struktury pęcherzyków płucnych i rozwojem zmian bliznowatych;
- pylice niekolagenowe – wywołane przez pyły o słabym działaniu zwłókniającym (tlenek cyny, siarczan baru); rozwija się nieznaczne i potencjalnie odwracalne włóknienie typu retikulinozowego, bez zmian w strukturze pęcherzyków płucnych;
- pylice wywołane pyłem mieszanym (krzemionka stanowi jeden ze składników pyłu) – działanie zwłókniające krzemionki jest modyfikowane przez inne składniki pyłu; charakteryzuje się również ogniskowym włóknieniem tkanki płucnej oraz postępującym rozległym włóknieniem typu kolagenowego;

- pylica krzemowa – dochodzi do ogniskowego włóknienia o charakterze retikuliny, z odczynem tkanki płucnej, prowadząc do kolagenizacji. Drobne guzki mogą się zlewać w większe ogniska, tworząc rozległe zmiany guzowate. Okres zmian drobnoguzkowych zwykle nie powoduje objawów klinicznych, które rozwijają się najczęściej w miarę rozwoju powikłań krzemicy, tj. zapalenia oskrzeli, rozedmy, gruźlicy, odmy. Zmiany chorobowe są nieodwracalne i czasami wykazują tendencję do postępu, pomimo zaprzestania narażenia;
- pylica azbestowa – dochodzi do rozlanego włóknienia o charakterze kolagenowym, którym często towarzyszą zmiany w opłucnej, mogą występować również samodzielnie bez zmian pyliczych, najczęściej w postaci blaszek ściennych. Zmiany w pylicy azbestowej są nieodwracalne i postępujące, pomimo przerwania narażenia, doprowadzają do niewydolności oddechowo-kръżeniowej oraz raków: śródbrzońniaka opłucnej i raka oskrzela;
- pylica górników kopalń – rozwija się na skutek narażenia na pył mieszany. Po wieloletnim narażeniu dochodzi do rozwoju zmian ogniskowych – włóknienie tkanki płucnej z przewagą retikuliny w postaci prostej oraz

postępującym rozległym włóknieniem typu kolagenowego w postaci guzowatej. Podobnie jak w pylicy krzemowej dochodzi często do rozwoju powikłań [14].

Mało zaawansowane i niepowikłane pylice najczęściej są zwykle jedynie wskazaniem do profilaktycznego odsunięcia pracownika od narażenia i w zasadzie nie są podstawą do orzekania jakiegokolwiek niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów ubezpieczenia społecznego. Ocena niezdolności do pracy bardziej opiera się na określeniu upośledzenia funkcji płuc w wyniku rozwoju powikłań pylicy, niż samego faktu jej stwierdzenia w postaci zmian radiologicznych. W pylicy prostej drobnoguzkowej upośledzenie czynności płuc zwykle albo nie występuje, albo jest niewielkie (typu obturacyjnego), i najczęściej większe w zmianach najdrobniejszych i o dużej gęstości. Zaś w pylicy guzowatej częściej mamy do czynienia z upośledzeniem czynności płuc (typu restrykcyjnego), które w zależności od stopnia decydują o stopniu naruszenia sprawności organizmu. Czasami w zaawansowanych, powikłanych postaciach dochodzi do niewydolności oddechowo-kръżeniowej [9].

Ważny pozostaje fakt, że zmiany w płucach zwykle postępują pomimo ustania narażenia.

## Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/classifications/icf/site/icftemplate.cfm?myurl=training.html&mytitle=Training%20Materials>, 25 czerwca 2008.
2. Ustawa o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych z 1998 r. (tekst jednolity: Dz.U. z 2004 r. nr 39, poz. 353 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Polityki Społecznej w sprawie orzekania o niezdolności do pracy (Dz.U. z 2004 r. nr 273, poz. 2711).
4. [www.who.int](http://www.who.int).
5. *Rocznik statystyczny ubezpieczeń społecznych*. Warszawa: Wydawnictwo ZUS; 2006 r.
6. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2005.
7. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych, *Pneumonol i Alergol Pol* 2004; 72, Supl. 2.
8. Kowalski J, Kozirowski A, Radwan L. *Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego*. Wydawnictwo Medyczne Borgis; 2004.
9. *Standardy orzecznictwa lekarskiego ZUS*. Warszawa: Wydawnictwo ZUS; 2007.
10. GINA 2006. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. *Med Prakt* 2007; 1. Wyd. spec.
11. GINA 2007. Światowa inicjatywa rozpoznawania, prewencji i leczenia astmy. *Med Prakt* 2007; 4.
12. GOLD. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Med Prakt* 2007; 2. Wyd. spec.
13. *Orzecznictwo socjalno-medyczne w niemieckim ustawowym ubezpieczeniu rentowym*. Warszawa: Wydawnictwo ZUS; 1997.
14. Marek K. *Choroby zawodowe*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jolanta Ziółkowska  
ul. Trentowskiego 32  
52-430 Wrocław  
Tel.: 0502 008-275  
E-mail: [ziolkowskajolanta@gmail.com](mailto:ziolkowskajolanta@gmail.com)

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Rozpoznawanie zaburzeń stanu odżywienia

## Assessment of nutrition disorders

ANNA ZMARZŁY<sup>E, F</sup>Oddział Wewnętrzny Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala we Wrocławiu  
Ordynator: dr n. med. Krzysztof KrauseA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Prawidłowe odżywianie odgrywa ważną rolę w leczeniu wszystkich schorzeń. W Polsce narasta lawinowo liczba dorosłych pacjentów z zaburzeniami odżywiania. W pracy skupiono się na podstawach rozpoznawania niedożywienia i otyłości. Ocena stanu odżywienia w grupie chorych z niedowagą ma na celu rutynową identyfikację chorych z niedożywieniem białkowo-kalorycznym. Rozpoznawanie niedożywienia (w tym badania przesiewowe) pozwalają na wczesne wdrożenie leczenia żywieniowego, zmniejszenie chorobowości i śmiertelności w tej grupie, a także obniżenie kosztów terapii wszystkich schorzeń chorego. W pracy z chorym należy pamiętać o wywiadzie chorobowym (ze szczególnym uwzględnieniem historii i przyczyn chudnięcia), dietetycznym, pomiarach antropometrycznych i badaniach laboratoryjnych. Przedstawiono przesiewowe skale oceny ryzyka niedożywienia (SGA i NRSA). Otyłość i nadwaga jest rosnącym problemem zdrowotnym w naszej populacji i dotyka wielu chorych podstawowej opieki zdrowotnej. Usystematyzowana diagnostyka chorych z otyłością powinna poprzedzać każdą próbę terapii. W artykule przedstawiono podstawowe pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne i obrazowe u chorych z otyłością pierwotną i wtórną, a także definicję i rozpoznawanie zespołu metabolicznego.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia stanu odżywienia, niedożywienie, głodzenie, otyłość, skale przesiewowe odżywienia, zespół metaboliczny.

**Summary** Adequate nutrition plays an important role in maintaining optimal health. Malnutrition and obesity is common in Poland among adult patients. Nutrition screening in undernourished patients group means to routinely identify people who have one or more indicators of protein calorie deficiency. Screening and assessment are associated with patient outcomes such as death, complication rate, and length of treatment of all diseases. Basic screen may include reviewing the patients diet, drug and medical history, determining weight for height, check available lab reports (for example serum albumin, total lymphocyte count, Hgb, Hct). Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Screening (a widely used and validated method for identifying and classifying malnutrition) are described. Obesity is a growing health problem also in primary care. Majority of the population is overweight or obese. Standardized medical examinations is necessary before management of the disease. The evaluation of patient with overweight and obesity in primary care is described. Assessment requires determination of the degree of overweight (BMI and WHR), lab tests, and risk factors for diseases associated with obesity. The revised NCEP definitions and assessment of metabolic syndrome are described.

**Key words:** malnutrition, starvation, nutritional status, obesity, nutritional screening, metabolic syndrome.

## Wstęp

Prawidłowe, adekwatne do indywidualnego zapotrzebowania, żywienie każdego chorego warunkuje najlepsze efekty leczenia. Niezależnie od rodzaju i zaawansowania jednostki chorobowej, z powodu której pacjent zgłasza się do lekarza, należy w każdym przypadku zwracać uwagę na występowanie zaburzeń stanu odżywienia, a rozpoznawanie i leczenie tych zaburzeń powinno być integralną częścią diagnostyki i terapii chorego.

Prawidłowe żywienie stwarza idealną sytuację metaboliczną do walki z chorobą. W XXI wieku lawinowo narasta liczba zaburzeń stanu odżywiania przebiegających z niedożywieniem, niedowagą, nadwagą i otyłością. Są one skutkiem lub prowadzą do licznych jednostek chorobowych.

Warto mieć świadomość, że co najmniej 30% dorosłych Polaków wymaga leczenia z powodu problemów zdrowotnych, wtórnych do złego odżywiania, a prawidłowe i jak najwcześniejsze rozpoznanie zaburzeń stanu odżywienia warunkuje powodzenie terapii [1–5].

## Niedożywienie

### Rozpoznawanie niedożywienia

Niedożywienie to jednostka polietiologiczna stwierdzana u chorych, których zapotrzebowanie na składniki pokarmowe nie jest pokryte odpowiednią dietą. Skutkiem różnego stopnia głodzenia jest brak składników odżywczych: białek, tłuszczów, węglowodanów, mikro- i makroelementów. Niedobory dotyczą licznych substancji chemicznych o znaczeniu funkcjonalnym, budulcowym, regulacyjnym dla wszystkich komórek ludzkiego organizmu. Skutkiem długotrwałego głodzenia jest niedożywienie białkowo-kaloryczne pełne, wyniszczenie i śmierć [1–3, 6].

Wprawdzie szczegółowe omówienie etiologii niedożywienia nie jest tematem tej pracy, warto jednak wspomnieć, wśród jakich grup chorych wystąpi ono częściej.

Istnieje wiele chorób upośledzających stan odżywiania chorego, m.in.: zakażenia, nadczynność tarczycy, oparzenia, urazy i zabiegi operacyjne, przetoki przewodu pokarmowego, otwarte rany, ropnie, schorzenia z długotrwałą utratą krwi, przewlekła niewydolność nerek z dializoterapią, przewlekłe zapalenia jelit, enteropatie wydzielnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, przewlekłe choroby płuc i wątroby, niewydolność krążenia, nowotwory złośliwe (na wszystkich etapach leczenia), psychozy, depresje, padaczka, układowe choroby tkanki łącznej (m.in. reumatoidalne zapalenie stawów). Pacjenci w długotrwałej śpiączce i chorzy upośledzeni umysłowo są często niedożywieni, podobnie jak chorzy niesamodzielni, pacjenci z niewydolnością trzustki, przewlekłymi biegunkami, zespołem złego wchłaniania, po zabiegach operacyjnych na przewodzie pokarmowym (po resekcjach żołądka, jelit, z zespołem ślepej pętli, ze stomiami), zakażeni wirusem HIV, z anoreksją.

Niedożywienie towarzyszy farmakoterapii (np. insuliną i doustnymi lekami hipoglikemizującymi, steroidoterapii, terapii lekami moczopędnymi, antydepresyjnymi, przeciwbólowymi). Towarzyszy alkoholizmowi i narkomanii, chorym o niskim statusie społecznym, ubogim, bezrobotnym. Często pożywienie seniorów nie zaspokaja ich zapotrzebowania z powodu starczego osłabienia węchu, smaku, apetytu, depresji i samotności, złych warunków ekonomicznych, złej edukacji, inwalidztwa, niesamodzielności, błędów dietetycznych, schorzeń przewlekłych i polipragmazji.

Wśród chorych szpitalnych jego przyczyną są, poza schorzeniem zasadniczym pacjentów, nieadekwatna dieta szpitalna, głodzenie przed planowaną diagnostyką, operacjami, procedurami chirurgicznymi, niedostateczną opieką. Na nie-

dożywienie narażeni są niesamodzielni pensjonariusze zakładów opiekuńczych.

Niedożywienie nie jest tylko problemem pacjentów hospitalizowanych. Szacuje się, że występuje wśród 8–10% pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Statystyki są alarmujące: 30% chorych jest przyjmowanych do szpitala z objawami niedożywienia, około 70% pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej umiera z objawami niedożywienia [1–3, 6].

Prawidłowe rozpoznanie niedożywienia wymaga przeprowadzenia:

- wywiadu (w tym wywiadu żywieniowego),
- badania fizykalnego,
- dodatkowych badań laboratoryjnych.

Pozwala to na stwierdzenie, z jakim rodzajem niedożywienia mamy do czynienia u chorego, jakie jest zaawansowanie problemu i jakie formy terapii wybrać.

### Wywiad lekarski

Rozmawiając z chorym, poza typowym wywiadem, należy zwrócić uwagę na schorzenie zasadnicze, szczególnie prowadzące do niedożywienia: chudnięcie, utratę apetytu, schorzenia gorączkowe, przewlekłe, farmakoterapię.

Wywiad żywieniowy ocenia sposób odżywiania pacjenta (ilościowe i jakościowe oszacowanie aktualnej diety, zmiany w żywieniu w ostatnim czasie).

Warto pytać o liczbę posiłków, źródła białka w pożywieniu (mięso, drób, ryby, jaja, nabiał, rośliny strączkowe), częstość spożywania owoców, warzyw i gruboziarnistych pokarmów zbożowych. W naszych warunkach niestety bardzo rzadko dysponujemy wykwalifikowanym dietetykiem, który mógłby przeprowadzić taką rozmowę, ale pacjent może samodzielnie lub przy pomocy pielęgniarki sporządzić spis posiłków z kilku ostatnich dni. W przypadku chorych niesamodzielnych, informacji o jadłospisie dostarczy rodzina lub opiekun. Należy zwracać uwagę na zmniejszanie się racji pokarmowych (z jakiego powodu i o ile), czas głodzenia, sposób przygotowywania i przechowywania posiłków. Bywa że pacjent nie je tylko dlatego, że jedzenie jest nieświeże lub niesmaczne. Właściwy wywiad ułatwia późniejszą korektę niedoborów odżywczych.

W grupie młodych kobiet z niedowagą należy przeprowadzić wywiad pod kątem istnienia psychogennych zaburzeń odżywiania (anoreksji psychicznej, bulimii anorektycznej, permareksji, niesklasyfikowanych psychogennych zaburzeń odżywiania).

Należy oszacować kaloryczność jadłospisu, jego skład, rodzaj i ilość wypijanych płynów. Należy stwierdzić, czy chory zaspokaja swoje potrzeby energetyczne.

## Badanie fizykalne

Badanie fizykalne pacjenta niedożywionego nie różni się od szczegółowego badania lekarskiego dorosłego pacjenta. Kacheksja, zanik mięśni i tkanki podskórnej, zapadnięte powłoki brzuszne, bladość skóry, kruchość i łamliwość paznokci, przerzedzone owłosienie w miejscach typowych, laguno, zapadnięte oczy, otępienie, bradykardia, hipotonia, nitkowate tętno są częstymi objawami niedożywienia. Zwróćmy uwagę na pogorszenie tolerancji wysiłku i zmiany nastroju. Dystymia, depresja i apatia często towarzyszą niedożywieniu.

Badania antropometryczne pozwalają ocenić zmianę masy ciała.

Można oznaczyć masę ciała jako % masy należnej oraz wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*).

Obliczanie % należnej masy ciała:

$$\frac{\text{aktualna masa ciała (kg)}}{\text{należna masa ciała (kg)}} \times 100 = \% \text{ należnej masy ciała}$$

Obliczanie wskaźnika masy ciała:

$$\text{BMI} = \frac{\text{waga (kg)}}{\text{wzrost} \times \text{wzrost (m)}}$$

Zasady interpretacji wartości powyższych wskaźników przedstawiono w tabeli 1.

W przypadku chorych leżących, gdy nie dysponujemy odpowiednią wagą należy zwrócić uwagę na to, czy odzież chorego w ostatnim czasie nie stała się zbyt luźna.

Szczegółowe pomiary antropometryczne są ważne, ale zwykle trudno je wykonać w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Wymagają czasu, a niektóre specjalistycznych urządzeń (np. fałdomierza). Do pomiarów tych należą:

- obwód ramienia w połowie długości (*midarm circumference* – MAC),
- grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym (*triceps skin fold thickness* – TSF).

W ocenie stanu odżywienia, głównie dla badań naukowych, wykorzystuje się także dynamometrię ręczną, bezpośrednią stymulację mięśni, badanie funkcji oddechowej, bioelektryczną spektroskopię impedancyjną [1–3, 6].

## Badania laboratoryjne

Z badań laboratoryjnych istnieje wiele oznaczeń przydatnych w ocenie stanu odżywienia. W prostym, ambulatoryjnym badaniu przesiewowym warto wykorzystać rutynowe oznaczenia dostępne w każdym laboratorium. Należą do nich oznaczenie stężenia białka całkowitego i albuminy w surowicy krwi, morfologia z rozmazem, oznaczenie całkowitej liczby limfocytów. Interpretację tych wskaźników przedstawia tabela 2.

Rutynowo chorzy niedożywieni powinni mieć oznaczane parametry biochemiczne pracy nerek, stężenie glukozy w surowicy krwi, lipidogram, białko ostrej fazy, elektrolity, żelazo. Odzwierciedleniem spadku masy mięśniowej u niedożywionych chorych jest spadek stężenia kreatyniny w surowicy krwi. W badaniach dodatkowych często stwierdza się niedokrwistość, hipoglikemię, obniżone stężenie trójglicerydów, żelaza, hipalbuminemię.

Do oceny stanu odżywienia i monitorowania realimentacji stosuje się także oznaczanie transfe-

**Tabela 2. Stężenie albuminy w surowicy krwi oraz całkowita liczba limfocytów (CLL) jako markery stanu odżywienia**

Stan odżywienia	Stężenie albuminy (g/L)	Limfocyty (uL)
w normie	> 35	> 1500
niedożywienie lekkie	31–34	1490–1200
umiarkowane	25–30	1190–800
ciężkie	< 25	< 800

**Tabela 1. BMI oraz aktualna masa ciała jako % należnej masy ciała jako wskaźniki stanu odżywienia**

Stan odżywienia	BMI	Masa ciała jako % należnej masy ciała
otyłość III stopnia	> 40	
otyłość II stopnia	35–39,9	
otyłość I stopnia	30–34,9	
nadwaga	25–29,9	powyżej 110%
prawidłowa masa ciała	20–24,9	96–109%
prawdopodobne niedożywienie	18–20	85–95%
niedożywienie	< 18	
– lekkie		75–84%
– umiarkowane		70–74%
– ciężkie		< 69%

ryną, ferrytyną, białkiem wiążącym retinol, szczególnie elektroforezą białek, oznaczeniami żelaza i innych [1–3, 6–8].

Prostym indeksem jest index rozwoju niedożywienia – NRI index:

$NRI = (1,519 \times \text{stężenie albumin w surowicy [g/l]}) + (41,7 \times \text{aktualna/zwykła masa ciała}),$

Gdzie:

NRI > 100 – pacjent prawidłowo odżywiony,

NRI 97,5–100 – lekkie niedożywienie,

NRI 83,5–97,4 – średnie niedożywienie,

NRI < 83,5 – ciężkie niedożywienie.

## Skale przesiewowe

Rozpoznanie niedożywienia oraz właściwa kwalifikacja do leczenia żywieniowego znacznie ułatwiają przesiewowe formularze oceny odżywienia, które są obecnie rekomendowane do oceny stanu odżywienia przez Polskie Towarzystwo Żywności i Dojelitowego i Europejskie i światowe organizacje zajmujące się żywieniem klinicznym. Rutynowe stosowanie takich formularzy pozwala na łatwą identyfikację pacjentów zagrożonych niedożywieniem i niedożywionych. Oceniają one utratę wagi, hipoalimentację i schorzenia podstawowe [1–3, 6]. Należą do nich:

- formularz przesiewowej oceny ryzyka niedożywienia NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), przedstawiony w tabeli 3,
- skala subiektywnej, globalnej oceny niedożywienia: SGA (Subjective Global Assessment), przedstawiona w tabeli 4,

Stosowanie skal przesiewowych oceny niedożywienia wymaga wcześniejszego przeszkolenia personelu [1, 2, 6].

Rozpoznanie niedożywienia lub zagrożenia rozwojem niedożywienia pozwala na wczesne podjęcie interwencji żywieniowej. W zależności od stanu chorego, możliwości karmienia i zaawansowania niedożywienia kwalifikujemy pacjenta do modyfikacji jadłospisu naturalnego, dostawnej suplementacji pokarmowej, czasowego lub trwałego żywienia dojelitowego i pozajelitowego [1, 3, 7, 9].

## Otyłość

### Rozpoznawanie otyłości

Przewlekłe przekarmienie organizmu człowieka prowadzi do otyłości, czyli stanu nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej i przyrostu masy ciała ponad przyjęte normy. Jest przewlekłą jednostką chorobową, która uszkadza ważne funkcje życiowe, prowadząc do wielu wtórnych jednostek chorobowych i powikłań, skracając długość i jakość życia. W Polsce otyłość stwierdza się u 40% mężczyzn i 30% kobiet.

Na rozpoznawanie otyłości u dorosłych składa się wywiad, badanie fizykalne, pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne i obrazowe [3–5, 10].

### Wywiad lekarski

W wywiadzie należy uwzględnić predyspozycje rodzinne do wystąpienia otyłości, hiperalimentację, ocenia się tryb życia, błędy żywieniowe, leki zażywane przez chorego mogące być przyczyną tycia (neuroleptyki, steroidy kory nadnerczy, antydepresanty).

Tabela 3. Skala NRS 2002

Pogorszenie stanu odżywiania		Nasilenie choroby (zwiększone zapotrzebowanie)	
Brak = 0	prawidłowe odżywienie	brak = 0	zwykłe zapotrzebowanie
Lekkie = 1	utrata wagi > 5% w okresie 3 miesięcy lub spożycie pokarmu 50–75% potrzeb w okresie poprzedzającego tygodnia	lekkie = 1	choroby przewlekłe (np. marskość wątroby, POChP, umiarkowana niewydolność krążenia), radioterapia
Średnie = 2	utrata wagi > 5% w okresie 2 miesięcy lub BMI 18,5–20,5 + zły stan ogólny lub spożycie pokarmu 25–50% potrzeb w okresie poprzedzającego tygodnia	średnie = 2	duże operacje brzuszne, udar mózgu, chorzy w wieku podeszłym – długotrwałe leczenie, pooperacyjna niewydolność nerek, chemioterapia
Ciężkie = 3	utrata wagi > 5% w okresie 1 miesiąca lub BMI < 18,5 + zły stan ogólny lub spożycie pokarmu 0–25% potrzeb w okresie poprzedzającego tygodnia	ciężkie = 3	uraz głowy, przeszczep szpiku, chorzy na oddziale intensywnej opieki

Instrukcja: 1. Wybierz jeden odpowiedni stopień nasilenia zaburzeń stanu odżywienia i ciężkości choroby. 2. Sumuj punkty. Wynik > 3 – wskazane leczenie żywieniowe, < 3 – rozważ postępowanie zapobiegawcze, powtórz badanie za tydzień.



Tabela 4. Subiektywna Globalna Ocena Stanu Odżywienia (SGA)

**I. Wywiad**0. Wiek (lata)  wzrost (cm)  masa ciała (kg) płeć:  kobieta  mężczyzna

## 1. Zmiany masy ciała

Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy  kg %

Zmiany masy ciała w ciągu ostatnich 2 tygodni

 zwiększenie  bez zmian  zmniejszenie

## 2. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów w porównaniu z wcześniejszym (normalnym) odżywianiem

 Bez zmian  Zmiany: czas trwania  tygodniRodzaj diety:  prawidłowa dieta oparta na pokarmach stałych kompletna dieta płynna dieta płynna o obniżonej kaloryczności głodzenie

## 3. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się od 2 tygodni)

 Bez zmian  Nudności  Wymioty  Biegunka  Anoreksja

## 4. Wydolność fizyczna

 Bez zmian  Zmiany: czas trwania  tygodniRodzaj:  pracuje w zmniejszonym zakresie chodzi leży w łóżku

## 5. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze

Zmiany poziomu zapotrzebowania metabolicznego/Narażenie na stres:

 brak  mały  średni  ciężki**II. Badania fizykalne (dla każdego badania określ stopień zaawansowania):**

0 – brak zmian, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – ciężki)

 Utrata tkanki tłuszczowej podskórnej (nad mięśniami trójgłowym i na klatce piersiowej) Zanik mięśni Obrzęk w okolicy kostek Obrzęk nad kością krzyżową Puchlina brzuszna**III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA)**

Określ stopień zaawansowania:

 A. Prawidłowy stan odżywienia C. Wymuszenie B. Podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia D. Duże ryzyko niedożywienia

Wywiad żywieniowy otyłego powinien zawierać pytania o liczbę i skład posiłków, tuczące napoje i przegryzki, sposób przygotowania posiłków. Należy zwrócić uwagę na patologiczne zachowania związane z odżywianiem (np. traktowanie jedzenia jako substytutu bezpieczeństwa lub leku na stres), zaburzenia osobowości z nadmiernym jedzeniem, jedzenie napięciowe, zachowania bulimiczne.

Należy zidentyfikować jednostki chorobowe prowadzące do otyłości wtórnej, pozwala to w niektórych przypadkach na rozpoczęcie leczenia przyczynowego, należą do nich:

- schorzenia o podłożu genetycznym (zespół Pradera-Willego, zespół Laurencea-Moona, zespół Cohera, zespół Carpentera, zespół

Downa, zespoły lipodystrofii, zespół Turnera, zespół Klinefeltera);

- organiczne schorzenia centralnego układu nerwowego (nowotwory, urazy);
- wady wrodzone przysadki i podwzgórza;
- czynnościowe choroby centralnego układu nerwowego;
- choroby psychiczne (bulimia psychiczna, niektóre psychozy, niesklasyfikowane zaburzenia odżywiania z nadmiernym spożywaniem pokarmów (jedzenie kompulsywne, napięciowe, zespół jedzenia nocnego, reakcje bulimiczne);
- endokrynopatie (zespół Cushinga, schorzenia przebiegające z hiperinsulinizmem, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, rzekoma niedoczynność przytarczyc) [3–5, 10–13].

## Badanie fizykalne

Badanie fizykalne uwzględniające wzrost i pomiar masy ciała pozwala zakwalifikować chorego do grupy nadwagi lub otyłości.

Najpopularniejszym kryterium diagnostycznym stosowanym w diagnostyce otyłości jest wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*) oraz obliczanie % należnej masy ciała, które omówiono wcześniej. Na otyłość brzuszną wskazuje obwód talii u kobiety powyżej 88 cm, u mężczyzny – powyżej 102 cm [3, 4, 10, 12]. Wymienione wskaźniki powinny być uzupełnione zawsze o pomiar wskaźnika talia/biodra (WHR – *waist-hip ratio*).

$$\text{WHR} = \frac{\text{Największy obwód brzucha (cm)}}{\text{Obwód bioder (cm)}}$$

Pozwala to na identyfikację chorych z otyłością androidalną (typu jabłko, brzuszną) i gynooidalną (typu gruszka, udowo-pośladkową). Otyłość typu brzusznego (WHR u kobiet > 0,8, WHR u mężczyzn > 1,0) zwiększenie ryzyka zespołu polimetabolicznego.

Podobnie jak w diagnostyce niedożywienia, u chorych z nadwagą i otyłych wykorzystuje się wiele pomiarów antropometrycznych fałdów skórnych oraz pomiary procentowej zawartości tkanki tłuszczowej i składu ciała. W gabinecie lekarza domowego zdecydowanie wystarczy wykorzystać wagę, centymetr, kalkulator i przyrząd do pomiaru wzrostu [1–3, 6, 7].

Dokładny wywiad i badanie fizykalne pozwoli ukierunkować dalszą diagnostykę, zadecyduje także o zakresie badań dodatkowych.

## Badania dodatkowe

Każdy otyły pacjent, poza badaniem fizykalnym z oznaczeniem BMI i pomiarem ciśnienia tętniczego krwi, powinien mieć wykonany panel badań laboratoryjnych: morfologię krwi obwodowej, cukier na czczo, lipidogram, mocznik, kreatyninę, kwas moczowy, próby wątrobowe, elektrolity, TSH, badanie ogólne moczu, elektrokardiogram. W przypadkach z powikłaniami otyłości, zespołem polimetabolicznym, chorobami układu krążenia, cukrzycą czy innymi problemami towarzyszącymi otyłości chory będzie wymagał wnikliwszej diagnostyki. Coraz częściej poleca się wykonywanie u każdego otyłego doświadczonego testu obciążenia glukozą [3, 4, 12–15].

Szczególne uwagi należy przywiązywać do identyfikacji otyłych chorych z zespołem polimetabolicznym. W tabeli 5 przedstawiono klasyfikację zespołu metabolicznego według Amerykańskiego

**Tabela 5. Kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego według NCEP-ATP III (do rozpoznania zespołu metabolicznego należy stwierdzić co najmniej 3 z poniższych patologii)**

Objaw patologiczny	Kryteria objawu
1. Otyłość androidalna	obwód talii (brzucha) > 102 cm u mężczyzn, > 88 cm u kobiet,
2. Hipertrójglicerydemia	trójglicerydy w osoczu powyżej 150 mg/dl lub pacjent w czasie trwania leczenia hipertrójglicerydemii
3. Obniżony poziom cholesterolu HDL	u mężczyzn poniżej 40 mg/dl, u kobiet poniżej 50 mg/dl lub pacjent w czasie trwania leczenia tego problemu
4. Nadciśnienie tętnicze	wartości ciśnienia skurczowego powyżej 130 mg Hg, wartości ciśnienia rozkurczowego powyżej 85 mg Hg lub pacjent z nadciśnieniem w czasie trwania leczenia hipotensyjnego
5. Podwyższony poziom glukozy w surowicy krwi	glukoza w surowicy krwi > 100 mg/dl lub pacjent w czasie trwania leczenia cukrzycy

Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej – NCEP-ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program-NCEP, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult Treatment Panel III-ATP III).

Odpowiednie wczesne rozpoznanie otyłości i zespołu metabolicznego oraz rozpoczęcie leczenia jest podstawą profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy.

## Podsumowanie

Możliwie jak najwcześniejsze rozpoznanie zaburzeń odżywiania (niedożywienia, nadwagi, otyłości), ocena stanu odżywienia i ustalenie wskazań do porady dietetycznej, modyfikacji jadłospisu naturalnego, suplementacji diety czy terapii żywieniowej powinno być stałym elementem pracy z chorym podającym w wywiadzie osłabienie apetytu, chudnięcie, niedożywionym lub z nadmierną masą ciała.

U pacjentów z niedożywieniem, niezależnie od etiologii, zawsze poza leczeniem jednostki

podstawowej należy jednocześnie rozważyć wskazania do leczenia żywieniowego.

Leczenie zaburzeń odżywiania na wszystkich etapach pracy z chorym niedożywionym i otyłym wydłuża jakość i długość życia, zmniejsza ryzyko chorób towarzyszących, obniża koszty farmako-

terapii i koszty związane z hospitalizacją, obniża śmiertelność chorych, poprawia skuteczność leczenia onkologicznego oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych z chorobą nowotworową w trakcie terapii paliatywnej [1, 3, 4, 8, 16].

## Piśmiennictwo

1. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. galen.2000.
2. Sobotka L. *Podstawy żywienia klinicznego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
3. *Zasady prawidłowego odżywiania człowieka. Zaburzenia odżywiania. Zaburzenia w wybranych jednostkach chorobowych. Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. T. 11. Steciwno A (red.). Wrocław: Wydawnictwo Continuo 2007.
4. Tatoń J, Czech M, Bernas M. *Otyłość – zespół metaboliczny*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
5. Raport of the WHO consultation. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: 1–253.
6. Pertkiewicz M i wsp. *Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego*. Warszawa: PZWL; 2005.
7. Hasik J, Gawęcki J. *Żywność człowieka zdrowego i chorego*. Warszawa: PWN; 2004.
8. Kałuża J, Wierzbicka E, Roszkowski W. Problemy żywieniowe ludzi w wieku podeszłym w Polsce – możliwości ich rozwiązania. *Now Lek* 1999; 68, 12: 1053–1062.
9. Szczeklik A i wsp. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005.
10. Feldman E. Role of nutrition in primary care. *Nutrition* 2004; 16, 7–8: 649–651.
11. Jarosz M, Kłosiewicz-Latoszek L. *Otyłość – zapobieganie i leczenie*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
12. Zahorska-Markiewicz B. Zasady postępowania w otyłości. *Med Metabol* 2002; 4 (Suppl.): 14–16.
13. Szybiński Z, Szurkowska M. *Insulinemia w zespole metabolicznym*. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Medyczne; 2003.
14. Szurkowska M. Leczenie otyłości i towarzyszących zaburzeń metabolicznych. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Medyczne; 2006.
15. Krupa-Wojciechowska B, Semetkowska-Jurkiewicz E, Zdrojewski T. Nadciśnienie tętnicze u chorych z otyłością, cukrzycą i hiperlipidemią. *Przew Lek* 2004; 7, 1: 20–31.
16. Pupek-Musialik D, Bogdański P. Otyłość i zespół metaboliczny – ważne czynniki uszkodzenia nerek. *Przew Lek* 2007; 1: 21–27.
17. Gertig H, Przysławski J. *Bromatologia – zarys nauki o żywności i żywieniu*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Zmarzły

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

ul. Koszarowa 5

51-149 Wrocław

Tel.: (071) 326-13-25

Tel. kom.: 0501 045-220

E-mail: azmarzly@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Redukcja ryzyka w diagnozie i leczeniu w oparciu o system RIGHT

## Risk reduction in diagnosis and treatment based on RIGHT system

ANTONI ZWIEFKA<sup>1-3, E, F</sup>, EWA WODOKLIS-KACZYŃSKA<sup>4, E</sup>, KAZIMIERZ FRĄCZKOWSKI<sup>5, F</sup><sup>1</sup> Departament Polityki Zdrowotnej Urzędu Marszałkowskiego Województwa Dolnośląskiego  
Dyrektor: Jarosław Maroszek<sup>2</sup> Zakład Organizacji i Zarządzania, Wydział Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: dr n. med. Grażyna Siarkiewicz

<sup>3</sup> Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Gaman

<sup>4</sup> Praktyka Lekarza Rodzinnego ARS Medica w Jeleniej Górze

Właściciel: lek. med. Wodoklis-Kaczyńska

<sup>5</sup> Instytut Informatyki Stosowanej Politechniki Wrocławskiej

Dyrektor: prof. dr. hab. inż. Zbigniew Huzar

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Ryzyko jest zjawiskiem obiektywnym oznaczającym połączenie możliwych efektów ludzkiego działania wraz z obiektywnym prawdopodobieństwem wystąpienia skutków tego działania, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych. Należy przyjąć, że każde ludzkie działanie, szczególnie innowacyjne, niesie ryzyko niepowodzenia, ale też stwarza szansę na sukces. Ryzyka nie można całkowicie wyeliminować, można je tylko ograniczyć, zminimalizować, doprowadzić do poziomu akceptowalnego. Jak zminimalizować ryzyko w naszych działaniach, transfer ryzyka, rezygnację z działania to problem bardzo złożony. Dlatego odpowiedzi na to pytanie poszukuje się w obszarze dziedziny, która nazywa się zarządzaniem ryzykiem. Znaczenie problemu najwcześniej doceniono przede wszystkim w dziedzinach związanych z działaniami wojskowymi, finansami, bankowością, marketingiem. Dość wcześnie problem ryzyka zauważyła branża farmaceutyczna, włączając tematykę ryzyka do szeroko zakrojonych badań nad nowymi lekami i technologiami ich produkcji. Również usługi medyczne obciążone są dużym ryzykiem błędów diagnostycznych i terapeutycznych, niosących dotkliwie konsekwencje psychologiczne i finansowe. Lekarze rodzinni, pomimo gruntownego przygotowania do sprawowania holistycznej opieki nad swoimi pacjentami, zdani są w swojej pracy tylko na siebie. Trafność ich decyzji weryfikowana jest przez sukces lub niepowodzenie leczenia. Warto jest zainwestować w system wsparcia w diagnozie i leczeniu, jakim jest system RIGHT, którego celem jest zmniejszenie – redukcja ryzyka nietrafnej diagnozy. Dostarcza on łatwy w użytkowaniu w codziennej praktyce pracowników ochrony zdrowia System Zarządzania Wiedzą (ang. Knowledge Management – KM) zintegrowany z Elektronicznym Rekrordem Pacjenta. Dodatkowo zapewnia funkcjonalność wyszukiwania i uzyskiwania informacji z wieloskładnikowego źródła. Potencjalny użytkownik może mieć dostęp do systemu RIGHT z każdej lokalizacji za pomocą szerokiej gamy różnych mobilnych urządzeń. Postanowiono, że w pierwszej kolejności program ten dotyczyć będzie pacjentów starszych, po 65. roku życia, oraz dwóch ważnych, dla tej populacji, jednostek chorobowych, tj. POChP (COPD) oraz zaburzeń depresyjnych. W przyszłości zostaną opracowane wytyczne dla innych najczęstszych schorzeń, z którymi zgłaszają się pacjenci do praktyki lekarza rodzinnego.

**Słowa kluczowe:** telemedycyna, system czasu rzeczywistego, wspomaganie diagnozy i leczenia, elektroniczny rekord pacjenta.

**Summary** Risk is an objective phenomenon meaning connection of possible effects of human activity with an objective probability of occurrence of both positive and negative results of that activity. It should be assumed that every human act, especially the innovative one, brings the risk of failure, but also creates a chance for success. Risk cannot be thoroughly eliminated, it can be only limited, minimized to an acceptable level. The question how to minimize the risk in our actions is a very complex problem. That is why the answer to this question is being searched within the discipline, which is called risk management. The importance of the problem was first appreciated mainly in the fields connected with army, finances, banking and marketing. Quite early the problem of risk was taken up by pharmaceutical industry and included into wide-scale research on new drugs and their technologies of production. Medical services also carry a high risk of diagnostic and therapeutical mistakes resulting in painful psychological and financial consequences. General practitioners, in spite of being well prepared to take

holistic care of their patients, in their work are left on their own. Their decision, its accuracy, is verified by success or failure of treatment. It is worthy to invest in the support system in diagnosis and treatment that is RIGHT System, which aims at reducing the risk faulty wrong diagnosis. It delivers easy in use in every-day practice of health protection workers, System of Knowledge Management (KM) integrated with Electronic Health Record (EHR). It also provides functionality of searching and gaining the information from multicomponent source. A potential user may have an access to RIGHT System from any localization by the wide range of various mobile devices. It has been decided that in the first stage this program will be applied to treatment of elderly patients over 65 years old, and two, important for this group, disease units, that is COPD and Depression disorders. In the future further guidelines will be worked out for other, most frequent health problems of general practitioners' patients.

**Key words:** telemedicine, real time system, helping in diagnosis and treatment, electronic health record.

Ryzyko jest zjawiskiem permanentnym, oznaczającym połączenie możliwych skutków działania lekarskiego w kontekście mierzalnego prawdopodobieństwem ich wystąpienia. Przez celowe i racjonalne działania, wiedzę o zjawisku, na które oddziałujemy, możemy zredukować skalę i wartość ryzyka, uruchamiając działania zapobiegawcze. Niepewność to potencjalna możliwość ryzyka, ale najczęściej nie mamy danych statystycznych na temat jego rozkładu – występowania, nie mamy też dostępnych mechanizmów i wiedzy, aby skutecznie oddziaływać na jego występowanie. Np. nie mamy wpływu na pogodę, choć znamy negatywne skutki, jakie może przynieść również w ochronie zdrowia. Zarządzanie ryzykiem to problem bardzo złożony. Byłoby ono niepotrzebne, gdyby wszystko wokół było pewne. Tam, gdzie jedna osoba odczuwa niepewność, inna, lepiej poinformowana, nie musi jej wcale odczuwać. Niepewność często wynika wyłącznie z naszej niewiedzy. Jak zauważa K.J. Arrow: „Niepewność oznacza, że nie mamy pełnego opisu świata, który uważalibyśmy za całkowicie prawdziwy. Natomiast uważamy, że świat znajduje się w takim czy innym zbiorze stanów. Każdy stan świata jest opisem, który dla jakichś wchodzących w grę celów jest pełny. Nasza niepewność polega na tym, że nie wiemy, który ze stanów jest prawdziwy” [1].

Wspomniany już K.J. Arrow jest autorem koncepcji asymetrii informacyjnej (tzw. teoremat Arrowa), która dotyczy zarówno lekarza, jak i pacjenta. Ogromne koszty transakcyjne, a niekiedy także pilna sytuacja, uniemożliwiają pacjentowi zapoznanie się z wszystkimi parametrami usług zdrowotnych i dokonanie trafnego wyboru. Pacjenci nie są także w stanie ocenić wartości porad udzielanych przez personel medyczny, a nawet zweryfikować kwalifikacji posiadanych przez personel medyczny [2]. A. Wilson definiuje usługę zdrowotną jako taką, która ma polepszyć stan usługobiorcy i zredukować stan jego niepewności [7]. Usługi medyczne należą do grupy usług typu *human-based* [7, 11, 12], stąd ważna rola personelu medycznego w budowaniu zaufania. Pacjent utożsamia bowiem usługę bardziej z jej wy-

konawcą niż z całą organizacją. Wynika to także z niematerialności usług. W tym wypadku placówki ochrony zdrowia powinny położyć nacisk na „urealnienie rzeczy niematerialnych”. Z pomocą w takich sytuacjach przychodzi zaawansowana technologia medyczna. A. Huxley twierdzi nawet, że: „Badania w zakresie medycyny poczyniły tak wielki postęp, że praktycznie nie mamy już ani jednego zdrowego człowieka”. Pozostają jednak trudności z właściwą diagnozą.

Ryzyko jest najczęściej połączone z niepewnością, ale odwrotne twierdzenie nie jest prawdziwe. Nie jest to zjawisko absolutnie złe i występuje w każdej dziedzinie naszego życia, lecz mało kto uważa ryzyko za zjawisko korzystne, zwłaszcza gdy w grę wchodzi zdrowie czy też życie człowieka. Gdyby nie istniało, nie miałyby racji istnienia np. giełdy oraz instytucje ubezpieczeniowe. Bez ryzyka brak jest postępu, ponieważ podejmowalibyśmy tylko takie działania, które są całkowicie przewidywalne co do rezultatów. Często uzyskiwanie dodatkowych korzyści jest możliwe tylko wówczas, gdy jest możliwość ryzyka. Ryzyko oznacza przecież, że nie jesteśmy w stanie przewidzieć rezultatów naszych działań. Tak więc pytaniem retorycznym jest – czy nie wolelibyśmy uniknąć tego problemu? Odpowiedzi na to pytanie poszukuje zarządzanie ryzykiem. J.A.F. Stoner i Ch. Wankel rozpatrują możliwe sytuacje decyzji na kontinuum wyznaczonym przez oś pewność–ryzyko–niepewność. Pewność oznacza, że wiemy, co stanie się w przyszłości, ryzyko, że znamy prawdopodobieństwo wystąpienia każdego możliwego wyniku, natomiast w warunkach niepewności nie tylko nie znamy tych prawdopodobieństw, a także możemy nie wiedzieć, jakie są możliwości zapobiegania negatywnym zjawiskom [6, 13].

Liczne uczelnie stworzyły kierunki studiów zarządzania ryzykiem niemal we wszystkich dziedzinach życia – w produkcji, usługach, handlu, ubezpieczeniach, operacjach giełdowych itd. (np. Podyplomowe Studia Zarządzania Badaniemi Klinicznymi, Podyplomowe Studium Efektywne Zarządzanie IT w Przedsiębiorstwie).

Na rynku funkcjonuje wiele firm konsultingowych, świadczących usługi doradcze w zakresie

zarządzania ryzykiem, prowadzących szkolenia, dokonujących analizy czynników ryzyka i jego oceny dla zleceniodawców. Jest to obecnie jeden z najbardziej rozwijających się rynków usług. Dość wcześnie problem zauważyła branża farmaceutyczna, włączając tematykę ryzyka do szeroko zakrojonych badań nad nowymi lekami i technologiami ich produkcji. 28 maja 2008 r. w Warszawie w Zamku Ujazdowskim odbyło się międzynarodowe Seminarium „Zarządzanie ryzykiem w projektach farmaceutycznych”, w którym udział wzięło wielu wybitnych ekspertów w tej dziedzinie. Również usługi medyczne obciążone są dużym ryzykiem błędów diagnostycznych i terapeutycznych, niosących dotkliwe konsekwencje psychologiczne i finansowe, tym bardziej że szybko tworzy się liczne organizacje i towarzystwa zajmujące się potępianiem i ściganiem błędów medycznych. Powstało wiele opracowań dotyczących ryzyka medycznego (np. wyd. w 2008 r. *Granice ryzyka. Paradygmat psychologiczny* Ryszarda Makarowskiego) i niezliczone wprost artykuły, doniesienia i opasłe tomy na temat ryzyka w innych dziedzinach naszego życia.

Zjawisko to znajduje szczególne zastosowanie w opiece zdrowotnej, gdzie nie ma gwarancji efektu leczenia, nawet mimo pełnego zaangażowania obu stron relacji usługowej. Sama relacja oparta jest na tzw. koncepcji obietnicy. Nie dotyczy ona jednak rezultatu terapii. Jest to bardziej gotowość do prowadzenia dialogu i tworzenia trwałej relacji opartej na zaufaniu.

Współcześnie WHO definiuje ryzyko zdrowotne jako „każde ryzyko spowodowania uszczerbku na zdrowiu lub jakiegokolwiek czynnik zwiększający takie ryzyko”. W *The World Health Report – Reducing Risks, Promoting Healthy Life* do dziesięciu najważniejszych czynników ryzyka zalicza w kolejności: niską masę ciała, niebezpieczne stosunki seksualne, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, brak zdrowej wody i urządzeń sanitarno-higienicznych, niedobór żelaza, dym z palenisk domowych, wysoki poziom cholesterolu, otyłość. Lista ta nie wyczerpuje jednak wszystkich możliwości. Nie uwzględnia bowiem tzw. determinant pośrednich stanu zdrowia, czyli działalności ochrony zdrowia. Także tu oddziałują czynniki ryzyka, np. diagnostycznego, terapeutycznego. Celem zmniejszenia tego ryzyka powstają programy rządowe zwalczania chorób, zbiory przepisów, towarzystwa lekarskie wydają wytyczne dotyczące postępowania w określonych schorzeniach, uzgadniane na zasadzie szerokiego konsensusu sław medycznych, poparte dużymi badaniami klinicznymi, aktualizowane, będące pomocą dla praktykujących lekarzy. Praktyka Lekarza Rodzinnego jest podstawowym elementem opieki zdrowotnej i obejmuje swoją opieką jednostki, rodzi-

ny i społeczność lokalną w sposób ciągły i wszechstronny, koordynuje opiekę i prewencję. Lekarze rodzinni, pomimo gruntownego przygotowania do sprawowania holistycznej opieki nad swoimi pacjentami, zdani są w swojej pracy tylko na siebie. Trafność ich decyzji weryfikowana jest przez sukces lub niepowodzenie leczenia.

## Potrzeba stworzenia systemu zarządzającego ryzykiem

Potrzeba stworzenia systemu zarządzającego ryzykiem została wskazana przez raport *The Case for e-Health*. Stwierdza on, że przepisywanie leków bez pomocy komputera jest źródłem znaczących błędów. Podobnie też diagnoza wspierana przez użycie komputera jest obecnie postrzegana jako element niezbędny w przypadku rzadkich chorób oraz źródło poprawy jakości w opiece zdrowotnej. Z kolei zmniejszenie liczby niekorzystnych zdarzeń medycznych, nawet o 55%, może spowodować użycie komputerowego Systemu Wspierania Decyzji. Wsparcie tych działań Technologiami Informacyjno-Komunikacyjnymi (ang. *Informatics Communication Technology – ICT*) wydłuża odstępy czasowe między kolejnymi wizytami pacjentów ambulatoryjnych. Ponad 86% pomyłek popełnianych przez lekarzy rodzinnych to błędy administracyjne w procesie leczniczym, polegające na zleceniu niewłaściwych badań lub leków, a znaczna część pomyłek może prowadzić do śmierci pacjenta. Zmiana modelu systemu ochrony zdrowia z monitorowaniem ryzyka i opracowaniem projektu efektywnego zarządzania ryzykiem leży w sferze nowych mechanizmów, które wprowadza się w zarządzaniu projektami [3, 4]. Inna korzyść z wdrożenia systemu wspomagającego diagnozę i leczenie w placówkach medycznych może być związana z oszczędnością na kosztownych ubezpieczeniach od odpowiedzialności cywilnej. Ich wartość na rynku ciągle wzrasta, tak jak wzrastają sumy odszkodowań wypłacanych pacjentom. Wsparcie takiego systemu podnosi wiarygodność diagnozy i leczenia, a w efekcie powinno obniżyć koszt ubezpieczenia.

## System RIGHT a zarządzanie ryzykiem

Istnieje wiele metod zarządzania ryzykiem, uzależnionych od celów organizacji oraz rodzaju ryzyka, na jakie jest narażona. Dlaczego zatem, nie mówimy o zarządzaniu niepewnością czy też niewiedzą. Jedyną drogą na zmniejszenie niepewności jest pozyskanie informacji. A temu właśnie ma służyć wdrażanie przez Urząd Marszał-

kowski Województwa Dolnośląskiego programu RIGHT [2, 5]. Ponieważ pozyskiwanie informacji zawsze jest związane z kosztem, należy zatem rozważyć szacunki kosztów niepewności związanej z daną sytuacją. W przypadku ochrony zdrowia musimy stwierdzić, że ograniczając ryzyko warto zaryzykować nawet szansę na dodatkowe zyski. Istotny jest cel, jaki stawiamy przed zarządzaniem ryzykiem. Według wielu źródeł informacji istnieje bowiem kilka podstawowych metod zmniejszania ryzyka.

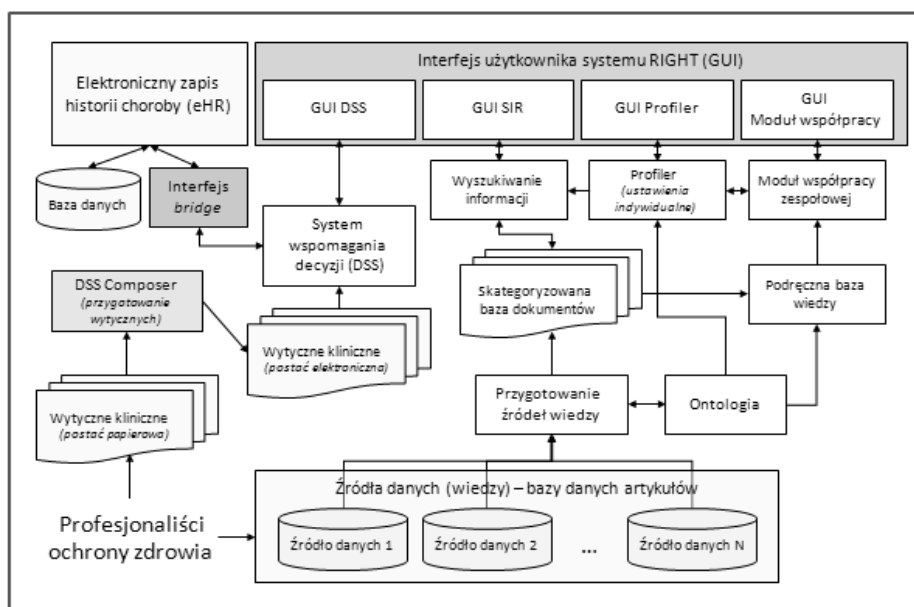
Jest to, między innymi, unikanie ryzyka, gdy nie angażujemy się w ryzykowne przedsięwzięcia, oraz transfer ryzyka, w przypadku gdy płacimy innemu podmiotowi, by przejął ryzyko na siebie.

Poza tym, możemy zmniejszać samo prawdopodobieństwo wystąpienia ryzyka i zmniejszać jego skutki.

Aby uniknąć ryzyka, należałoby zatem zapewnić absolutny brak niepewności lub ograniczyć możliwość wystąpienia ryzyka. Taki stan możemy uzyskać, rezygnując z potencjalnie zyskowych przedsięwzięć, zamiast zaprzestać ryzykownej działalności lub dokonać transferu ryzyka, choćby przez użycie komputerowego systemu referencyjnego. Warto jest zainwestować w system wsparcia w diagnostyce i leczeniu, jakim jest system RIGHT. Dostarcza on łatwy w użytkowaniu w codziennej praktyce pracowników ochrony zdrowia System Zarządzania Wiedzą, zintegrowany z Elektronicznym Rekrordem Pacjenta. Dodatkowo zapewnia funkcjonalność wyszukiwania i uzyskiwania informacji z wieloskładnikowego źródła oraz końcowy użytkownik może mieć dostęp do systemu RIGHT z każdej lokalizacji za pomocą szerokiej gamy różnych mobilnych urządzeń. Umożliwia pracownikom służby zdrowia oraz w procesie edukacyjnym

również studentom korzystania z Systemu Wspierania Decyzji, bazującym na klinicznych wskaźnikach wydawanych przez autorytety medyczne. System RIGHT udostępnia pracownikom służby zdrowia informacje i umożliwia współpracę mimo barier geograficznych, które utrudniają kontakt ze specjalistycznymi strukturami czy lekarzami specjalistami. Oferuje także możliwość zapoznania się z różnymi przypadkami klinicznymi. Postanowiono, że w pierwszej kolejności program ten dotyczyć będzie pacjentów starszych, po 65. roku życia, oraz pięciu ważnych, dla tej populacji, jednostek chorobowych, tj. POChP (COPD), zaburzeń depresyjnych, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz hiperlipoproteinemii, z czego na Dolnym Śląsku wdrażane były jednostki: POChP i depresja.

System RIGHT zawiera bardzo czytelne i proste w obsłudze, nawet dla mniej sprawnego w posługiwaniu się nowoczesnymi narzędziami informatycznymi, wytyczne dotyczące postępowania z pacjentem badanym w kierunku POChP, umożliwiające różnicowanie z drugim najczęstszym schorzeniem układu oddechowego, jakim jest astma oskrzelowa. Narzędzie to wspomaga lekarza w podjęciu właściwych decyzji diagnostycznych i terapeutycznych. Wytyczna uwzględnia najnowsze standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłej zaporowej choroby płuc, podpowiada inne, niefarmakologiczne elementy procesu leczniczego. Druga jednostka chorobowa, dla której wytyczna testowana była w naszym kraju, to depresja wieku starszego, również bardzo pomocna w postępowaniu z pacjentem z zaburzeniami nastroju, pozwala zróżnicować stopień depresji, podpowiada skierowanie pacjenta na konsultacje lub do leczenia specjalistycznego psychiatrycznego, ale również



Rycina 1. Schemat Systemu RIGHT

umożliwia wybór najkorzystniejszej farmakoterapii w praktyce lekarza rodzinnego. Uczestnicy projektu RIGHT z innych krajów testowali pozostałe wytyczne. W przyszłości z pewnością opracowane zostaną wytyczne dla innych najczęstszych schorzeń, z którymi zgłaszają się pacjenci do praktyki lekarza rodzinnego. Możliwość przy tym skorzystania z dostępu do obszernej bazy wiedzy medycznej, a także konsultacji on-line z innymi lekarzami zalogowanymi do systemu RIGHT, niewątpliwie przyniesie korzyść wszystkim stronom, zarówno poprawiając komfort pracy lekarzy, jak i zadowolenie i bezpieczeństwo pacjentów, zmniejszając ryzyko błędów medycznych, przyspieszając proces zdrowienia i jakość opieki medycznej. System RIGHT jest zwiastunem nowej ery systemów, opartych na informacyjno-komunikacyjnych technologiach w ochronie zdrowia i będzie w przyszłości cennym wsparciem dla personelu medycznego. System ten może również generować pewne działania w kierunku zmiany krajowego systemu opieki zdrowotnej. Jest to droga prowadząca do satysfakcji pacjentów i służb medycznych. Twórcom systemu RIGHT przyświecała idea wdrożenia nowoczesnych technologii informatycznych w dziedzinie dotyczącej wszystkich ludzi. „Wszak nie

ma ludzi zdrowych, są najwyżej niedokładnie przebadani”. RIGHT jest zarazem doskonałym produktem rynkowym i po pierwszych doniesieniach na jego temat wzbudził zainteresowanie potencjalnych użytkowników wśród młodych, ambitnych lekarzy–menedżerów, co będąc autorami tego opracowania i uczestnikami projektu RIGHT, odnotowuje się jako również nasz sukces.

Głównymi elementami systemu RIGHT oprócz elektronicznej postaci wytycznych klinicznych, baz wiedzy oraz elektronicznego zapisu historii choroby pacjenta (EHR) są poszczególne moduły interfejsu graficznego (GUI). Przez dostarczenie możliwości wyszukiwania informacji i komunikacji w ramach modułu komunikacyjnego oraz zaprezentowania swoich osiągnięć (profil użytkownika) oraz systemu wspomaganie decyzji (DSS) lekarz otrzymuje narzędzie wspierające jego pracę w czasie rzeczywistym [7]. Wszystkie prezentowane elementy systemu RIGHT są przedstawione na rycinie 1. Z modułowej struktury wynika, że jest to narzędzie mogące w przyszłości pomóc nowym członkom UE w rozwijaniu zaawansowanych technologii ICT w opiece zdrowotnej. Efektem może być również ogromna poprawa jakości opieki zdrowotnej i ogólna poprawa dobrobytu społeczeństwa [12].

## Piśmiennictwo

1. Arrow KJ. *Granice organizacji*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1985: 26.
2. Frączkowski K, Klakočar J, Bogowolska-Wepięć M, Zwiefka A. *Model europejskiego systemu wspomaganie diagnostyki medycznej na bazie EHR*. W: Huzar Z, Mazur Z (red.). *Systemy czasu rzeczywistego. Metody i zastosowania*. Warszawa: WKŁ; 2007: 315–324.
3. Frączkowski K. *Zarządzanie projektami informatycznymi*. Wrocław: Wydawnictwo PWR; 2003.
4. Frączkowski K, Mechliński T. *Instrumenty minimalizacji niepowodzeń projektów informatycznych oraz czynniki sukcesu – outsourcing*. W: Kisielnicki J, Nowak J, Grabara S (red.). *Informatyka we współczesnym zarządzaniu*. Warszawa: WNT; 2004.
5. <http://www.project-right.com>.
6. [http://www.zaradzanieit.edu.pl/zaradzanieit/418.html?gclid=COv0x\\_rv-ZMCFQyD1Qod0XFNVg](http://www.zaradzanieit.edu.pl/zaradzanieit/418.html?gclid=COv0x_rv-ZMCFQyD1Qod0XFNVg).
7. <http://bledylekarskie.pl/content/view/19/39/>.
8. <http://www.e-zdrowie.dcz.wroc.pl/06-12-2007>.
9. <http://www.ehealthforregions.net/documents/publications/polnisch.pdf> 06-12-2007.
10. Klakočar J. *Realizacja zadań profilaktyki i promocji zdrowia przez samorządy*. Urząd Marszałkowski Województwa Dolnośląskiego, Wrocław 2006 [www.epartner.pl/konferencje/dolnoslaskie/pliki/profilaktyka.ppt](http://www.epartner.pl/konferencje/dolnoslaskie/pliki/profilaktyka.ppt).
11. Rudawska I. *Marketing w nowoczesnej opiece zdrowotnej*. Szczecin: Wydawnictwo Uniwersytetu Szczecińskiego; 2005: 27.
12. Rudawska I. *Opieka zdrowotna, aspekty rynkowe i marketingowe*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2007: 63.
13. Stoner JAF, Wankel Ch. *Kierowanie*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1997: 127–128.
14. Stiglitz JE. *Ekonomia sektora publicznego*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2004: 370–371.

Adres do korespondencji:

Dr inż. Antoni Zwiefka  
 Departament Polityki Zdrowotnej  
 Urząd Marszałkowski Województwa Dolnośląskiego  
 Wyb. J. Słowackiego 12–14  
 50-411 Wrocław  
 Tel.: (071) 776-90-10, fax: (071) 776-93-12  
 E-mail: antoni.zwiefka@dolnoslask.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
 Po recenzji: 4.07.2008 r.  
 Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.



## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Nefropatia cukrzycowa

## Diabetic nephropathy

EWA ŻUKOWSKA-SZCZECHOWSKA<sup>D-F</sup>, GRZEGORZ WYSTRYCHOWSKI<sup>D-F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii  
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
 Kierownik: prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
 E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Nefropatia cukrzycowa występuje w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2 u 20–40% chorych. Obok postępującego uszkodzenia nerek, prowadzącego do schyłkowej ich niewydolności, nefropatia cukrzycowa potęguje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu cukrzycy, stanowiąc marker ogólnoustrojowej makroangiopatii. W dalszym ciągu podstawową rolę w profilaktyce i leczeniu powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy odgrywa eliminacja czynników ryzyka nefropatii cukrzycowej – przede wszystkim kontrola glikemii, ciśnienia tętniczego krwi i korekta zaburzeń lipidowych. Istotne zadanie w profilaktyce nefropatii cukrzycowej pełni blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nowe leki o takim mechanizmie działania oraz pojawiające się możliwości ingerencji w procesy mikroangiopatii na poziomie komórkowym pozwolą skuteczniej walczyć z nefropatią cukrzycową u progu XXI w.

**Słowa kluczowe:** nefropatia cukrzycowa, mikroalbuminuria, ryzyko sercowo-naczyniowe.

**Summary** Diabetic nephropathy affects 20–40% of type 1 or 2 diabetic patients. Beside progressive renal damage leading to end stage renal disease, diabetic nephropathy augments the risk of cardiovascular complications in the course of diabetes, being a marker of a generalized macroangiopathy. Essential for prevention and treatment of vascular complications in diabetes remains elimination of the risk factors of diabetic nephropathy – control of glycemia, blood pressure, and correction of dyslipidemia. A significant role is played by the blockade of the renin-angiotensin system. New drugs of such a mechanism of action, as well as new therapeutic options of protection from microangiopathy on the cellular level, shall allow for a more efficient fight against diabetic nephropathy at the beginning of 21<sup>st</sup> century.

**Key words:** diabetic nephropathy, microalbuminuria, cardiovascular risk.

## Patogeneza i epidemiologia nefropatii cukrzycowej

Pojęcie nefropatii cukrzycowej (cukrzycowej choroby nerek) oznacza uszkodzenie nerek w wyniku cukrzycy i obejmuje swoiste zmiany patologiczne w kłębuszkach, cewkach i śródmiąższu nerek. Termin ten nie obejmuje następstw częstych w przebiegu cukrzycy zakażeń układu moczowego ani obejmujących nerki zmian miażdżycowych lub powikłań zatorowo-zakrzepowych. Zmiany w małych naczyniach kłębuszków i śródmiąższu, stanowiące główny element nefropatii cukrzycowej, powodują, że zalicza się ją do mikroangiopatii cukrzycowych.

Jawna nefropatia cukrzycowa rozwija się u około 20–40% chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 [1, 2]. Szczyt zapadalności w obu typach cukrzycy przypada na 10–20 lat od rozpoznania cukrzycy (3% chorych/rok), zapadalność jest niska w czasie

pierwszych 10 lat trwania cukrzycy typu 1 (< 1%/rok), natomiast ze względu na późne rozpoznania cukrzycy typu 2 jawna nefropatia cukrzycowa jest rozpoznawana u około 3% chorych już przy rozpoznaniu cukrzycy. Ryzyko nefropatii jest niskie po 30 latach trwania cukrzycy bez uszkodzenia nerek (< 1%/rok) [3]. Fakt niewystępowania tego groźnego powikłania u przeważającej liczby chorych na cukrzycę tłumaczy się często wolniejszym postępowaniem zmian angiopatycznych, które nie osiągają do końca życia stopnia zaawansowania ujawniającego się klinicznie. Szybka progresja mikroangiopatii u pozostałych chorych może być uwarunkowana predyspozycją genetyczną (geny układu renina-angiotensyna, receptora insuliny, kolagenu IV i in.) bądź bardziej niekorzystnym profilem czynników ryzyka nefropatii.

Należą do nich złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie papierosów, niedo-

krwistość oraz parametry niemodyfikowalne: płeć męska, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nefropatii cukrzycowej lub nadciśnienia tętniczego, zachorowanie na cukrzycę typu 1 między 5. a 20. r.ż. [3].

Pierwotnym czynnikiem sprawczym nefropatii cukrzycowej zdają się być wysokie poziomy glikemii [4]. Wzmożony metabolizm glukozy w szlakach glikolizy i polioliowym zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie NADH i prowadzi do wzmożonej generacji wolnych rodników tlenowych, które aktywują kinazę białkową C. Ta przez kinazy MAP i czynniki transkrypcyjne (w tym NF- $\kappa$ B) pobudza transkrypcję wielu cytokin i czynników wzrostowych, w tym TGF- $\beta$ , co prowadzi do wzmożonej syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej. Szlak ten jest również pobudzany przez wzmożoną syntezę diacylglicerolu oraz wskutek łączenia się ze swoistymi receptorami błonowymi produktów zaawansowanej glikosylacji, a więc następujących po sobie procesów glikacji i oksydacji białek. Stres mechaniczny, oksydacyjny oraz wzmożona cewkowa resorpcja sodu z glukozą i wodą aktywują również w komórkach kłębuszka i cewek układ renina–angiotensyna, który zaburza hemodynamikę kłębuszka nerkowego (skurcz tętniczki odprowadzającej i wzrost ciśnienia w kłębuszku) i pobudza szlaki sygnałowe prowadzące do ekspresji tkankowych czynników wzrostowych.

Mogensen i wsp. wyróżnili pięć faz rozwoju nefropatii cukrzycowej [5]. W fazie pierwszej, trwającej do 2 lat, dochodzi do zwiększenia przesączania kłębuszkowego (wskutek zwiększonego ciśnienia śródkłębuszkowego) i w związku z tym zwiększenia rozmiaru nerek. W okresie kolejnych 2–15 lat fazy drugiej, utajonej nefropatii, dochodzi do pogrubienia i utraty ujemnego ładunku błony podstawnej, rozrostu mezangium kłębuszków oraz przerostu śródmiąższu przy prawidłowym lub nieznacznie zwiększonym wydalaniu albuminy z moczem (< 30 mg/dz.).

Zmiany histologiczne w różnym czasie osiągną stopień zaawansowania ujawniający się mikroalbuminurią – wydalaniem albuminy z moczem 30–300 mg/dz., czyli 20–200  $\mu$ g/min, lub ilorazem stężenia albuminy do kreatyniny w moczu 30–300 mg/g (3,4–34 mg/mmol). W tej fazie – wczesnej nefropatii, filtracja kłębuszkowa zaczyna się obniżać, powracając do wartości typowych dla populacji ogólnej.

Przy braku leczenia u 80% chorych w ciągu 10 lat nefropatia przechodzi w fazę jawną, charakteryzującą się histologicznie zaawansowanym rozrostem mezangium, hialinizacją i postępującą obliteracją tętniczek kłębuszka (stwardnienie kłębuszków nerkowych), tranzycją nabłonkowo-mezenchymalną komórek cewek i włóknieniem cewkowo-śródmiąższowym, a klinicznie białko-

moczem > 500 mg/dz. lub albuminurią > 300 mg/dz., spadkiem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) o 2–20 ml/rok, średnio 12 ml/rok, narastającym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi. Ostatecznie rozwija się schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego. Przy braku leczenia proces rozwoju nefropatii od fazy początkowej do fazy końcowej zajmuje średnio 20–25 lat [6].

## Rozpoznanie nefropatii cukrzycowej

Badanie kontrolne moczu – ocenę ilorazu stężeń albuminy do kreatyniny w przygodnym moczu lub ocenę albuminurii w czasowej zbiorce moczu – przeprowadza się corocznie od momentu rozpoznania cukrzycy typu 2 i po upływie 5 lat od rozpoznania cukrzycy typu 1 [7]. W celu rozpoznania wczesnej lub jawnej nefropatii konieczne jest stwierdzenie odpowiednio mikro- lub makroalbuminurii w 2/3 badaniach wykonanych w okresie 3–6 miesięcy. Dodatkowym warunkiem rozpoznania wczesnej nefropatii cukrzycowej jest współistnienie retinopatii cukrzycowej i, w przypadku cukrzycy typu 1, czas trwania choroby  $\geq$  10 lat. W przypadku jawnej nefropatii jej cukrzycową etiologię powinien potwierdzać brak dowodów innej choroby nerek w badaniach dodatkowych [7]. W razie mikro- lub makroalbuminurii niespełniających tych kryteriów, należy przed rozpoznaniem nefropatii cukrzycowej wykluczyć inną chorobę nerek: glomerulopatię pierwotną lub wtórną niecukrzycową, nefropatię niedokrwienną i infekcyjną i in. Podejrzenie niecukrzycowej etiologii białkomoczu budzi szczególnie brak retinopatii, niski lub szybko malejący GFR, szybka progresja białkomoczu, aktywny osad moczu (wałeczki, krwinki dysmorficzne), objawy innej choroby systemowej, oporne nadciśnienie tętnicze, > 30% obniżenie GFR w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerem receptora angiotensyny (AR) [7]. Badania dodatkowe, które mogą być pomocne w ustaleniu rozpoznania, to oszacowanie GFR na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (zalecane przy każdorazowym badaniu albuminurii), elektroforeza białek surowicy i moczu, badanie USG układu moczowego i dopplerowskie tętnic nerkowych, a ostatecznie biopsja nerki.

## Nefropatia cukrzycowa a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Nefropatia wiktająca cukrzycę potęguje wzrost ryzyka ostrych powikłań sercowo-naczyniowych – 4-krotnie względem cukrzycy niepowikłanej ne-

fropatią i 3-krotnie względem nefropatii niecukrzycowych [8]. Wynika to z tego, że nefropatia cukrzycowa jest nie tylko elementem mikroangiopatii, lecz również markerem ogólnoustrojowej makroangiopatii, która wydaje się uwarunkowana podobnymi mechanizmami patogenetycznymi na poziomie komórkowym (hipoteza wspólnej gleby). Nefropatia cukrzycowa wiąże się z przyspieszonym sztywnieniem tętnic [9], częstszym i większym przerostem lewej komory serca [10, 11], bardziej zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi [12]. W prospektywnych badaniach analizujących przeżycie i inne „twarde” punkty końcowe, wczesna, jak i późna nefropatia były niezależnymi predyktorami umieralności sercowo-naczyniowej. W 12-letniej obserwacji 840 chorych na cukrzycę typu 2 mikroalbuminuria wiązała się z 1,84-krotnie, a makroalbuminuria z 2,61-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [13]. W badaniu HOPE 9 tys. chorych powyżej 55. r.ż. i schorzeniem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą lub co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego przesączenie białka już na poziomie utajonej nefropatii – ilorazu stężenia albuminy do kreatyniny w moczu między 0,58 a 1,62 mg/mmol – wiązało się z 1,38-krotnie większym skumulowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [14]. Adler i wsp. [15] w prospektywnym badaniu 5 tys. chorych z cukrzycą typu 2 wykazali, że na etapie wczesnej nefropatii ryzyko zgonu jest porównywalne z ryzykiem progresji do jawnej nefropatii (3,0 wzgl. 2,8%/rok), natomiast w fazie jawnej nefropatii jest 2-krotnie wyższe niż ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek (4,6 wzgl. 2,3%/rok).

## Leczenie nefropatii cukrzycowej

W świetle zarysowanego związku nefropatii w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych logiczna i celowa wydaje się ich profilaktyka przez zapobieganie i spowalnianie zmian mikroangiopatycznych. Przede wszystkim adekwatnym postępowaniem pozostaje eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka, a więc regulacja i kontrola glikemii, ciśnienia tętniczego krwi, stężenia lipidów w surowicy. Obok tych podstawowych kroków, od wielu lat standardem postępowania jest wdrożenie farmakologicznej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron.

Wytyczne polskie zalecają uzyskanie i utrzymanie u chorych na cukrzycę poziomu hemoglobiny glikowanej w krwi ( $HbA_{1c}$ ) między  $\leq 6,1$ – $6,5\%$ , natomiast amerykańskie  $\leq 7\%$  [7]. Badanie poziomu hemoglobiny glikowanej powinno być wykonywane co najmniej dwukrotnie w ciągu roku, a przy niespełnianiu podanych kryteriów lub zmianie leczenia hipoglikemizującego czterokrotnie.

Wykazano, że kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju wczesnej nefropatii cukrzycowej. W badaniu 1441 chorych na cukrzycę typu 1 intensywne leczenie hipoglikemizujące przez 6,5 lat ( $HbA_{1c}$ , śr. 7,2%) zmniejszało to ryzyko o 34% w porównaniu z chorymi leczonymi mniej skutecznie ( $HbA_{1c}$ , śr. 9,1%) [16]. Podobnie u 753 chorych z cukrzycą typu 2, utrzymanie  $HbA_{1c}$  na poziomie 7% przez 9 lat zmniejszało częstość mikroalbuminurii o 24% w porównaniu z hemoglobinemią glikowaną 7,9% [17]. W opinii grupy roboczej National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) słabiej udowodniona, ale mimo to zalecana jest profilaktyka progresji do makroalbuminurii za pomocą kontroli glikemii u chorych z wczesną nefropatią cukrzycową. We wspomnianym badaniu chorych z cukrzycą typu 1 [16] intensywne leczenie hipoglikemizujące obniżało ryzyko progresji z mikrodo makroalbuminurii o 83%. W badaniu 110 chorych z cukrzycą typu 2 przy  $HbA_{1c}$  śr. 7,1% ryzyko to w okresie 6 lat malało o 20% w stosunku do  $HbA_{1c}$  śr. 9,4% [18].

Najslabiej udowodnioną pozostaje skuteczność kontroli metabolicznej cukrzycy w profilaktyce progresji do krańcowej niewydolności nerek. W badaniu 753 chorych z makroalbuminurią w przebiegu cukrzycy typu 2 intensywne leczenie cukrzycy ( $HbA_{1c}$ , śr. 7,0%) obniżało ryzyko podwojenia kreatyninemia o 67% w obserwacji 9-letniej, jednakże nie wpływało na liczbę chorych, u których rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek [17]. Warto podkreślić, że bez względu na efektywność kontroli glikemii w zapobieganiu progresji niewydolności nerek, w grupie chorych z jawną nefropatią dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy zalecane jest przede wszystkim jako nieodzowny element profilaktyki powikłań sercowo-naczyniowych.

Należy pamiętać, że w przebiegu niewydolności nerek, na skutek zwiększonej insulinooporności, zmniejszonego klirensu nerkowego insuliny i zmniejszonej glukoneogenezy nerkowej, wzrasta ryzyko dużych wahań glikemii. Stąd przy poziomie  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przeciwskazane są metformina, pochodne sulfonilomocznika I generacji i akarboza jako leki zwiększające ryzyko hipoglikemii. U większości chorych z jawną nefropatią cukrzycową nieodzowne jest włączenie leczenia insuliną.

Eliminacja czynników ryzyka nefropatii cukrzycowej to także zaprzestanie palenia papierosów, korekta zaburzeń lipidowych statynami (zalecane stężenie cholesterolu LDL  $< 100$  mg% lub opcjonalnie nawet  $< 70$  mg%) oraz dieta niskosodowa ( $< 2,3$  g sodu/dz.) i niskobiałkowa (0,8 g/kg m.c./dz. lub opcjonalnie 0,6 g/kg m.c./dz. przy  $GFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [7].

Drugim najbardziej istotnym, obok wyrównania cukrzycy, parametrem wymagającym kontroli w przebiegu cukrzycy jest ciśnienie tętnicze krwi. Zgodnie z zaleceniami 7. raportu Joint National Committee (JNC) i wytycznymi NKF KDOQI celem terapeutycznym u chorych na cukrzycę lub przewlekłą niewydolność nerek jest osiągnięcie ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg [7]. Lekami pierwszego rzutu w tym wskazaniu są inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron, a w dalszej kolejności diuretyki i niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych.

Pierwsze sygnały o korzystnym oddziaływaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny II na przebieg nefropatii pojawiły się we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku. W badaniach na szczurach z doświadczalną glomerulopatią z lub bez cukrzycy leki te zmniejszały poziom białkomoczu i stopień zmian strukturalnych w kłębuszkach nerkowych i śródmiąższu [19–21]. Efekt ten potwierdzono w badaniach ludzi, wykazując, że jest on niezależny od działania hipotensyjnego [22].

Autorzy aktualnych zaleceń K/DOQI postulują stosowanie ACE-inhibitorów lub AR-blokerów w profilaktyce wczesnej, jak i jawnej nefropatii cukrzycowej. Metaanaliza 12 badań obejmujących 698 chorych na cukrzycę typu 1 wykazała ograniczenie poziomu albuminurii o 45,1% w ciągu 2 lat leczenia ACE-inhibitorem w stosunku do placebo, niezależnie od efektu hipotensyjnego [22]. Podobnie skuteczność ACE-inhibitorów w profilaktyce pierwotnej nefropatii cukrzycowej wykazano w badaniu BENEDICT 601 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych trandolaprylem w dawce 2 mg/dobę – w ciągu średnio 3,6 lat leczenia obserwowano 2-krotnie rzadszy rozwój mikroalbuminurii w grupie leczonej w porównaniu z grupą 603 chorych otrzymujących placebo lub leczonych werapamilem [23].

Swoją rolę w leczeniu i zapobieganiu nefropatii cukrzycowej udowodniły również AR-blokery. W badaniu RENAAL 1314 chorych z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 leczenie losartanem przez okres średnio 3,6 lat obniżało poziom albuminurii o 35% względem placebo [24]. Irbesartan zmniejszał z kolei ryzyko makroalbuminurii o 70% w badaniu 590 chorych z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy typu 2 [25].

W profilaktyce schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu jawnej nefropatii cukrzycowej wytyczne NKF KDOQI zalecają ACE-inhibitory w przypadku cukrzycy typu 1 i sartany w cukrzycy typu 2, oceniając, że dowody na skuteczność takiego działania są silne [7].

Badanie chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią cukrzycową wykazało 2-krotne zmniejszenie ryzyka podwojenia kreatyninemia i zgonu lub schyłkowej niewydolności nerek

w ciągu 4 lat leczenia u 207 chorych leczonych kaptoprylem (50 mg/dobę) względem 202 leczonych innymi lekami [26]. Z kolei w badaniu RENAAL 1314 chorych z jawną nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 leczenie losartanem przez 3,6 lat obniżało poziom albuminurii o 25% i ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek o 28% względem placebo [24], natomiast w badaniu IDNT 1715 takich chorych leczenie irbesartanem przez 2,6 lat powodowało zmniejszenie ryzyka podwojenia kreatyninemia o 37% i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek o 23% względem leczonych amlodypiną [27].

W przypadku nieskuteczności leczenia jedną z rodzin blokerów układu renina–angiotensyna, gdy pomimo dobrze kontrolowanego ciśnienia tętniczego krwi występuje znaczny białkomocz, istnieją przesłanki do łącznego zastosowania ACE-inhibitora i AR-blokeru. Metaanaliza 10 badań, w których łącznie 156 chorych z nefropatią cukrzycową leczono ACE-inhibitorem i sartanem, a 159 tylko ACE-inhibitorem, wykazała większe obniżenie białkomoczu przy podawaniu obu leków [28]. Addytywne lub synergistycznie korzystne działanie obu grup leków w nefropatii cukrzycowej potwierdziły obserwacje spadku stężenia w moczu TGF- $\beta$  przy dołączeniu sartanu do ACE-inhibitora [29, 30].

U chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem rozwoju nefropatii można również rozważyć leczenie blokerem układu renina–angiotensyna przy niewystępowaniu nadciśnienia tętniczego. Ahmad i wsp. wykazali, że mikroalbuminuria rozwinęła się w okresie 5 lat u 8% spośród 37 normotensyjnych chorych z cukrzycą typu 1 leczonych enalaprylem (10 mg/dobę) w porównaniu z 31% z 36 otrzymujących placebo [31]. Przy takim postępowaniu należy jednak nie dopuszczać do spadku skurczowego ciśnienia tętniczego krwi poniżej 110 mm Hg [7].

Ostatnie lata przyniosły wyniki badań nad nowym blokerem układu renina–angiotensyna–aldosteron – selektywnym inhibitorem receptora aldosteronu, eplerenonem. Podawany chorym z nefropatią cukrzycową w przebiegu cukrzycy typu 2 przez 12 tygodni w dawce 100 mg lub 50 mg/dz. z 20 mg/dz. enalaprylu obniżał albuminurię, odpowiednio: o 48,4 i 41% (sam enalapryl obniżał białkomocz nieznacznie o 7,4%) [32]. Ewentualne addytywne lub synergistyczne nefroprotektoryjne działanie eplerenonu i AR-blokerów wymaga weryfikacji w kolejnych badaniach.

Innym nowym lekiem hamującym oś renina–angiotensyna–aldosteron jest pierwszy doustny inhibitor reniny II generacji – aliskiren. Stosowany przez 16 tygodni w dawce 10 mg/kg m.c./dz. u szczurów z nefropatią cukrzycową powodował mniejszą redukcję ciśnienia tętniczego krwi, podobną redukcję białkomoczu i zmian hi-

stologicznych w kłębuszkach, natomiast bardziej ograniczał włóknienie śródmiąższowe w porównaniu z perindopilem (0,2 mg/kg/dz.) [33]. W toku są badania na dużych populacjach chorych z nefropatią cukrzycową: AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) i ALOFT (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy).

Postęp wiedzy na temat patogenezы powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy umożliwił w ostatnich latach poszukiwania nowych opcji leczniczych w nefropatii cukrzycowej opartych na ingerencji w procesy przekazu sygnału komórkowego i ekspresję genów.

W ostatnim czasie pierwsze badania kliniczne zakończone obiecującymi wynikami przeszły rubrykasy – inhibitor izoformy  $\beta$  kinazy białkowej C [34] oraz tranilast – inhibitor uwalniania z komórek TGF- $\beta$  [35]. Powodowały one spadek albuminurii i zmniejszenie ekspresji lub sekrecji TGF- $\beta$ . Substancją o alternatywnym mechanizmie nefroprotekcynego działania w przebiegu nefro-

patii cukrzycowej jest alagebrium (ALT-711) – eliminator wiązań krzyżowych w produktach zaawansowanej glikoksydacji (AGE – *cross-link breaker*). Badania doświadczalne na szczurach z nefropatią cukrzycową wykazały zmniejszenie pod wpływem leku ekspresji nerkowej: TGF- $\beta$ , czynnika wzrostu tkanki łącznej, kolagenu typu IV, izoform  $\alpha$  i  $\beta$  kinazy białkowej oraz receptora dla AGE oraz ograniczenie białkomoczu i włóknienia cewkowo-śródmiąższowego [36–38].

Wobec ogólnoswiatowej epidemii cukrzycy, skuteczne leczenie i profilaktyka nefropatii cukrzycowej stanowią cel i wyzwanie diabetonefrologii u początku XXI wieku. Postęp w badaniach doświadczalnych nad patogenezą powikłań naczyniowych cukrzycy pozwala na opracowanie nowych metod terapeutycznych, które w połączeniu z możliwościami skuteczniejszej regulacji metabolicznej cukrzycy i kontroli czynników ryzyka angiopatii, dają nadzieję na lepszy wynik konfrontacji z cukrzycą i jej następstwami.

## Piśmiennictwo

1. Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328: 1105.
2. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60: 219–227.
3. Parving HH, Mauer M, Ritz E. *Diabetic nephropathy*. In: Brenner BM, Rector FC, Livine SA, Editors. *Brenner & Rector's the Kidney*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003: 1771–1787.
4. Schleicher E, Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2007: S17–S26.
5. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 2: 64–78.
6. Molitch ME. ACE inhibitors and diabetic nephropathy. *Diab Care* 1994; 17: 756–760.
7. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S12–S154.
8. Foley RN, Murray AM, Li S et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–495.
9. Ishimura E, Taniwaki H, Tsuchida T et al. Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients. *J Nephrol* 2007; 20: 204–211.
10. Nielsen FS, Ali S, Rossing P et al. Left ventricular hypertrophy in non-insulin-dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1997; 14: 538–546.
11. Sato A, Tarnow L, Parving HH. Increased left ventricular mass in normotensive type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet Care* 1998; 21: 1534–1539.
12. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E et al. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2007; 30: 1035–1041.
13. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1093–1100.
14. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
15. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–232.
16. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
17. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
18. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117.

19. Amann K, Irzyniec T, Mall G, Ritz E. The effect of enalapril on glomerular growth and glomerular lesions after subtotal nephrectomy in the rat: a stereological analysis. *J Hypertens* 1993; 11: 969–975.
20. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 541–549.
21. Adamczak M, Gross ML, Krtil J et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotally nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2833–2842.
22. Group AlIDNT. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.
23. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S90–S97.
24. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
25. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
26. 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: 1456–1462.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. 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.
28. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24: 486–493.
29. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 486–492.
30. Song JH, Cha SH, Lee HJ et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 683–689.
31. Ahmad J, Shafique S, Abidi SM, Parwez I. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects. *Diab Res Clin Pract* 2003; 60: 131–138.
32. Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940–951.
33. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, Naik G, Gilbert RE. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50: 2398–2404.
34. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diab Care* 2005; 28: 2686–2690.
35. Soma J, Sato K, Saito H, Tsuchiya Y. Effect of tranilast in early-stage diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2795–2799.
36. Forbes JM, Thallas V, Thomas MC et al. The breakdown of preexisting advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes. *Faseb J* 2003; 17: 1762–1764.
37. Peppas M, Brem H, Cai W et al. Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am J Nephrol* 2006; 26: 430–436.
38. Hallas-Bonke V, Lindschau C, Rizkalla B et al. Attenuation of extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy by the advanced glycation end product cross-link breaker ALT-711 via a protein kinase C-alpha-dependent pathway. *Diabetes* 2004; 53: 2921–2930.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Ewa Żukowska-Szczechowska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii ŚlUM

ul. 3 Maja 13–15

41-800 Zabrze

Tel.: (032) 271-25-11

Fax: (032) 271-46-17

E-mail: ewaszczechowska@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.

Po recenzji: 4.07.2008 r.

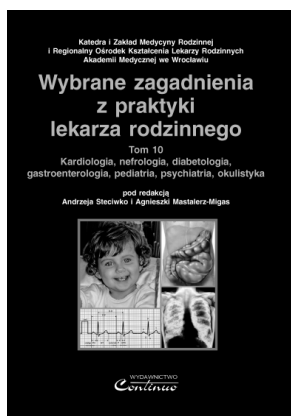
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

Str. 1197 reklama Kwartal-  
nika

poleca serię wydawniczą

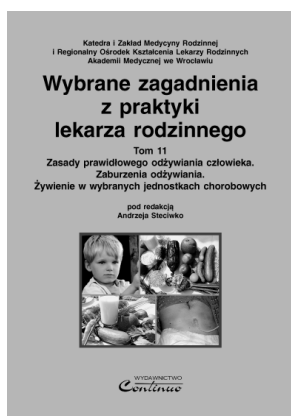
## Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego



**TOM 10**

**Kardiologia, nefrologia,  
diabetologia, gastroenterologia,  
pediatria, psychiatria, okulistyka**

pod redakcją Andrzeja Steciwko i Agnieszki Mastalerz-Migas  
2007, format B5, 200 stron, cena 22 zł



**TOM 11**

**Zasady prawidłowego odżywiania człowieka.  
Zaburzenia odżywiania.  
Żywność w wybranych jednostkach chorobowych**

pod redakcją Andrzeja Steciwko  
2007, format B5, 212 stron, cena 23 zł



**TOM 12**

**Redukcja ryzyka w diagnozie i leczeniu  
przez podnoszenie poziomu wiedzy i doświadczenia  
pracowników ochrony zdrowia (Right)**

pod redakcją Andrzeja Steciwko  
2008, format B5, 184 strony, cena 22 zł

**Wydawnictwo prowadzi również sprzedaż wysyłkową**

Zamówienia można składać telefonicznie, faxem lub e-mailem na adres:

**Wydawnictwo CONTINUO**

ul. Lelewela 4, pok. 325, 53-505 Wrocław

tel./fax (71) 791-20-30

e-mail: [biuro@continuo.wroclaw.pl](mailto:biuro@continuo.wroclaw.pl)

[www.continuo.wroclaw.pl](http://www.continuo.wroclaw.pl)

Przesyłki realizowane są za pobraniem na koszt zamawiającego (nie dotyczy bibliotek i księgarń).

Przedpłaty można wnieść na nr konta wydawnictwa: 23 1020 5242 0000 2002 0025 0019

**Na płycie CD znajdują się opublikowane artykuły oznaczone w spisie treści następującymi numerami (z podaniem strony):**

**213** (s. 1197), **214** (s. 1200), **215** (s. 1203), **216** (s. 1206), **217** (s. 1209), **218** (s. 1212), **219** (s. 1215), **220** (s. 1218), **221** (s. 1221), **222** (s. 1223), **223** (s. 1226), **224** (s. 1229), **225** (s. 1232), **226** (s. 1234), **227** (s. 1237).



## VARIA

## Ambulatoryjne techniki małoinwazyjne wspomagane farmakoterapią w leczeniu zaburzeń odpływu krwi żyłnej z kończyn dolnych

### Ambulant minimal invasive methods supported with pharmacotherapy in the treatment of venous outflow disturbances from lower legs

ZBIGNIEW RYBAK<sup>A-G</sup>, WOJCIECH RYBAK<sup>A-G</sup>

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Szyber

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** Postęp nauk medycznych oraz rozwój technologii powodują, iż coraz częściej jesteśmy w stanie leczyć skutecznie pacjentów używając środków farmakologicznych oraz technik małoinwazyjnych. Przykładem dziedziny, która podlega dynamicznej transformacji, jest flebologia, nauka o chorobach żył i ich leczeniu. Zastój krwi żyłnej spowodowany uszkodzeniem zastawek i ściany żyłnej niegdyś leczony tylko chirurgicznie, dziś z powodzeniem można leczyć lekami oraz wyrobami uciskowymi o stopniowanej kompresji. Inwazyjne zabiegi polegające na usuwaniu chorych żył dziś zastępujemy technikami wewnątrzżylnymi (obliteracja środkiem chemicznym lub ablacja promieniem lasera). Poszerzenia naczyń śródskórnych niegdyś uważane za mało istotne, dziś leczymy skleroterapią i laserem.

**Materiał i metoda.** W latach 2006–2008 leczono 198 chorych z powodu zastoju żylnego w powierzchownych naczyniach żylnych kończyn dolnych. U 19 chorych zaburzenia odpływu żylnego były powodem powstania owrzodzeń goleni. W grupie leczonej przeważały kobiety – 138. 60 chorych to mężczyźni. Średni wiek chorych wynosił 57,6 lat. Badani chorzy w pierwszej grupie byli leczeni skleroterapią (119, w tym 11 chorych z owrzodzeniem goleni), natomiast w drugiej – wewnątrzżylną procedurą z użyciem lasera (79, w tym 8 chorych z owrzodzeniem goleni). W obu grupach stosowano terapię komplementarną z użyciem leków hamujących proces zapalny i działających przeciwobrzękowo oraz przeciwbólowo, jak również kompresjoterapię.

**Wyniki.** Okres obserwacji wynosił średnio 14,3 miesiący. Skuteczność lecznicza w pierwszych 3 miesiącach była 100% dla obu grup. U chorych z owrzodzeniem goleni powierzchnia owrzodzenia zmniejszyła się w grupie pierwszej o 47%, natomiast w grupie drugiej – o 62%. Po 6 miesiącach wszystkie owrzodzenia były wygojone. Po 14,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia tylko 5 chorych w grupie pierwszej i 3 w grupie drugiej wymagało uzupełniającej skleroterapii.

**Dyskusja.** Za przewlekłą niewydolność żylną oraz owrzodzenie goleni w równym stopniu odpowiada wsteczny przepływ krwi żyłnej w układzie powierzchownym, jak i głębokim, przy czym przy refluksie w układzie głębokim zwiększone ciśnienie żyłne jest przenoszone na układ kapilarów przez niewydolne żyły przesywające w sposób rytmiczny, pulsacyjny, zgodnie ze skurczami mięśni kończyny. Likwidacja refluksu zarówno metodami chemicznymi, jak fizycznymi prowadzi do poprawy parametrów hemodynamicznych i leczenia zmian skórnych. Jeśli ocenia się efekt leczniczy w okresie odległym, to jest on lepszy u chorych, którzy nie mieli w przeszłości stanów zakrzepowych. Skumulowany odsetek nawrotów owrzodzeń u chorych z pierwotną niewydolnością zastawek po 2 latach wynosi 28%, natomiast u chorych po przebyłym zakrzepowym zapaleniu żył głębokich wynosi 46%. Jest to różnica statystycznie istotna. W badanym materiale autorów nie było chorych z niewydolnością żył głębokich ani chorych po przebyłym incydencie zapalno-zakrzepowym żył. Stąd być może wyniki są tak obiecujące. Drugim elementem, który bez wątpliwości pozytywnie wpłynął na końcowy wynik leczenia, było połączenie zabiegów ablacyjnych z farmakoterapią i kompresjoterapią. W piśmiennictwie jest niewiele prac analizujących dodatkową korzyść z zastosowanej równoczesnej farmakoterapii.

**Wnioski.** Ambulatoryjne metody małoinwazyjne w leczeniu zaburzeń odpływu krwi żyłnej z kończyn dolnych, takie jak: skleroterapia i wewnątrzżylna technika laserowa, w połączeniu z farmakoterapią i kompresjoterapią, są skuteczne zarówno w aspekcie leczenia refluksu żylnego, jak również w leczeniu powikłań takich, jak owrzodzenie goleni.

**Słowa kluczowe:** skleroterapia, EVLT, farmakoterapia, kompresjoterapia.

**Summary Background.** Progress in the medical sciences and technical development causes that one may more often treat patients either with pharmacotherapy or minimal invasive methods. Good example of the medical field in which dynamic transformation is taking place is phlebology, science concerning veins and its disorders or treatment. Venous stasis due to damage of venous valves and wall in the past was treated only with surgery, today is successfully treated with drugs and compression. Invasive methods such as stripping are replaced with endoluminal procedures (chemical or laser ablation of insufficient veins). Intradermal venulectases were considering in the past as a secondary importance today are successfully treated with sclerotherapy and laser.

**Material and methods.** 198 patients have been treated due to peripheral venous stasis in the superficial bad of the lower extremities in years 2006–2008. In 19 patients disorders of venous outflow were the reason of leg ulcers. In the treated group mostly were female (138), whereas male were 60. Average age was 57.6 years. The first group of patients was treated with sclerotherapy (11 patients out of the 119 had leg ulcer) whereas the second group was treated with endoluminal laser (EVL). Second group consisted with 79 patients. 8 patients out of that had leg ulcer. In both groups have been applied complementary pharmacotherapy (anti-inflammatory agents, pain relief, prevent edema) and compression therapy.

**Results.** Follow up period was 14.3 months. Treatment efficacy was 100% for both groups in the period of three months. In patients with leg ulcers area of ulcer decreased in the first group 47% and in the second one 62%. After six months all ulcers were healed. Following 14.3 of months five patients in the first group and three patients in the second group required additional sclerotherapy.

**Discussion.** Venous reflux either in the superficial or deep system in the same degree is responsible for chronic venous disorders. In the deep system reflux is carried out into microcirculation through insufficient perforating veins in the pulsatile mode according to rhythmic contraction of muscles. Liquidation of reflux either with chemical or physical methods leads to improve hemodynamic parameters and heals skin trophy changes. When one take into consideration long term results the patients without thrombo-embolic history have better prognosis contrary to those with such history. Cumulative ratio of recurrence for second group is 28% whereas for the first group 46%. The difference is statistically significant. In author's material there was no patients with deep venous disorders and with thrombo-embolic events. May be it was the reason such a good results of the study. The second very important point was to apply additional therapy such as pharmacotherapy and compression therapy. In the literature there is a little amount of papers concerning this subject.

**Conclusions.** Ambulant minimal invasive methods such as sclerotherapy and endoluminal laser in the treatment of disorders of venous outflow from the lower extremities supplemented with pharmacotherapy and compression therapy are effective, quick and safe.

**Key words:** sclerotherapy, EVLT, pharmacotherapy, compression.

## Wstęp

Postęp nauk medycznych oraz rozwój technologii powodują, iż coraz częściej jesteśmy w stanie leczyć skutecznie pacjentów używając środków farmakologicznych oraz technik małoinwazyjnych. Przykładem dziedziny, która podlega dynamicznej transformacji jest flebologia – nauka o chorobach żył i ich leczeniu. Zastój krwi żyłnej spowodowany uszkodzeniem zastawek i ściany żyłnej niegdyś leczony tylko chirurgicznie, dziś z powodzeniem można leczyć lekami oraz wyrobami uciskowymi o stopniowanej kompresji [1]. Inwazyjne zabiegi polegające na usuwaniu chorych żył dziś zastępujemy technikami wewnątrzżylnymi (obliteracja środkiem chemicznym lub ablacja promieniem lasera). Poszerzenia naczyń śródskórnych niegdyś uważane za mało istotne, dziś leczymy skleroterapią i laserem. W ostatnich 10 latach mamy ogromny rozwój badań nad patomechanizmem osłabienia ściany żyłnej, jak i nad mechanizmami odpowiedzialnymi za powstanie ran przewlekłych na podłożu zaburzonego krążenia krwi żyłnej. Teoria przewlekłego zapalenia śródbłonna, procesu który może być zainicjowany nadciśnieniem żylnym lub też zastojem elementów morfotycznych krwi w kapi-

larach, jest potwierdzana eksperymentalnie w licznych doniesieniach naukowych. Z drugiej strony zastosowanie leków neutralizujących konsekwencje zastoju oraz łagodzące proces zapalny mają coraz szersze i skuteczniejsze zastosowanie w praktyce codziennej. Mając na uwadze powyższe fakty, autorzy postanowili zbadać wpływ komplementarnej farmakoterapii na procesy naprawcze u chorych z zaburzeniami odpływu krwi żyłnej z kończyn dolnych.

Kompresjoterapia po zabiegach ablacyjnych uzyskała powszechną aprobatę głównie dlatego, iż jej skuteczność wielokrotnie została potwierdzona w praktyce klinicznej, jak również w licznych badaniach eksperymentalnych [2, 3].

## Materiał i metoda

W latach 2006–2008 z ogólnej liczby ponad 600 chorych wyodrębniono i leczono 198 chorych z powodu zastoju żylnego w powierzchownych naczyniach żylnych kończyn dolnych. U 19 chorych zaburzenia odpływu żylnego były powodem powstania owrzodzeń goleni. W grupie leczonej przeważały kobiety – 138. 60 chorych to mężczyźni. Średni wiek chorych wynosił 57,6 lat.

Rozpoznanie choroby stawiano na podstawie wywiadu oraz badania duplex-kolor-Doppler. Określano średnicę niewydolnych żył powierzchownych oraz czas refluksu. Do badania byli kwalifikowani chorzy, u których w wywiadzie ani też w badaniu USG nie stwierdzano zaburzeń w układzie żył głębokich, średnica niewydolnych żył powierzchownych nie przekraczała 15 mm, a czas refluksu był dłuższy niż 1 sekunda.

Badani chorzy w pierwszej grupie byli leczeni skleroterapią (119, w tym 11 chorych z owrzodzeniem goleni), natomiast w drugiej – wewnątrzżylną procedurą z użyciem lasera (79, w tym 8 chorych z owrzodzeniem goleni). W obu grupach stosowano terapię komplementarną z użyciem leków hamujących proces zapalny i działających przeciwobrzękowo oraz przeciwbólowo, jak również kompresjoterapię o drugiej klasie ucisku.

W grupie pierwszej odnotowano 107 niewydolnych żył odpiszczelowych oraz 12 niewydolnych żył odstrzałkowych. Owrzodzenie u wszystkich chorych z grupy pierwszej było spowodowane refluksem w żyłę odpiszczelową. W grupie drugiej było 71 niewydolnych żył odpiszczelowych i 8 niewydolnych żył odstrzałkowych. W dwóch przypadkach owrzodzenie współistniało z refluksem w żyłę odstrzałkową.

Pianę do skleroterapii przygotowywano według metody Tessariego mieszając cztery objętości powietrza atmosferycznego z jedną objętością sklerozantu. Sklerozantem był polidokanol w stężeniu 2% lub 3%. Jednorazowo podawano nie więcej niż 8 ml piany do światła żyły. Podanie sklerozantu w każdym przypadku odbywało się pod kontrolą USG. Procedurę skleroterapii wykonywano bez znieczulenia. Gdy niewydolna żyła była nakłuta (wsteczny wypływ krwi z igły) w części proksymalnej, kończynę unoszono powyżej poziomu serca, następnie wstrzykiwano sklerozant. Po zakończeniu podawania leku kończynę pozostawiano w pozycji horyzontalnej w bezruchu na 15 min. Następnie zakładano pończochę samonośną na leczoną kończynę o drugim stopniu ucisku.

W grupie drugiej zabieg wykonywano w znieczuleniu miejscowym. Na 15 minut przed zabiegiem podawano choremu 100 mg Ketonalu domięśniowo. Po dezynfekcji skóry i obłożeniu pola operacyjnego jałowymi serwetami wprowadzano w dystalną część niewydolnej żyły wenflon. Następnie wprowadzano do żyły prowadnik. Po uwidocznieniu prowadnika w niewydolnym ujściu odpiszczelowo-udowym lub odstrzałkowo-podkolanowym w USG usuwano wenflon i wprowadzano koszulkę. Procedura pozycjonowania z użyciem USG była powtarzana. Przez koszulkę wprowadzano włókno laserowe. Włókno pozycjonowano w taki sposób, aby jego

koniec był wysunięty z koszulki na odległość około 1 cm.

Kolejnym etapem było wykonanie mankietu ze znieczulenia wokół niewydolnej żyły. Znieczulenie składało się z 500 ml 0,9% NaCl, 20 ml 2% Lignokainy, 1 mg Adrenaliny i 20 ml NaHCO<sub>3</sub>. Po uwidocznieniu niewydolnej żyły wraz z włóknem laserowym deponowano znieczulenie wokół żyły wstrzykując je w takiej ilości, aby wypełnić odcinek, który wymagał zamknięcia. Zabieg zamknięcia niewydolnej żyły wykonywano laserem diodowym o długości fali 980 nm. Żyłę odpiszczelową zamykano energią od 16 do 20 W, natomiast żyłę odstrzałkową – energią 14 do 16 W. Czas impulsu wynosił 1 sekundę. Czas przerwy 1 sekunda. Szybkość wysuwania włókna laserowego od 2 do 3 mm/sekundę. Po zabiegu zakładano pończochę samonośną o drugim stopniu ucisku na kończynę leczoną (SIGVARIS). Noszenie wyrobów uciskowych było zalecane przez okres 30 dni po zabiegu w obu grupach leczonych.

Uzupełniająca farmakoterapia była stosowana od pierwszego dnia po zabiegu. Chorzy byli leczeni tymi lekami, co do których wcześniej byli przekonani, iż wpływają pozytywnie na ich układ żylny. Były to: Dobesylan wapnia, wyciąg z ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus*), zmikronizowana diosmina. Liczba pacjentów stosujących te leki wnosila odpowiednio: 64, 57, 77. Farmakoterapię stosowano zgodnie z zaleceniem producenta leku.

## Wyniki

Okres obserwacji wynosił średnio 14,3 miesięcy. Skuteczność lecznicza w pierwszych 3 miesiącach była 100% dla obu grup. U chorych z owrzodzeniem goleni powierzchnia owrzodzenia zmniejszyła się w grupie pierwszej o 47%, natomiast w grupie drugiej – o 62%. Po 6 miesiącach wszystkie owrzodzenia były wygojone. Po 14,3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia tylko 5 chorych w grupie pierwszej i 3 w grupie drugiej wymagało uzupełniającej skleroterapii. Wyniki sumarycznie przedstawia tabela 1 oraz ryc. 1.

## Dyskusja

Za przewlekłą niewydolność żylną oraz owrzodzenie goleni w równym stopniu odpowiada wsteczny przepływ krwi żyłnej w układzie powierzchownym, jak i głębokim [1]. W przypadku refluksu w układzie głębokim zwiększone ciśnienie żyłne jest przenoszone na układ kapilarów przez niewydolne żyły przeszywające w sposób rytmiczny, pulsacyjny, zgodnie ze skurczami mięśni kończyny [2]. Likwidacja refluksu zarówno

Tabela 1. Zbiornicze wyniki badania

Skuteczność lecznicza	Całkowite zamknięcie naczyń		Zmniejszenie powierzchni owrzodzenia – grupa 1	Zmniejszenie powierzchni owrzodzenia – grupa 2
	grupa 1	grupa 2		
Po 3 miesiącach	100%	100%	47%	62%
Po 14,3 miesiącach	95,8%	96,2%	100%	100%
Chorzy wymagający uzupełniającej skleroterapii	5	3	0	0



**Ryc. 1.** Efekt leczenia diodowym laserem o długości fali 980 nm.  
Fot. Zbigniew Rybak ARS MEDICA Wrocław.

metodami chemicznymi, jak fizycznymi prowadzi do poprawy parametrów hemodynamicznych i leczenia zmian skórnych. Jeśli ocenia się efekt leczniczy w okresie odległym, to jest on lepszy u chorych, którzy nie mieli w przeszłości stanów zakrzepowych. Skumulowany odsetek nawrotów owrzodzeń u chorych z pierwotną niewydolnością zastawek po 2 latach wynosi 28%, natomiast u chorych po przebyłym zakrzepowym zapaleniu żył głębokich – 46%. Jest to różnica statystycznie istotna [4, 5]. W badanym materiale autorów nie było chorych z niewydolnością żył głębokich ani chorych po przebyłym incydencie zapalno-zakrzepowym żył. Stąd być może wyniki są tak obiecujące. Drugim elementem, który bez wątpienia pozytywnie wpłynął na końcowy wynik leczenia, było połączenie zabiegów ablacyjnych z farmakoterapią i kompresjoterapią. W piśmiennictwie jest niewiele prac analizujących dodatkową korzyść z zastosowanej równoczesnej farmakoterapii. Dużą korzyścią stosowania leków flebotropowych jest doustna droga podania. Dawka zwykle jest zalecana przez producenta leku, jednak w zależności od nasilenia objawów chorobowych oraz doświadczenia lekarza dawka leku może być modyfikowana. I tak dobesylan wapnia zwykle stosowany jest w dawce 2 razy 500 mg na dobę. Ostatnie badania wykazały, że dawka 3 ra-

zy 500 mg może być skuteczniejsza. Wyciąg z ruszczyka kolczastego stosuje się w dawce 2 lub 3 tabletek na dobę. Natomiast zmikronizowana diosmina najskuteczniejsza jest w dawce 1000 mg na dobę (2 tabletki rano lub 1 tabletką rano i 1 wieczorem) [6]. Leki flebotropowe zwykle stosuje się przez 3 miesiące lub dłużej. Modyfikację dawek można też zastosować u kobiet cierpiących na zespół napięcia przedmiesiączkowego, gdy objawy bólowe i obrzęk goleni nasilają się. Powinno się unikać łączenia leków flebotropowych, gdyż ich skojarzone działanie nie zostało potwierdzone w żadnym dostępnym badaniu. Wskazaniami ogólnie przyjętymi do stosowania leków flebotropowych są: obrzęki i objawy subiektywne (uczucie ciężkości nóg, niespokojne nogi, świąd, ból, obrzęki) [5]. Większość rekomendacji dotyczących przewlekłej niewydolności żyłnej zaleca stosowanie kompresjoterapii. Kojarzenie farmakoterapii z kompresjoterapią jest pożądane, gdyż wzmacnia pozytywne skutki obu metod leczniczych. John Bergan w książce zatytułowanej *Chirurgia naczyniowa. Najważniejsze tematy przełomu wieków* pod redakcją Aluna H. Davisa w rozdziale „Co nowego w leczeniu owrzodzeń goleni?” wymienia: leczenie uciskowe, farmakoterapię w przewlekłej niewydolności żyłnej, korekcję refluksu w żyłach powierzchow-

nych, endoskopowe podwiązanie żył przyszywających, przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne [2, 3]. Autorzy tej pracy prowadząc badania, byli bardzo blisko niemal wszystkich wytycznych wymienionych przez autorytet światowej flebologii.

## Wnioski

Ambulatoryjne metody małoinwazyjne w leczeniu zaburzeń odpływu krwi żyłnej z kończyn dolnych, takie jak: skleroterapia i wewnątrzżylna technika laserowa, w połączeniu z farmakoterapią i kompresjoterapią, są skuteczne zarówno w aspekcie leczenia refluksu żylnego, jak również w leczeniu powikłań takich, jak owrzodzenie goleni.

## Piśmiennictwo

1. Rybak Z. *Flebologia kliniczna*. Warszawa: Blackhorse Scientific Publishers; 2008.
2. Oszkinis G, Gabriel M, Pukacki F, Majewski W: *Leczenie ran trudno gojących się*. Warszawa: Blackhorse Scientific Publishers; 2006.
3. Morison M, Moffatt Ch, Franks P. *Leg ulcers a problem – based learning approach*. Oxford: MOSBY Elsevier; 2007.
4. Davies AH. *Chirurgia naczyniowa. Najważniejsze tematy przełomu wieku*. Gdańsk: Via Medica; 2000.
5. Ramelet AA, Kern F, Perrin M. *Żyłaki i teleangiektazje*. Gdańsk: Via Medica; 2004.
6. Davies AH, Lees T, Lane J. *Venous disease simplified*. Malta: Gutenberg Press Ltd; 2006.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Zbigniew Rybak

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej NAM

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Tel. 0604 501-884, 0600 870-020

Email: zrybak@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.08.2008 r.

Po recenzji: 20.08.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 20.08.2008 r.

## VARIA

## Jan Paweł II i medycyna

## John Paul II and medicine

JERZY WOY-WOJCIECHOWSKI

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

*Zawsze patrzyłem na medycynę ze szczególną miłością, ponieważ ona była wybraną dziedziną mojego wcześniej zmarłego brata"*

Jan Paweł II

Te słowa Jana Pawła II ośmieliły mnie do bliższego spojrzenia na tak wyjątkowy stosunek Ojca Świętego do medycyny. Zachęciły mnie też do bliższego spojrzenia na Jego kontakty ze światem lekarskim oraz, jak dalece znaczący wpływ na zainteresowanie problematyką medyczną Papieża miała śmierć przedwcześnie zmarłego brata.

Jan Paweł II, chociaż głosił Ewangelię życia, wiele uwagi poświęcał cierpieniu i chorobie. Jak żaden z papieży spotykał się często z ludźmi chorymi, niepełnosprawnymi, cierpiącymi i osobami w podeszłym wieku. Dla lekarzy szczególnie cennym dokumentem Ojca Świętego jest Encyklika *Evangelium Vitae* „O wartości i nienaruszalności życia ludzkiego”, ale zainteresowanie Jana Pawła II problematyką ochrony ludzkiego życia i zdrowia odzwierciedlają także liczne orędzia i przemówienia. Na 123 orędzia napisane w czasie pontyfikatu aż 13 powstało z okazji Światowych Dni Chorych. Także 64 wizyty w szpitalach, 113 spotkań z chorymi, 121 audiencji dla lekarzy mówią o tym, jak te problemy były Mu bliskie.

W chwili wyboru na papieża Jan Paweł II był uosobieniem tężyzny fizycznej. Młody, wysportowany, zdrowy wniósł powiew świeżości na Stolicę Piotrową, a świat poznał pierwszego papieża-pielgrzyma, który w ciągu 27 lat pontyfikatu odwiedził 129 państw. W grudniu 1978 r. Papież sam wybrał swojego lekarza osobistego. Dr Renato Buzzonetti był nim przez cały pontyfikat Jana Pawła II. Również Papież zdecydował, że ewentualna hospitalizacja będzie się odbywać w odległej klinice im. Agostino Gemelli, a nie w pobliskim Szpitalu św. Ducha. Dobrze zdrowie Papieża zniszczył zamach na jego życie w dniu 13 maja 1981 roku, na Placu św. Piotra, dokonany przez Mehmeta Ali Agcę. Tego dnia Jan Paweł II zjadł obiad

z Jérôme Lejeune’em, francuskim genetykiem (zidentyfikował chromosomy zespołu Downa). O godzinie 17:00 wjechał na Plac św. Piotra, by pozdrowić zgromadzone tłumy. O 17:19 Ali Agca oddał do papieża 2 strzały z pistoletu browning kaliber 9 mm, godząc go w brzuch. Po strzale Papież osunął się w ramiona stojącego za nim ks. St. Dziwisza. O 17:29 ambulans ruszył do szpitala i w ciągu 8 minut dotarł do odległej o 6 km kliniki Gemelli. O 17:36 karetka dotarła do szpitala, gdzie Jan Paweł II został błyskawicznie przewieziony na IX piętro i przygotowywany do operacji. O godz. 17:50 Ojciec Święty znalazł się na stole operacyjnym i prof. G. Salgarello rozpoczął operację. O godz. 19:00 do zespołu operującego dołączył naczelny chirurg prof. F. Crucitti. O godz. 23.25, po 5 godz. i 45 minutach zakończono operację. Po północy Watykan wydał drugi biuletyn donoszący, że operacja przebiegła pomyślnie. Następnego dnia o świcie Papież odzyskał przytomność. Jego pierwsze słowa to: „Boli... pić”. Następnie poprosił ks. Dziwisza o odmówienie wczorajszej modlitwy, tzw. komplety. Około 14:00 Papież odzyskał pełną świadomość, przyjął Komunię świętą i już wkrótce leżąc w łóżku, zaczął celebrować Mszę świętą. W 4 dni po zamachu pielgrzymi wysłuchali nagranych na taśmie przesłania Papieża, który powiedział: „*Jestem szczególnie blisko dwóch osób, zranionych wraz ze mną oraz modłę się za brata, który mnie zranił, a któremu szczerze przebaczyłem*”.

W niedzielę 17 maja 1981 r. papież założył stułę i odprawiono Mszę św., w której uczestniczyli także lekarze i pielęgniarki.

W poniedziałek 18 maja 1981 r., w dniu urodzin, przeniesiono Papieża do apartamentu na X piętrze. Żegnając chirurgów, Ojciec Święty powiedział: „(...) *Lekarz i kapłan dotykają wymiaru eschatologicznego człowieka i pomagają mu przekroczyć tajemniczą granicę śmierci*”.

W czasie kuracji Papieżowi towarzyszył, przyjaciel z kajakowych wędrówek, profesor Gabriel „Gapa” Turowski, transplantolog z Krakowa.

Papież martwił się ciężkim stanem zdrowia Prymasa Wyszyńskiego, gdy tymczasem zdrowie jego samego pogarszało się. Na dzień przed śmiercią Prymasa, w dniu 27 maja Papież miał trudności z oddychaniem, krótki oddech, bóle w klatce piersiowej i gorączkę, która 10 czerwca doszła do 39,5°C. Stan zdrowia się pogarszał i 20 czerwca Papieża ponownie przyjęto do kliniki Gemelli. Rozpoznano u Papieża cytomegalowirusa, który mu podano z krwią 13 maja. W czasie kryzysu Jan Paweł II przeczytał ponownie „Quo vadis” Sienkiewicza i „Kuriera z Warszawy” Nowaka-Jeziorańskiego. Papież 14 sierpnia 1981 r., o godz. 10:10, w 3 miesiące po zamachu, powrócił do Watykanu. Następnego dnia celebrował uroczystość Wniebowzięcia Najświętszej Marii Panny na Placu św. Piotra z udziałem olbrzymiego jak na letnie miesiące 50 000 tłumu wiernych, a wieczorem odleciał na rekonwalescencję do Castel Gandolfo. W środę 7.10.1981 r. Ojciec Święty, po raz pierwszy od zamachu, pojawił się na Placu św. Piotra na audyencji generalnej.

Przez wiele lat stan zdrowia Ojca Świętego nie budził obaw, nie mniej od czasu do czasu odczuwał bóle jelitowe. Dr Buzzonetti i prof. Crucitti zdecydowali, że dalsze badania muszą być prowadzone w szpitalu.

Badania wykazały, że papież ma guza na jelicie grubym. W dniu 15 lipca 1992 r. po 4-godzinnej operacji prof. Crucitti z zespołem usunęli guz „o charakterze łagodnym”. W czasie tej operacji usunięto też pęcherzyk żółciowy z kamieniami. Późniejsze badania wykazały gruczolaka cewkowo-kosmkowego bez cech złośliwych. Komunikat z dnia 20 lipca informował, że zabieg chirurgiczny był skuteczny i rekonwalescencja przebiega prawidłowo. Kolejne badania zdrowia Papieża nastąpiły 2 lipca 1993 r. O 20:00 udał się do kliniki Gemelli na badania kontrolne. Nie stwierdzono nieprawidłowości i w dwie godziny później Papież powrócił do Watykanu.

Następny problem dotknął Jana Pawła II 11 listopada 1993 r., gdy po spotkaniu z FAO pośliznął się na kawałku dywanowej wykładziny, spadł z kilku stopni, doznając urazu prawego stawu barkowego. Dr Buzzonetti sugeruje, że do upadku przyczyniło się nietrzymanie równowagi z powodu choroby Parkinsona. Po upadku, dr Buzzonetti wykonał RTG w Watykanie, a następnie Papież o godz. 16:00 udał się do kliniki, gdzie, prof. G. Fineschi, nastawił zwichnięty bark. Po nocy w szpitalu papież powrócił 12.11. o godzinie 10:40 do Watykanu. Wypadek ten uniemożliwiał odręczne pisanie i zmienił styl pracy Papieża. Po unieruchomieniu prawej ręki ks. St. Ryłko notował wypowiedzi Papieża na laptopie, a Papież nanosił poprawki. Ten styl pracy trwał do końca pontyfikatu.

Inny poważny uraz miał miejsce 28.04.1994 r.

Papież upadł w łazience, doznając złamania szyjki prawej kości udowej. W klinice Gemelli, prof. Fineschi wykonał alloplastykę. W kilka dni po operacji Papież zaczął przyjmowanie gości z całego świata (19 maja Ojciec Święty przyjął na audyencji w szpitalu prezydenta Lecha Wałęsę). Po 28 dniach pobytu w szpitalu Jan Paweł II żegnany przez lekarzy 27 maja opuścił klinikę i przybył do Watykanu. Papież ciężko pracował. We wszystkie środy czerwca z okna biblioteki prowadził audyencje ogólne, 2 czerwca przyjął prezydenta Billa Clintona, a 13 czerwca otworzył Nadzwyczajny Konsystorz Kardynałów. Z kolei 16 czerwca przyjął na audyencji prof. Juana de Dios Correa, nowego prezesa Papieskiej Akademii Obrony Życia, jej członków oraz przewodniczącego Papieskiej Rady ds. Duszpasterstwa Służby Zdrowia kard. Fiorenzo Angelini. Te przykłady świadczą o niezwyklej aktywności Ojca Świętego nie tylko w zdrowiu, ale także w chorobie. Niektórzy wyrażali opinię, że „Papież w chorobie pisze encyklikę bez słów”. Dopiero 7 lipca Papież udał się do letniej rezydencji Castel Gandolfo. Ta operacja stawu biodrowego nie w pełni się udała i Papież do końca życia będzie już miał problemy ze swobodnym poruszaniem się. Wyrazem tego były widoczne problemy z chodzeniem w czasie wizyty w Zagrzebiu oraz odłożenie pielgrzymki do USA na rok później.

Stan zdrowia Ojca Świętego stale się pogarszał, co było wyraźnie widoczne, gdy Papież przybył w 1995 r. do USA z opóźnioną o rok pielgrzymką. W czasie pierwszej wizyty Papież promieniował siłą, energią. Gdy teraz w ONZ wspinał się na mównicę widać było jego drżącą rękę, przygarbienie i słabsze siły fizyczne. Jednak jego siły duchowe i moc oddziaływania były tak samo wielkie, dlatego zwolennicy i przeciwnicy uznali go za jedną z dominujących postaci XX wieku, które tworzą historię.

Obowiązki ponad siły wyczerpywały energię Jana Pawła II przy znakomitym stanie intelektualnym. Stała obecność Papieża w mediach uwidaczniała z początkiem 1996 r. jego nie najlepszy stan zdrowia. Sam pytany przez przyjaciół, jak się czuje – odpowiadał: „*Chyba widać, że niezbyt dobrze*”.

Papież czuł się wieczorami wcześniej zmęczony, a nieudana operacja biodra w 1994 r. sprawiała, że odczuwał ból przy poruszaniu się, co utrudniało ćwiczenia fizyczne i w efekcie powodowało przybranie na wadze. Znakomita forma fizyczna, którą miał przez dziesięciolecia, sprawiała, że Papież nie mógł się pogodzić z jej utratą. Jak pisze George Weigel, Papież był trudnym pacjentem, niechętnie zasięgał porad lekarzy i nie szukał ulgi w lekach. W Boże Narodzenie 1995 r. Ojciec Święty wygłaszał tradycyjne przesłanie świąteczne. Nagle przerwał czytanie

w kilku językach i mówiąc: „*Przepraszam, muszę przerwać*”, udzielił błogosławieństwa i zniknął z okna. Watykan podał komunikat o „lekkiej niedyspozycji gorączkowej”. Powodem gorączki było diagnozowane właśnie zapalenie wyrostka robaczkowego. Po serii ataków bólu, zdecydowano się na leczenie operacyjne i Ojciec Święty znalazł się ponownie w klinice Gemelli. Tam – 8.10.1996 r. po raz szósty znalazł się na sali operacyjnej, gdzie został poddany zbyt długo odkładanej operacji wyrostka robaczkowego. I tę operację wykonał prof. Crucitti. W najbliższą niedzielę odprawił mszę św. i pozdrowiał zebranych pod szpitalem, dziękując za przybycie na miejsce, które żartobliwie nazywał „Watykanem III”. W tydzień po operacji 15.10.1996 r. opuścił klinikę, udając się do „Watykanu I”, do obchodów 50-lecia kapłaństwa. W czasie uroczystości Papież wykazywał znakomitą kondycję.

Grypa zmusiła go do odwołania śródowej audiencji 5 lutego 1997 r. Złe samopoczucie nie przeszkodziło w pozdrowieniu z okna biblioteki pielgrzymów. Tydzień później z okazji 5. Świątowego Dnia Chorego, Papież spotkał się z 9000 chorych i lekarzami.

Zimą 1999 r. Ojciec Święty się przeziębził i 3 lutego odwołano audiencję ogólną. Papież pozdrowił tylko z okna biblioteki pielgrzymów. Również przeziębienie z gorączką sprawiło, że w czasie 7. pielgrzymki do Polski Ojciec Święty nie celebrował Mszy św. na krakowskich Błoniach. Około 21.00 ukazał się tylko w oknie rezydencji arcybiskupów i pozdrowił młodzież.

Zmęczenie podróżą i różnice temperatur sprawiły, że Papież poczuł się źle w Tbilisi, 8 listopada 1999 r., skąd przybył bezpośrednio z Indii.

Bóle prawego stawu kolanowego 6.03.2002 r. uniemożliwiły Ojcu Świętemu przybycie na audiencję ogólną. Ojciec Święty z okna biblioteki tylko pobłogosławił wiernych. Dolegliwości leczono tylko zachowawczo, bo Ojciec Święty nie zgodził się na wszczęcie protezy kolana.

Przy znakomitym stanie intelektu, zdrowie fizyczne stopniowo się pogarszało, uniemożliwiając w końcu samodzielne poruszanie się. Będąc już poważnie chorym zatelefonował do krakowskiego szpitala, do przyjaciela z wypraw kajakowych profesora fizyki Rybickiego, wiedząc, że jest on umierający. Po rozmowie Papież i profesor odśpiewali, jak za młodych lat, hymn, który zawsze śpiewali na spływach kajakowych.

Na spotkanie w 12. Światowym Dniu Chorych w 2004 r. przybył na wózku inwalidzkim. 9 kwietnia 2004 r. po raz ostatni osobiście uczestniczył w koloseum w Drodze Krzyżowej. Tylko przez 2 ostatnie stacje trzymał krzyż, siedząc w fotelu – wózku. Załamanie zdrowia nastąpiło w niedzielę 30 stycznia 2005 r., gdy zaobserwowano infekcję grypy. Ojciec Święty mówił z tru-

dem i był zachrypnięty. 1 lutego zaobserwowano, że grypie towarzyszy ostre zapalenie krtani i tchawicy, co powodowało uporczywy kaszel. Wieczorem wystąpił *laryngospasmus* utrudniający oddech. Zachodziła obawa uduszenia się i tego samego wieczoru o godz. 22:50 przewieziono Ojca Świętego do kliniki Gemelli.

Ojca Świętego prof. Proietti natychmiast podłączył do respiratora. Stan zdrowia powoli się stabilizował, a układ krążenia, oddechowy i przewód pokarmowy zaczęły działać prawidłowo.

Badania z 3 lutego wykazały, że stan dróg oddechowych Ojca Świętego uległ poprawie, wyleczono stan zapalny krtani i tchawicy, a spazmatyczny kaszel nie pojawiał się. 4 lutego stan zdrowia jeszcze był lepszy, a badania potwierdziły ogólną stabilizację zdrowotną. Czwartą noc w szpitalu, z 5 na 6 lutego, Ojciec Święty spędził spokojnie. Komunikat z 7 lutego stwierdzał, że stan zdrowia Ojca Świętego poprawił się. Papież nie miał gorączki, odżywił się normalnie i siedząc w fotelu czytał. Rzecznik Watykanu Joaquin Navarro-Valls nawet zażartował, mówiąc: „*Ojciec Święty przegląda gazety, by – jak mówi – na bieżąco śledzić przebieg swej choroby*”. W Środę Popielcową 9 lutego Papież odprawił Mszę św. z udziałem lekarzy. Następnego dnia, w czwartek 10 lutego, Jan Paweł II zakończył leczenie, przesłał list z podziękowaniem dla personelu kliniki za leczenie, a wszystkim lekarzom podarował świeżo wydany egzemplarz swojej książki „*Pamięć i tożsamość*” z własnoręcznym podpisem. O godzinie 19:30 opuścił szpital i po 20 minutach przybył do Watykanu.

Jednak stan zdrowia w kolejnych dniach pogarszał się. Lekarze i watykański personel medyczny nieustannie czuwali przy Ojcu Świętym, a dr Angelo Camaioni, wykonał aż 5 laryngoskopii. Ostatnia śródowa audiencja z udziałem Papieża odbyła się 23 lutego 2005 r. Dzięki pośrednictwu telebimów Ojciec Święty przemawiał do zebranych w Auli Pawła VI ze swej biblioteki.

Nowy kryzys, grożący uduszeniem, wystąpił tego dnia w nocy. Ale następnego dnia (czwartek 24 lutego) stan jeszcze się pogorszył. Wystąpił nawrót grypy, trudności z oddychaniem i konieczna była ponowna hospitalizacja. Tego dnia wieczorem w klinice wykonano tracheotomię. Przed zabiegiem Papież wzruszająco spytał, czy zabiegu nie można by przełożyć na czas wakacji. Tracheotomię wykonał prof. Gaetano Plaudetti i dr Angelo Camaioni. Gdy znieczulenie przestało działać, Papież napisał na kartce: „*Co oni mi zrobili! Ale... totus Tuus!*”. 27 lutego Jan Paweł II po raz pierwszy w czasie pontyfikatu nie uczestniczył w modlitwie *Anioł Pański*, ale z okna pobłogosławił wiernych przed szpitalem. Wskazując na operowane miejsce dał znak, że nie może mówić. W niedzielę, 6 marca, Ojciec Święty pod



koniec Mszy św. wypowiedział dość wyraźnie końcowe błogosławieństwo. W środę, 9 marca, Papież w godzinach przedpołudniowych ukazał się na krótko w oknie szpitala. To było trzecie, milczące spotkanie. Komunikat, z 10 marca, dyr. Joaquina Navarro-Vallsa informował, że konieczne jest przedłużenie pobytu Ojca Świętego w klinice i zapowiadał powrót do Watykanu na Niedzielę Palmową. W niedzielę, 13 marca, Ojciec Święty po raz pierwszy od przeprowadzenia tracheotomii osobiście przemówił do wiernych z okna kliniki. Ostatnie słowa Papieża wypowiedziane publicznie brzmiały: *„Drodzy bracia i siostry, witajcie! Dziękuję za wasze odwiedziny. Pozdrawiam Legionistów Chrystusa. Wszystkim życzę dobrej niedzieli i dobrego tygodnia!”*. Na zakończenie dodał po polsku: *„Witam Wadowice!”*. Tego dnia o godz. 18:40 Papież opuścił klinikę, udając się do Watykanu. Na miejscu Papieżem opiekowała się ekipa medyczna, w skład której wchodziło dziesięciu lekarzy różnych specjalności. W niedzielę Palmową, 20 marca, Papież ukazał się na chwilę w oknie biblioteki. Ze wzruszenia i bólu nie mógł wypowiedzieć ani słowa. Trzymając w ręku gałązkę oliwną, pobłogosławił wiernych i tym gestem pozdrowił zebranych na placu. W Wielką Środę – 23 marca o 11.00 Jan Paweł II w milczeniu kilkakrotnie pobłogosławił wiernych z okna biblioteki. Miliony ludzi ujrzaly twarz człowieka, który bardzo cierpi. Widoczne były grymasy bólu i cierpienia. Ojciec Święty przymykał oczy, i z trudem łapał powietrze. Po minucie jego postać znikła. Polacy na Placu św. Piotra zaśpiewali „Czarną Madonnę”.

O cierpieniu i tym przejmującym milczeniu Papieża trafnie napisał włoski pisarz Vittorio Messori w komentarzu: *„Z punktu widzenia wiary, pisze on teraz swój najważniejszy dokument, w tych warunkach, w tej chorobie. Praktycznie bowiem Papież jest na krzyżu”*.

Papież słabł coraz bardziej i czuł się coraz gorzej. Dołączyła się anemia, lecz preparaty z żelazem wywoływały bóle głowy i nudności.

W Wielki Piątek Drogę Krzyżową z Koloseum Papież śledził na telebimie w swojej kaplicy. Przez dwie ostatnie stacje trzymał w rękach Krzyż. W Niedzielę Zmartwychwstania, 27 marca, Papież na 13 minut ukazał się w oknie, lecz zdołał jedynie wyszeptać słowa: *„Nie mam głosu”* i w ciszy udzielił ostatniego w swym życiu błogosławieństwa *Urbi et Orbi*, które z wyraźnym wzruszeniem przyjęło 70 000 pielgrzymów na Placu św. Piotra i telewizzowie w 74 krajach świata. W środę, 30 marca, Ojciec Święty ukazał się na około 5 minut w oknie i po raz ostatni i w milczeniu pobłogosławił wiernych. Było to ostatnie spotkanie z wiernymi na krzyżowej drodze jego cierpienia. Na twarzy Ojca Świętego pojawiały się oznaki wielkiego bólu. Papież stracił

na wadze 19 kg i tego dnia rozpoczęto karmienie przez sondę. Wieczorem, 30 marca, stan Jana Pawła II gwałtownie się pogorszył. Dołączyła się infekcja dróg moczowych, wysoka gorączka i spadek ciśnienia krwi. Podano antybiotyki.

W czwartek, 31 marca, po godz. 11:00 Ojciec Święty poczuł dreszcze, a termometr wskazywał 39,6°C. Wkrótce po tym pojawił się wstrząs septyczny i zapaść sercowo-naczyniowa. Na leczenie szpitalne Papież tym razem nie wyraził zgody. Kard. Jaworski udzielił sakramentu namaszczenia chorych, a o godz. 19:17 Papież przyjął Komunię Świętą.

W piątek, 1 kwietnia, Ojciec Święty był przytomny, lecz był w ciężkim stanie. O godz. 6.00 rano uczestniczył w Mszy św., a około 7:15 poprosił, by odczytano mu 14 stacji Drogi Krzyżowej. Słuchając czynił znak krzyża przy każdej stacji. Po nabożeństwie wyraził życzenie odmówienia modlitwy przedpołudniowej z brewiarza. Mimo krytycznego stanu zdrowia, spowodowanego nasilającą się niewydolnością krążeniowo-oddechową i nerkową oraz pogarszających się wyników morfologicznych i biochemicznych krwi, Papież przed południem przyjął w swoim pokoju niektórych współpracowników. Dnia 2 kwietnia, o 7:30 rano, dla Ojca Świętego odprawiono Mszę św. Ojciec Święty zachowywał przez cały czas przytomność i jasność umysłu. Oddech stawał się coraz płytszy, stopniowo spadało ciśnienie krwi i w końcu zaczął powoli tracić świadomość. O godzinie 15:30 Ojciec Święty słabo wyszeptał po polsku: *„Pozwólcie mi odejść do domu Ojca”*. O godzinie 20:00 po Mszy św., Papieżowi udzielono wiatyku i sakramentu namaszczenia chorych.

#### **O godzinie 21:37, 2 kwietnia 2005 r. Jan Paweł II odszedł do Domu Ojca.**

Papież odchodził z głęboką wiarą i spokojem, tworząc prawdziwe misterium śmierci. Wiedział, że przechodzi do lepszego świata, a śmierć jest oczekiwanym odejściem do Boga. Zgasł, głosząc swoim przejściem do wieczności na oczach całego świata – była to ostatnia katecheza Ojca Świętego Jana Pawła Wielkiego. Odszedł Olbrzym, który od początku pontyfikatu przez całe lata imponował całemu światu swą energią, tryskającym zdrowiem, sportową sylwetką, niespożytą siłą i nadludzką pracowitością. Olbrzym, obrońca chorych, cierpiących i tych „maluczkich”, który wkrótce na oczach całego świata sam coraz bardziej chory i obolały, głosił swoim apostołstwem cierpienia najdonośniej nauki Chrystusa. Całym swym życiem mówił: *„Nie lękajcie się!”*. Ojciec Święty Jan Paweł II przez cały pontyfikat, a zwłaszcza ostatnie lata, miesiące, godziny, minuty – pokazał nam, co znaczy siła ducha. Przywrócił naszej świadomości szacunek dla cierpienia, choroby i starości. Przypominał, abyśmy nie zapominali o naszych najbliższych, którzy potrze-

bują naszej pomocy i serca. Wreszcie przez swą „katechezę umierania” pokazał milionom chrześcijan, że śmierć może być pięknym i godnym oczekiwaniem na spotkanie z Ojcem. Ten Papież był naprawdę Janem Pawłem Wielkim.

Odszedł najwspanialszy z ludzi, Chrystusowy Pasterz, głoszący od najmłodszych lat po kres życia Ewangelię życia, cierpienia i śmierci oraz wierność prawdzie, wolności i godności człowieka. Odszedł Pielgrzym, który w 104 pielgrzymkach odwiedził jako następca św. Piotra 129 państw. Odszedł Wielki Człowiek o niezwyklej pracowitości, bo jak podał Watykan w śródowych audiencjach ogólnych w ciągu tylko 24 lat uczestniczyło 16 561 000 osób, Ojciec Święty udzielił oficjalnych audiencji 51 królom, królowym i księżetom, 271 prezydentom państw, 88 premierom rządów, 160 ministrom zagranicznym oraz przyjął 833 ambasadorów. A mimo choroby pracował jeszcze prawie 3 lata. Odszedł Autor 14 encyklik, książek, sztuk teatralnych, wierszy i niezliczonych listów. Kaznodzieja 2500 homilii. Odszedł największy z Polaków. To On rozpałił w Polsce kaganek, który wybuchnął ogniem niepodległości. Odszedł Człowiek, który zmienił porządek świata, przyczyniając się do kresu sowieckiego totalitaryzmu i wolności krajów środkowej Europy. Odszedł nasz nauczyciel i lekarz dusz, który dał nadzieję milionom chorych, a nam, lekarzom pozostawił nauki, do których powinniśmy ciągle wracać, czerpać z nich i stale utrzymywać. Zadając sobie pytania, które niesie nam, co dzień powołanie lekarskie biję się w piersi, zdając sobie sprawę, jak bardzo jestem ułomny i jak o wiele za mało stosuję Jego nauki w życiu. Nie będziemy poszukiwali wzrokiem Jana Pawła II w oknie Watykanu. Musimy Go poszukiwać

w naszych sercach. Przedstawiam tych kilka myśli jako jeden z miliarda chrześcijan na świecie, jako jeden z 40 milionów Polaków, lecz także jako jeden z tych, którzy mają szczęście nazywać się pokoleniem Jana Pawła Wielkiego.

O świecie następnego dnia po śmierci Ojca Świętego, po nocy, jaką miały miliony ludzi – bez snu, Marcin Wolski skreślił kilka słów, które przyjeżdżając do mnie wczesnym rankiem 3 kwietnia pełen wzruszenia przeczytał mi. Tymi słowami chcę zakończyć tych kilka refleksji na temat Jana Pawła II i medycyny:

Tyle wspomnień i tyle przeżyć  
niesie z sobą przebyta droga  
iluż z nas nauczyło się wierzyć,  
a wąpiących wróciło do Boga.  
Ilu z nas się raptownie zbudziło,  
odrzucając noc zimną i czarną,  
aby odkryć, co znaczy miłość,  
wolność, prawda i solidarność.  
Słyszac głos taki dobry i mocny  
odradzało się w nas to co lepsze –  
spadającym skrzydła wyrosły,  
a tonący złapali powietrze.  
Wśród pokoleń z polskich cmentarzy,  
pełnych wieszczów, proroków, rycerzy,  
nam szczęśliwcom cud się przydarzył,  
w który trudno było uwierzyć.  
Dzisiaj wielki ból pozostaje  
i najprostsze słowa pacierza...  
Gdy przed nami dróg wielkie rozstaje  
w które trzeba iść bez Pasterza...  
Nowy dzień splywa słońcem nad Polskę,  
wnet kraj cały wybuchnie wiosną...  
Kiedy nagle odchodzi nasz Ojciec  
nam dzieciakom wypada dorosnąć.

Adres do korespondencji:  
Jerzy Woy-Wojciechowski  
Al. Ujazdowskie 22  
00-478 Warszawa  
Tel.: (022) 628-86-99  
E-mail: ptl@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2008 r.  
Po recenzji: 4.07.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 14.07.2008 r.

## 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, 51-118 Wrocław

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu

ul. W. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

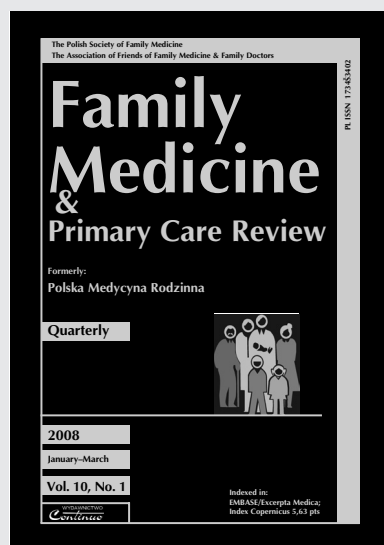
tel.: +48 (071) 325-51-26

tel./fax: +48 (071) 325-43-41

<http://www.zmr.am.wroc.pl>

Zapraszamy do prenumeraty  
kwartalnika

# Family Medicine & Primary Care Review



**Członkowie PTMR** otrzymują prenumeratę w ramach składki rocznej, która wynosi 60 zł  
Nr konta Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej:  
BISE BANK S.A. I O/Wrocław 47 1370 1356 0000 9540 3500 0110

**Klienci indywidualni, instytucje, firmy** mogą zamówić prenumeratę u Wydawcy:

- dokonując przedpłaty: kwotę 60 zł należy przesłać przekazem pocztowym lub przelewem bankowym z adnotacją „prenumerata FM&PCR 2008” na rachunek:  
Wydawnictwo Continuo  
PKO BP SA IV O/Wrocław 23 1020 5242 0000 2002 0025 0019  
(071) 791-20-30
- telefonicznie: (071) 791-20-30
- faxem: (071) 791-20-30
- e-mailem: [biuro@continuo.wroclaw.pl](mailto:biuro@continuo.wroclaw.pl)
- stroną internetową: [www.continuo.wroclaw.pl](http://www.continuo.wroclaw.pl)
- pocztą: Wydawnictwo „Continuo”  
ul. Lelewela 4, pok. 325  
53-505 Wrocław

Prenumerata będzie realizowana od momentu jej opłacenia.  
W cenę prenumeraty wliczone są koszty przesyłki.

**Klienci zagraniczni** mogą zamówić prenumeratę w CHZ ARS POLONA S.A.  
ul. Obrońców 25,  
03-933 Warszawa  
tel. +48 22 509-86-61, 509-86-63, fax: +48 22 509-86-40  
e-mail: [arspolona@arspolona.com.pl](mailto:arspolona@arspolona.com.pl)

Wszelkie informacje i zapytania prosimy kierować na adres biura Wydawnictwa:

WYDAWNICTWO  
*Continuo*

ul. Lelewela 4, pok. 325  
53-505 Wrocław  
tel./fax (071) 791-20-30  
e-mail: [biuro@continuo.wroclaw.pl](mailto:biuro@continuo.wroclaw.pl)

**Za prenumeratę przysługuje 5 punktów edukacyjnych**