

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
Stowarzyszenie Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych

PL ISSN 1508-2121

Polska Medycyna Rodzinna

Kwartalnik

2003

Tom 5

Zeszyt 3

WYDAWNICTWO
Continuo

III Zjazd

**Polskiego Towarzystwa
Medycyny Rodzinnej**

Lublin, 11–13 września 2003 r.

Komitet Naukowy

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

Komitet Redakcyjny

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

Adres Redakcji

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

Wydawca

WYDAWNICTWO
Continuo

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

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden fragment tego wydania, ani w całości,
ani w części, nie może być powielany lub zapisywany w formie odtwarzalnej
bez uzyskania wcześniejszej pisemnej zgody Wydawcy.
Wydawca nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam i ogłoszeń

Redaktor Wydawnictwa: Jan Kuźma
Projekt graficzny: Maciej Szłapka
Przygotowanie do druku: Pracownia Składu Komputerowego TYPO-GRAF
Druk: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.

Spis treści

- 213 Słowo wstępne – Andrzej Steciwko
214 Słowo wstępne – Jerzy Łopatyński

ARTYKUŁY

- 215 Leszek Wdowiak, Krystyna Walkowska • Reformowanie opieki zdrowotnej w Polsce
221 Bernard Panaszek • Patomechanizm astmy oskrzelowej – ewolucja poglądów na istotę choroby
225 Juliusz Bokiej, Joanna Stanisł • Aeroszoterapia – główne zasady doboru technik inhalacyjnych
229 Iwona Pirogowicz, Andrzej Steciwko • Badania czynnościowe układu oddechowego w praktyce lekarza rodzinnego
235 Lidia B. Brydak • Diagnostyka i profilaktyka grypy w praktyce lekarza rodzinnego
249 Aneta Nitsch-Osuch, Andrzej K. Wardyn, Katarzyna Życińska • Rzadkie postacię zakażeń wywołanych patogenami atypowymi (na przykładzie *Chlamydia pneumoniae*)
257 Katarzyna Życińska, Andrzej K. Wardyn, Aneta Nitsch-Osuch • Ostre zapalenie migdałków w praktyce lekarza rodzinnego
261 Stanisław Czekalski • Badania przesiewowe w kierunku chorób nerek w praktyce lekarza rodzinnego
265 Andrzej K. Wardyn, Katarzyna Życińska • Badanie moczu w praktyce lekarskiej – czy nadal aktualne?
269 Stanisław Czekalski • Relacja: lekarz rodzinny – specjalista nefrolog
273 Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas • Ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego przenoszone drogą płciową
279 Andrzej Steciwko, Agnieszka Mastalerz-Migas • Nefropatia cukrzycowa – patogenеза, obraz kliniczny, rozpoznanie
285 Jacek Manitius, Zbigniew Włodarczyk, Ryszard Trafny, Andrzej Brymora • Przeszczepianie nerek od żywych dawców
289 Aleksandra Termin-Pośpiech • Częstość występowania zespołu nerczycowego na terenie Górnego Śląska w latach 2000–2002
295 Marian Semczuk, Anna Semczuk-Sikora • Cięża po technikach wspomaganego rozrodu
303 Henryka Sawulicka-Oleszczuk, Jan Oleszczuk, Marzena Kostuch • Profilaktyka wcześniactwa
307 Dorota Tylek-Lemańska, Jerzy Starzyk • Fenylketonuria i hipotyreoza u dzieci
317 Agnieszka Szadkowska, Jerzy Bodalski • Epidemie XXI wieku – otyłość i cukrzyca: prewencja i leczenie w wieku rozwojowym
327 Ewa Otto Buczkowska • Zaburzenia gospodarki lipidowej w populacji rozwojowej – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie
337 Tomasz Karski, Marta Tarczyńska, Jarosław Kałakucki, Jacek Karski, Marek Okoński • Zasady pielęgnacji noworodków i niemowląt chroniące przed rozwojem wrodzonego zwichnięcia stawu biodrowego
343 Jacek Postępski, Ewa Tuskiewicz-Misztal • Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – omówienie i komentarz do obowiązującej klasyfikacji

- 347 Alicja Chybicka, Bernarda Kazanowska • Najczęstsze błędy diagnostyczne w onkologii dziecięcej
- 357 Alicja Chybicka • Rola lekarza rodzinnego w onkologii i hematologii dziecięcej
- 363 Beata Zalewska-Szewczyk, Jerzy Bodalski • Rola podstawowej opieki zdrowotnej w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych u dzieci
- 369 Wiesława Bednarek, Norbert Stachowicz, Jan Kotarski • Wysiłkowe nietrzymanie moczu u kobiet
- 375 Marek Mędraś, Ewa Anita Jankowska • Andropauzalne aspekty starzenia się mężczyzn jako problem medycyny rodzinnej XXI wieku
- 381 Zbigniew Artiucha, Andrzej K. Wardyn, Katarzyna Źyckińska • Bóle stawów w praktyce lekarza rodzinnego
- 385 Leszek Szczepański • Strategia postępowania przeciwbólowego w chorobach układu ruchu
- 391 Leszek Szczepański • Wskazówki kwalifikacji do badania osteodensytometrycznego oraz do profilaktyki i leczenia osteoporozy
- 397 Alina Kędzia, Irena Szymanowska, Aleksandra Kładna, Beata Karakiewicz • Starość w ocenie studentów Pomorskiej Akademii Medycznej
- 407 Andrzej Milewicz, Urszula Tworowska • Otyłość i menopauzalny zespół metaboliczny – prawda czy mit?
- 413 Andrzej Milewicz, Jadwiga Szymczak, Diana Jędrzejuk, Felicja Lwow • Metaboliczne następstwa okresu przekwitania kobiet
- 419 Grażyna Mardarowicz, Jerzy Łopatyński • Praktyka tyreologiczna w podstawowej opiece zdrowotnej – ograniczenia i ryzyko błędów
- 423 Leszek Szewczyk, Iwona Beń-Skowronek • Diagnostyka i leczenie wola u dzieci w warunkach profilaktyki jodowej
- 431 Halina Bartosik-Psujek • Stwardnienie rozsiane w praktyce lekarza rodzinnego
- 435 Iwona Halczuk • Padaczka w praktyce lekarza rodzinnego
- 443 Krystyna Mitosek-Szewczyk • Diagnostyka i aktualne metody leczenia migreny
- 449 Przemysław Nowacki, Beata Żyluk, Anna Bajer-Czajkowska • Profilaktyka pierwotna i wtórna niedokrwiennego udaru mózgu
- 457 Janusz Cianciara • Epidemiologia, diagnostyka i terapia zakażenia wirusem wątroby typu C
- 463 Jerzy Błaszczuk, Marta Strutyńska-Karpińska, Ewa Nienartowicz • Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki – diagnostyka i postępowanie lekarskie
- 471 Piotr Szyber, Katarzyna Olszewska, Artur Milnerowicz • Wybrane aspekty przeszczepiania narządów przydatne w praktyce lekarza rodzinnego
- 475 Aleksander Tulczyński, Ewa Włostowska, Jacek Drogosz • Główna Biblioteka Lekarska – instrument wspomagający kształcenie podyplomowe pracowników ochrony zdrowia
- 481 Paweł Kawalec, Andrzej Pilc • Ocena skuteczności klinicznej leków
- 485 Jacek Szepietowski, Adam Reich, Ewa Hrehorów • Świąd skóry – przyczyny i terapia
- 493 Anna Czech • Standardy rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2
- 501 Stanisław Czekalski, Krzysztof Pawlaczyk • Znaczenie kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2

- 507 Jerzy Łopatyński, Iwona Chmiel-Perzyńska • Hipoglikemia (niedocukrzenie) – co lekarz rodzinny powinien wiedzieć
- 513 Barbara Żmurowska • Wpływ cukrzycy na jakość życia
- 519 Ewa Szyprowska, Jerzy Łopatyński • Chory z cukrzycą w rodzinie
- 523 Jan Tatoń • Patogeneza i klasyfikacja otyłości dla celów prewencji i leczenia
- 537 Grażyna Mardarowicz, Jerzy Łopatyński, Karolina Mardarowicz • Wczesne rozpoznawanie i profilaktyka zespołu metabolicznego – trudne i odpowiedzialne zadanie lekarza POZ
- 541 Ryszard Podemski, Krzysztof Słotwiński, Konstanty Gurański • Naczyniopochodne zaburzenia mowy; obraz kliniczny, diagnostyka, możliwości leczenia
- 547 Piotr Szyber, Artur Milnerowicz, Katarzyna Olszewska • Diagnostyka, profilaktyka i leczenie przewlekłego niedokrwienia narządów – co należy do lekarza rodzinnego a co do specjalisty
- 551 Tadeusz Kozielec, Piotr Michoń, Anna Sałacka • Wpływ suplementacji magnezem (Slow-Mag B₆) na eliminację ołowiu i kadmu z organizmu oraz na wybrane parametry laboratoryjne i kliniczne u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego
- 557 Grażyna Cholewińska • Choroby współistniejące z narkomanią

DONIESIENIA ZJAZDOWE

- 563 Barbara Basiewicz-Worsztynowicz, Daiva Gorczyca, Barbara Nienartowicz • Gorączka o nieznanym przyczynie u dzieci – trudności diagnostyczne
- 563 Anna Bednarek, Krystyna Bernat, Agnieszka Bartosiewicz • Jakość życia dzieci z cukrzycą insulinozależną
- 564 Krystyna Bernat, Anna Bednarek, Danuta Sternal • Problemy rodziców w opiece nad dzieckiem z fenylketonurią
- 564 Maria Bujnowska-Fedak, Iwona Głąbek, Andrzej Steciwko • Problem otyłości dziecięcej w praktyce lekarza rodzinnego
- 365 Maria Bujnowska-Fedak, Krzysztof Kassolik, Andrzej Steciwko • Metody fizykoterapeutyczne w leczeniu zachowawczym nietrzymania moczu w praktyce lekarza rodzinnego
- 566 Liliana Celczyńska-Bajew, Anna Wawrzyniak, Michalina Marcinkowska, Wanda Horst-Sikorska • Ocena poziomu wiedzy lekarzy specjalizujących się z medycyny rodzinnej na temat rozwiązywania problemów alkoholowych w praktyce lekarza rodzinnego
- 567 Jan Chrostek Maj • Detoksykacja i farmakoterapia uzależnień w praktyce lekarza rodzinnego
- 567 Konstancja Fornalczyk • Rysunek w medycynie
- 568 Bogumił Kiss • Najnowsze aspekty aktywacji układu krzepnięcia krwi
- 569 Bogumił Kiss • Diagnostyka koagulologiczna w praktykach lekarzy rodzinnych
- 569 Bogumił Kiss • Zespół Nicolau w praktykach lekarzy rodzinnych
- 570 Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Hanna Kulpa • Alergie i nietolerancje pokarmowe u dzieci z uwzględnieniem nowych propozycji żywieniowych niemowląt w praktykach lekarzy rodzinnych
- 570 Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Hanna Kulpa • Choroba von Willebrandta – diagnostyka w praktykach lekarzy rodzinnych
- 571 Bogumił Kiss, Magdalena Popko, Włodzimierz Bołtruczuk, Hanna Kulpa • Ergonomiczne zasady tworzenia praktyki lekarza rodzinnego

- 571 Bogumił Kiss, Magdalena Popko, Anna Zieniewicz, Hanna Kulpa • Miejsce lekarza rodzinnego w społeczności sierot
- 572 Bogumił Kiss, Elżbieta Radiukiewicz, Maria Aksiucik, Hanna Kulpa, Włodzimierz Bołtruczuk, Hanna Kulpa • Krztusiec problemem lekarzy rodzinnych
- 572 Bogumił Kiss, Anna Romatowska-Dziób, Hanna Kulpa, Włodzimierz Bołtruczuk • Zakażenia dolnych dróg oddechowych w praktyce lekarza rodzinnego
- 573 Sylwia Kałucka • Wczesne rozpoznawanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – edukacja pacjenta
- 573 Beata Karakiewicz, Tadeusz Kozielec • Związki przyczynowo-skutkowe zachowań zdrowotnych z występowaniem uzależnień u dzieci i młodzieży (konspekt wykładu)
- 574 Przemysław Kardas, Marcin Dymanowski • Samoleczenie bólów głowy przez pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej
- 575 Przemysław Kardas, Daniel Herczyński, Maja Kufelnicka • Badanie rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego wśród młodzieży łódzkiej
- 575 M. Kłoczkowski, W. Januszko, P. Bandosz, T. Zdrojewski • Czy intensywna modyfikacja czynników ryzyka zawału serca zmniejsza również ryzyko udaru mózgu?
- 576 Ewa Krawiecka Jaworska, Iwona Pirogowicz, Andrzej Steciwko • Występowanie zmian torbielowatych w nerkach u pacjentów powyżej 18 roku życia – zależność liczebności i wielkości zmian od wieku osoby badanej
- 577 Donata Kurpas, Andrzej Steciwko • Zachowania prozdrowotne w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej na Dolnym Śląsku
- 577 Donata Kurpas, Andrzej Steciwko • Poziom usług medycznych świadczonych w opiece podstawowej na Dolnym Śląsku
- 578 Bożena Łazińska, Alicja Rokosz, Anna Sawicka-Grzelak, Katarzyna Kot, Mirosław Łuczak • Bakterie i grzyby w zakażeniach u pacjentów oddziału intensywnej terapii (OIT)
- 578 Lidmiła Marcinowicz • Oczekiwania pacjentów wobec opieki lekarza rodzinnego
- 579 Grażyna Marczuk-Kolada, Bogumił Kiss, Elżbieta Łuczaj-Cepowicz • Próchnica wczesna problemem lekarzy rodzinnych
- 579 J. Mazurek, E. Kowalczyk, K. Wrotek, R. Chazan • Zastosowanie kryteriów oceny poprawności wykonania badania spirometrycznego według American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS) w zależności od stopnia obturacji
- 580 Maria Mrozińska • Nowe dawki paracetamolu (acetaminofenu)
- 580 Jacek Niemiec, Donata Kurpas, Bartosz Sapiłak, Andrzej Steciwko • Zastosowanie masażu klasycznego jako metody wspomagającej leczenie nadwagi i otyłości
- 581 Elżbieta Pac-Kożuchowska, Hanna Chrząstek-Spruch, Leszek Szewczyk • Ocena przemiany lipidowej w różnych stanach patologii u dzieci i młodzieży
- 582 Jacek Piątek, Magdalena Gibas, Edyta Mądry • Wybrane parametry gospodarki lipidowej w przebiegu marskości wątroby
- 582 Iwona Pirogowicz, Agnieszka Andrykiewicz, Ewa Konarzewska, Andrzej Steciwko • Poziom wiedzy na temat kwasu foliowego studentek uczelni wrocławskich
- 583 Iwona Pirogowicz, Ewa Konarzewska, Bogusława Ziarkiewicz, Agnieszka Andrykiewicz, Andrzej Steciwko • Rola lekarza rodzinnego w rozpoznawaniu i profilaktyce wad wymowy u dzieci
- 583 Alicja Rokosz, Anna Sawicka-Grzelak, Katarzyna Kot, Ewa Swoboda-Kopeć, Mirosław Łuczak • Izolacje grzybów z próbek kału pacjentów z objawami biegunki poantybiotykowej (AAD)

- 584 Anna Romatowska-Dziób, Bogumił Kiss, Włodzimierz Bołtruczuk, Hanna Kulpa • Gruźlica problemem lekarzy rodzinnych
- 584 Iwona Rotter, Piotr Michoń, Beata Karakiewicz • Wpływ zachorowania na udar niedokrwienny mózgu na wybrane dziedziny życia chorych.
- 585 Roman Rutowski • Typowe urazy ręki – zasady postępowania w praktyce lekarza rodzinnego
- 585 Agata Sadowska, Zofia Babińska • Przebieg ciąży u kobiet z toczniem rumieniowatym układowym oraz odradzanie ciąży i sugerowanie aborcji tym pacjentkom przez lekarzy
- 586 Anna Samborska-Sablik, Wojciech Gaszyński, Zbigniew Sablik • Czy możemy zapobiegać nagłemu zatrzymaniu krążenia?
- 587 Bartosz J. Sapilak, Donata Kurpas, Andrzej Steciwko • Ocena jakości i skuteczności nauczania studentów VI roku w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu.
- 590 Anna Sawicka-Grzelak, Alicja Rokosz, Katarzyna Kot, Jadwiga Meszaros, Mirosław Łuczak • Wrażliwość na linezolid Gram-dodatnich ziarenkowców wyizolowanych z zakażeń chirurgicznych
- 590 Iwona Serafin, Alicja Rokosz, Anna Sawicka-Grzelak, Marta Słomka, Mirosław Łuczak • Identyfikacja i lekowrażliwość uropatogennych bakterii Gram-ujemnych
- 591 Czesława Skórska • Odpowiedź immunologiczna na alergeny biologiczne występujące w rolnictwie, u rolników z podejrzeniem lub rozpoznaniem chorób zawodowych układu oddechowego
- 591 Michał Skrzypek • Znaczenie wiedzy behawioralnej w praktyce lekarza rodzinnego
- 592 Andrzej Steciwko, Irena Choroszy-Król, Ewa Drabik-Danis, Dorota Teryks-Wołyniec, Katarzyna Lubos, Agnieszka Murawa • Badanie częstości występowania zakażeń *Chlamydia trachomatis* wśród pacjentów lekarzy rodzinnych przy użyciu testu immunofluorescencji bezpośredniej
- 593 E. Swoboda-Kopeć, B. Sulik-Tyszka, M. Wróblewska, D. Kawecki, M. Łuczak • Zakażenia dróg moczowych u pacjentów leczonych ambulatoryjnie
- 593 E. Swoboda-Kopeć, B. Sulik-Tyszka, E. Stelmach, I.W. Krasnodębski, R. Słotwiński, J. Cybulski, M. Wróblewska, D. Kawecki, M. Łuczak • Analiza zakażeń grzybiczych u chorych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej w Warszawie w roku 2002
- 594 E. Swoboda-Kopeć, M. Wróblewska, G. Nurzyńska, A. Bednarska, M. Słomka, M. Łuczak • *Clostridium difficile* – czynnik etiologiczny poantybiotykowych biegunek
- 594 Anna Wawrzyniak, Tomasz Wawrzyniak, Liliana Celczyńska-Bajew, Michalina Marcinkowska, Izabela Warmuz-Stangierska, Wanda Horst-Sikorska • Znajomość zagadnień związanych z nikotynizmem wśród studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Poznaniu
- 595 Barbara Wrzeciono • Niesienie pomocy innym ludziom oraz możliwość ciągłego rozwoju zawodowego w hierarchii wartości lekarzy POZ w Wielkopolsce
- 596 Andrzej Wysokiński, Tomasz Zapolski, Teresa Widomska-Czekajska, Andrzej Książek • Ocena czynności lewej komory u chorych z niewydolnością nerek przygotowywanych do transplantacji nerek
- 597 Andrzej Wysokiński, Tomasz Zapolski, Mariusz Kowalczyk, Teresa Widomska-Czekajska, Andrzej Nowakowski • Czynność lewej komory u osób z cukrzycą typu 1 oceniana echokardiograficznie
- 597 Edward Zderkiewicz • Wskazania do leczenia neurochirurgicznego. Choroby wymagające szybkiej diagnostyki

- 598 Kazimierz Dąbek • Hirsutyzm – czy tylko problem kosmetyczny?
- 599 Bolesław Floriańczyk • Rola metalotionein w wiązaniu jonów metali
- 599 Bolesław Floriańczyk • Metalotioneiny oraz mikroelementy w gwiazdziakach mózgu
- 600 Teresa Nicer • Glukometr – niezbędne narzędzie w gabinecie lekarza rodzinnego
- 601 Adam Perzyński, Iwona Chmiel-Perzyńska • Rozpoznawanie zaburzeń depresyjnych w praktyce lekarza rodzinnego
- 601 Grzegorz Szcześniak, Jerzy Łopatyński • Aktywność fizyczna mieszkańców Lubelszczyzny od 35 roku życia

Słowo wstępne

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy!

Po raz kolejny spotykamy się na Ogólnopolskim Zjeździe Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Jest to już III Zjazd, tym razem organizowany w Lublinie, w imieniu Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej przez Komitet Organizacyjny pod przewodnictwem Pana Profesora Jerzego Łopatyńskiego.

Odbywa się on w mieście akademickim z dużymi tradycjami, które jest zarazem kołębłą rozwoju specjalizacji z medycyny ogólnej, medycyny wiejskiej i medycyny rodzinnej. Będąc w tym mieście odczuwam ducha historii nie tylko Polski, ale i wyżej wymienionych specjalizacji.

Nadesłane tematy sprawiają, że Zjazd ten poruszać będzie możliwie jak najszerszy krąg problemów, z jakimi na co dzień ma do czynienia lekarz pierwszego kontaktu, a szczególnie lekarz rodzinny. Grono wspaniałych wykładowców, ze wszystkich ośrodków akademickich z Polski, podjęło się trudu przygotowania wykładów plenarnych, a zakres podjętych tematów powoduje, że obrady prowadzone będą w kilku sesjach równoległe. Ramy czasowe Zjazdu nie pozwalają na dostatecznie długie wystąpienia wszystkich wykładowców, stąd podczas wykładów zasygnalizowane zostaną tylko najważniejsze problemy dotyczące diagnostyki, kliniki i terapii różnych schorzeń. Większość wykładów w całości wydrukowanych jest w zeszycie 3 kwartalnika „Polska Medycyna Rodzinna”, tak aby każdy z Państwa mógł po nie w każdej chwili sięgnąć po zakończonym zjeździe, w sytuacjach tego wymagających. Wiele cennych prac, nadesłanych na adres Komitetu Naukowego i Organizacyjnego, prezentowanych będzie w ramach sesji „prezentacje ustne” i sesjach plakatowych. Wczytując się w nadesłane prace, jestem głęboko przekonany, że wiele problemów, na jakie natraficie Państwo w codziennym życiu zawodowym, zostanie rozwiązanych, a na pewno znacznie przybliżonych. Zasięg kwartalnika „Polska Medycyna Rodzinna” z roku na rok ma coraz szersze grono odbiorców, a nakład pisma wzrasta. Dociera on nie tylko do lekarzy rodzinnych, ale również do większości lekarzy pierwszego kontaktu, lekarzy rezydentów specjalizujących się z zakresu medycyny rodzinnej, chorób wewnętrznych, pediatrii, lekarzy z wielu ośrodków akademickich, a w ślad za tym do różnych specjalistów i naukowców. Jestem przekonany, że ten numer kwartalnika, tak jak i poprzednie, będzie cieszył się zainteresowaniem i popularnością.

Życzę Państwu owocnych obrad, wspaniałej atmosfery naukowej i przyjacielskich spotkań towarzyskich, zwłaszcza że program imprez towarzyszących temu Zjazdowi jest bardzo bogaty. Równocześnie chciałbym podziękować Zespołowi Organizatorów Zjazdu za gościnność, z jaką przyjęli nas na Ziemi Lubelskiej.

Prezes Zarządu Głównego
Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
Redaktor Naczelny kwartalnika „Polska Medycyna Rodzinna”
Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

Słowo wstępne

Szanowne Panie, Szanowni Panowie,
Koleżanki i Koledzy!

Zaszczyt zorganizowania i goszczenie III Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej spadł na nas dość nieoczekiwanie.

Ten zaszczytny obowiązek przyjęliśmy jednak ze zrozumieniem jego powagi i palącej potrzeby wypełnienia naszej misji.

W istocie, Lublin uważamy za miejsce, w którym tak dawno i tak dobitnie podkreślano rolę lekarza pierwszego kontaktu: lekarza wiejskiego, lekarza rejonowego. Tu nie pozwolono umrzeć tradycjom polskiej medycyny, gdzie doktorzy tacy jak dr Judym i inni byli nie tylko lekarzami, ale i przyjaciółmi, a czasem także mecenasami cierpiącego człowieka.

W dobie fantastycznego – wręcz dotychczas niewyobrażalnego – triumfu medycyny tu powstała specjalność w zakresie medycyny ogólnej – tak naprawdę równoważnik współczesnej medycyny rodzinnej. Nie sposób nie wspomnieć o decydujących o sukcesie na tym polu zasługach wieloletniego Konsultanta Krajowego w zakresie medycyny ogólnej, Prof. dr. hab. Macieja Latalskiego. Ten człowiek, który potrafił przewidzieć przyszłość i rozwój medycyny praktycznej, jest obecnie Rektorem Akademii Medycznej w Lublinie i objął patronat honorowy nad naszym zjazdem.

Szanowni Państwo!

Witamy na „Ścianie Wschodniej Polski”, na prawym brzegu Wisły, w naszym kochanym, starym i pięknym Lublinie. W Lublinie, który jest również tętniącym życiem ośrodkiem akademickim, w którym co piąty mieszkaniec jest studentem. Nasze wyższe uczelnie to:

Katolicki Uniwersytet Lubelski,
Uniwersytet im. M. C. Skłodowskiej,
Lubelska Akademia Medyczna,
Akademia Rolnicza,
Politechnika Lubelska oraz szereg innych.

Piękną Ziemię Lubelską coraz częściej odwiedzają goście z innych regionów Polski i „ze świata”. Podziwiają Zamość, Kazimierz Dolny nad Wisłą, Nałęczów, Kozłówkę, Roztocze, stadninę koni arabskich w Janowie Podlaskim, piękne zabytki Chełma. Są to znane niemal wszystkim, urokliwe zabytki Lubelszczyzny, ale przecież są jeszcze dziesiątki pięknych miejsc, które warto odwiedzić.

Witając uczestników III Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, życzę Państwu owocnego spędzenia czasu, satysfakcji z przebiegu obrad Zjazdu i wywiezienia z naszego miasta jak najmielszych wspomnień.

Przewodniczący Komitetu Naukowego
III Zjazdu Polskiego Towarzystwa
Medycyny Rodzinnej
Prof. dr hab. med. Jerzy Łopatyński

Reformowanie opieki zdrowotnej w Polsce

The process of reforming the health care system in Poland

LESZEK WDOWIAK, KRYSZYNA WALKOWSKA

Z Zakładu Zarządzania i Ekonomiki Ochrony Zdrowia Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Leszek Wdowiak

Streszczenie W opracowaniu podjęto próbę przeanalizowania najistotniejszych zmian zachodzących w procesie reformowania systemu opieki zdrowotnej w Polsce, który został zapoczątkowany w latach 90. XX wieku. Analiza wprowadzanych zmian została przedstawiona w oparciu o regulacje prawne, mające fundamentalne znaczenie w procesie wdrażania założeń reformy, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w podstawowej opiece zdrowotnej, której przypisana jest szczególna rola w krajowym systemie opieki zdrowotnej.

W opracowaniu wskazano na rolę samorządu terytorialnego i samodzielnego publicznego zakładu opieki zdrowotnej w „prywatyzowaniu usług medycznych”, zwłaszcza w sektorze podstawowej opieki zdrowotnej. Zasygnalizowano również rozwiązania prawne przewidziane w ustawie o powszechnym ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Słowa kluczowe: zakład opieki zdrowotnej, podstawowa opieka zdrowotna, samorząd terytorialny, Narodowy Fundusz Zdrowia.

Summary The paper attempts to analyse the most important changes made in the process of reforming health care system in Poland initiated in 1990s. The study is based on law regulations which are of crucial importance for introducing the reform assumption that on primary health care should play a special role in the national health care system.

Moreover, the study discusses fundamental problems of the Trust Funds acting as a payer for health services in health care system being reformed as well as signalizes possible law solutions foreseen by the law of common health insurance in the State Health Fund.

Key words: health care, public sector, private sector, primary health care, health insurance.

Reformowanie systemu opieki zdrowotnej w Polsce nasiliło się w latach 90. XX w. i uwarunkowane było głębokimi zmianami ustroju politycznego i gospodarczego. Celem wprowadzonych zmian w okresie generalnej transformacji ekonomiczno-społecznej było przede wszystkim „odpaństwowienie opieki zdrowotnej”, usamodzielnienie sektora publicznego, wprowadzenie gospodarki finansowej i elementów rynku usług medycznych w budżetowym systemie świadczeń zdrowotnych.

Działania reformujące polski system opieki zdrowotnej nie ominęły **podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)**, która jest traktowana jako system nowoczesnego spojrzenia na problemy organizacji ochrony zdrowia. POZ bowiem postrzegana jest jako najważniejszy i najbardziej skuteczny element systemu opieki zdrowotnej, usprawniający proces zaspokajania potrzeb zdrowotnych społeczeństwa. Każde projektowane zmiany systemu opieki zdrowotnej w Polsce podkreślały szczególną rangę oraz pozycję podsta-

wowej opieki zdrowotnej i wprowadzenie instytucji lekarza rodzinnego.

Fundamentalnym aktem prawnym dającym podstawy do realizacji zmian, odnoszącym się również do podstawowej opieki zdrowotnej, a będącym źródłem zmian w finansowym i organizacyjnym usytuowaniu instytucji funkcjonujących w ochronie zdrowia była **ustawa z 30 sierpnia 1991 r. o zakładach opieki zdrowotnej** (Dz.U. nr 81, poz. 480 z późn. zm.). Wyżej cytowana ustawa stworzyła podstawy prawne do funkcjonowania różnych struktur organizacyjnych i własnościowych w systemie opieki zdrowotnej, tj. **publicznych i niepublicznych zakładów opieki zdrowotnej**. Zrównanie sektora publicznego i niepublicznego na gruncie ustawy stanowiło pierwszy krok w kierunku zmian, stworzyło szansę na wyzwolenie mechanizmów rynkowych, a zwłaszcza usprawnienie procesów zarządzania publicznymi zakładami opieki zdrowotnej i podniesienia jakości udzielania świadczeń. Jednym z najistotniejszych rozwiązań

prawnych w ww. ustawie i punktem wyjścia do działań reformatorskich była możliwość **nadania publicznym zakładom opieki zdrowotnej samodzielnego statusu prawnego** (SP ZOZ), czyli **przekształcenie publicznych zakładów opieki zdrowotnej** z jednostek budżetowych lub zakładów budżetowych, w instytucje **posiadające osobowość prawną**. Przyznanie osobowości prawnej publicznym zakładom opieki zdrowotnej było wyrazem uznania ich autonomii i zagwarantowania im coraz większego wpływu na gospodarkę finansową, strukturę organizacyjną uwzględniającą potrzeby i możliwości (Włodarczyk C, 1998). Przemiany te były jednym z istotnych warunków powodzenia reformy. Jednakże zmiany statusu prawnego publicznych zakładów opieki zdrowotnej postępowały opieszale. Dopiero nowelizacja z 1997 r. na wstępie cytowanej ustawy o zakładach opieki zdrowotnej oraz przyjęcie przez Sejm **6 lutego 1997 r. ustawy o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym** spowodowały konieczność wszczęcia procedury przekształceń w publicznych zakładach opieki zdrowotnej i uzyskanie przez nie osobowości prawnej, albowiem kasy chorych, jako dysponent środków publicznych, upoważnione były do zawierania umowy o udzielanie świadczeń zdrowotnych tylko z tymi publicznymi zakładami opieki zdrowotnej, które uzyskały status samodzielności (Dz.U. nr 28, poz. 153 z późn. zm.).

Istotne znaczenie dla procesu zarządzania SP ZOZ miało wprowadzenie nowelizacją z 10 grudnia 1998 r. przepisów zawartych w artykule 35 ustawy, w świetle którego **samodzielny publiczny zakład opieki zdrowotnej może udzielać zamówienia na świadczenia zdrowotne podmiotom działającym w ramach prywatnego sektora opieki zdrowotnej**, tj.:

- niepublicznym zakładom opieki zdrowotnej, w zakresie zadań określonych w ich statutach;
- osobie wykonującej zawód medyczny w ramach indywidualnej praktyki lub specjalistycznej praktyki na zasadach określonych w odrębnych przepisach;
- grupowej praktyce lekarskiej i grupowej praktyce pielęgniarskiej/położniczej prowadzącym działalność na zasadach określonych w odrębnych przepisach;
- osobie legitymującej się nabyciem fachowych kwalifikacji do udzielania świadczeń zdrowotnych w określonym zakresie lub w określonej dziedzinie medycyny, która dysponuje lokalem oraz aparaturą i sprzętem medycznym, odpowiadającym wymaganiom przewidzianym dla zakładów opieki zdrowotnej oraz spełnia warunki określone w przepisach o działalności gospodarczej.

Stworzono zatem podstawę prawną do swobodnego zawierania umów cywilnoprawnych

w zakresie realizacji podstawowych zadań zakładu. Samodzielny zakład podejmuje swobodnie decyzje o zawarciu lub niezawarciu takich umów, kierując się zasadą ekonomicznych korzyści, jak i racjonalnością swojego działania. Należy podkreślić, iż wspomniana nowelizacja ustawy jedynie doprecyzowała i dostosowała do zmieniających się warunków reformy systemu opieki zdrowotnej przepisy prawne w zakresie zawierania umów cywilnoprawnych z sektorem niepublicznym, albowiem już od 1993 r. na podstawie rozporządzenia MZiOS z dnia 5 sierpnia 1993 r. w sprawie ogólnych warunków, trybu zawierania i rozwiązywania umów o udzielanie świadczeń zdrowotnych oraz trybu ustalania i rozliczania należności za te świadczenia (Dz.U. nr 76, poz. 363), przepisy prawne upoważniały wojewodów i organy gminy, jako dysponentów środków publicznych przeznaczonych na opiekę zdrowotną, do przekazania ich na określonych warunkach poza sektor publiczny, tj. do prywatnych podmiotów udzielających świadczeń zdrowotnych: niepublicznych zakładów opieki zdrowotnej i indywidualnych praktyk lekarskich. Jednakże ewolucja rozwiązań prawnych w tej materii odbywała się stopniowo. Stworzono zatem nową formę organizowania procesu udzielania świadczeń zdrowotnych – samorządową służbę zdrowia, której działania koncentrowały się na podstawowej opiece zdrowotnej. Jednocześnie w 1994 r. MZiOS przedstawiło strategiczny dla rozwoju podstawowej opieki zdrowotnej dokument, w którym jednoznacznie zaproponowano wprowadzenie modelu lekarza rodzinnego. W dokumencie odnotowano: *„Dominującym modelem działania POZ w przypadku lekarza rodzinnego powinna stać się praktyka lekarska włączona w system publicznej opieki zdrowotnej poprzez kontrakt”*. Ostatecznie w 1998 r. przygotowano oficjalny dokument *„Strategia rozwoju podstawowej opieki zdrowotnej w oparciu o instytucję lekarza rodzinnego”*. Przyjęto w nim, iż dostawcami świadczeń zdrowotnych z zakresu POZ powinni być lekarze rodzinni, lekarze stomatolodzy, pielęgniarki i położne środowiskowo-rodzinne, a także pielęgniarki szkolne. Jednocześnie zakładano, że w okresie przejściowym świadczeń zdrowotnych będą udzielali lekarze legitymujący się specjalnościami podstawowymi, tzn. z zakresu chorób wewnętrznych, medycyny ogólnej i pediatrii. Mając natomiast na względzie formę organizacyjnoprawną udzielania świadczeń zdrowotnych w zakresie POZ, uwzględniono, oprócz Indywidualnych Praktyk Lekarzy Rodzinnych, również zakłady opieki zdrowotnej, zarówno publiczne, jak i niepubliczne. W przedmiotowym dokumencie zaproponowano również stosowanie budżetów globalnych, w ramach których lekarze udzielający świadczeń zdrowot-

nych w zakresie POZ finansowałyby badania diagnostyczne i konsultacje specjalistyczne.

Koncepcja ta została przeniesiona do polskiego systemu z brytyjskiej opieki zdrowotnej (tzw. fundholding). Przyjęcie tej koncepcji w kolejnych etapach reformowania podstawowej opieki zdrowotnej doprowadziło do stosowania przez Kasy Chorych różnych metody finansowania świadczeń zdrowotnych w ramach POZ. Należy podkreślić, iż metoda fundholdingu w istotny sposób wpłynęła na ograniczenie dostępu pacjenta do lekarza specjalisty. W opracowaniach traktujących o prywatyzacji, w ochronie zdrowia procedura zawierania umów o udzielanie zamówień na świadczenia zdrowotne przez SP ZOZ, a przed 1999 r. również wojewodę i zarządy gmin, uważana jest jako prywatyzacja usług zdrowotnych (Kubot Z, 2000).

Zapoczątkowanym na początku lat 90. XX w. zmianom społeczno-gospodarczym w systemie opieki zdrowotnej towarzyszył równoległe **proces reformowania administracji publicznej**. W 1990 r. ustawą z dnia 8 marca 1990 r. o samorządzie terytorialnym (Dz.U. nr 16, poz. 95 z późn. zm.) przywrócono samorządowość gmin. Z punktu widzenia ustrojowego była to zmiana o znaczeniu strategicznym. Jednakże z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej, skutki tej zmiany były znacznie mniejsze i nie wywołały w pierwszym okresie istotnego wpływu na funkcjonowanie opieki zdrowotnej (Włodarczyk C. 1998). Niemniej jednak znaczenie gmin w zakresie realizacji zadań w ochronie zdrowia stopniowo rosło. W drugiej połowie lat 90. XX w. podjęto próbę wzmocnienia największych gmin miejskich w zakresie opieki zdrowotnej, przekazując im uprawnienia do prowadzenia istotnej części publicznych zakładów opieki zdrowotnej, umożliwiając przejęcie od wojewody, a także tworzenie i utrzymywanie zakładów publicznych przez gminy. Regulacją o podstawowym znaczeniu w realizacji przez gminy zadań w tym zakresie była na wstępie cytowana ustawa o zakładach opieki zdrowotnej z 1991 r. W późniejszych latach umożliwiła ona rozdzielenie funkcji płatnika i świadczeniodawcy, co pozwoliło stosować różne metody finansowania świadczeń zdrowotnych przez administrację rządową, jak i samorządową (Galińska S, Czepulis-Rutkowska Z, 2002). Zakres zadań powierzonych gminom ograniczał się zazwyczaj do podstawowej opieki zdrowotnej. Zadania samorządu terytorialnego w zakresie ochrony zdrowia znacznie się zmieniły z dniem 1 stycznia 1999 r. w wyniku równoległego wdrożenia dwóch reform: reformy administracyjnej oraz reformy systemu opieki zdrowotnej poprzez wprowadzenie powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. Konsekwencją wprowadzenia nowych regulacji prawnych w przedmiotowych za-

kresach było **doprowadzenie do rozdzielenia dwóch funkcji pełnionych przez władze publiczne w dziedzinie ochrony zdrowia**, a mianowicie: **funkcji płatnika**, czyli gromadzącego środki finansowe i zakupuującego świadczenia zdrowotne od **funkcji właściciela i organizatora systemu** dostaw tych świadczeń. Samorządy terytorialne przejęły **funkcję organizatorską** i stały się organami założycielskimi dla zdecydowanej większości publicznych zakładów opieki zdrowotnej. **Funkcję płatnika** przejęły zaś Kasy Chorych.

W ochronie zdrowia od **samorządów terytorialnych wszystkich trzech szczebli** (gminy, powiatu, województwa) oczekuje się przede wszystkim tworzenia **polityki zdrowotnej na danym obszarze terytorialnym**, obejmującej zarówno organizację lokalnej opieki zdrowotnej, jak i sferę życia publicznego. Zmiana sposobu finansowania świadczeń zdrowotnych i stworzenie nowej administracji – Kas Chorych – spowodowało, że zakres zadań samorządów terytorialnych został ograniczony. Jednocześnie ustawy ustrojowe nieprecyzyjnie określają zadania i kompetencje samorządów w tej materii.

Szczegółowe **zadania z zakresu organizacji opieki zdrowotnej nałożone na samorządy**, jako tzw. **organy założycielskie**, sprowadzają się do **dwu funkcji**:

- są **właścicielami**, co obliguje je do dbałości o inwestycje, bazę materialną czy zgodność działania zakładu z jego celami strategicznymi;
- są **organizatorami lokalnego systemu opieki zdrowotnej**.

Prowadzenie zakładów opieki zdrowotnej przez samorząd nie jest jedyną i najbardziej efektywną formą zapewnienia mieszkańcom opieki zdrowotnej, zwłaszcza na poziomie gminy, gdzie doszło do znacznej **prywatyzacji świadczeń z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej**. Natomiast realizacja funkcji organu założycielskiego na poziomie powiatu czy województwa jest niezwykle istotna w przypadku organizacji specjalistycznych świadczeń zdrowotnych (Golimowska S, Czepulis-Rutkowska Z, 2002).

Kolejne szczegółowe zadania z zakresu ochrony zdrowia w zakresie **pełnienia funkcji organizatora nałożyła na samorządy ustawa o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym**, a obecnie **ustawa o ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia**. Jednakże lista tych zadań jest niezwykle skromna.

Uprawnienia samorządów w tym zakresie sprowadzały się **do obowiązku opracowania, w porozumieniu z kasą chorych i po zasięgnięciu opinii środowiska medycznego, planu zabezpieczenia ambulatoryjnych świadczeń zdrowotnych**, który miał stanowić podstawę zawierania umów przez kasę chorych ze świadczeniodawcami. Przepis ten obowiązywał do 27 września

2001 r., albowiem w wyniku kolejnej zmiany ustawy o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym obowiązek przygotowania i opracowania przedmiotowego planu powierzono wojewodzie. Takie rozwiązanie prawne pozbawiło możliwości podejmowania przez samorządy decyzji o charakterze strategicznym. **Niesprecyzowano bowiem zasad koordynacji polityki zdrowotnej samorządów z polityką prowadzoną przez kasy chorych.** Kasy chorych były wyposażone w środki finansowe, aparat wykonawczy (zasoby kadrowe), instrumenty informacyjne, posiadały funkcje dominujące w zakresie kreowania polityki zdrowotnej na danym obszarze terytorialnym. Wprawdzie kasy chorych były zobligowane do współpracy z organami jednostek samorządu terytorialnego, ale formy tej współpracy nie były określone, co czyniło ten obowiązek martwą literą prawa (Golimowska S, Czepulis-Rutkowska Z, 2002).

Cztery lata funkcjonowania kas chorych doprowadziły, nie zawsze słusznie, do krytyki ich funkcjonowania. Skłoniło to nowy Rząd do podjęcia działań, zmierzających do **wyeliminowania tych problemów poprzez likwidację Kas i zastąpienie ich nowym płatnikiem – Narodowym Funduszem Zdrowia**, powodując tym samym **centralizację dysponowania funduszami na finansowanie systemu opieki zdrowotnej.** Przyjęte nowe regulacje prawne, tj. ustawa z dnia 23 stycznia 2003 r. o powszechnym ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia (Dz.U. nr 45, poz. 391 z późn. zm.), **nie wprowadza zmian** o charakterze rewolucyjnym w dotychczas obowiązującym systemie ubezpieczeń zdrowotnych, albowiem przyjęte zostały sprawdzone w praktyce rozwiązania prawne zawarte w ustawie o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym, a także wcześniej wdrażane zmiany w systemie opieki zdrowotnej, takie jak:

- finansowanie świadczeń zdrowotnych przez system obowiązkowych składek;
- funkcjonowanie celowego funduszu ochrony zdrowia niezależnego od budżetu państwa;
- samodzielność zakładów opieki zdrowotnej;
- instytucjonalny rozdział płatnika i organizatora świadczeń zdrowotnych;
- finansowanie i realizacja świadczeń zdrowotnych na podstawie umów o udzielanie świadczeń zdrowotnych;
- wolny wybór świadczeniodawcy (lekarza poz, specjalisty, szpitala);
- zrównanie podmiotów publicznych i niepublicznych (prywatnych) w dostępie do finansowania działalności ze środków publicznych.

Ustawa o ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia nadal statuuje prawo ubezpieczonego do wyboru świadczeniodawcy udzielającego świadczeń zdrowotnych w zakresie **podstawowej opieki zdrowotnej**, tzn. lekarza rodzinnego, medycyny ogólnej, chorób wewnętrznych, pediatrii, pielęgniarstwa i położnej środowiskowo-rodzinnej. Jednakże należy podkreślić, że lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, rodzinny lub lekarz stomatolog, kierując ubezpieczonego do lekarza specjalisty w celu konsultacji lub objęcia stałą opieką, lub też kierując ubezpieczonego na leczenie szpitalne zobowiązany jest do wykonywania odpowiednich **podstawowych badań diagnostycznych** w celu potwierdzenia wstępnego rozpoznania i uzasadniającego skierowanie. Koszty podstawowych badań diagnostycznych (określone stosownym rozporządzeniem) będą pokrywane ze środków finansowych świadczeniodawcy lub lekarza przeznaczonych na ubezpieczonego, który złożył „deklarację wyboru”. Należy przy tym zaznaczyć, że podstawowe badania diagnostyczne mogą być zrealizowane przez ubezpieczonego tylko u tego świadczeniodawcy, który zawarł z Funduszem umowę o udzielanie świadczeń zdrowotnych w przedmiotowym zakresie.

Przed Narodowym Funduszem Zdrowia jako nowym płatnikiem stoją w zasadzie te same problemy, co w poprzednim rozwiązaniu prawnym, a mianowicie: koordynacja działań instytucji pełniących funkcje: właścicieli (samorządy), strategiczne i kontrolne pełnione przez organy centralne i płatnicze, a przede wszystkim niewystarczające środki finansowe mające zabezpieczyć potrzeby zdrowotne.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z dyrektywą nr 93/16/EWG w sprawie przepływu lekarzy i wzajemnego uznawania ich dyplomów, świadectw i innych dokumentów poświadczających formalne kwalifikacje, docelowo wszyscy obywatele państw członkowskich Unii Europejskiej powinni zostać objęci opieką lekarza rodzinnego, będącego lekarzem pierwszego kontaktu dla pacjenta. Pomimo funkcjonowania w krajach Unii Europejskiej różnych form organizacji podstawowej opieki zdrowotnej we wszystkich z nich obserwuje się tendencję do wzmocnienia tego szczebla ochrony zdrowia i nadania mu właściwej rangi, przez nałożenie obowiązku **specjalnego przeszkolenia lekarza ogólnego**, trwającego minimum 3 lata i uzyskania formalnych kwalifikacji do 1 stycznia 2006 r.

Piśmiennictwo

1. Włodarczyk C. *Reforma opieki zdrowotnej w Polsce*. Kraków: Vesalius; 1998.
2. Kubot Z. *Umowy o świadczenie usług medycznych*. Wrocław: Klemar; 2000.
3. Golimowska S, Czepulis-Rutkowska Z, Sitek M. *Opieka zdrowotna w Polsce po reformie*. Centrum Analiz Społeczno-Ekonomicznych. Raporty CASE; 53/2002.

Adres Autorów:

Zakład Zarządzania i Ekonomiki Ochrony Zdrowia

Katedry Medycyny Rodzinnej AM w Lublinie

ul. Chodźki 1

20-059 Lublin

Patomechanizm astmy oskrzelowej – ewolucja poglądów na istotę choroby

Pathogenesis of bronchial asthma – an evolution of the views on the disease

BERNARD PANASZEK

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Józef Małolepszy

Streszczenie Przedstawiono kształtowanie się poglądów na patogenezę choroby w aspekcie historycznym, z wyszczególnieniem teorii, które próbowały wyjaśnić istotę choroby. Omówiono znaczenie komórek immunologicznie kompetentnych i uwalnianych przez nie mediatorów w wywoływaniu obturacji, nadreaktywności oraz przebudowy dróg oddechowych. Zwrócono uwagę na współczesne spojrzenie na astmę oskrzelową jako przewlekłą chorobę zapalną. Poruszono problemy wspólnej immunopatologii astmy atopowej i nieatopowej oraz odmienności klinicznej obydwu typów choroby.

Słowa kluczowe: astma oskrzelowa atopowa i nieatopowa, teorie patogenezy choroby, komórki immunologicznie kompetentne, mediatorzy, obturacja, przewlekłe zapalenie, nadreaktywność, przebudowa, immunopatologia.

Summary Evolution of the formation of opinions concerning pathogenesis of bronchial asthma was presented in historical aspects. The main theories were shown which tried to explain pathogenesis of the disease. Importance of immunological cells and released mediators in arising of bronchoobstruction, hyperreactivity and remodeling of bronchial airways was discussed. Contemporary point of view on asthma, as chronic inflammatory disease was emphasized. The problems of common immunopathology of atopic and nonatopic asthma and diversity in clinical picture were discussed.

Key words: atopic and nonatopic bronchial asthma, theories of pathogenesis of the disease, immunological cells, mediators, airway obstruction, chronic inflammation, hyperreactivity, remodeling, immunopathology.

Wstęp

Choroby przebiegające z napadową dusznością znane były lekarzom starożytnego Egiptu oraz Indii, jak również ludziom żyjącym w kręgu cywilizacji greckiej i rzymskiej. W odległej starożytności, kilka tysięcy lat przed naszą erą nie potrafiono jednak odróżnić duszności bronchospastycznej od innej duszności napadowej. Po raz pierwszy terminu „asthma”, nawiązującego fonetycznie do dźwięku typowego dla świszczącego oddechu, użył Homer w *Iliadzie* i określenie to zostało potem powszechnie przyjęte przez Greków, a dalej przez inne narody i pokolenia. W dosłownym tłumaczeniu „asthma” oznacza „trudne oddychanie” [1]. Słowo „asthma” zadomowiło się również w języku polskim, mimo prób zastąpienia go, wywodzącym się z polszczyzny, terminem „dychawica” [2].

W wiekach średnich opisywano dokładnie objawy napadowej duszności bronchospastycznej, zwracano uwagę na gwałtowny charakter objawów, świszczący oddech, kaszel oraz występowanie lepkiej, trudnej do odkrztuszenia wydzieliny.

W XVII i XVIII wieku duży wkład w zrozumienie istoty astmy wnieśli lekarze, którzy sami mieli dolegliwości astmatyczne, a oprócz szczegółowych opisów objawów duszności napadowej, którą wiązali już ze skurczem oskrzeli, podawali również okoliczności wystąpienia napadu z charakterystyką czynników wywołujących taki napad duszności. Wśród ówczesnych wielkich odkrywców należy wymienić Leydena, który stwierdził występowanie w płwocinie chorych na astmę specyficznych kryształów, opisanych również przez Charcota, ponadto Saltera i Blackleya, którzy zwrócili uwagę na znaczenie czynników swoistych (pyłki traw) oraz nieswoistych (mgła, deszcz, wiatr) w nasilaniu objawów choroby [1].

Etap badań doświadczalnych

Na początku XX wieku pojawiają się owocne próby badań doświadczalnych, które stanowią bazę wyjściową do racjonalnego wyjaśnienia patomechanizmu objawów. W tym czasie Richet

i Portier odkrywają zjawisko anafilaksji z wiodącą rolą histaminy w wywoływaniu, poza rozszerzeniem naczyń i wzrostem ich przepuszczalności, obniżenia ciśnienia krwi, również skurczu oskrzeli. W tym samym okresie Pirquet wprowadza pojęcie alergii jako nadmiernej reakcji wielonarządowej, między innymi oskrzelowej, u osób nadwrażliwych na czynniki (alergeny), które były zupełnie obojętne dla większości populacji [2].

W drugiej połowie XX wieku odkryta została cytofilna IgE – immunoglobulina odpowiedzialna za natychmiastową reakcję immunologiczną, równoznaczną z wczesną reakcją astmatyczną. Następnie opisany zostaje proces prezentacji alergenu komórkom immunologicznie kompetentnym, znaczenie wydzielanych przez te komórki czynników, zwanych cytokinami, łącznie z molekułami adhezyjnymi, regulującymi przebieg reakcji immunologicznych przez aktywację, rekrutację i migrację komórek do miejsca alergicznego zapalenia [3].

W tym samym czasie wielkie znaczenie i uznanie zyskuje badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych pobranych w czasie bronchoskopii za pomocą aparatu giętkiego, który zmniejszył ryzyko i zapewnił większy komfort pacjentom poddanym zabiegowi BAL-u (ang. bronchoalveolar lavage) [4]. Badanie to pozwoliło śledzić zachowanie się komórek immunologicznie kompetentnych oraz mediatorów i cytokin, między innymi przed i po dooskrzelowej prowokacji alergicznej. Nie bez powodu nazwane zostało płynną biopsją płuca, a stwierdzenie, iż aktywność komórek, mediatorów i cytokin w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, jest identyczna z taką, jaką obserwuje się w klasycznym zapaleniu, dało podstawę do sformułowania przez B. Keya [5] teorii zapalnej astmy, a dalsze badania wzmocniły wiarygodność tej teorii w wyjaśnianiu patomechanizmu choroby.

Rola układu wegetatywnego

Układ nerwowy odgrywa dużą rolę w regulacji napięcia ścian oskrzeli i utrzymania ich drożności. Od dawna wiadomo, iż główny mediator nerwu błędnego (acetylocholina) kurczy mięśnie gładkie oskrzeli, a przekaźniki części współczulnej –sympatycznej, tj. adrenalina i noradrenalina, powodują rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli przez znajdujące się tam receptory adrenergiczne β_2 [6].

Ponadto istnieje trzecia część układu nerwowego, która nie podlega regulacji nerwu błędnego ani sympatycznego. Mediatorami tego nie-adrenergicznego, nie-cholinergicznego (NANC) układu są substancje hormonopodobne, zwane neuropeptydami, których działanie jest zróżnicowane.

Neuropeptyd VIP np. rozszerza oskrzela, natomiast substancja P, neurokinina A oraz CGRP mają działanie bronchospastyczne. Neuropeptydy bronchospastyczne wytwarzane są również w układzie NANC na drodze tzw. odruchu aksonalnego, stanowiącego dodatkowe ogniwo bronchospastyczne. Dzisiaj wiadomo, że zaburzenia układu nerwowego związane są ściśle z astmatycznym zapaleniem, są efektem tego zapalenia. W przeszłości jednak dopatrywano się głównej roli tego układu w patomechanizmie astmy oskrzelowej. Przykładem takiego stanowiska mogą być dwie teorie bezpośrednio związane z układem wegetatywnym, tj. teoria blokady receptorów adrenergicznych oraz teoria cholinergiczna [7].

Teoria adrenergiczna, sformułowana przez Szentivanyi i rozbudowana przez Reeda, zakładała, iż niektóre czynniki wywołujące astmę (np. zapalenie dróg oddechowych) wywołują częściową blokadę receptorów β_2 , co z kolei skutkuje względną przewagą receptorów kurczących oskrzela, tzn. α -adrenergicznych i cholinergicznym [2].

W teorii cholinergicznym, której zwolennikami byli badacze japońscy, twierdzono, że skurcz oskrzeli spowodowany jest podrażnieniem zakończeń nerwu błędnego. Takino sformułował teorię miejscowej hiperwagotonii, która opierała się na przeświadczeniu, że zjawisko to dotyczy tylko drzewa oskrzelowego, ponieważ pobudzenie nerwu błędnego w innym obszarze (np. w czasie napadu kolki wątrobowej) znosi skurcz oskrzeli.

Zapalenie astmatyczne dróg oddechowych

Zgodnie z obowiązującymi obecnie poglądami, opublikowanymi w raporcie GINA 2002, istotę patomechanizmu astmy stanowi stan zapalny ściany oskrzeli, skutkujący ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe i nadreaktywnością oskrzeli. W tym przewlekłym zapaleniu bierze udział wiele komórek, ale najważniejszymi, znajdującymi się w stanie pobudzenia w błonie śluzowej, są: eozynofile, mastocyty, makrofagi oraz limfocyty T. Oprócz wymienionych poprzednio, w procesie alergicznego zapalenia bierze udział wiele innych komórek, a wszystkie wydzielają mediatory i szereg czynników współdziałających z sobą i powodujących charakterystyczne dla astmy zmiany zapalne [8].

Przewlekły proces zapalny, powodując uszkodzenia nabłonka oskrzeli, pobudza procesy naprawcze, prowadzące do zmian strukturalnych i czynnościowych, nazwanych przebudową (remodelingiem). Proces przebudowy ściany oskrze-

li ma szereg typowych dla astmy cech charakterystycznych. W tej przebudowie obserwuje się pogrubienie i zwiększenie gęstości warstwy siateczkowej błony podstawnej, spowodowane odkładaniem się włókien kolagenu i fibronektyny. Ponadto obserwuje się uszkodzenie śródbłonna, proliferację fibroblastów oraz odkładanie się proteoglikanów (rezerwar cytokin) w macierzy komórkowej [9].

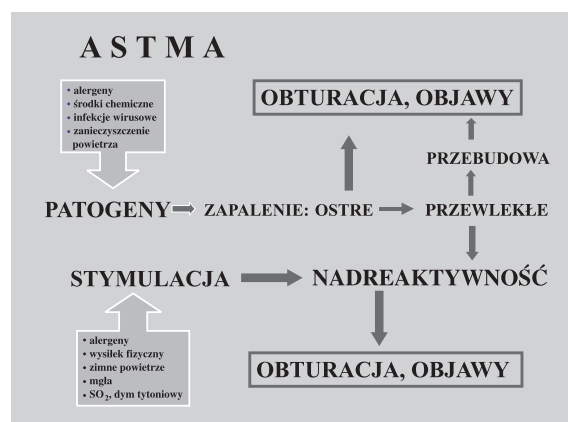
Astma w swoim klinicznym przebiegu charakteryzuje się nawracającymi zaostrzeniami z nasileniem, zwykle odwracalnej, obturacji oskrzeli, której wynikiem jest upośledzony przepływ powietrza przez drogi oddechowe. Zwężenie dróg oddechowych (obturacja) w astmie obejmuje wszystkie odcinki drzewa oskrzelowego, ale najbardziej nasiloną jest w oskrzelach o średnicy 2–5 mm. Główną przyczyną obturacji oskrzeli jest skurcz mięśni gładkich, spowodowany histaminą, tryptazą, prostaglandyną D₂ oraz leukotrieniem C₄. Ponadto zwężenie dróg oddechowych powoduje przerost mięśniówki gładkiej, obrzęk błony śluzowej i zalegająca gęsta wydzielina [8].

W astmie atopowej podstawą ostrej reakcji zapalnej (astmatycznej) jest mechanizm zależny od IgE. Astma nieatopowa nie jest IgE-zależna, jednak nie stanowi ona odrębnej jednostki immunopatologicznej, ponieważ zapalenie w tym przypadku, podobnie jak w astmie atopowej, charakteryzuje się obecnością cytokin wydzielanych przez limfocyty o fenotypie Th₂ (IL-4, 5, 9, 13, 16) [11]. Astma nieatopowa może być wywołana mechanizmem autoimmunologicznym lub autoalergicznym, wywołanym przez zakażenie np. wirusowe albo nieznanym alergenem [7].

Zapalenie dróg oddechowych w astmie przebiega w dwóch etapach. Etap pierwszy jest charakterystyczny dla ostrego stanu zapalnego. Mediatorzy uwalniane z aktywnych komórek w tym pierwszym etapie, po 4–6 godzinach, powodują napływ komórek zapalnych charakterystycznych dla przewlekłego stanu zapalnego, odpowiadającego późnej reakcji astmatycznej. W procesie zapalnym biorą ponadto udział stacjonarne komórki nabłonka i dróg oddechowych (fibroblasty, miofibroblasty, komórki mięśni gładkich) [9]. Etapy alergicznego zapalenia oraz ich następstwa przedstawiono na rycinie 1.

Piśmiennictwo

1. Romański B. *Alergologia dla internistów*. Warszawa: PZWL; 1987.
2. Chachaj W, Małolepszy J. *Dychawica oskrzelowa dorosłych*. [w:] Chachaj W. (red.): *Klinika Chorób Alergicznych*. Warszawa: PZWL; 1975: 80–100.
3. Grevers G, Röcken M. *Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych*. Panaszek B (red.). Wydanie I polskie. Wrocław: Urban & Partner; 2003.
4. Panaszek B, Małolepszy J, Fal A i wsp. Ocena bezpieczeństwa płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u chorych na astmę oskrzelową w świetle badań gazometrycznych i spirometrycznych. *Pneumonol Alergol Pol* 1993; 61: 362–366.



Ryc. 1. Patomechanizm i patofizjologia astmy oskrzelowej

Genetyczne uwarunkowania Astmy oskrzelowej

Wszystkie etapy astmatycznego zapalenia, od prezentacji alergenu/antygeny/autoalergenu nieznanego alergenu, limfocytom T, poprzez różnicowanie i aktywowanie komórek immunologicznie kompetentnych, wydzielanie mediatorów, pojawianie się nadreaktywności oskrzeli oraz przebudowę ich ścian, podlega kontroli genetycznej [12]. Kompleks genów układu HLA dla tej kontroli znajduje się na ramieniu krótkim chromosomu 6. Limfocyty Th₂ w sposób skoordynowany wydzielają cytokiny, kodowane przez grupę genów regionu 5q 31–33 [8]. Skłonność do nadmiernej produkcji IgE, charakterystycznego atrybutu atopii, dziedziczy się łącznie z nadreaktywnością oskrzeli, a gen odpowiedzialny za nadreaktywność oskrzeli znajduje się na ramieniu długim chromosomu 5, w pobliżu locus wykazującego związek ze stężeniem IgE w surowicy, tj. 11q. Genetyczne uwarunkowanie astmy ma zatem charakter wielogenowy, a choroba należy do grupy schorzeń multifaktorialnych (wieloczynnikowych), dlatego tak trudno znaleźć jeden lek, jeden czynnik, który mógłby kontrolować przebieg alergicznego zapalenia [7].

5. Key AB. *Mediators and inflammatory cells in asthma*. [w:] Key AB (Ed.): *Clinical pharmacology and Therapeutic Progress*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1986.
6. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi LG. Neuropeptides in the respiratory tract. Part II. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1391–1399.
7. Kowalski M. *Kliniczne postacie alergii atopowej*. [w:] Kowalski M (red.): *Immunologia kliniczna*. Łódź: Mediton; 2000: 165–199.
8. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. *Medycyna Praktyczna*. Kraków: 2002
9. Bousquet J, Jeffrey PK, Busse WW i wsp. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 1720–1745.
10. Barnes JP, Godfrey S. *Astma oskrzelowa*. Panaszek B (red.). Wydanie I polskie. Wrocław: Urban & Partner; 2000.
11. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825–857.
12. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl. 1): 37–41.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii

Akademia Medyczna we Wrocławiu

ul. Traugutta 57/59

50-417 Wrocław

Aerozoloterapia – główne zasady doboru technik inhalacyjnych

Inhalation therapy – the main outcome of choice the inhalation technique

JULIUSZ BOKIEJ, JOANNA STANISZ

Z Centrum Pulmonologii i Alergologii w Karpaczu S.A.
Kierownik: doc. dr hab. med. Tadeusz Latoś

Streszczenie Efektywność kliniczna aerozoloterapii wymaga uwzględnienia wielu czynników. Mimo trudności, jakie sprawia dla pacjentów i lekarzy, korzyści z miejscowego podawania leków do układu oddechowego stawiają tę metodę w leczeniu wielu schorzeń na pierwszym miejscu. Wraz z rozwojem techniki aerozoloterapia wciąż umożliwia nam dostęp do coraz nowszych i lepszych technik inhalacyjnych, w których nie tylko lekarze, ale również chorzy mają możliwość wyboru. Wybór dokonywany przez lekarza powinien być profesjonalny, oparty na wiedzy, wynikach badań i doświadczeniu. Dobrze dobrana i zaakceptowana przez chorego technika podania aerozolu umożliwia uzyskanie optymalnych efektów terapii chorób układu oddechowego. Autorzy poszukują głównych zasad doboru techniki podania aerozolu, które mogłyby ułatwić praktyczne stosowanie tej formy leczenia.

Słowa kluczowe: aerozoloterapia, choroby układu oddechowego.

Summary Clinical efficacy of inhalation therapy is associated with many factors. This method has so many advantages that takes the first place in therapy of respiratory diseases. Technical improvement allows physician as well as patient to have a choice of better inhalators. Physician's choice should be based on knowledge, good clinical practice and experience. To give the optimal outcome the inhalation technique must be properly chosen and approved by each patient. This article deals with the search for the good inhalator.

Key words: inhalation therapy, diseases of tract respiratory.

Stosowanie inhalacji jako drogi podania leków do układu oddechowego stało się obecnie standardem leczenia wielu ostrych i przewlekłych schorzeń. Umożliwiają one nie tylko podanie leków działających miejscowo o zdecydowanie większym profilu bezpieczeństwa, ale również dużą skuteczność i szybki początek działania (porównywalny z podaniem leków doustnie). Nic dziwnego, że rozwój aerozoloterapii przynosi stale nowe propozycje ułatwiające prowadzenie procesu leczniczego lekarzowi i choremu (Nikander K, 1994).

Zdecydowanie się na dobór techniki inhalacyjnej dla chorego wymaga od terapeuty wiedzy na temat urządzenia (nebulizatora, inhalatora ciśnieniowego, inhalatora proszkowego itd.), znajomości patomechanizmu schorzenia, jak również umiejętności dopasowania jej do stanu i możliwości współpracy. Lekarz powinien przed podjęciem decyzji terapii określić compliance pacjenta.

Wybór aerozoloterapii jako drogi podania leku jest z pewnością wyborem najtrudniejszym. O wiele prościej jest określić podaną dawkę leku przy podaniu doustnym, domięśniowym czy do-

zynym. Te drogi podania wymagają również mniejszego zaangażowania czasowego, mniejszego zabezpieczenia technicznego i lokalowego. *Salus aegroti...* zdecydował jednak o bardzo wysokiej pozycji leczenia aerozolami, mimo niedogodności wiążących się z ich stosowaniem. Czy można wytyczyć ścieżkę ułatwiającą poruszanie się po aerozoluach leczniczych?

Po pierwsze, trzeba określić, co stanowi cel naszej terapii. Celem leczenia aerozolami jest zdeponowanie leku działającego miejscowo w określonym narządzie lub w określonej jego części.

W przypadku leczenia zapalenia tchawicy celem będzie podanie leku do tego narządu. Należy więc wykorzystać cząsteczki aerozolu o wielkości powyżej 5 µm. Chcąc zastosować leczenie w astmie oskrzelowej, należy podać leki do średnich i drobnych oskrzeli – czyli obwodowego odcinka drzewa oskrzelowego, gdzie obserwujemy większe stężenie cytokin prozapalnych i komórek biorących w zapaleniu istotny udział.

O ile dobór aerozolu dla górnego odcinka dróg oddechowych jest prosty, bo opiera się na wielkości cząsteczek aerozolu, o tyle w dolnych

drogach oddechowych jest on wypadkową wielu czynników fizycznych i aerodynamicznych.

- 1) Dla inhalatorów ciśnieniowych istotne znaczenie ma nośnik. Obecnie zgodnie z porozumieniem z Montrealu CFC (chlorofluorokarbon) zostaje zamieniany na HFA (hydrofluoroalkany). Zmienia to depozycje aerozolu w płucach z około 12–15% na 45–56%. Poza nośnikami należy uwzględnić sposób podawania aerozolu (czy jest podawany przez komorę inhalacyjną czy bezpośrednio), czy istnieje możliwość automatycznego dopasowania uwolnienia aerozolu z początkiem wdechu (jak np. w urządzeniach EB).
- 2) W inhalatorach proszkowych wpływ na depozycję będą miały między innymi: wielkość oporu wdechowego (urządzenia o niskim oporze przy dobrej drożności drzewa oskrzelowego dają mniejszą depozycję niż urządzenia o oporze wyższym) oraz cechy budowy urządzeń, wpływające na kształtowanie się strumienia aerozolu i jego przepływ w drzewie oskrzelowym. Ważnym elementem jest tu również mikronizacja leku.
- 3) Nebulizacja rządzi się nieco innymi prawami. Poza rodzajem urządzenia – nebulizatora oraz przepływu, jaki w nim powoduje odpowiednio dobrana sprężarka (one razem decydują o właściwościach powstającego aerozolu) (Hess D, Williams P, 1996) na depozycję wpływa: a) zastosowanie ustnika (maseczka zmniejsza depozycję od 8–13% do 50% (Everard ML, Hardy JG, 1993), b) objętość – rozcieńczenie podawanego leku (depozycja rośnie wraz z rozcieńczeniem) (Clay MM, Pavia D, 1983), c) czas prowadzenia inhalacji.

Uwzględnienie tych czynników ułatwia podjęcie decyzji o wielkości potrzebnej dawki.

Po drugie, należy określić współczynnik korzyść/ryzyko, który będzie zmienny dla danego leku i zależny od rodzaju zastosowanej techniki podania aerozolu oraz od jego dawki.

Ocena bezpieczeństwa stosowania leków podawanych w postaci aerozolu nie odnosi się jedynie do glikokortykosteroidów wziewnych, choć w ich przypadku ma szczególnie istotne znaczenie. Ważne jest, aby decydując się na dobór techniki inhalacyjnej znać biodostępność leku z przewodu pokarmowego (ta część aerozolu, która jest osadzana lub powraca do jamy ustnogiardłowej i zostaje połknięta) oraz umieć określić biodostępność leku z układu oddechowego (część zmienna i zależna od depozycji) (Schleimer RB, O'Byrne PM, 2002).

Po trzecie, konieczne jest optymalne dobranie dawki.

Uwzględniając określoną przez Newmana tabelę dawek utraconych (tab. 1) oraz możliwości

podania leku, o których decyduje cykl oddechow (przepływy generowane przy wdechu i czas wdechu), zdecydowanie złe warunki u noworodków i niemowląt, poprawiające się wraz ze wzrastaniem i normalizujące się około 12 roku życia (Nikandrer 2000), dobór dawki powinien uwzględniać dawkę uwolnioną, teoretycznie przyjętą przez chorego, a nie dawkę nominalną podaną do nebulizatora czy zawartą w jednym uwolnieniu inhalatora pojedynczych dawek. Stosując standardowe dawkowanie oparte o dane Farmakopei, można przyjąć, iż stale prowadzimy chorych na dawkach zbyt małych. W stanach ostrych może wpłynąć to na opóźnienie uzyskania oczekiwanego efektu. U chorych leczonych przewlekłe może powodować mylne zawyżanie stopnia ciężkości choroby. Należy również pamiętać, iż stosując dawki wysokie, np. dla glikokortykoste-

Tabela 1.

- 1) dawka pozostająca w inhalatorze po zakończeniu inhalacji
- 2) wzrost stężenia leku w czasie trwania inhalacji – wpływ na dead volume
- 3) dawka leku wydostająca się poza układ pacjent-nebulizator w czasie wdechu i wydechu
- 4) dawka leku zawarta we frakcji dużych cząstek
- 5) dawka leku zawarta we frakcji bardzo małych cząstek

Wg P Newman.

roidów, każdy wzrost dawki zmienia jego współczynnik korzyść/ryzyko (Wilson AM, 2000).

Po czwarte, decydując się na wprowadzenie tej metody podawania leku, zwłaszcza jako leczenia przewlekłego, stosowanego ambulatoryjnie, powinniśmy uwzględnić to, co wpływa na *compliance* chorego (Pedersen S, 1994). Jego wiek, zdolność zrozumienia techniki przyjęcia aerozolu. Charakter, tryb życia, możliwości czasowe, możliwości finansowe i wiele innych. Nawet idealnie dobrana technika inhalacyjna może przez chorego – zwłaszcza chore dziecko – zostać odrzucona lub niezaakceptowana. Chory musi wyrazić zgodę na leczenie, które jest podstawą *compliance*, a naszym zadaniem jako terapeutów jest prowadzenie systematycznej, przewlekłej edukacji chorego dotyczącej potrzeby ewentualnego leczenia. Ideałem jest wspólne wykonywanie inhalacji leku raz na określony czas (raz na 2–3 miesiące w celu oceny i wprowadzenia ewentualnych poprawek) (Cochrane GM, Bosley C, 1994).

Piśmiennictwo

1. Nikander K. Drug delivery systems. *J Aerosol Med* 1994; 7(Suppl.): 19–24.
2. Hess D, Fisher, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance: effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110: 498–505.
3. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993; 48: 1045–1046.
4. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Lennard-Jones TR, Clarke SW. Assessment of jet nebulisers from lung aerosol therapy. *Lancet* 1983; 2: 592–594.
5. Schleimer RB, O'Byrne PM, Szeffler SJ, Brattsand R. *Inhaled steroids in asthma*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc. 2002: 355–357.
6. Nikander K, Denyer J. Breathing patterns. *Eur Respir Rev* 2000; 10, 76: 576–579.
7. Wilson AM, Lipworth BJ. *Amer J Med* 2000; 108(4): 269–275.
8. Pedersen S. Choice of inhalation therapy in pediatrics. *Eur Respir Rev* 1994; 4, 18: 85–88.
9. Cochrane GM, Bosley C. Compliance with inhaled therapy in asthma. *Eur Respir Rev* 1994; 4, 18: 92–94.

Adres I Autora:
ul. Moniuszki 15
58-540 Karpacz

Badania czynnościowe układu oddechowego w praktyce lekarza rodzinnego

Respiratory function tests in general practitioner's practice

IWONA PIROGOWICZ, ANDRZEJ STECIWKO

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko

Streszczenie Badania czynnościowe układu oddechowego, pozwalające na określenie wydolności tego układu, obejmują ocenę wentylacji płuc, mechaniki oddychania, sprawności mięśni oddechowych, zdolności płuc do dyfuzji oraz ich perfuzji. Istnieje wiele wskazań do wykonywania u pacjentów badań czynnościowych płuc, zarówno w celach diagnostycznych, jak i przesiewowych. W praktyce lekarza rodzinnego są to badania określające wentylację płuc; mogą opierać się one na orientacyjnym badaniu, jakim jest pomiar szczytowego przepływu wydechowego – PEF oraz znacznie precyzyjniejszym badaniu spirometrycznym i ocenie krzywej przepływ–objętość.

Słowa kluczowe: spirometria, krzywa przepływ–objętość, PEF, poprawność, powtarzalność, choroby układu oddechowego.

Summary Respiratory function tests allowing to define the efficiency of this system include the evaluation of lung ventilation, respiration mechanics, respiratory muscles efficiency, lungs diffusion ability and their perfusion. There exists a number of indications to carry out lungs function tests among patients both in diagnostic and screening. In general practitioner's practice there are in means examination describing the lungs ventilation. Tests can be based on reference examination, which is the measurement of the peak exhale flow – PEF and considerably more precise spirometric examination and the flow-volume curve evaluation.

Key words: spirometry, flow–volume curve, acceptability, reproducibility, respiratory tract diseases.

Współczesna medycyna znajduje szeroki wachlarz wskazań do diagnostyki opartej na badaniach czynnościowych układu oddechowego (tab. 1). Nie ma uniwersalnego badania, które pozwalałoby na jednoczesne określenie stanu czynnościowego poszczególnych składowych procesu oddychania, tj.: wentylacji, przepływu krwi, dyfuzji, kontroli oddychania oraz czynności mięśni oddechowych [1]. Dlatego też posługujemy się cząstkowymi badaniami poszczególnych elementów procesu oddychania. Rzadko istnieją kliniczne przeciwwskazania do tego nieinwazyjnego badania, najczęściej są to przeciwwskazania czasowe lub względne (tab. 2).

W praktyce lekarza rodzinnego proces rozpoznawania i różnicowania choroby u pacjentów opiera się na szybkich i prostych metodach diagnostycznych. Należy do nich wykonywanie badań czynnościowych układu oddechowego, oceniających zaburzenia wentylacji płuc, które są jednymi z najczęściej spotykanych zaburzeń funkcji układu oddechowego [1]. Wykorzystywać w tym celu można proste w budowie, obsłudze i współpracy z pacjentem urządzenia do oceny

szczytowego pomiaru wydechowego (PEF) lub urządzenia z elektronicznym układem pomiarowym, pozwalające na ocenę statycznych i dynamicznych parametrów w czasie badania spirometrycznego i ocenie krzywej przepływ–objętość z ilustracją graficzną, co jest bardzo pomocne przy właściwej interpretacji wyników.

Badanie spirometryczne i krzywej przepływ–objętość wymaga właściwego współdziałania osoby badającej i pacjenta, stąd też pewne ograniczenia wiekowe przy wykonywaniu tych badań u dzieci. Wiązą się one nie tyle z wiekiem dziecka, ile z właściwym zrozumieniem przez nie poleceń przy badaniu. Sugeruje się, że właściwą współpracę można osiągnąć już z 5–6-letnimi dziećmi [2, 3, 5].

Przed rozpoczęciem badania należy zebrać wywiad dotyczący obecnej terapii, czasu, jaki upłynął od zastosowania leku mogącego wpływać na czynność dróg oddechowych, intensywności kaszlu, palenia tytoniu, wieku, wagi i wzrostu – te ostatnie dane związane są z wyborem norm, wobec których będą porównywane otrzymane wyniki [4].

Tabela 1. Wskazania do wykonania badania czynnościowego układu oddechowego

- palacze nikotyny w wieku powyżej 40 lat
- duszność wysiłkowa lub spoczynkowa
- przewlekły kaszel
- alergiczny nieżyt śluzówki nosa
- atopowe zapalenie skóry
- niewydolność krążenia
- zawodowa ekspozycja na pyły i chemikalia
- astma oskrzelowa i POChP
- ocena stanu chorych stosujących leki wpływające na funkcję dróg oddechowych
- konieczność orzekania o inwalidztwie z powodu choroby oskrzeli, płuc, klatki piersiowej
- planowane zabiegi torakochirurgiczne
- deformacje klatki piersiowej
- przewlekłe choroby mięszu płucnego
- gruźlica płuc i sarkoidoza
- zaburzenia oddychania w czasie snu
- choroby układu nerwowo-mięśniowego
- choroby przebiegające z neuropatią lub miopatią
- przed i systematycznie po przeszczepie serca i szpiku kostnego
- mukowiscydoza
- choroby opłucnej, przepony i śródpiersia
- dysplazja oskrzelowo-płucna

Tabela 2. Najczęstsze przeciwwskazania do wykonania badania czynnościowego płuc – spirometrii

- silne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej lub bóle brzucha
- opatrunki gipsowe obejmujące klatkę piersiową
- choroby zakaźne
- intensywny kaszel, zaburzający właściwe wykonanie badania
- utrudniona lub niemożliwa właściwa współpraca z pacjentem (upośledzenie umysłowe)

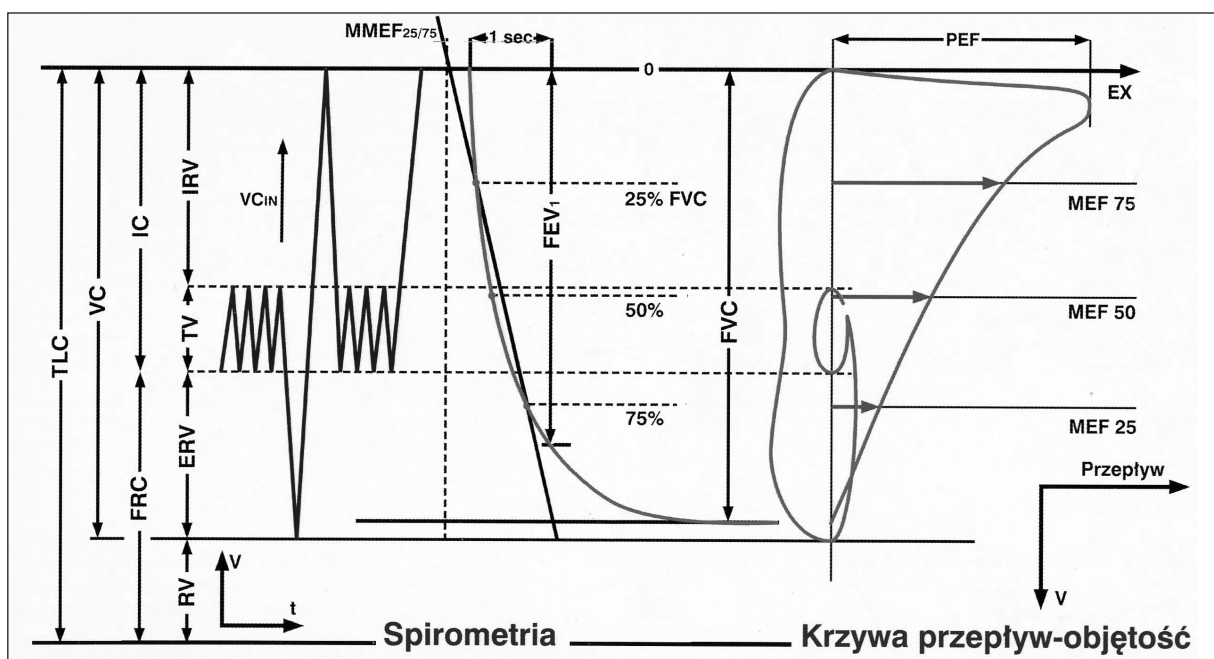
- objętość oddechowa – TV (tidal volumen),
- wdechowa objętość zapasowa – IRV (inspiratory reserve volumen),
- wydechowa objętość zapasowa – ERV (expiratory reserve volumen),
- pojemność życiowa – VC (vital capacity),
- pojemność wdechowa – IC (inspiratory capacity).

Pojemności składają się z sum poszczególnych objętości, i tak VC to suma TV, IRV i ERV, a składowe IC to TV i IRV. Przedstawiono to na rycinie 1. Poza tym spirometria pozwala na ocenę współczynnika Tiffeneau ($FEV_1/\%VC$) i częstości oddechów w czasie 1 minuty.

Na rycinie 1 zaznaczono także objętości powietrza wydychanego lub wdychanego w jednostce czasu, a także pojemności i objętości dynamiczne, a więc wskaźniki zależne od czasu. Są to:

- wentylacja minutowa płuc – MV (minute ventilation) – objętość powietrza wdychanego lub wydychanego podczas 1 minuty. MV zależy od objętości oddechowej i od liczby oddechów na minutę ($MV = TV \times f$),

Badanie powinno być wykonane na siedząco lub stojąco, w pozycji wyprostowanej, z założonym klipsem na nos i ustnikiem szczelnie objętym ustami. Pomiar należy wykonać 3-krotnie, uważając na jakość kolejno przeprowadzanych badań. Spirometria umożliwia pomiar objętości i pojemności statycznych – czyli wskaźników niezależnych od czasu. Są to:



Ryc. 1. Składowe badania spirometrycznego i krzywej przepływ-objętość

- maksymalna wentylacja dowolna – MVV (maximal voluntary ventilation) – kiedy badany oddycha maksymalnie często i maksymalnie głęboko,
 - nasiloną pojemność życiową – FVC (forced vital capacity) – pojemność najszybszego i najgłębszego wydechu poprzedzonego maksymalnym wdechem,
 - nasiloną objętość wydechową pierwszosekundowa – FEV1 (forced expiratory volumen) – objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie FVC,
 - szczytowy przepływ wydechowy – PEF (peak expiratory flow) – maksymalny przepływ powietrza podczas próby FVC,
 - maksymalny przepływ wydechowy w punkcie 25%, 50% i 75% nasilonej pojemności życiowej – MEF 25, MEF 50 i MEF 75 (maximal expiratory flows).
- Inne parametry badania przepływ–objętość to:
- FVCIn (forced inspiratory vital capacity) – forsowna wdechowa pojemność życiowa płuc,
 - FVCEx (forced expiratory vital capacity) – forsowna wydechowa pojemność życiowa płuc,
 - PIF (peak inspiratory flow) – szczytowy przepływ wdechowy,
 - TPEF (peak expiratory flow time) – czas osiągnięcia szczytowego przepływu wydechowego,
 - TEGES (forced respiratory time) – czas trwania forsownego wydechu.
- Mają one nie tylko wartość diagnostyczną

przy interpretacji badania, ale także ich wartości stanowią o poprawności jego wykonania.

Interpretacja wyniku badania oceniającego wentylację układu oddechowego musi opierać się na:

- ocenie współpracy z pacjentem,
- ocenie poprawności badania,
- ocenie danych liczbowych poszczególnych parametrów,
- ocenie kształtu wykresu badania.

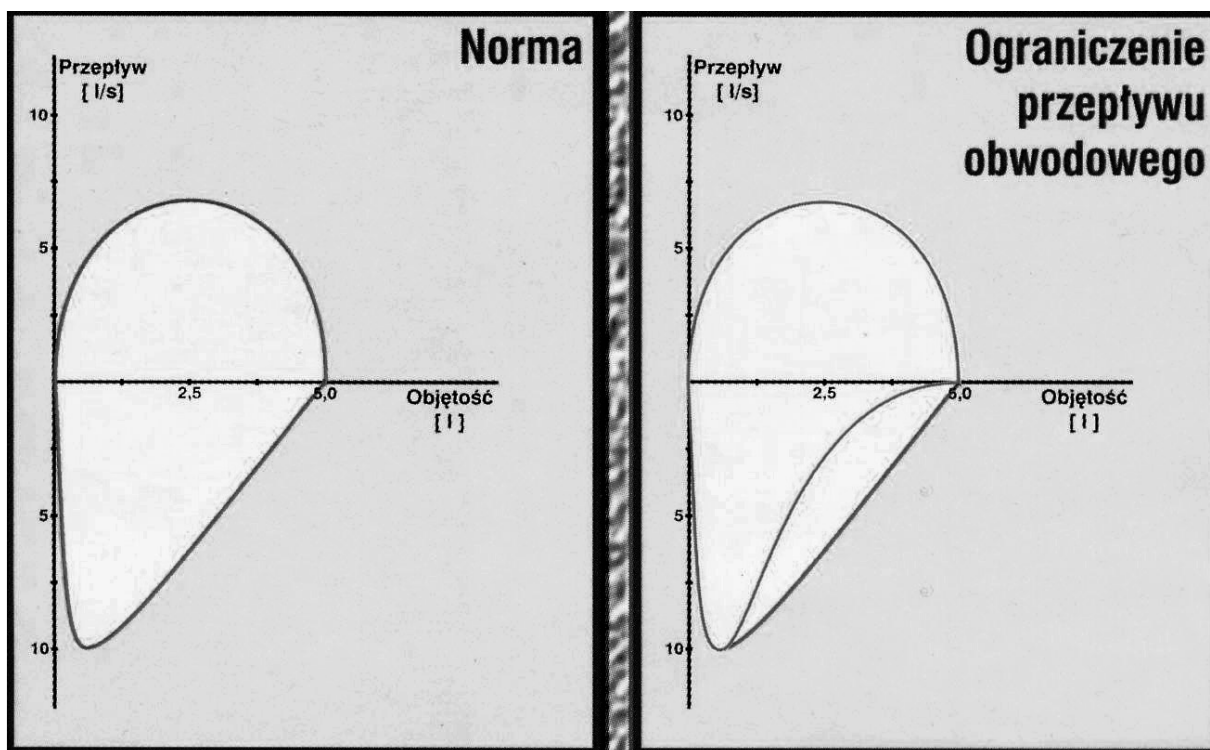
Jak wskazują powyżej przedstawione dane, można brać pod uwagę bardzo wiele parametrów, które są wynikiem możliwości elektronicznego pomiaru, ale istotne dla oceny cech upośledzenia przepływów w drogach oddechowych – cech obturacji lub zmniejszenia poszczególnych objętości i pojemności – cech restrykcji – jest zaledwie kilka. Są to:

- pojemność życiowa płuc – VC lub natężona pojemność życiowa płuc – FVC,
- objętość wydechowa w pierwszej sekundzie natężonego wydechu – FEV1,
- wskaźnik Tiffeneau FEV1/%VC (lub FEV1/%FVC) jako pochodna wskaźników powyżej wymienionych.

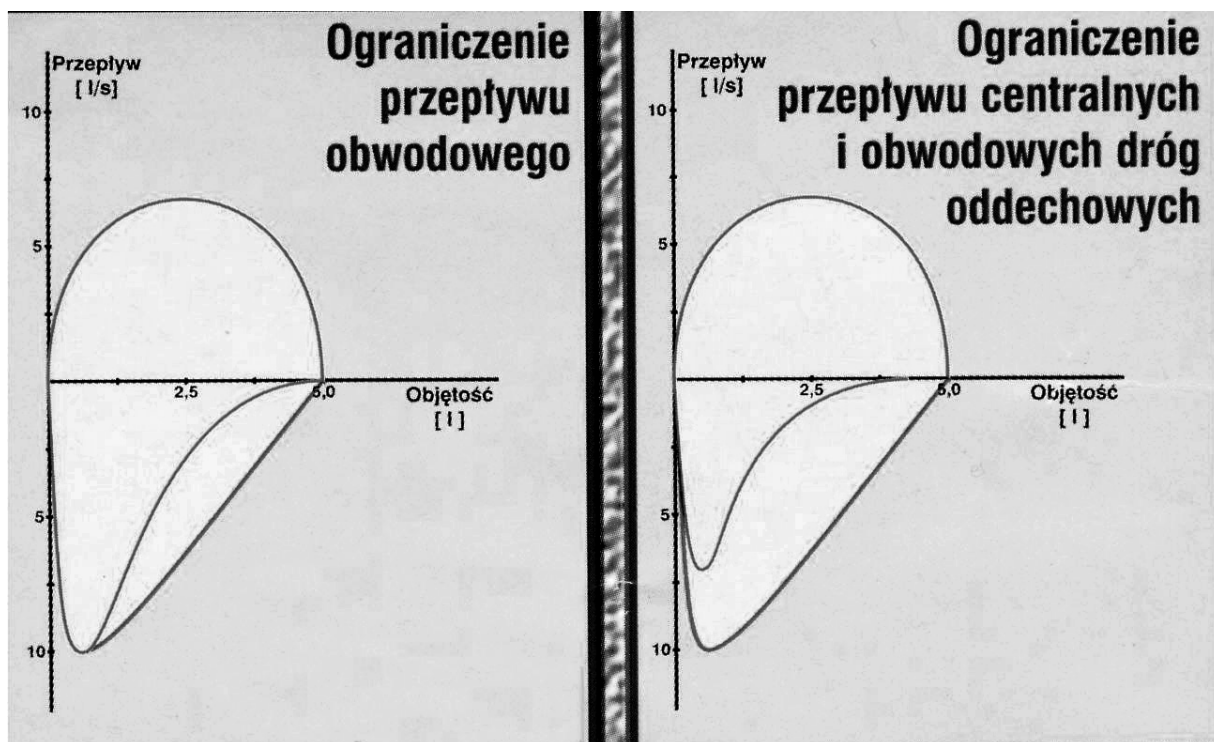
Inne parametry, takie jak: PEF, MEF 25, MEF 50, MEF 75 czy MEF 75–25, mają znaczenie w sytuacji, gdy pozostałe wcześniej wymienione parametry są w granicach przyjętej normy.

Za zaburzeniami wentylacji o typie obturacji przemawiają:

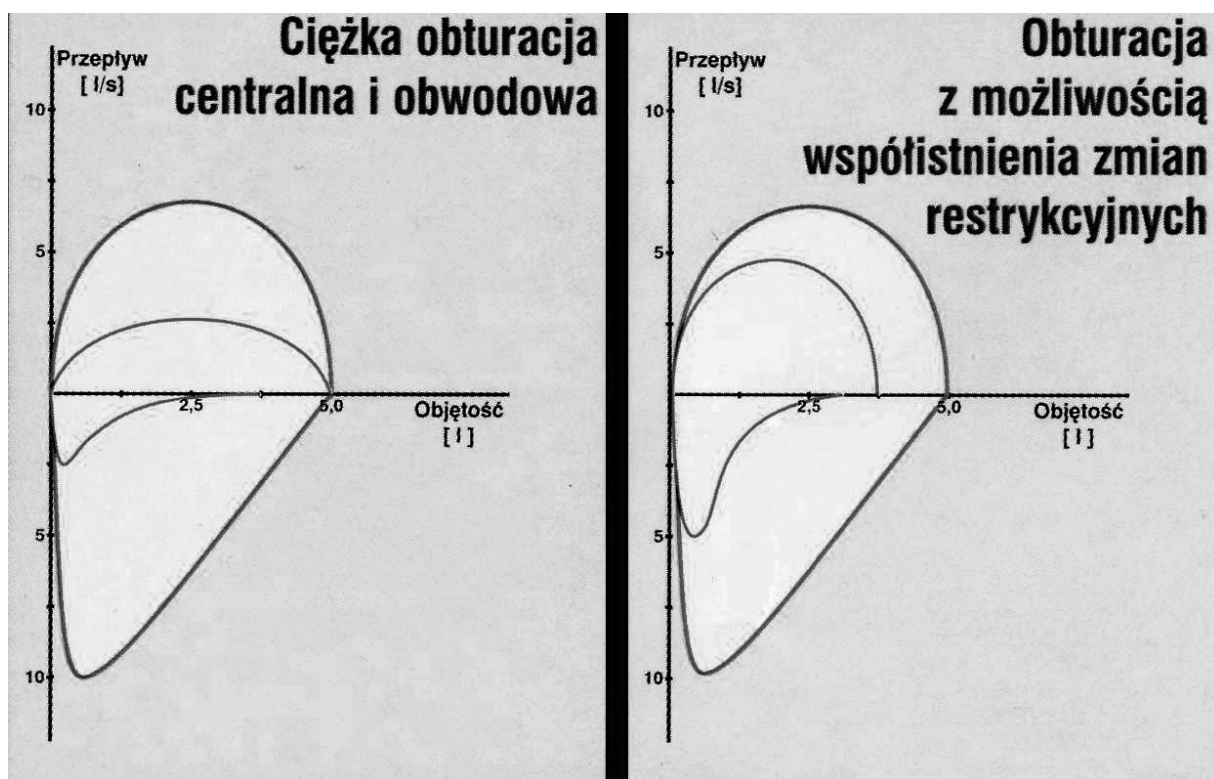
- obniżenie FEV1,



Ryc. 2. Wykresy krzywej przepływ–objętość w stanie zdrowia i sytuacji ograniczonego przepływu obwodowego (niewielki stopień obturacji)



Ryc. 3. Wykres krzywej przepływ-objętość w warunkach niewielkiego i średniego stopnia obturacji



Ryc. 4. Wykres krzywej przepływ-objętość w ciężkiej obturacji bez i z cechami restrykcji

- prawidłowa VC,
- obniżenie wskaźnika FEV1/VC poniżej 75% należącej normy.

W przypadku obturacji dróg oddechowych, szczególnie obwodowej, wykres jej przedstawia

się tak, jak na rycinie 3. Gdy obturacja jest znacznego stopnia i mogą wystąpić jednocześnie cechy restrykcji – wykres przedstawia się jak na rycinie 4. Różne stopnie zaburzeń wentylacji stwierdza się w przebiegu np. astmy oskrzelowej.

Przy stwierdzeniu obturacji należy wykonać u pacjenta próbę rozkurczową.

W zaburzeniach wentylacji o typie restrykcji stwierdza się:

- wprost proporcjonalne zmniejszenie VC,
- proporcjonalne zmniejszenie FEV1,
- wskaźnik FEV1/VC może być prawidłowy lub wyższy niż 80% obowiązującej normy.

Różnorodny stopień restrykcji związany jest z chorobami płuc o charakterze śródmiąższowych zmian zapalnych lub zwłóknień.

Trzeci typ zaburzeń wentylacji to typ mieszany, gdy występują równocześnie cechy obturacji i restrykcji układu oddechowego (ryc. 4).

W stanie zdrowia bez zaburzeń wentylacji wykres badania przepływ–objętość przedstawia się tak, jak na rycinie 2, a parametry VC, FEV1 i ich stosunek wynoszą powyżej 80%.

Badanie spirometryczne i przepływ–objętość wymagają dostępności do właściwego sprzętu

diagnostycznego z oprogramowaniem komputerowym, natomiast badanie szczytowego przepływu wydechowego, który bardzo dobrze koreluje z FEV1, wymaga jedynie posiadania przepływomierza. Współpraca z pacjentem w czasie oceny PEF jest znacznie prostsza, a daje również wgląd w stan czynnościowy układu oddechowego i z tego powodu powinno stać się to badanie badaniem przesiewowym do dalszej, bardziej wnikliwej diagnostyki czynnościowej układu oddechowego.

Warto wspomnieć, że popularność diagnostyki spirometrycznej w codziennej praktyce lekarskiej wiąże się z koniecznością właściwej interpretacji wyników, czemu służą publikacje renomowanych ośrodków, skierowane do lekarzy rodzinnych, pediatrów, internistów pracujących w POZ. W sposób bardzo przystępny i kompetentny wyjaśniają zasady prawidłowości badań, ich interpretację oraz przestrzegają przed najczęściej popełnianymi błędami [6, 7].

Piśmiennictwo

1. Gutkowski P. *Niektóre zagadnienia z fizjopatologii oddychania*. Poznań: InterrKasame; 1991.
2. Dobroszyńska A, Brzostek D, Wrotek K. *Badania czynnościowe układu oddechowego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999.
3. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 152: 1107–1235.
4. Instrukcja obsługi spirometrów produkcji Artmed. Kraków, listopad 2000.
5. Emeryk A, Górnicka G, Niewdziół B i wsp. Stan czynnościowy układu oddechowego dzieci z cukrzycą typu I. *Pediatr Pol* 1992; 9–10(supl.): 528–530.
6. Wrotek K. Zasady wykonywania i interpretacja badania spirometrycznego. Warszawa: Novartis; 2001.
7. Emeryk A, Czerwieńska-Pawlak I, Bartkowiak-Emeryk M. *Badania spirometryczne u dzieci*. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Adres Autorów:
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-114 Wrocław

Diagnostyka i profilaktyka grypy w praktyce lekarza rodzinnego

Diagnostics and prophylaxis in the family physicians' practice

LIDIA B. BRYDAK

Członek European Scientific Working Group on Influenza
Z Krajowego Ośrodka ds. Grypy, Samodzielnej Pracowni ds. Grypy
Państwowy Zakład Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Lidia B. Brydak



Streszczenie Grypa powoduje w Polsce od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań w ciągu sezonu epidemicznego. Powszechnie dostępną, skuteczną i bezpieczną formą profilaktyki przeciwko tej chorobie są szczepienia, zalecane zwłaszcza osobom szczególnie narażonym na wystąpienie powikłań pogrypowych. Od niedawna dostępne są również nowe leki antywirusowe – antygrypowe, tj. zanamivir (do leczenia) i oseltamivir (zarówno do leczenia, jak i profilaktyki), będące inhibitorami neuraminidazy wirusa grypy.

Należy mieć na uwadze fakt, że objawy podobne do grypy (tzw. grypopodobne) wywołuje wiele innych patogenów atakujących układ oddechowy, co stwarza konieczność nieograniczania się jedynie do diagnozy na podstawie obrazu klinicznego choroby, ale sięgnięcia po metody pozwalające na potwierdzenie laboratoryjne zakażenia wirusem grypy. Taka pewna diagnoza, uzupełniona o odpowiednie wirusologiczne, rzadziej serologiczne badania diagnostyczne, jest szczególnie ważna dla podjęcia właściwego leczenia, uniknięcia niepotrzebnej antybiotykoterapii czy zasadnego użycia inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy: zanamiviru i oseltamiviru.

Właściwa diagnostyka, wraz z szeroko rozumianą profilaktyką przeciwgrypową, jaka powinna być propagowana wśród pacjentów, i to nie tylko przez środowiska naukowe, ale przede wszystkim przez lekarzy pierwszego kontaktu, pozwala na istotne zmniejszenie skutków grypy, w tym również znacznie ogranicza bardzo wysokie koszty ekonomiczne wynikające z corocznych zachorowań na tę chorobę.

Słowa kluczowe: grypa, szczepienie przeciwko grypie, diagnostyka, zdrowie publiczne.

Summary In Poland, influenza virus causes from several thousands to several millions of illness cases during each epidemic season. A commonly available, effective and safe method of influenza prophylaxis is vaccination recommended especially for persons who are at high risk to develop post-influenza complications. Moreover, medicine has just received new antiviral-antiinfluenza substances, i.e. zanamivir (for treatment) and oseltamivir (for treatment and prophylaxis) which are inhibitors of influenza neuraminidase.

It has to be emphasized that symptoms similar to influenza (influenza-like symptoms) may be caused by many other pathogens of the respiratory tract. For this reason, there is a strong necessity to use laboratory methods that are able to confirm influenza infection. Diagnosis based only on the clinical features of a disease should be avoided. Such unquestionable diagnosis complemented by an appropriate virological diagnostics is of fundamental importance for effective treatment, avoiding of unnecessary usage of antibiotics or for an appropriate usage of neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir.

An appropriate diagnostics together with a wide influenza prophylaxis that should be propagated among patients not only by scientists, but first of all by family physicians, allow to reduce impact of influenza, burden of the disease, including high economic costs resulted from many cases of influenza registered each year.

Key words: influenza, vaccination against influenza, diagnostics, public health.

Grypę wywołuje wirus RNA, należący do rodziny Orthomyxoviridae, zaklasyfikowany do trzech typów: A, B i C. W przypadku grypy typu A wyróżnia się dwa podtypy, które są istotne dla ludzi: A(H3N2) i A(H1N1). Obecnie zakażenia grypą podtypu A(H3N2) powodują większość zgonów [1].

Wirus grypy atakuje głównie górny odcinek dróg oddechowych – nos, gardło i oskrzela, a tak-

że – choć rzadziej – płuca. Infekcja trwa zazwyczaj około tygodnia. Charakteryzuje ją nagły atak wysokiej gorączki, bóle mięśniowe, ból głowy, a także złe samopoczucie, suchy kaszel, ból gardła i katar. Przy grypie bez komplikacji większość ludzi dochodzi do zdrowia w ciągu 1–2 tygodni. Wirus grypy łatwo przenosi się z osoby na osobę drogą powietrzną dzięki kropelkom i małym cząsteczkom wydzielanym w momencie, kiedy zaka-

zone osoby kaszlą lub kichają. Dostaje się on do organizmu przez nos lub gardło. Objawy pojawiają się w przebiegu następnym 1–4 dni. Osoba chora na grypę może zarażać na dzień przed pojawieniem się u niej objawów choroby i do 7 dni po wystąpieniu objawów. Kliniczny przebieg choroby wywołanej wirusem grypy zależy od właściwości wirusa, wieku pacjenta, jego statusu immunologicznego, palenia tytoniu, współistnienia innych chorób, np. serca, płuc, wydolności nerek, immunosupresji, ciąży, stanu odżywienia itp. [2].

Choroba rozprzestrzenia się bardzo szybko w populacji, zwłaszcza w skupiskach ludzkich. Epidemie grypy występują bez względu na szerokość geograficzną i klimat. Zimna i sucha pogoda umożliwia wirusowi dłuższe przetrwanie poza organizmem niż w innych warunkach, w konsekwencji czego epidemie sezonowe na obszarach umiarkowanych występują zimą. Zakażenie spowodowane przez wirus grypy stwarza poważne ryzyko dla małych dzieci, ludzi starszych, a także ludzi chorych z grup podwyższonego ryzyka, np. chorych na choroby płuc, cukrzycę, nowotwory, mających problemy z chorobami nerek lub kardiologicznymi, u których infekcja może prowadzić do poważnych komplikacji chorób zasadniczych, a w konsekwencji do zgonu [1, 2]. Występuje to zwłaszcza u osób starszych lub przewlekle chorych, u których zakażenie grypą w większości wypadków powoduje zapalenie płuc, które niejednokrotnie kończy się zgonem. Zgodnie z danymi WHO, podczas cosezonalnych infekcji dróg oddechowych w świecie rejestruje się średnio od 5 do 15% zachorowań populacji, jednakże wartości te są bardzo różne i zależą od prawidłowego systemu rejestracji, który w wielu krajach nie działa sprawnie.

O wiele mniej wiadomo o wpływie grypy w krajach rozwijających się. Jednakże wybuchy grypy w tropikach, gdzie przenoszenie wirusa normalnie odbywa się przez cały rok, mają tendencję do zwiększenia wskaźników zachorowalności i śmiertelności. Dla przykładu, podczas wybuchu grypy na Madagaskarze w sezonie 2002/03 (lipiec–wrzesień), mimo szybkiej interwencji, zarejestrowano około 30 304 przypadki choroby w ciągu trzech miesięcy, z 754 zgonami, będącymi rezultatem powikłań pogrypowych [3].

W Polsce, w zależności od sezonu epidemicznego, rejestruje się od paruset tysięcy do paru milionów zakażeń spowodowanych wirusem grypy i wirusami grypopodobnymi. Szczyt zachorowań na grypę i wirusy grypopodobne w Europie, jak również i w Polsce, w zależności od sezonu epidemicznego, występuje między styczniem a marcem [1, 2]. W tabeli 1 przedstawiono przykładowo pięć ostatnich sezonów epidemicznych wraz z informacjami na temat izolowanych, krążących szczepów wirusa grypy na terenie kraju.

Ostatnie wydarzenia, jakie miały miejsce w ciągu paru lat, a mianowicie pojawienie się następujących wirusów grypy: **A/H5N1/** w 1997 r., **A/H9N2/** w 1999 r., mutanta wirusa grypy **A/H5N1/** z 1997 r. w 2003 r. oraz **A/H7N7/** w 2003 r., przenoszonych bezpośrednio z ptaków na ludzi, podkreśliły niezaprzeczalnie wagę badań diagnostycznych, jak również duże prawdopodobieństwo wystąpienia pandemii grypy [4–6]. Chorobę układu oddechowego wywołaną przez grypę trudno jest – jedynie na podstawie objawów – odróżnić od choroby wywołanej przez inne patogeny oddechowe. Jednakże w czasie trwania potwierdzonych laboratoryjnie epidemii grypy prawdopodobne jest, że większość ludzi szukających porady lekarskiej dotyczącej infekcji górnych dróg oddechowych jest zakażonych grypą, która rozsiewana jest wokół podczas kontaktu z otoczeniem [2, 7]. Potwierdzenie laboratoryjne będzie wymagane w okresie między corocznymi epidemiami grypy. W tabeli 2 przedstawiono objawy kliniczne i metody diagnostyczne w zakażeniach wirusami oddechowymi [1]. Mimo dostępności szybkich testów diagnostycznych, kluczową kwestią pozostaje gromadzenie próbek klinicznych w celu hodowli wirusa, co dostarczy informacji dotyczących krążących podtypów i szczepów grypy. Takie informacje są potrzebne do podjęcia decyzji dotyczących leczenia grypy oraz chemioprophylaktyki, a także w celu przygotowania szczepionki na kolejny nadchodzący sezon epidemiczny.

Diagnostyka laboratoryjna grypy oparta jest na potwierdzeniu obecności:

- antygeny wirusa,
- wykryciu przyrostu poziomu przeciwciał.

W tabeli 3 przedstawiono rodzaj materiału pobieranego od pacjentów z objawami grypy i grypopodobnymi w celu identyfikacji patogenu. Wirus grypy można stwierdzić również na podstawie badań materiału sekcyjnego (śledziona, serce, opony mózgowo-nerki), pobranego od osób zmarłych z powodu powikłań, np. zapalenia płuc [1]. U dzieci z zapaleniem ucha środkowego wywołanym infekcją grypową wirus grypy może być także izolowany z wysięku z ucha środkowego [7].

Badania skryningowe wprowadzone zostały na Zachodzie i cieszą się dużym uznaniem lekarzy rodzinnych. Mowa jest tu o tzw. testach „przyłóżkowych” (np. AB, Flu, OIA), pozwalających na bezpośrednią detekcję antygeny wirusa grypy A i B w ciągu bardzo krótkiego czasu, np. już w ciągu 15 minut. Należy je jednak traktować jako wstępną diagnostykę, przydatność ich jest wyłącznie pomocnicza. W przypadku pozytywnego wyniku takiego testu powinniśmy wykonać bardziej czułe i specyficzne badanie, np. test IF, Elisa, PCR czy też przesłać materiał w celu wy-

Tabela 1. Liczba zachorowań na grypę i wirusy grypopodobne w Polsce w sezonach epidemicznych 1999/2000–2002/2003

		1999/2000		2000/2001		2001/2002		2002/2003	
1-7.X	33 (0.1)	2 340 (6.1)	26 IF	1 964 (5.1)	1 IF	2 847 (7.4)			
8-15.X		3 884 (10.1)	21 IF	3 909 (10.1)	1 IF	4 937 (11.2)			
16-22.X	343 (0.9)	3 695 (9.6)	6 IF	6 075 (15.7)	1 IF	7 287 (18.9)			
23-31.X		4 614 (11.9)	36 IF	5 417 (14.0)		7 023 (14.1)			
razem	376 (1.0)	14 533 (37.7)	89 IF (-)	17 365 (44.9)	3 IF (-)	22 094 (51.6)			
1-7.XI	479 (1.2)	4 784 (12.4)	61 IF	3 772 (9.8)	1 IF	5 536 (14.3)			
8-15.XI		6 013 (15.6)	102 IF	6 230 (16.1)	2 IF	4 639 (10.5)			
16-22.XI	476 (1.2)	5 685 (14.7)	59 IF	3 497 (9.0)		8 710 (22.5)			
23-30.XI		6 649 (17.2)	93 IF	5 420 (14.0)		6 961 (15.8)			
razem	955 (2.4)	23 134 (59.9)	315 IF (-)	18 919 (48.9)	3 IF (-)	25 846 (63.1)			
1-7.XII	452 (1.2)	6 978 (18.1)	66 IF	6 443 (16.7)	3 IF	7 349 (19.0)			
8-15.XII		8 661 (22.4)	84 IF	4 456 (11.5)		5 907 (13.4)			
16-22.XII	986 (2.6)	8 681 (22.5)	61 IF	6 615 (17.1)	3 IF	4 863 (12.6)			
23-31.XII		4 839 (12.5)	52 IF	2 683 (6.9)		5 736 (11.5)			
razem	1 438 (3.8)	29 159 (75.5)	263 IF (-)	20 197 (52.2)	6 IF (-)	23 855 (56.5)			
1-7.I	136 702 (353.7)	6 116 (15.8)	66 IF, 2 zgony	4 382 (11.3)		9 576 (24.8)			
8-15.I		7 855 (20.3)	67 IF	4 559 (10.3)		7 389 (16.7)		H3N2-1, IF (2A+)	
16-22.I	790 215 (2044.4)	19 040 (49.3)	61 IF	4 028 (10.4)		8 472 (21.9)		IF (3A+)	
23-31.I		100 112 (259.1)	98 IF	4 496 (9.0)	10 IF	14 166 (28.5)		H3N2-1, IF(5A+)	
razem	926 917 (2398.1)	133 123 (344.5)	292 IF(-), 2 zgony	17 465 (41.0)	10 IF (-)	39 603 (91.9)			
1-7.II	438 762 (1135.1)	108 468 (280.7)	76 IF	2 973 (7.7)		28 223 (73.1)		H3N2-1, *	
8-15.II		66 387 (171.8)	87 IF	4 061 (9.2)	5 IF	23 612 (53.5)		H3N2-1, 2*	
16-22.II	1 01 703 (263.1)	54 453 (140.9)	93 IF, H1N1-1	4 468 (11.6)	H3N2-1	55 959 (144.8)		H3N2-4, H1N1-1, IF (2A+), 2*	
23-28.II		51 754 (133.9)	64 IF	8 205 (24.8)		128 858 (389.1)		H3N2-5, H1N1-1, IF(2A+), 5*	
razem	540 465 (1398.2)	281 062 (727.3)	320 IF(-), H1N1-1	19 707 (53.3)	5 IF(-), H3N2-1	236 652 (660.5)			
1-7.III	34 306 (88.8)	44 957 (116.3)	78 IF	18 710 (48.4)	2IF, H1N1-1, H3N2-4	259 541 (671.8)		H1N1-1, B-1, IF(3A+), 6*	
8-15.III		30 782 (79.7)	95 IF	25 774 (58.4)	H1N1-2, H3N2-2	278 799 (631.5)		H3N2-5, H1N1-1, 37IF(2A+), 6*	
16-22.III	14 275 (36.9)	13 669 (35.4)	59 IF	26 774 (69.3)		187 678 (458.5)		H3N2-2, 4*	
23-31.III		6 557 (16.9)	78 IF	18 360 (37.0)		89 817(180.8)		H3N2-1, 2*	
razem	48 581 (125.7)	95 965 (248.3)	310 IF (-)	89 618 (213.1)	2IF(-), H1N1-3, H3N2-7	815 835 (1 532.6)		H3N2-8, H1N1-2, IF(5A+), 18*	
1-7.IV	4 602 (11.9)	3 598 (9.3)	4 zgony	12 034 (31.1)		34 640 (89.7)			
8-15.IV		2 893 (7.5)		8 245 (18.7)	1 zgon	16 234 (36.8)			
16-22.IV	1 120 (2.9)	1 111 (2.9)		5 109 (13.2)		6 304 (16.3)		*1	
23-30.IV		677 (1.8)		2 831 (13.2)		2 791 (6.3)		*1	
razem	5 722 (14.8)	8 279 (21.5)		28 219 (69.4)		59 969 (155.2)			
izolacje wirusów	1 524 454 (3944.0)	379 IF (44A+, 4B+, 331-) 98 zgonów	1589 IF (-) 2 zgony (dane niedostępne)	211 490 (522.8) całościowe obecnie niedostępne	26 IF (-) 1 zgon (dane niedostępne)	1 224 290 (2 605.3) *24 zgony	IF 12A+ H3N2-A/Panama/2007/99; Kraków-1, Koszalin-2 Otwock-2, Białystok-1 Skiermiewice-1 Warszawa-5 Płock-1, Katowice-1	H1N1 -A/New Caledonia/20/99; H1N1 -A/New Caledonia/20/99; Białystok-1, Trzebnica-1 Warszawa-1 B/HongKong/330/99; Białystok-1	

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

Brydak L. B. 1998

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

Tabela 3. Rodzaj materiału pobieranego od pacjentów z objawami grypy i grypopodobnymi

Wirusa grypy można izolować z materiału pobranego od pacjenta w postaci:
<ul style="list-style-type: none"> • wymazu z nosa • wymazu z nosogardzieli • popłuczyn z gardła • aspiratu odessanego z nosowej części gardła • popłuczyn oskrzelowych • płynu mózgowo-rdzeniowego

Brydak L. B. 2003

izolowania wirusa grypy i analizy antygenowej. Podstawowe, szybkie diagnostyczne testy immunofluorescencyjne (IF) dla tzw. zespołu oddechowego pozwalają na pełne badanie 7 wirusów (wynik otrzymujemy w ciągu paru godzin): wirusa grypy typu A i B, parainfluenzy typu 1, 2 i 3, adenowirusów i wirusa RS [2].

Serologiczna diagnostyka grypy opiera się na wykrywaniu przyrostu przeciwciał w surowicy pacjenta. Z tego względu wymaga to równoległych badań w przynajmniej w dwóch próbkach surowicy chorego, pobranych w ostrym i rekonwalescencyjnym okresie choroby [2].

Znaczenie diagnostyki wirusologicznej infekcji układu oddechowego

Postawienie wczesnej, prawidłowej i pełnej diagnozy dla potwierdzenia infekcji grypowej ma bardzo duże znaczenie nie tylko w wymiarze zdrowotnym, ale również dla:

- uniknięcia antybiotykoterapii bez wskazań,
- podjęcia właściwego leczenia, a w konsekwencji skrócenia pobytu w szpitalu,
- podjęcia stosownych środków terapeutycznych w celu zapobieżenia szerzeniu się zakażenia, a tym samym zmniejszenia leczenia powikłań,
- uchronienia przed nieuzasadnionymi wydatkami indywidualnymi i nakładami ekonomicznymi w skali społecznej,
- obniżenia kosztów opieki zdrowotnej,
- obalenia mitów związanych ze szczepieniami, prowadzących do ich unikania,
- właściwego użycia dostępnych obecnie już nowych inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy, takich jak: zanamiwir (Relenza) czy oseltamiwir (Tamiflu) i jednocześnie zapobieżenia powstawaniu szczepów opornych na te inhibitory [8].

Dlatego też zarówno Światowa Organizacja Zdrowia, European Influenza Surveillance Scheme, jak również Naukowe Towarzystwa Lekarskie zalecają lekarzom rodzinnym stosowanie diagnostyki. Najnowsze dane Światowej Organizacji Zdrowia informują, że z powodu zakażeń wirusem grypy w świecie rocznie rejestruje się około 100 mln zachorowań, a umiera z powodu powikłań pogrypowych od 500 000 do 1 mln ludzi. Hospitalizacja i zgony występują głównie w grupach wysokiego ryzyka (osoby starsze, przewlekle chore). Chociaż trudno to ocenić, sądzi się, iż rezultatem tych corocznych epidemii jest od 3 do 5 milionów przypadków ciężkich chorób. Większość zgonów obecnie przypisywanych grypie w krajach uprzemysłowionych występuje wśród osób starszych, w wieku ponad 65 lat [9, 10].

Powikłania pogrypowe niejednokrotnie uwiadcniają się dopiero po pewnym czasie od przebytej infekcji, chociaż niektóre z nich występują zaraz po infekcji grypowej [7, 10, 11]. Powikłania pogrypowe przedstawiono w tabeli 4.

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, określono [9, 10] wskazania kliniczne do szczepień oraz wyodrębniono grupy wysokiego ryzyka osób szczególnie narażonych na wystąpienia powikłań grypy. Należą do nich:

- osoby w wieku powyżej 50 lat,
- pensjonariusze domów spokojnej starości, zakładów opieki zdrowotnej, placówek dla przewlekle chorych,
- chorzy na przewlekłe choroby układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, w tym na astmę,
- dorośli i dzieci, którzy w minionym roku podlegali regularnym kontrolom lekarskim i często przebywali w szpitalu z powodu chorób metabolicznych (w tym cukrzyca), niewydolności nerek, hemoglobinopatii lub niedoborów odporności (w tym spowodowanych leczeniem immunosupresyjnym),
- dzieci i młodzież (od 6 miesiąca życia do 18 lat), leczone przewlekle kwasem acetylosalicylowym, co zwiększa u nich ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w przypadku zachorowania na grypę,
- kobiety, które w czasie najbliższego sezonu epidemicznego grypy będą w II lub III trymestrze ciąży.

Wskazania epidemiologiczne: osoby mogące stanowić źródło zakażenia dla osób z grupy wysokiego ryzyka. W tym celu zaleca się także szczepienia:

- lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu szpitali i ośrodków leczenia otwartego, pogotowia ratunkowego,
- pracowników domów spokojnej starości oraz zakładów opieki medycznej, którzy kontaktują się z pensjonariuszami lub chorymi (w tym także dziećmi) oraz zapewniających opiekę domową pacjentom z grup wysokiego ryzyka,
- pracowników służb publicznych, np. konduktorów, kasjerów, policjantów, wojskowych, nauczycieli, przedszkolank, dziennikarzy, pracowników budowlanych, ekspedientów sklepów i marketów, świadczących usługi rzemieślnicze itp.

Zapobieganie: szczepionki przeciwko grypie

Szczepienie jest głównym środkiem zapobiegania grypie oraz redukującym wpływ epidemii. Rekomendowane przez Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) [9, 10] są jedynie szczepionki

Tabela 4. Powikłania pogrypowe

<p>Ze strony układu oddechowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zapalenie płuc i oskrzeli, wtórne bakteryjne zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików, szczególnie u niemowląt i dzieci, zakażenia meningokokowe.
<p>Ze strony innych układów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – najczęściej występuje zapalenie ucha środkowego, zapalenie mięśnia serca i osierdzia, zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie mięśni i mioglobinuria, mogąca prowadzić do niewydolności nerek.
<p>Powikłania neurologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nasilenie częstości napadów padaczkowych, choroby naczyniowe mózgu.
<p>Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – toksyczna encefalopatia, zapalenie mózgu, poinfekcyjne i opon mózgowych, niejednokrotnie wzrost przypadków choroby Parkinsona, zespół Reye'a.
<p>Schorzenia naczyniowe mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – podpajęczynówkowe wylewy.
<p>Śpiączkowe zapalenie mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – śpiączkowe zapalenie mózgu.
<p>Powikłania w psychiatrii:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ostre psychozy, niektóre ze słuchowymi lub wzrokowymi halucynacjami, schizofrenia.
<p>Zwłaszcza u dzieci obserwuje się ponadto powikłania pogrypowe takie, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> – dysfunkcja receptora słuchowego, częściowa utrata słuchu, a nawet głuchota, – zaostrzenie przebiegu astmy i mukowiscydozy, – bóle brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, wymioty, niejednokrotnie imitujące zapalenie wyrostka robaczkowego, – bóle mięśniowe, zapalenie mięśni, – powikłania neurologiczne, w tym zespół Guilliana-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu i opon mózgowych.

Brydak L. B. 2003

inaktywowane z całym wirionem, typu „split”, czyli z rozszczepionym wirionem, lub „subunit”, czyli podjednostkowe. Pomimo braku rekomendacji przez ACIP, w niektórych państwach na świecie oprócz wyżej wymienionych szczepionek stosuje się szczepionki wirosomalne, podjednostkowe szczepionki z adiuwantem MF59 czy żywe atenuowane, czyli zawierające osłabione wirusy tzw. *cold adapted* (informacja własna).

Szczepionki przeciw grypie są dostępne i wykorzystywane od ponad 60 lat. Są one bezpieczne oraz skuteczne w zapobieganiu zarówno łagodnym, jak i ciężkim przypadkom grypy [12, 13].

Wyniki licznych badań naukowych wykazują, że szczepienie wśród osób starszych obniża zachorowalność związaną z grypą o 60% i związaną z nią śmiertelność o 70–95%. Wśród zdrowych dorosłych szczepionka jest bardzo skuteczna (70–90%) w obniżaniu zachorowalności na grypę i wykazano, że szczepienie niesie istotne korzyści związane ze zdrowiem oraz korzyści ekonomiczne w tej grupie wiekowej [14–16]. Najnowsze badania przeprowadzone we Francji (Department of Neurology and Stroke Center, Paryż), a opublikowane w 2002 r. wykazały, że zakażenie spowodowane przez wirus grypy może odgrywać rolę w umacnianiu komplikacji w arteriosklerozie i może mieć również wpływ w indu-

kowaniu nadkrzepliwości [17]. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że szczepienia przeciwko grypie mogą zapobiegać udarom mózgu [17]. Według danych epidemiologicznych w Polsce rejestruje się rocznie około 60 000 przypadków udaru mózgu.

Oprócz Komitetu Doradczego ds. Szczepień Amerykańskiej Akademii Pediatrii, również 11 innych prestiżowych towarzystw naukowych jako podstawową metodę w profilaktyce i kontroli grypy zaleca szczepienia przeciwko grypie, co przedstawiono w tabeli 5. Powstałe w kraju w dniu 20 marca 2003 r. **Polskie Towarzystwo Wakcynologii** dołoży wszelkich starań, aby przekonać wszystkich oponentów szczepień do tej jedynej formy profilaktyki, nie tylko dotyczącej grypy, ale również innych chorób zakaźnych, czy to wirusowych czy bakteryjnych (informacja własna). Dlatego też chciałabym zaapelować do wszystkich lekarzy, a zwłaszcza **lekarzy rodzinnych**, aby zasilili szeregi naszego Towarzystwa.

Bardzo prężną organizacją działającą od 1992 r. w Europie jest European Scientific Working Group on Influenza (ESWI), której celem jest zredukowanie wpływu epidemicznej i pandemicznej grypy w Europie poprzez optymalizację sposobów zwalczania tej choroby. Na podstawie wielu ankiet, jakie zostały zebrane w Europie,

eksperci ESWI są zgodni, że główną drogą dystrybucji szczepień przeciwko grypie są lekarze rodzinni [18].

W Polsce, niestety, brak jest danych na temat zużycia szczepionki przeciw grypie w poszczególnych grupach wieku. W kalendarzu szczepień przeciwko grypie szczepienia te figurują jako zalecane od 1994 r., ale szczepionka nie jest refundowana [1]. W grupie ludzi powyżej 60 r.ż. śmiertelność z powodu grypy szacuje się na 95%. Ryzyko zgonu z powodu komplikacji pogrypowych wzrasta wraz z wiekiem, bowiem w przybliżeniu 50% wszystkich mających miejsce zgonów przypada na osoby w wieku powyżej 80 lat. Większość związanych z grypą przypadków poważnych komplikacji zdrowotnych czy nawet zgonów dotyczy ludzi w podeszłym wieku i to bez względu na ich stan zdrowia. Dlatego zaleca się, by osoby te, jak również osoby z grup podwyższonego ryzyka, poddawały się corocznym szczepieniom ochronnym przeciwko grypie [13, 14, 17]. Korzyści płynące ze szczepień osób starszych oraz z grup podwyższonego ryzyka są jednoznaczne, gdyż w tej grupie ryzyko infekcji jest najwyższe i są etyczne wskazania do stosowania szczepionki [10, 14].

Uwzględniając udane ogólnosiwiatowe wysiłki Światowej Organizacji Zdrowia, służące optymalizacji szansy uzyskania każdego roku odpowiedniej antygenowej zgodności między szczepionką a epidemicznymi szczepami grypy, jak również biorąc pod uwagę dostępne naukowe dane dotyczące inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie, powinno się zapewnić **pacjentom wysokiego ryzyka coroczną immunizację** przeciwko tej chorobie. Szczepy wirusa grypy, jakie zostają użyte do wyprodukowania szczepionki przeciwko grypie, dzięki zastosowaniu najnowszych technik biologii molekularnej, okazują się prawie w 100% zgodne z tymi, które pojawiają się w kolejnym sezonie epidemicznym, co zostaje zbadane i potwierdzone co sezon epidemiczny również i w Polsce. Osoby powyżej 65 r.ż. oraz przewlekle chore na schorzenia układu oddechowego i krążenia, rezydenci domów opieki społecznej i przewlekle chorzy są narażeni na ryzyko komplikacji pogrypowych i powinni być włączeni do specjalnych programów szczepień. Odsetek osób wysokiego ryzyka wzrasta z wiekiem. Tylko ze względu na wiek ryzyko u osób starszych wzrasta dziesięciokrotnie [10, 14, 15]. Sensowność regularnego, zwłaszcza w tej grupie, stosowania szczepień ochronnych przeciwko grypie była przedmiotem naukowej debaty przez wiele lat. Najnowsze badania prospektywne, krytyczne przeglądy istniejących opracowań tej problematyki oraz metaanalizy dostępnych danych dostarczyły jednak solidnych naukowych podstaw dla polityki **corocznych szczepień pacjen-**

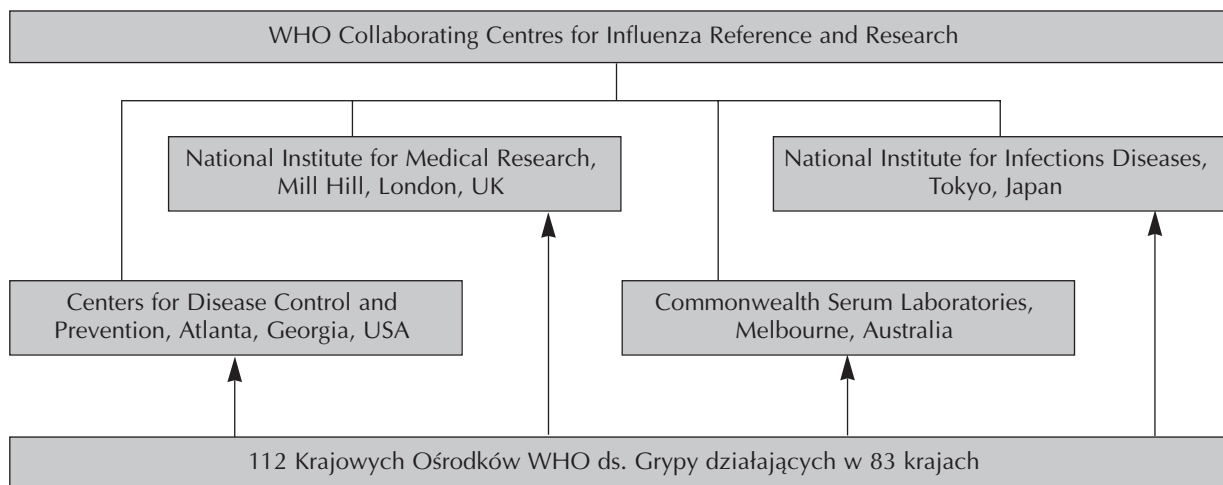
tów z grup podwyższonego ryzyka [13–15]. Regularne szczepienia są zatem jedną z niewielu rzeczy, które można zrobić dla zabezpieczenia tych osób przed potencjalnym ryzykiem poważnych komplikacji pogrypowych i dlatego powinny stanowić część rzetelnej praktyki lekarskiej [10, 18].

Skuteczność szczepionki przeciwko grypie zależy głównie od wieku, wydolności immunologicznej osoby szczepionej, sposobu odżywiania, palenia papierosów, a także stopnia podobieństwa pomiędzy wirusami w szczepionce, a tymi, które krążą. Szczepienie przeciwko grypie może obniżyć zarówno koszty opieki zdrowotnej, jak i straty produktywności związane z tą chorobą [1, 20, 21]. Grypa rozprzestrzenia się szybko na świecie w czasie sezonowych epidemii, powodując duży ciężar ekonomiczny w postaci kosztów szpitalnych oraz innych kosztów opieki zdrowotnej, a także spadku produktywności. Dla przykładu, w USA ostatnie szacunki wliczają rocznie koszt epidemii grypy do gospodarki w wysokości 71–167 miliardów dolarów.

Jeszcze w 1947 r. Światowa Organizacja Zdrowia utworzyła Międzynarodowy Program Nadzoru nad Grypą, co przedstawiono na rycinie 1. W obecnym kształcie są to cztery Międzynarodowe Referencyjne Centra oraz sieć oparta na współdziale 112 Krajowych Ośrodków Grypy w 83 krajach, w tym jednego w Polsce, które są odpowiedzialne za monitorowanie wirusów grypy krążących wśród ludzi i szybkie identyfikowanie nowych szczepów.

Na podstawie informacji zebranych przez tę sieć, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca w każdym sezonie epidemicznym szczepionkę, która od czasu ery Hongkongu jest trójwalentna (A/H1N1/, A/H3N2/ oraz B). Działalność Polskiego Krajowego Referencyjnego Ośrodka ds. Grypy, uczestniczącego w międzynarodowym programie nadzoru nad grypą, przedstawiono na rycinie 2. Pełna akceptacja szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza przez lekarzy rodzinnych, jest niezbędna do osiągnięcia właściwego, zadowalającego poziomu profilaktyki, a tym samym obniżenia kosztów związanych ze zdrowiem publicznym społeczeństwa [1, 19–21]. **Korzyści płynące ze szczepień osób z grup podwyższonego ryzyka są jednoznaczne, dlatego też polscy lekarze rodzinni powinni im zapewnić coroczną immunizację przeciwko tej chorobie.**

W Polsce zużycie szczepionki wzrosło około 210-krotnie w sezonie epidemicznym 2001/2002 w porównaniu z sezonem 1992/1993 (ryc. 3). Działalność Krajowego Referencyjnego Ośrodka ds. Grypy na rzecz zdrowia publicznego ilustruje rycina 4. Pomimo wzrostu świadomości pracowników Służby Zdrowia, jak również i społeczeń-



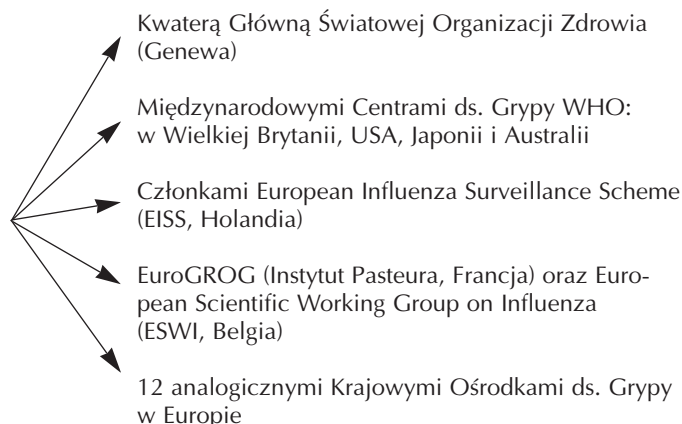
Ryc. 1. Schemat Międzynarodowego Nadzoru nad Grypą

Brydak L. B. 2003



KRAJOWY OŚRODEK REFERENCYJNY ds. GRYPY

Krajowy Ośrodek ds. Grypy powołany przez Ministra Zdrowia w PZH jako jeden ze 112 ośrodków w świecie uczestniczy w Międzynarodowym Programie Nadzoru nad Grypą. Program ten obejmuje monitoring wirusologiczny grypy i wirusów grypopochodnych w kraju, działalność edukacyjną na rzecz zdrowia publicznego, działalność naukową oraz usługową. W tym zakresie Krajowy Ośrodek ds. Grypy współpracuje z następującymi instytucjami międzynarodowymi:

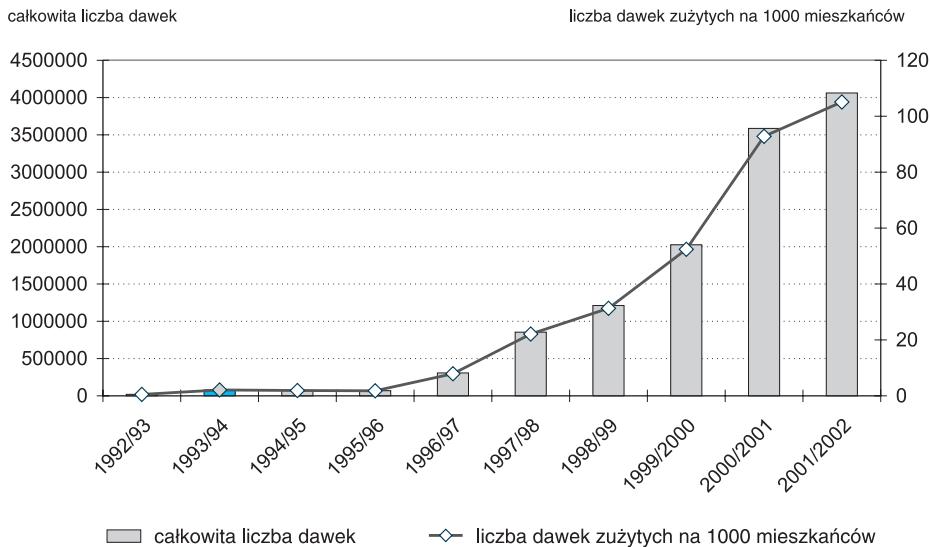


Brydak L. B. 2003

Ryc. 2. Działalność Polskiego Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Grypy

stwa na temat tej formy profilaktyki, szczepieniom poddaje się zaledwie około 10% populacji, a powinno ono obejmować w przypadku tylko osób po 50 r.ż. 34,04% populacji. Liczne badania, jakie prowadzi Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Grypy w Polsce wraz z klinicystami różnych specjalności, mające na celu ocenę odpowiedzi humoralnej na szczepienia przeciw grypie u dorosłych pacjentów, a także i dzieci należących do grup podwyższonego ryzyka, przekonały nie tylko lekarzy, ale i samych pacjentów o zasadności szczepień przeciwko grypie. Badania przeprowadzane były w następujących grupach: pacjenci przewlekle chorzy [23, 24], pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, będący w trakcie leczenia [25–28], skoszarowani studenci WAM [29], pacjenci z niewydolnością nerek le-

czeni dializą [30–33], zakażeni HIV [34, 35], pacjenci po splenektomii [36, 37], z nowotworem tarczycy [38], z nowotworem piersi [39] oraz po allogenicznej transplantacji nerek [40], z dysplazją oskrzelowo-płucną [41, 42], hemofilią [43], pacjenci z astmą i POChP [44]. Wyniki tych badań wyraźnie udowodniły zasadność szczepień przeciwko grypie pacjentów szczególnie narażonych na powikłania pogrypowe. Pacjentom z grup podwyższonego ryzyka, cierpiącym na różnego rodzaju choroby przewlekłe, często nie proponuje się tej formy profilaktyki przeciwgrypowej. Wyniki powyższych badań zostały uznane przez międzynarodowe autorytety i na pewno mogą stać się czynnikiem, który z korzyścią dla pacjentów przyczyni się do zmiany poglądów na sprawę szczepień przeciwko grypie w środowi-



Ryc. 3. Zużycie szczepionki przeciw grypie w Polsce w sezonach epidemicznych

Brydak L. B. 2002



Uczestnictwo Krajowego Ośrodka ds. Grypy w European Scientific Working Group on Influenza (ESWI), na rzecz Zdrowia Publicznego:

*** Działalność w Kraju:**

Edukacja pracowników Ochrony Zdrowia, społeczeństwa o skutkach zakażenia wirusem grypy w formie wykładów szkoleniowych, wywiadów prasowych, radiowych i telewizyjnych.

Łącznie z zakresu zdrowia publicznego opublikowano 371 publikacji, w tym 62 w wersji angielskiej, 35 publikacji z impact faktorem oraz kierownictwo 2 grantów, w tym jeden w trakcie wykonywania.

*** Działalność Międzynarodowa:**

Zaproszenie Krajowego Ośrodka ds. Grypy przez ESWI do wzięcia udziału w pilotażowym projekcie ESWI dotyczącym utworzenia stowarzyszonych sieci ESWI, których podstawowym zdaniem jest działalność dotycząca zdrowia publicznego.

* Polska została wybrana do tego programu jako jeden z trzech krajów obok Niemiec i Szwecji w uznaniu na nasze osiągnięcia z zakresu zdrowia publicznego. Jest to swojego rodzaju nobilitacja dla naszego kraju, bowiem od wielu lat działalność ESWI koncentruje się na działaniach na rzecz zdrowia publicznego.

Brydak L. B. 2003

Ryc. 4. Działalność Polskiego Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Grypy na rzecz zdrowia publicznego

sku medycznym. W tym miejscu trzeba koniecznie podkreślić, iż leczenie pacjentów z wymienionych grup podwyższonego ryzyka pociąga za sobą bardzo wysokie koszty, a infekcja wywołana przez wirus grypy powoduje zaostrzenie podstawowej choroby, co niejednokrotnie kończy się zgonem. Jak podają ostatnie badania przeprowadzone przez ekonomistów ze zdrowia publicznego w USA, koszt epidemii grypy ocenia się na 71–167 mld dolarów rocznie.

Faktyczne stosowanie szczepionki przeciw grypie zależy od wielu czynników, a przede wszystkim **wiedzy, w szczególności na temat różnego rodzaju komplikacji, jakie mogą wystąpić po przebytej infekcji grypowej**, spostrzeżeń na temat jej bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczno-

ści, zaleceń i działań podejmowanych przez lokalne służby medyczne, mające na celu wprowadzenie programów powszechnych szczepień przeciwko grypie, stosowanie zwrotu kosztów i stosowanie rozwiązań logistycznych, służących dotarciu ze szczepionką do odpowiednich pacjentów.

Leki antywirusowe – antygrypowe

Leki antywirusowe – antygrypowe stanowią ważny dodatek do szczepionki przeciw grypie w leczeniu i zapobieganiu tej chorobie. Od kilku lat dostępne są cztery leki antywirusowe, których zasada działania opiera się na zapobieganiu repli-

Tabela 5. Rekomendacje dotyczące szczepień przeciw grypie

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
- American Academy of Pediatrics (AAP)
- American Academy of Family Practice (AAFP)
- American Academy of Family Physicians US (AAFP)
- Preventive Services Task Force (USPSTF US)
- The American College of Physicians
- The American Society of Internal Medicine
- Infectious Diseases Society of America (IDSA)
- The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination
- American Cancer Society
- American College of Obstetrics and Gynecology
- Chief Medical Officer of the Department of Health (UK)
- European Scientific Working Group on Influenza (ESWI)

Brydak L. B. 2003

kacji wirusa grypy. Różnią się pod względem farmakokinetyki, efektów ubocznych, sposobu podawania, docelowych grup wiekowych, dawek i kosztów. Aby były one skuteczne, powinny być przyjęte przed infekcją lub we wczesnej fazie choroby (w ciągu dwóch początkowych dni choroby). Leki antywirusowe mogą zapobiec infekcji, a jeżeli infekcja już wystąpi, ich wczesne podanie może zredukować czas trwania objawów o jeden lub dwa dni [5, 9]. Do niedawna amantadyna i rymanadyna były jedynymi lekami antywirusowymi – antygrypowymi. Są one skuteczne jedynie

przeciwko typowi A grypy, a ich podawanie może być związane z poważnymi szkodliwymi działaniami ubocznymi (wliczając w to majaczenie i ataki padaczkowe, które występują głównie u osób starszych po przyjęciu większych dawek leku). Co więcej, wirus grypy ma tendencję do nabywania oporności na te leki, dlatego też zastosowanie leków antygrypowych nowej generacji powinno być poprzedzone diagnostyką [2, 5].

W 1999 r. świat medycyny otrzymał dwa nowe leki antygrypowe – inhibitory neuraminidazy, co choćby tylko w roku 2003 przyniosło wspaniałe efekty zarówno w Chinach, Holandii, jak i Belgii [18]. Jeden z najwybitniejszych żyjących wirusologów, wspaniały człowiek, humanista, prof. Robert Webster z USA powiedział, iż mimo że „**Świat otrzymał dwa nowe inhibitory neuraminidazy wirusa grypy, nie należy ich traktować jako substytutu szczepionki przeciwko grypie, ale jako dodatkową wspaniałą broń do walki z grypą**” (informacja własna, Genewa, 1999 r.).

Nowe leki antywirusowe, antygrypowe, tj. zanamivir i oseltamivir, dają mniej szkodliwych efektów ubocznych (choć zanamivir może pogorszyć astmę lub inne przewlekłe choroby płuc), a wirus rzadziej się na nie uodparnia. Jednakże leki te są drogie i obecnie niedostępne w wielu krajach. W marcu 2003 r. oseltamivir został zastosowany do leczenia w przypadku zakażenia ludzi mutantem wirusa A/H5N1/ oraz rekomendowany przez władze Holandii i Belgii dla farmerów drobiu w celach profilaktycznych w walce zakażeniem wirusem ptasim H7N7 [18].

Tabela 6. Nowa generacja substancji antywirusowych. Inhibitory neuraminidazy wirusa grypy

Zanamivir (Relenza), Oseltamivir (Tamiflu)

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

Dawkowanie zanamiviru (Relenza)*

Dopuszczony do leczenia od 7 roku życia:

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

Dawkowanie oseltamiviru (Tamiflu)*

Dawkowanie w przypadku leczenia (od 1 roku życia):

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

Dawkowanie w celach profilaktycznych (od 13 roku życia):

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

* sposób dawkowania podano na podstawie rekomendacji ACIP z 2002 r.

Brydak L. B. 2002

W Polsce zanamiwir został zarejestrowany w kwietniu 2001 r., natomiast oseltamiwir w maju 2003 r. W tabeli 6 przedstawiono dawkowanie najnowszej generacji leków antywirusowych – antygrypowych, tj. inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy.

Podsumowanie

- O wskazaniach do szczepień decyduje lekarz.
- Oferowanie i organizowanie szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza osobom z grup podwyższonego ryzyka, uważać należy za etyczną powinność.
- Nie ma żadnych terminów, wskazujących do kiedy możemy się szczepić, jednak zwłaszcza osoby z grup podwyższonego ryzyka powinny się szczepić przed sezonem grypowym.
- Zalecenia wydane przez Komitet Doradczy ds. Szczepień WHO w latach 1999, 2000, 2001 i 2002 informują, iż szczepienia powinny być zaoferowane osobom niezaszczepionym nawet wtedy, gdy stwierdzamy wzrost zachorowań na grypę oraz izolujemy wirusa grypy w badaniach populacyjnych.
- Przeciwciała ochronne (antyhemaglutyninowe i antyneuraminidazowe) są wytwarzane w organizmie już 7 dnia po zaszczepieniu i utrzymują się przez około 12 miesięcy.
- Zarejestrowane szczepionki przeciwko grypie w Polsce są immunologicznie równocenne, a skład wszystkich z nich jest co sezon uaktualniany na całym świecie. Producenci szczepionki przeciwko grypie otrzymują szczepy do jej produkcji od ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia.
- Od wielu lat Komitet Doradczy ds. Szczepień WHO rekomenduje szczepienie małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy wy-

łącznie szczepionkami inaktywowanymi („zabitymi”), z rozszczepionym wirionem (typu „split”) oraz podjednostkowymi (typu „sub-unit”). Szczepić możemy nawet 100-letnie osoby.

- Istnieje ponad 150 różnych typów wirusów oddechowych, wywołujących objawy grypopodobne, ale niewywołujących powikłań takich, jak wirus grypy.
- Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy skład wszystkich szczepionek na całym świecie co roku zmienia się, istnieje konieczność corocznego szczepienia, zwłaszcza w grupach podwyższonego ryzyka.
- Szczepy wirusa grypy, jakie zostają użyte do szczepionki przeciwko grypie, dzięki zastosowaniu najnowszej techniki biologii molekularnej, okazują się prawie w 100% zgodne z tymi, które pojawiają się w kolejnym sezonie epidemicznym.
- Medyczne i ekonomiczne skutki związane z coroczną aktywnością grypy są dobrze znane i naukowo udokumentowane.
- Stosowanie preparatów OTC jedynie zmniejsza nasilenie objawów, ale nie ma wpływu na wirusa grypy. W żadnym wypadku preparatów OTC nie stosuje się w profilaktyce grypy. Grypa nie jest chorobą, przed którą uchronią „przeciwgrypowe” preparaty OTC służące do samoleczenia, szczególnie dlatego, że powikłania pogrypowe są zbyt częste i poważne, aby ograniczyć się jedynie do leczenia objawów.
- Jedynymi preparatami antygrypowymi nowej generacji są zanamiwir i oseltamiwir stosowany w leczeniu grypy.

Piśmiennictwo

1. Brydak LB. *Grypa i jej profilaktyka*. Warszawa: Springer PWN; 1998.
2. Brydak LB. Diagnostyka i profilaktyka grypy niezbędna w praktyce lekarza rodzinnego. *Standardy Medyczne* 2001; 2(12): 16–29.
3. Weekly epidemiological record. WHO: 2002; 77: 381–388.
4. *Influenza Pandemic Preparedness Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning*. Geneva, Switzerland; 1999 April. (<http://www.who.int/emc-documents/influenza/whocdscsredc991c.html>).
5. Brydak LB, Machała M. *Krajowy plan działań dla Polski na wypadek wystąpienia kolejnej pandemii grypy lub zagrożenia atakiem bioterrorystycznym (projekt wstępny)*. Warszawa 2001/2002/2003. Krajowy Ośrodek ds. Grypy, PZH.
6. Lavanchy D. The importance of global surveillance of influenza. *Vaccine* 1999; 17: S24–S25.
7. Brydak LB. Grypa – postępowanie diagnostyczne i profilaktyka u dzieci. *Standardy Medyczne* 2001; 2(12): 16–29.
8. Brydak LB, Machała M. Inhibitory neuraminidazy wirusa grypy. *Przewodnik Lekarza* 2001; 7–8(31–32): 55–60.
9. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention and Control of Influenza*. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2000; 49(RR-3): 1–38.
10. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention and Control of Influenza*. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2002; 51(RR-3): 1–32.
11. Brydak LB. Neurologiczne powikłania zakażeń wywołanych przez wirus grypy. *Przeg Epid* 2002; 56(Suppl.1): 6–30.
12. Barnett E. Influenza immunization for children. *New Engl J Med* 1998; 338: 1459–1461.

13. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS i wsp. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *New Engl J Med* 2001; 334: 889–896.
14. Beyer WEP, Palache AM, Sprenger MJW i wsp. Effects of repeated annual influenza vaccination sero-response in young and elderly adults. *Vaccine* 1996; 14: 1331–1339.
15. Beyer WE, de Buijn IA, Palache AM i wsp. Protection against influenza after annually repeated vaccination: meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999; 159: 182–188.
16. Beyer WEP, Palache AM, Osterhaus ADME. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines. A review and meta-analysis of literature. *Clin Drug Invest* 1998; 15(1): 1–12.
17. Lavallee Ph, Perchaud V, Gautier-Bertrand M i wsp. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513–518.
18. Brydak LB, Machała M. Rola European Scientific Working Group on Influenza (ESWI) w walce z grypą. 2003 (w przygotowaniu do druku).
19. Brydak LB, Machała M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high-risk groups. *Drugs* 2000; 60(1): 35–53.
20. Nicholson KG. Socioeconomics of influenza and influenza vaccination in Europe. *PharmacoEconomics* 1996; 9 (Suppl. 3): 75–78.
21. Scuffham PA, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine* 2002; 20: 2562–2578.
22. Nicholson KG. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 749–759.
23. Brydak L, Ordynska E, Wasilewski B i wsp. Immunogenicity of trivalent subunit influenza vaccine in elderly people with chronic medical conditions vaccinated in 1993 in Poland. *Antiinfect Drug Chemother* 1997; 15(1): 9–12.
24. Brydak LB, Machała M, Mysliwska J i wsp. Immune response to influenza vaccination in an elderly population. *J Clin Immunology* 2003 (w druku).
25. Brydak B, Calbecka M. Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. *Leukemia Lymphoma* 1999; 32(3–4): 369–374.
26. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Jackowska T i wsp. Kinetics of humoral response in children with acute lymphoblastic leukemia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Leukemia Lymphoma* 1997; 26: 163–169.
27. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machała M i wsp. Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 125–129.
28. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machała M i wsp. Studies on the humoral immune response to hemagglutinin of influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy treatment. *Int J Pediatr Hemat Oncol* 2000; 7(1): 29–40.
29. Brydak L, Białek J, Rudnicka H i wsp. Seroconversion assessment in billeted military medical university student group after antiinfluenza subunit vaccinations in 1993/1994 in Poland. *Antiinfect Drug Chemother* 1997; 15(1): 13–16.
30. Koziół-Montewka M, Książek A, Majdan M i wsp. Influence of some immune factors on the IL-6 and soluble IL-2 receptor in haemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol* 1997; 29(23): 369–375.
31. Brydak LB, Roszkowska-Blaim M, Machała M i wsp. Immunological response to influenza vaccination in children with renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16(3): 643–644.
32. Brydak LB, Roszkowska-Blaim M, Machała M i wsp. Antibody response to influenza immunization in two consecutive epidemic seasons in patients with renal disease. *Vaccine* 2000; 18: 3280–3286.
33. Brydak LB, Rajkowski T, Machała M i wsp. Humoral antibody response following influenza vaccination in patients with nephrotic syndrome. *Antiinfect Drug Chemother* 1998; 16(2): 151–155.
34. Brydak LB, Hryniewicz HJ, Machała M i wsp. Humoral response to influenza vaccination in HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 1999; 17(6): 441–449.
35. Marczyńska M, Brydak LB, Machała M i wsp. Influenza vaccination in HIV-infected children. *Acta Paediatr* 2001; 90(1–2): 466–467.
36. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Łaguna P i wsp. Immunogenicity of trivalent split influenza vaccine in patients after splenectomy. *Brit J Haematol* 1998; 102: 1.
37. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Łaguna P i wsp. *Antihemagglutinin antibody kinetics in splenectomized patients vaccinated against influenza in Poland*. 9th International Congress on Infectious Diseases; 2000 April 10–13; Buenos Aires, Argentina.
38. Brydak LB, Kowalska A, Machała M i wsp. *Antibody response to influenza vaccination in patients with thyroid carcinoma*. Options for the Control of Influenza IV; 2000 Sep 23–28; Hersonissos, Crete, Greece.
39. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J i wsp. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2000; 9: 65–68.
40. Brydak LB, Wyzgał J, Machała M i wsp. Ocena odpowiedzi humoralnej na szczepienia przeciw grypie u pacjentów po allogenicznnej transplantacji nerek. 2003 (w przygotowaniu do druku).
41. Brydak LB, Frącka M, Marusak M i wsp. Influenza immunization for children with bronchopulmonary dysplasia in Poland. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(5): 538–539.
42. Brydak LB, Frącka M, Machała M i wsp. Antibody response to influenza vaccine in children with bronchopulmonary dysplasia. *Infection* 2001; 29: 1–2.

43. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Klukowska A i wsp. Antibody kinetics in children with hemophilia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 5(1): 13–19.
44. Jahnz-Różyk K, Brydak LB, Targowski T i wsp. Effect of influenza vaccinations on immune response and serum eotaxin expression in healthy subjects and patients with allergic bronchial asthma. 2003 (w przygotowaniu do druku).

Adres Autorki:

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

Rzadkie postaci zakażeń wywołanych patogenami atypowymi (na przykładzie *Chlamydia pneumoniae*)

Rare manifestations of infections caused by atypical pathogens
(on the example of *Chlamydia pneumoniae*)

ANETA NITSCH-OSUCH¹, ANDRZEJ KAZIMIERZ WARDYN^{1, 2}, KATARZYNA ŻYCIŃSKA^{1, 2}

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Ostrowski

² Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Kazimierz Wardyn

Streszczenie Pojęcie „atypowego zapalenia płuc”, wprowadzone do nazewnictwa medycznego w 1938 r. przez Reimana, jest używane nadal. Określa się w ten sposób zakażenia wywołane m.in. przez *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Legionella sp.* Do niedawna zwracano uwagę głównie na objawy ze strony układu oddechowego, występujące w przebiegu zakażenia patogenami atypowymi. Aktualnie coraz więcej wiadomo jest na temat pozapłucnych manifestacji i powikłań w przebiegu infekcji drobnoustrojami atypowymi. W pracy przedstawiono rzadkie manifestacje kliniczne zakażeń atypowych na przykładzie *Chlamydia pneumoniae* oraz ich prawdopodobny mechanizm. **Słowa kluczowe:** atypowe zapalenie płuc, *Chlamydia pneumoniae*, manifestacje pozapłucne zakażeń patogenami atypowymi.

Summary Atypical pneumonias have been known since 1938. They cause not only symptoms from respiratory tract. More rare manifestations and complications caused by atypical pathogens (including *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) have been described. The aim of article is to present these rare manifestations and complications and explain their pathomechanism and clinical implications.

Key words: atypical pneumonia, *Chlamydia pneumoniae*, extrapulmonary manifestations of infections caused by atypical pathogens.

Wprowadzenie

Pojęcie „atypowego zapalenia płuc” wprowadził w 1938 r. Reiman, nazywając tak charakterystyczne według niego zakażenia, niereagujące na leczenie powszechnie wówczas stosowanymi sulfonamidami.

Aktualnie atypowe zakażenia dróg oddechowych dzielone są na:

- wywoływane przez zwierzęta (papuzica, tularemia, gorączka Q);
- nie przenoszone przez zwierzęta (patogeny to: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [1].

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie Czytelnikowi wiedzy na temat zakażeń wywołanych przez patogeny atypowe, ze szczegól-

nym uwzględnieniem rzadkich postaci tych infekcji – na przykładzie zakażeń *Chlamydia pneumoniae*.

Zakażenia wywołane przez *Chlamydia pneumoniae*

Drobnoustrój *Chlamydia pneumoniae* został po raz pierwszy opisany przez Graystona i wsp. w 1986 r. (dawniejsza nazwa – szczep TWAR) [1].

Zakażenie szerzy się drogą kropelkową i w 70–80% przypadków ma przebieg bezobjawowy, a w 20–30% – objawowy.

Zakażenie to może mieć charakter: ostry, przewlekły, nawracający, nosicielstwa.

Zakażenie ostre zwykle przebiega łagodnie (może mieć charakter samoograniczający się). Cięższy przebieg ma infekcja u osób starszych i/lub z zaburzeniami odporności (AIDS, leczenie immunosupresyjne).

Zakażenia nawracające są dość częste, przy czym przebieg kolejnych infekcji jest różny i zależy głównie od stanu immunologicznego pacjenta. **Zakażenie przewlekłe** wiąże się z ryzykiem rozwoju i zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli i astmy oskrzelowej.

Nosicielstwo należy odróżniać od zakażenia bezobjawowego. W przebiegu zakażenia bezobjawowego obserwowana jest reakcja serologiczna, charakterystyczna dla ostrej infekcji. U nosicieli zaś panuje „cisza serologiczna”. Nosiciele (2–5% populacji – wyższy odsetek występuje wśród pracowników ochrony zdrowia) nie wykazują cech ostrego zakażenia, ale mogą być źródłem infekcji. W sprzyjających warunkach zakażenie może przybrać postać objawową. Nosicielstwo nie wymaga leczenia [1–6].

Postacie typowe zakażenia *Chlamydia pneumoniae*

Typowo w przebiegu zakażenia wywołanego przez *Chlamydia pneumoniae* stwierdzane są objawy ze strony układu oddechowego i infekcja przebiega jako: zapalenie górnych dróg oddechowych (zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, zapalenie krtani), zapalenie dolnych dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych [1–6].

Nietypowe postaci i przebieg zakażenia *Chlamydia pneumoniae*

Rzadkie postaci zakażeń wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae* to m.in.: zapalenie tęczy, wątroby, stawów, mózgu lub mózdzku, zespół Guillain-Barre, zapalenie węzłów chłonnych śródpiersia, rumień [7–10].

Warto podkreślić udział zakażenia *Chlamydia pneumoniae* w etiologii zapalenia ucha środkowego (ZUŚ), ponieważ jest to istotny problem kliniczny, głównie dotyczący dzieci (75% dzieci poniżej 3. roku życia zgłasza się do lekarza z objawami ZUŚ). Badania polegające na izolacji drobnoustrojów chorobotwórczych z aspiratu z ucha oraz technikach molekularnych (PCR) pozwoliły na ustalenie, iż *Chlamydia pneumoniae* stwierdzane jest u 9% pacjentów z ZUŚ. Otwartą pozostaje kwestia, czy u pacjentów rozwija się zakażenie w przebiegu infekcji pierwotnej, czy też jest ono skutkiem bezobjawowego nosicielstwa drobnoustroju w drogach oddechowych. Tym niemniej jednak możliwość udziału tego patogenu w etiologii choroby skłania do uwzględnienia go w diagnostyce różnicowej oraz dostosowywania leczenia do ewentualnej atypowej etiologii. Jest to ważne, ponieważ wykazano, że

nieleczona, przewlekła kolonizacja ucha środkowego przez *Chlamydia pneumoniae* może prowadzić do powikłań w postaci zwłóknienia błony bębenkowej oraz tympanosklerozy [10, 11].

Stosunkową częstą lokalizacją zakażenia wywołanego przez *Chlamydia pneumoniae* są zatoki (5% przypadków). Zapalenie zatok wywołane przez *Chlamydia pneumoniae* (patogen prawdopodobnie jest aspirowany z jamy nosowo-gardłowej lub niższych piętér układu oddechowego) może występować jako izolowana jednostka chorobowa, bądź towarzyszyć objawom ze strony układu oddechowego. Stwierdzenie drobnoustroju w aspiracie z zatok czyni ten patogen godnym zapamiętania w empirycznym leczeniu schorzenia (implikuje konieczność podania makrolidów lub tetracyklin) [12].

Pewny związek między zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* a rozwojem choroby – astma oskrzelowa

Udowodniony jest związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zakażeniem wywołanym przez *Chlamydia pneumoniae* i rozwojem astmy oskrzelowej oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli.

Po raz pierwszy zwrócono uwagę na możliwość takiej zależności w 1989 r. (Fryden i wsp. [13]). Hipotezę tę potwierdziło wykazanie, zarówno na modelu zwierzęcym, jak i u ludzi, możliwości wywoływania w przebiegu zakażenia *Chlamydia pneumoniae* przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych. Opisano przykłady pełnoobjawowej astmy oskrzelowej, którą poprzedzała ostra infekcja *Chlamydia pneumoniae*. Kolejnym dowodem był przypadek laborantki przypadkowo zakażonej opisywanym drobnoustrojem, u której również początkowo rozwinęło się zapalenie płuc, a następnie astma oskrzelowa [14].

Uzyskane wyniki badań wielośrodkowych pozwoliły ustalić przyczynową rolę zakażenia *Chlamydia pneumoniae* w epizodach zaostrzeń astmy oskrzelowej u 50–23% pacjentów. Zaobserwowano, że objawy spastycznego zapalenia oskrzeli, a następnie astmy oskrzelowej (w przebiegu zakażenia *Chlamydia pneumoniae*), występują częściej u dorosłych niż u dzieci.

Przeciwiata świadczące o przebyciu ostrej lub przewlekłej infekcji *Chlamydia pneumoniae* stwierdzane są w surowicy dzieci z astmą oskrzelową powyżej 5. roku życia w 25–50%, podczas gdy u dorosłych odsetek ten sięga blisko 100%. Sądzić więc należy, że prawie każdy dorosły przynajmniej raz w życiu zetknął się z tym drobnoustrojem! Wydaje się również słuszną hipoteza Hahna i wsp., że wraz z wiekiem maleje ryzyko rozwoju astmy atopowej, a rośnie ryzyko rozwo-

ju astmy infekcyjnej, poprzedzonej zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* [14–17].

Hahn i wsp. opisali występowanie świszczącego oddechu, spastycznego zapalenia oskrzeli wklajającego astmę oskrzelową lub poprzedzającego rozwój astmy oskrzelowej jedynie u pacjentów a przeciwciałami antychlamydialnymi w klasie IgG i IgA (nie stwierdzano przeciwciał w klasie IgM), a taki profil serologiczny charakterystyczny jest dla reinfekcji (wysokie miano IgG) lub zakażenia przewlekłego (wysokie miano IgA).

Sugerować to może, że groźniejsze w skutkach (obarczone większym ryzykiem rozwoju przewlekłego procesu zapalnego kluczowego dla rozpoznania astmy oskrzelowej) jest powtórne zakażenie *Chlamydia pneumoniae* (reinfekcja) niż infekcja pierwotna [14–17].

Mechanizmem, w przebiegu którego *Chlamydia pneumoniae* może wywoływać i zaostrzać astmę oskrzelową, jest rozwój nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (NNO) [18].

NNO pojawia się zwykle w 2–3. dniu trwania choroby i utrzymuje 1–8 tygodni, tj. w czasie potrzebnym na pełną regenerację uszkodzonego nabłonka.

Wykazano szereg analogii pomiędzy powstawaniem NNO w przebiegu zakażeń wirusowych oraz infekcji wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae*, podczas której dochodzi do:

- uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych i odstonięcia zakończeń nerwowych, co uwrażliwia je na czynniki drażniące,
- unieruchomienia i destrukcji aparatu rzęskowego (co utrudnia lub uniemożliwia usunięcie czynników drażniących),
- indukowania produkcji mediatorów reakcji zapalnej (TNF- α , IL-1 β , IL-6),
- zaburzenia funkcji makrofagów,
- produkcji białek szoku termicznego (heat shock proteins), które zwiększają przepuszczalność śródbłonka i nasilają proces zapalny [18, 19].

Zakażenia *Chlamydia pneumoniae* są przyczyną zaostrzeń POChP u dorosłych w 5% przypadków [17].

Przewlekłe zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może predysponować do nadkażeń innymi patogenami chorobotwórczymi, sprawiając, że przebieg choroby jest szczególnie ciężki.

Czynnikiem sprzyjającym częstszym zakażeniom chlamydialnym u pacjentów z POChP jest dym tytoniowy, który umożliwia lepszą penetrację drobnoustroju w głąb tkanki płucnej [17].

Immunogenność *Chlamydia pneumoniae*

W świetle współczesnych badań wydaje się, że zjawiska immunologiczne, towarzyszące za-

każeniu wywołanemu przez *Chlamydia pneumoniae*, odgrywają istotną rolę w rozwoju zakażenia, jak i w ochronie przed nim [1].

Chlamydia pneumoniae jako patogen wewnątrzkomórkowy powoduje uaktywnienie mechanizmów odpowiedzi komórkowej [3, 4].

Wyniki eksperymentów na zwierzętach wykazały, że główną rolę ochronną przed zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* odgrywają limfocyty CD4. Antygeny bakteryjne i wirusowe rozpoznawane są przez komórki prezentujące antygeny HLA II (makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki *endothelium*), co powoduje pobudzenie limfocytów CD4.

Zaktywowane limfocyty CD4 produkują cytokiny, wpływające na aktywność m.in. makrofagów oraz limfocytów B (stymulując te ostatnie do produkcji przeciwciał, spośród których część ma zdolności neutralizujące w stosunku do antygenów *Chlamydia pneumoniae*). Funkcja limfocytów CD8 związana jest z ich zdolnościami cytolitycznymi oraz produkcją interferonu INF- γ .

INF- γ hamuje wzrost chlamydii, tak więc wszelkie stany związane z niedoborem tej cytokiny sprzyjać będą rozwojowi zakażenia wywołanego przez *Chlamydia pneumoniae*.

INF- γ produkowany jest głównie przez limfocyty Th1 (podobnie jak IL-2). W prawidłowo funkcjonującym organizmie zachowana jest równowaga pomiędzy limfocytami Th1 i Th2.

Przewaga limfocytów Th2 (obserwowana w przypadkach chorób alergicznych) związana jest z niedoborem INF- γ i produkcją IL-4, IL-5, IL-10. Niedobór INF- γ jest wynikiem zachwianej równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2.

Tak więc możliwe są dwie sytuacje:

- zakażenie chlamydialne zaburza równowagę pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 na korzyść Th2 i jest inicjowana reakcja alergiczna,
- pierwotnie występuje zaburzona równowaga pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 na korzyść Th2, co klinicznie manifestuje się objawami alergii oraz – na skutek niedoboru INF- γ – predysponuje do zakażeń wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae*.

Chlamydia pneumoniae stymuluje też monocyty do produkcji IL-1, która z kolei pobudza tworzenie kolagenu i proliferację fibroblastów, przez co zakażenie opisywanym drobnoustrojem może wiązać się z remodelingiem oskrzeli, mającym znaczenie w patogenezie astmy oskrzelowej.

Przypuszczalny związek pomiędzy zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* a rozwojem choroby

Podjezwany, ale nadal dyskusyjny, jest związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zaka-

żeniem *Chlamydia pneumoniae* i takimi jednostkami chorobowymi, jak: zapalenie mięśnia sercowego, wsierdzia, osierdzia, choroba niedokrwiennej serca, jej zaostrzenia i powikłania, pierwotne nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe aorty, sarkoidoza, zapalenie naczyń, rak płuc, chłoniaki nieziarnicze (głównie T-komórkowe), nefropatia cukrzycowa, schorzenia neurologiczne [1].

W ostatnich dziesięcioleciach wiele uwagi poświęcono poszukiwaniom czynników infekcyjnych (w tym *Chlamydia pneumoniae*) związanych z rozwojem **choroby niedokrwiennej serca (ChNS)**. Obserwowane w przebiegu świeżego zawału serca: podwyższony OB, leukocytoza, hiperfibrinogenemia, podwyższone poziomy przeciwciał kardiolipidowych oraz białek szoku termicznego mogą być zależne od zaostrzenia przewlekłego procesu infekcyjnego, np. zakażenia *Chlamydia pneumoniae* [21, 22].

Pierwszym, który zwrócił uwagę na związek drobnoustrojów rodzaju *Chlamydia* z chorobami układu krążenia, był amerykański wenerolog South w 1940 r. [1]. Sugerował on, że drobnoustroj *Chlamydia trachomatis* (będący w owych czasach w centrum zainteresowania z powodu wywoływania ziarniniaka wenerycznego) może powodować zamknięcie naczyń. Szerokie stosowanie sulfonamidów wyeliminowało z listy chorób ziarniniaka i zainteresowanie poprzednio obserwowanym zjawiskiem osłabło.

Dopiero w 1988 r. fiński badacz Saikku stwierdził obecność przeciwciał antychlamydyjnych u 68% pacjentów ze świeżym zawałem serca oraz 50% pacjentów ze stabilną ChNS, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten był znacznie niższy i wynosił 17% [23]. Kolejne badanie prospektywne, przeprowadzone w Finlandii (Helsinki Heart Study), zaowocowało obserwacją częstszego występowania przeciwciał klasy IgA, świadczących o przewlekłej infekcji *Chlamydia pneumoniae* u pacjentów z hipercholesterolemią w okresie 3–6 miesięcy przed wystąpieniem zaostrzenia ChNS, jak również świeżego zawału serca. W ścianach zmienionych miażdżycowo naczyń znajdowano kompleksy autoimmunologiczne, zawierające antygeny *Chlamydia pneumoniae* lub przeciwciała skierowane przeciwko tym antygenom. Wysunięto więc hipotezę, że przewlekłe zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może być niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju ChNS, a zaostrzenie przewlekłego zakażenia skutkować może świeżym zawałem serca [24]. Początkowo teoria ta miała bardzo wielu przeciwników: przedstawiciele nauk podstawowych oponowali, że zbyt mało jest wiadomo o patomechanizmach, które tłumaczyłyby obserwowany związek, klinicyści zaś z rezerwą przyjmowali sugestie dotyczące ewentualnych zmian

w terapii zaostrzeń ChNS. Pozostawała też wątpliwa odpowiedź na pytanie, czy w przypadku związku zakażenia *Chlamydia pneumoniae* i ChNS spełniane są tzw. kryteria Kocha, niezbędne dla udowodnienia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy drobnoustrojem a chorobą przez niego wywoływaną [25].

Jeżeli klasyczne kryteria Kocha są nie w pełni spełnione, to o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* a rozwojem choroby niedokrwiennej serca świadczyć mogą: wykazanie obecności drobnoustroju w blaszkach miażdżycowych, stwierdzenie obecności przeciwciał antychlamydyjnych u pacjentów z ChNS w różnych stadiach, obserwowanie poprawy stanu klinicznego po leczeniu makrolidami pacjentów z niestabilną ChNS lub świeżym zawałem serca, wykazanie, że komórki atakowane przez *Chlamydia pneumoniae* są wspólne z komórkami zajętymi w procesie miażdżycowym (makrofagi, śródbłonek, mięśnie gładkie), uzyskanie pozytywnych rezultatów eksperymentów na modelach zwierzęcych [25].

W jaki sposób zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może inicjować rozwój choroby niedokrwiennej serca?

Kluczowe dla procesu miażdżycowego jest powstawanie z makrofagów komórek piankowatych oraz uszkodzenie śródbłonna naczyń przez oksydowane lipoproteiny LDL. Wykazano, że *Chlamydia pneumoniae* może powodować powstawanie komórek piankowatych w środowisku bogatym w LDL i nasilać proces oksydacji tych lipoprotein. Do wywoływania tego procesu może być konieczna obecność nie tylko całego drobnoustroju; wystarcza również obecność jego składowych (m.in. chlamydyjnego białka szoku termicznego Chsp60, C-lipopolisacharydu) [26].

Chlamydia pneumoniae znajdowano nie tylko w makrofagach, ale również w innych komórkach docelowych dla procesu miażdżycowego, takich jak komórki *endothelium* lub mięśni gładkich, co może potwierdzać udział drobnoustroju w zapoczątkowywaniu zmian miażdżycowych. W badaniach *in vitro* obserwowano, że makrofagi zarażone *Chlamydia pneumoniae* produkują mediatory i cytokiny prozapalne: IL-1, INF- γ , TNF- α , w ten sposób mogąc zapoczątkowywać uszkodzenie ściany naczynia. Istnieją ponadto wzajemne zależności między zakażeniem *Chlamydia pneumoniae* a tradycyjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca [27].

Obserwowanych jest wiele zależności pomiędzy zakażeniem opisywanym patogenem oraz tradycyjnymi czynnikami o udowodnionym związku z ChNS: zakażenia *Chlamydia pneumoniae*, zwłaszcza reinfekcje, są częstsze u osób powyżej 40. roku życia, a więc w wieku, gdy zwykle pojawiają się pierwsze objawy ChNS, nikoty-

nizm jest czynnikiem ryzyka rozwoju ChNS, na-
lóg ten sprzyja również szczególnie częstym za-
każeniom *Chlamydia pneumoniae*, przy czym in-
fekcje te mają ciężki przebieg, ponieważ dym ty-
toniowy może ułatwiać lepszą penetrację
drobnoustroju w głąb tkanki płucnej, u pacjentów
z przewlekłym zakażeniem *Chlamydia pneumo-
niae* (stwierdzoną na podstawie obecności wyso-
kiego miana IgA) stwierdzano jednocześnie wystę-
powanie zaburzeń lipidowych (podwyższenie
poziomów cholesterolu całkowitego, frakcji
HDL, trójglicerydów) [28].

Powyższe dane wykorzystywane są przez
przeciwników teorii przypisującej zakażeniu
Chlamydia pneumoniae znaczącą rolę w patoge-
niezie miażdżycy. Infekcja jest bardzo pospolita,
stąd częste występowanie jej markerów u pacjen-
tów z ChNS, u których na rozwój choroby decy-
dujący wpływ ma nie zakażenie, lecz powszechnie
znane czynniki ryzyka (zaburzenia lipidowe,
dieta, nadciśnienie, nikotynizm itp.) [29].

Cook i wsp. stwierdzili obecność przeciwciał
IgA, świadczących o przewlekłej infekcji *Chlamy-
dia pneumoniae* u 35% pacjentów z **pierwotnym
nadciśnieniem tętniczym**, podczas gdy w grupie
kontrolnej odsetek ten był istotnie niższy i wynosił
17,9%. Mechanizmy, na bazie których zakażenie
miałoby sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętnicze-
go, pozostają niejasne, dlatego też teoria ta wyma-
ga dalszego potwierdzenia i nie można wykluczyć,
że uzyskane wyniki świadczą jedynie o przypadko-
wej koincydencji [30].

Opisano możliwość wywoływania w czasie re-
infekcji *Chlamydia pneumoniae* **zapalenia naczyń**
(*vasculitis*), dotyczącego zarówno dużych, jak i ma-
łych naczyń. Schorzenie może tworzyć obraz cho-
róbowy tzw. zespołu Cogan (zapalenie rogówki,
zaburzenia ze strony narządu równowagi). Prawdop-
odobnie podczas kolejnego zakażenia *Chlamydia
pneumoniae* pobudzane są mechanizmy odporno-
ści komórkowej, uszkadzające śródbłonek naczyń
i wywołujące w nim proces zapalny. Inny możliwy
mechanizm miałby polegać na odkładaniu się
w ścianie naczyń kompleksów składających się
z antygenów *Chlamydia pneumoniae* i przeciwciał
skierowanych przeciwko tym antygenom [31].

Gnarpe i wsp. obserwowali częstsze występo-
wanie przeciwciał antychlamydyalnych klasy IgA
(a więc świadczących o procesie przewlekłym)
u pacjentów z **zapaleniem mięśnia sercowego**,
co sugerować może udział tego patogenu w etio-
logii choroby. Zapalenie mięśnia sercowego
(w związku z zakażeniem *Chlamydia pneumo-
niae*) uznane zostało również za zdecydowanie
najczęstszą przyczynę nagłych zgonów serco-
wych w grupie szwedzkich sportowców. Czynniki-
em sprzyjającym zakażeniu miał być intensywny
wysiłek fizyczny i wywołana w jego rezultacie
immunosupresja [32].

Blanchard i wsp. stwierdzali częstsze wystę-
powanie przeciwciał antychlamydyalnych u pa-
cjentów z **tętniakami aorty brzusznej**, co świad-
czyć by mogło o roli zakażenia *Chlamydia pneumo-
niae* w etiologii choroby, jednak wyniki te są
coraz częściej kwestionowane i uważane za
przypadkową zbieżność [33].

Juvonen i wsp. sugerował udział zakażenia
Chlamydia pneumoniae w rozwoju nabytego
zwężenia zastawkowego aorty. Hipotezę tę po-
parł dwukrotnie częstszym występowaniem obe-
cności drobnoustroju w zmienionych zastawkach
w porównaniu z zastawkami prawidłowymi (ba-
danie immunohistochemiczne wykonywane było
w trakcie autopsji) [34]. Podobne rezultaty uzy-
skali również Nystrom i wsp., badając pacjentów
poddanych zabiegom kardiochirurgicznym z po-
wodu nabytej wady zastawkowej aorty. Podobnie
jak i w przypadku ChNS, nie można jednak wy-
kluczyć, że stwierdzany często w zmienionych
zastawkach patogen nie jest czynnikiem spraw-
czym uszkodzenia, a jedynie wtórnym znalezi-
skiem [35].

Wydaje się słuszne wspomnieć o nowych do-
niesieniach, dopuszczających związek zakażenia
Chlamydia pneumoniae z **chorobami nowotwo-
rowymi**.

W 1997 r. Laurila i wsp. przedstawili hipotezę
popartą badaniami serologicznymi, że zakażenie
Chlamydia pneumoniae jest niezależnym (obok
palenia papierosów) czynnikiem ryzyka zachoro-
wania na **raka płuc** (najsilniejszy związek obser-
wowany był w przypadkach raka drobnokomór-
kowego oraz płaskonabłonkowego) [36]. Obser-
wacja oparta była na stwierdzeniu u pacjentów
chorujących na raka płuc (palaczy) podwyższo-
nego miana antychlamydyalnych przeciwciał kla-
sy IgA oraz kompleksów immunologicznych za-
wierających antygeny *Chlamydia pneumoniae*.
Hipoteza ta nie zaskakuje, ponieważ roli drobn-
oustrojów chorobotwórczych w powstawaniu no-
wotworów poświęca się coraz więcej uwagi. Nie-
podważalny jest bowiem udział zakażenia *Heli-
cobacter pylori* w rozwoju raka żołądka, infekcji
Chlamydia trachomatis w rozwoju raka szyjki
macicy czy zakażenia *Schistosoma haematobium*
w etiopatogenezie raka pęcherza moczowego.
Mechanizm inicjowania procesu nowotworzenia
w przypadkach zakażeń bakteryjnych polega
prawdopodobnie na uwalnianiu przez zaktyw-
owane komórki, biorące udział w odpowiedzi im-
munologicznej, różnego rodzaju substancji, m.in.
wolnych rodników tlenowych i tlenku azotu oraz
innych mediatorów reakcji zapalnej [1, 36].

Dyskusyjny jest również udział opisywanego
patogenu w etiopatogenezie **stwardnienia rozsia-
nego** (SM). W przeprowadzonych w 1999 r. ba-
daniach (Sriram i wsp.) stwierdzono częste wystę-
powanie patogenu w płynie mózgowo-rdzenio-

wym pacjentów z SM (64%), podczas gdy u 86% pacjentów z SM obserwowano podwyższone miano przeciwciał antychlamydyjnych klasy IgG w surowicy, świadczące o kontakcie z drobnoustrojem. Uzyskane wyniki nie wskazują jednak jednoznacznie na udział patogenu w etiologii choroby, bowiem zakażenie może mieć jedynie charakter wtórny, a pacjenci z SM, ze względu na zaburzenia immunologiczne, mogą być na nie szczególnie narażeni [37].

Badacze fińscy w 1998 r. opublikowali doniesienia świadczące o szczególnie częstym występowaniu zakażenia *Chlamydia pneumoniae* u pacjentów z **chłoniakami**: zbadano 92 chorych, przeciwciała antychlamydyjne klasy IgG lub kompleksy immunologiczne zawierające antygeny drobnoustroju wykryto u 95% pacjentów z niezziarniczymi chłoniakami (NHL), w większości byli to mężczyźni. Niejasny pozostaje mechanizm, w przebiegu którego przewlekła infekcja *Chlamydia pneumoniae* miałaby w sposób niekontrolowany stymulować rozrost komórek układu limforetikularnego [38].

Ciekawe obserwacje poczynione zostały też przez lekarzy japońskich, którzy stwierdzili częste występowanie znamienne wysokiego miana

przeciwciał klasy IgA u pacjentów z zaawansowaną **nefropatią cukrzycową** [39].

Przypuszcza się także, że *Chlamydia pneumoniae* może odgrywać rolę w etiologii **udarów mózgu** [40].

Wydaje się, że zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może być powiązane z rozwojem sarkoidozy, ponieważ patogen wykazuje możliwość replikacji w makrofagach pęcherzyków płucnych. Ponadto, w modelu zwierzęcym wykazano możliwość tworzenia ziarniniaków. Hipotezy te mają jednak zarówno wielu zwolenników, jak i przeciwników, a ich potwierdzenie bądź wykluczenie wymaga nadal wielu badań [41].

Wnioski

1. Zakażenie *Chlamydia pneumoniae* w większości przypadków przebiega typowo i dotyczy różnych pięter układu oddechowego.
2. Możliwe jest wystąpienie rzadkich postaci i powikłań w przebiegu zakażenia wywołanego przez *Chlamydia pneumoniae*, dlatego też należy dążyć do prawidłowego rozpoznawania i leczenia tych infekcji.

Piśmiennictwo

1. Nitsch-Osuch A, Choroszy-Król I, Wardyn AK. Zakażenia wywołane przez *Chlamydia pneumoniae*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2001.
2. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. *Chest* 1995; 664–669.
3. Grayston JT i wsp. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 1231–1235.
4. Grayston JT i wsp. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. *J Infect Dis* 1993; 168: 1231–1235.
5. Comandini U i wsp. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections among patients infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 729–726.
6. Hyman C i wsp. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1174–1178.
7. Falck E i wsp. Association of *Chlamydia pneumoniae* with otitis media in children. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 377–380.
8. Sundelof B. An unusual manifestation of *Chlamydia pneumoniae* infection: meningitis, hepatitis, iritis and atypical erythema nodosum. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 259–261.
9. Toshihiko M i wsp. Mediastinal lymphadenitis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 425–427.
10. Korman M. Neurological complications of chlamydial infections: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 847–851.
11. Storgaard M i wsp. *Chlamydia pneumoniae* in children with otitis media. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1090–1093.
12. Normann E i wsp. *Chlamydia pneumoniae* in children with acute respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1998; 87: 23–27.
13. Fryden A i wsp. A clinical and epidemiological study of „ornithosis” caused by *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR). *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 681–691.
14. Hahn DL i wsp. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthma, bronchitis and adult-onset of asthma. *JAMA* 1991; 266: 225–230.
15. Hahn DL. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection in adult asthma: a before-after trail. *J Fa Pract* 1995; 41: 345–351.
16. Hahn D i wsp. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma&Immunol* 1998; 80: 45–49.

17. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae*, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma & Immunol* 1999; 83: 271–292.
18. Szulakowski P i wsp. Kliniczne aspekty chlamydiovych zakażeń układu oddechowego i ich rola w patogenezie astmy. *Wiad Lek* 1998; 51: 202–208.
19. Szulakowski P i wsp. Znaczenie infekcji wirusowych w astmie. *Wiad Lek* 1998; 51: 196–202.
20. Halme S i wsp. Cell-mediated immunity to *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1997; 104: 18–21.
21. Laurila J i wsp. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection is associated with serum profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Atherosclerosis Thrombosis & Vascular Biology* 1997; 17: 2910–2913.
22. Leinonen M i wsp. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* infection with other risk factors of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138(Suppl.): 504–506.
23. Saikku P i wsp. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 500–502.
24. Saikku P i wsp. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983–986.
25. Plotkin S. Fulfillment of Kochs postulates and the causes of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: 550–551.
26. Kol A. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? *Am Heart J* 1999; 138: 450–452.
27. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: 419–420.
28. Sobański P i wsp. *Chlamydia pneumoniae* – następny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca? *Czynniki Ryzyka* 1997; 3–4: 28–33.
29. Haberbosch W i wsp. *Chlamydia pneumoniae* is not an independent risk factor for arterial disease. *Herz* 2000; 25: 79–83.
30. Cook PJ i wsp. *Chlamydia pneumoniae* antibodies in severe essential hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 589–594.
31. Ljungstrom L i wsp. Reinfection with *Chlamydia pneumoniae* may induce isolated and systemic vasculitis in small and large vessels. *Scand J Infect Dis* 1997; 104: 37–40.
32. Gnarp J i wsp. *Chlamydia pneumoniae* infection associated with multi-organ failure and fatal outcome in a previously healthy patient. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 523–524.
33. Blanchard JF i wsp. The relation between *Chlamydia pneumoniae* infection and abdominal aortic aneurysm: case-control study. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 946–947.
34. Juvonen J i wsp. Can degenerative aortic valve stenosis be related to persistent *Chlamydia pneumoniae* infection? *Ann Internal Med* 1998; 128: 741–744.
35. Nystrom C i wsp. High incidence of *Chlamydia pneumoniae* in sclerotic valve. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 361–365.
36. Laurila A i wsp. Serological evidence of an association between *Chlamydia pneumoniae* infection and lung cancer. *Int J Cancer* 1997; 74: 31–34.
37. Sriram S i wsp. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 6–14.
38. Antilla T i wsp. Serological evidence of an association between chlamydial infections and malignant lymphomas. *Br J Haematol* 1998; 103: 150–156.
39. Kanauchi M i wsp. Association of *Chlamydia pneumoniae* infection with diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Prac* 2000; 47: 45–48.
40. Kaźmierski R, Kozubski W. Wpływ zakażenia bakterią *Chlamydia pneumoniae* na rozwój miażdżycy tętnic mózgowych. *Neurol & Neurochir Pol* 2002; 36(5): 131–135.
41. Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: population differences and pathophysiology. *South Med J* 1995; 88: 1001–1010.

Adres | Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Ostre zapalenie migdałków w praktyce lekarza rodzinnego

Acute pharyngitis and tonsillitis in Family Doctor's Practice

KATARZYNA ŻYCIŃSKA^{1,2}, ANDRZEJ KAZIMIERZ WARDYN^{1,2}, ANETA NITSCH-OSUCH¹

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Ostrowski

² Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Kazimierz Wardyn

Streszczenie Ostre zapalenie gardła i migdałków są obecnie jednymi z częstszych schorzeń, z którymi styka się lekarz pierwszego kontaktu w swojej codziennej praktyce. Zamiarem autorów jest przedstawienie przyczyn prowadzących do rozwoju schorzenia, prezentacja objawów klinicznych i powikłań mogących wynikać z choroby oraz zastosowanie właściwego schematu diagnostycznego i terapeutycznego.

Słowa kluczowe: zapalenie gardła, zapalenie migdałków, ropień okołomigdałkowy, diagnostyka, leczenie.

Summary Acute pharyngitis and tonsillitis are very common disorders nowadays. We can find many factors causing this disease. Pharyngitis and tonsillitis usually begin abruptly with fever and constitutional symptoms. In this article we describe the symptoms, etiological factors, complications connected with illness, present diagnostic and therapeutical management.

Key words: pharyngitis, tonsillitis, peritonsillar abscess, diagnostic and therapeutical management.

W swojej codziennej praktyce lekarz pierwszego kontaktu udziela kilkunastu porad pacjentom zgłaszającym się z powodu ostrego bólu gardła z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi.

Gardło, stanowiące wspólny odcinek układu oddechowego i pokarmowego, jest narażone na nieustanny kontakt z dużą liczbą patogenów wirusowych, bakteryjnych i toksycznych zawartych w powietrzu oraz w spożywanych pokarmach. Naszą miejscową barierą immunologiczną jest tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową, tzw. MALT (mucosa associated lymphoid tissue), tworząca w gardle pierścień chłonny Waldeyera. W jego skład wchodzi migdałki podniebienne, migdałek gardłowy, migdałek językowy, migdałki trąbkowe oraz liczne grudki chłonne skupione w pasmach bocznych gardła.

Termin „angina”, znany od czasów Hipokratesa, a oznaczający ból gardła, używany jest do określenia różnej etiologicznie grupy chorób zapalnych migdałków, która charakteryzuje się:

1. przekrwieniem, rozpułchnieniem błony śluzowej gardła i migdałków,
2. powiększeniem migdałków,
3. wysiękiem na migdałkach,
4. odczynowym zapaleniem węzłów chłonnych.

Tak naprawdę z praktycznego punktu widzenia termin zapalenie gardła jest zarezerwowany

dla określania ostrych zmian zapalnych występujących jedynie w błonie śluzowej, w przeciwieństwie do terminu zapalenie migdałków, które dotyczy także układu chłonnego.

Etiologia ostrego zapalenia gardła i zapalenia migdałków

1. Zakażenia wirusowe (70%) – adenowirusy, rinowirusy, koronawirusy, enterowirusy (Coxsackie), RS, wirusy paragrypy, wirus Epstein-Barr.
2. Zakażenie bakteryjne (30%) – *Streptococcus pyogenes* grupy A, *Streptococcus* grupy C oraz G, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Peptococcus* i *Peptostreptococcus*.
3. Zakażenia grzybicze (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhinosporidium seeberi*) – choroby leczenia immunosupresyjnie, z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek.

Wśród czynników bakteryjnych największą rolę odgrywają paciorkowce beta-hemolizujące, odpowiadające za wywołanie około 90–95% wszystkich zapaleń gardła. Okres inkubacji choroby wynosi od 2 do 5 dni i jest najczęstszy u dzieci w 5–12 roku życia oraz u osób dorosłych w szcze-

gólny sposób narażonych na rozwój infekcji. Choroba występuje w dużych skupiskach ludności, ze wzrostem zachorowań wiosną i zimą. Do zakażenia dochodzi przez bezpośredni kontakt z osobą chorą drogą kropelkową oraz w wyniku zakażenia żywności przez człowieka chorego podczas przygotowywania posiłków (pojedyncze przypadki).

Obraz kliniczny

Początkowo występuje wyłącznie obrzęk i zaczerwienienie migdałków podniebiennych (*angina nieżytowa*, *angina catarrhalis*) lub grudek chłonnych (*angina follicularis*), a następnie widoczne są punktikowate naloty włóknika w kryptach (*angina lacunaris*).

Punktowe naloty włóknika lub wydzielina ropna mogą być widoczne na wszystkich pozostałych elementach tkanki łącznej, tworzącej pierścień Waldeyera:

1. angina pozanosowa – na migdałku gardłowym (*retro-nasalis*), z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych karkowych,
2. angina podstawy języka (*angina lingualis*) – na migdałkach językowych; jej niebezpiecznym powikłaniem może być ropień podstawy języka, ropień nagłośni oraz obrzęk głośni,
3. angina pasm bocznych gardła – na pasmach bocznych gardła.

Obraz kliniczny anginy paciorkowcowej:

1. ostry ból gardła,
2. utrudnione połykanie,
3. ślinotok,
4. bóle głowy i nudności,
5. temperatura powyżej 38,5°C, dreszcze,
6. ból w uchu podczas połykania,
7. u dzieci pierwszymi objawami mogą być nudności, wymioty, bóle brzucha!

Badania diagnostyczne

Złotym standardem rozpoznania paciorkowcowego zapalenia gardła nadal pozostaje posiew z błony śluzowej gardła. Czulość posiewu w warunkach idealnych dla paciorkowców beta-hemolizujących grupy A wynosi 90%, w warunkach gabinetu lekarskiego waha się od 30 do 90%. Swoistość tego badania w warunkach idealnych wynosi 99%, a w warunkach gabinetu lekarskiego szacuje się ją na 76–99%. Dostępny na polskim rynku jest szybki test wykrywania antygeny (rapid strep test), bardzo praktyczny do powszechnego stosowania w gabinetach lekarskich. Jego swoistość wynosi około 97%, niestety jego czulość – jedynie 75–85%. Dodatni wynik testu szybkiego

wykrywania antygeny można uważać za jednoznaczne potwierdzenie zakażenia i wskazanie do rozpoczęcia leczenia. W przypadku ujemnego wyniku testu szybkiego wykrywania antygeny, przy podejrzeniu paciorkowcowego zapalenia gardła należy poszerzyć diagnostykę i wykonać posiew z błony śluzowej.

Cele leczenia u pacjentów z paciorkowcowym zapaleniem gardła:

1. zapobieganie powikłaniom ropnym i nieropnym,
2. zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych,
3. odizolowanie pacjentów chorych jako potencjalnego źródła zakażenia,
4. minimalizacja ubocznych efektów stosowanych antybiotyków.

Do powikłań nieropnych zaliczamy chorobę reumatyczną oraz popaciorkowcowe zapalenie kłębuszków nerkowych.

Ropne powikłania paciorkowcowe to:

1. zapalenie węzłów chłonnych szyi,
2. ropień okołomigdałkowy lub ropień przestrzeni pozagardłowej,
3. zapalenie wyrostka sutkowatego,
4. zapalenie zatok obocznych nosa,
5. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
6. zapalenie ucha środkowego,
7. bakteryjne zapalenie wsierdza,
8. zapalenia płuc,
9. posocznica.

Na szczególną uwagę zasługuje problem rozwoju ropnia okołomigdałkowego. Ropień ten powstaje w związku z przechodzeniem procesu zapalnego do tkanki łącznej wypełniającej przestrzeń między torebką migdałka a mięśniem zwieraczem gardła. Następstwem procesu zapalnego poza torebką migdałka jest gromadzenie się wydzieliny ropnej. Objawy kliniczne ropnia okołomigdałkowego pojawiają się po kilku dniach od ustąpienia anginy zatokowej i są to:

1. jednostronny ból utrudniający połykanie,
2. kłujący ból, promieniujący do ucha,
3. zmiana głosu (mowa gardłowa z cechami nosowania zamkniętego),
4. szczykościsk,
5. powtórny wzrost gorączki.

Badaniem przedmiotowym w przypadku ropnia okołomigdałkowego stwierdzimy:

1. zaczerwienienie i wypuklenie przedniego łuku podniebiennego po jednej stronie (asymetria łuku),
2. jednostronne ograniczenie ruchomości podniebienia miękkiego,
3. obrzęk języczka z przesunięciem na stronę zdrową poza linię pośrodkową,

4. ból przy delikatnym obmacywaniu tkanek okołomigdałkowych,
5. bolesne powiększenie węzłów chłonnych kęta żuchwy.

W przebiegu anginy zatokowej proces zapalny może przechodzić do tyłu od migdałka podniebiennego i prowadzić do powstania ropnia tylnego łąku podniebiennego z obrzękiem wejścia do krtani (ropień tylnego łąku podniebiennego). Istnieje niebezpieczeństwo penetrowania ropnia okołomigdałkowego do przestrzeni przygardłowej, rozwoju zakrzepowego zapalenia żyły szyjnej wewnętrznej oraz przejścia procesu zapalnego do śródpiersia. Zakażony zakrzep w żyłce szyjnej wewnętrznej może być przyczyną powstania rozsianych ropni w każdym miejscu naszego organizmu. Dlatego tak ważne staje się rozpoznanie tego problemu u pacjenta i szybkie skierowanie go do laryngologa!

Postępowaniem z wyboru jest punkcja ropnia, a następnie nacięcie górnego bieguna migdałka z jego drenażem. Przy głęboko leżących ropniach pojawiają się trudności z jego opróżnieniem, dlatego też podejmuje się decyzję o usunięciu ropnia wraz z migdałkiem podniebiennym (tonsilektomia „na gorąco”). W przypadku nawracających ropni tonsilektomia może być wykonana najwcześniej po 4 dniach od nacięcia ropnia lub w okresie późniejszym, gdy dojdzie do wchłonięcia się ropnia.

Leczenie anginy paciorkowcowej:

1. leczenie spoczynkowe,
2. leczenie miejscowe: ciepłe okłady na szyję, płukanie jamy ustnej naparem z rumianku, propolisu, płukanie gardła roztworem soli,
3. niesteroidowe leki przeciwzapalne,
4. antybiotykoterapia.

Przy wyborze antybiotyku w tym typie zapalenia należy rozważyć kilka czynników:

1. skuteczność bakteriologiczną i kliniczną leku,
2. częstość dawkowania,
3. koszt,
4. zakres działania przeciwbakteryjnego,
5. potencjalne działania nieporządane.

Od kilkudziesięciu lat lekiem pierwszym rzutu w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła pozostaje nadal penicylina. Od początku lat 80. XX w. preferowane jest leczenie penicyliną V. Nie jest ona jednak lekiem idealnym, ponieważ około 10–15% pacjentów wykazuje uczulenia na ten lek, a schemat stosowania leku pod postacią czterokrotnych dawek na dobę jest uciążliwy dla pacjenta.

Alternatywą dla penicyliny jest amoksycylina, cefalosporyny lub makrolidy. Wykazano, że dziesięciodniowa kuracja cefalosporyną jest bardziej skuteczna od penicyliny w eradykacji paciorkow-

ców beta-hemolizujących grupy A. Cefalosporyny mają szersze spectrum działania niż penicylina V, są pomocne w przypadkach koinfekcji, jednak są lekami drogimi, mogącymi dawać reakcje krzyżowe z penicylinami. Ich zastosowanie jest zarezerwowane szczególnie dla pacjentów z nawrotami paciorkowcowego zapalenia gardła. Azytromycyna z grupy makrolidów rzadko wywołuje objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego, a czterodniowe podawanie tego leku jest równie skuteczne jak dziesięciodniowa kuracja penicyliną V.

Od lat 90. XX w. wzrasta częstość niepowodzeń leczenia i ponownych infekcji w ciągu kilku dni po zakończeniu leczenia przeciwbakteryjnego.

Wśród przyczyn niepowodzeń terapii wymienia się wielokrotną ekspozycję na antygen, brak przestrzegania zaleceń lekarskich podczas przyjmowania antybiotyku, eradykację mikroflory gardła oraz wzrastającą oporność na antybiotyki. Przy niepowodzeniu klinicznym należy zastosować amoksycylinę z klawulonianem potasu, cefalosporyny lub makrolidy. Szczególnego znaczenia nabiera pielęgnacja jamy ustnej, właściwe oczyszczanie, suszenie szczoteczek do zębów oraz aparatów ortodontycznych. Rutynowe wykonywanie posiewów z gardła po zakończeniu leczenia nie jest konieczne. U około 5–10% pacjentów poddanych terapii wynik posiewu po ukończeniu leczenia jest dodatni. Wskazuje to na stan przewlekłego nosicielstwa bez objawów. Osób tych nie poddaje się ponownemu leczeniu.

Przyszłość terapii

Od wielu lat trwają badania nad poszukiwaniem skutecznej szczepionki, zapobiegającej rozwojowi infekcji. Szczególną uwagę koncentruje się na swoistym paciorkowcowym białku M.

Różnicowanie anginy paciorkowcowej:

1. angina wirusowa,
2. angina Plauta-Vincenta,
3. angina agranulocytarna,
4. kiła drugorzędowa gardła,
5. gruźlica,
6. angina płonicza,
7. błonica,
8. pleśniawki,
9. rak migdałka podniebiennego,
10. leucoplakia.

Angina wirusowa – rumieniowa najczęściej wywołana jest przez wirusy Coxsackie A. Charakteryzuje ją stopniowe narastanie objawów klinicznych, współwystępowanie ostrego nieżytu nosa, zapalenia spojówek, zapalenia krtani i tchawicy, przekrwienia błony śluzowej gardła, łuków podniebiennych i migdałków, bez obecności rop-

nych nalotów, często z pęcherzykami na jej powierzchni.

W przebiegu **anginy agranulocytarnej** dochodzi do powstawania brudnoszarych ognisk martwicy na migdałkach podniebiennych, bez powiększenia węzłów chłonnych.

Angina w przebiegu błonicy charakteryzuje się obecnością białych, włóknikowych nalotów pokrywających migdałki podniebienne, przechodzących na łuki podniebienne. Przy próbie zdjęcia nalotu szpatułką dochodzi do krwawienia kontaktowego. Wyczuwalny jest słodkawy zapach z ust. Charakterystyczny dla tej jednostki chorobowej jest obrzęk węzłów chłonnych szyi („szyja Nerona”).

Mononukleozą zakaźną – ogólnoustrojową, wirusową chorobą zakaźną tkanki łącznej obja-

wia się poza powiększeniem, zaczerwienieniem migdałków podniebiennych także powiększeniem śledziony i węzłów chłonnych wielu grup. Badaniem rozstrzygającym jest odczyn Paula-Bunnella-Davidsona oraz stwierdzenie limfocytozy krwi obwodowej.

Rak migdałka podniebiennego manifestuje się najczęściej jako owrzodzenia przechodzące na sąsiednie struktury anatomiczne. Badaniem rozstrzygającym w tym przypadku jest badanie histopatologiczne.

Znajomość objawów klinicznych i umiejętność różnicowania pozwoli na ustalenie przez lekarza pierwszego kontaktu wstępnej przyczyny ostrego zapalenia gardła i skierowanie pacjenta w szczególnych sytuacjach pod opiekę specjalisty.

Piśmiennictwo

1. Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev* 1978; 19: 291–302.
2. Parkins A. An approach to diagnosing the acute sore throat. *Am Fam Physician* 1997; 55: 131–138, 141–142.
3. Givner LB. Apparent increase in the incidence of invasive group A beta-hemolytic streptococcal disease in children. *J Pediatr* 1991; 118: 341–346.
4. Bass JW. Antibiotic management of group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10 (Suppl. 10): S43–S49.
5. Bass JW. Treatment of streptococcal pharyngitis revisited. *JAMA* 1986; 265: 740–743.
6. Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
7. Bisno JH. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334: 240–245.
8. Pichichero ME. *Streptococcal pharyngitis*: Is penicillin still the right choice? *Compr Ther* 1996; 22: 782–787.
9. Pichichero ME. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice. *Arch Pediatr Med* 1999; 153: 624–628.
10. Brien JH. *Streptococcal pharyngitis*: optimal site for throat culture. *J Pediatr* 1985; 106: 781–783.
11. Bronze MS. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am Med Sci* 1996; 311: 41.
12. Shvartzman P. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993; 306: 1170–1172.
13. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for treatment of *Streptococcal pharyngitis*. *Am J Med* 1991; 91: 23–26.
14. Ebell MH. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912–2918.
15. Doern GV. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tracts. *Am J Med* 1995; 99 Suppl. 6B.

Adres I Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii
i Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Badania przesiewowe w kierunku chorób nerek w praktyce lekarza rodzinnego

Screening procedures towards renal diseases in GP's practice

STANISŁAW CZEKALSKI

Z Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski

Streszczenie Większość przewlekłych chorób nerek (PChN) przebiega przez długi okres subklinicznie. Podstawowe kryteria rozpoznawcze PChN opierają się na prostych badaniach dodatkowych: badaniu ogólnym moczu, oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy z obliczeniem przybliżonej filtracji kłębuszkowej z wzoru Cockrofta-Gaulta i/lub wykazania zmian morfologicznych w nerkach, używając np. badania USG. Standardy postępowania obejmują coroczne badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę, badania przesiewowe w kierunku PChN u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Zalecane są także coroczne badania przesiewowe u wszystkich osób dorosłych. Podkreślono rolę lekarzy rodzinnych we wczesnym rozpoznawaniu PChN.

Słowa kluczowe: przewlekłe choroby nerek, badania przesiewowe, lekarze rodzinni.

Summary The majority of chronic renal diseases (CRD) have subclinical course for a long period of time. The principal diagnostic criteria of CRD base on the simple procedures: urine analysis, the determination of serum creatinine concentration with calculation of approximative glomerular filtration rate from Cockcroft and Gault formula and/or the demonstration of morphological abnormalities in the kidneys, e.g. using ultrasonography. A standard guidelines consist of the yearly screening evaluation of albuminuria in diabetic persons and screening for CRD in patients with hypertension. It is recommended to perform the screening tests also in all adult persons. The role of family doctors in the early diagnosis of CRE was stressed.

Key words: chronic renal diseases, screening procedures, family doctors.

W opublikowanych w 2002 r. wytycznych National Kidney Foundation (USA) postępowanie w przewlekłej chorobie nerek (PChN) [5], których część pierwsza ukazała się (w skróconej formie) w numerze 6 „Medycyny Praktycznej” w 2003 r. [14] zawarto stwierdzenie, że PChN często rozpoznaje lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, czyli obecnie w Polsce lekarz rodzinny. Można uściślić to stwierdzenie przez podkreślenie, że dzieje się tak z reguły, ale niestety w ponad połowie przypadków, przy bardzo znacznym zaawansowaniu choroby, kiedy skuteczność leczenia zachowawczego jest już znikoma, a w znacznym odsetku przypadków chory kwalifikuje się nawet do natychmiastowego rozpoczęcia kosztownego leczenia nerkozastępczego.

Przewlekłe choroby nerek stały się ogólnowsiatowym problemem dla publicznej opieki zdrowotnej. W USA zarówno liczba nowych przypadków końcowego stadium PChN – schyłkowej niewydolności nerek (incidence), jak i częstość występowania schyłkowej niewydolności w populacji (pre-

valence) podwoiły się w okresie ostatnich 10 lat [4]. Podkreśla się także złe rokowanie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i wysokie koszty leczenia, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Dane z raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w 2001 r. [10] wskazują, że liczba chorych dializowanych z przewlekłą niewydolnością nerek (p.n.n.) wzrosła z 2668 w 1991 r. do 9345 w 2001 r., czyli ponad 3,5-krotnie. Co więcej, porównanie z krajami sąsiednimi wskazuje, że w Polsce mimo znaczącej poprawy w dostępności leczenia nerkozastępczego nie wszyscy chorzy kwalifikujący się do tego rodzaju terapii trafiają do ośrodków dializacyjnych. Przedstawiona w zarysie sytuacja, a także przewidywania dalszego wzrostu liczby chorych z p.n.n. wymagających leczenia nerkozastępczego, ujęte przez prof. B. Rutkowskiego w Programie Poprawy i Rozwoju Dializoterapii w Polsce, nie odbiegające od prognoz światowych [7], nakazują podjęcie energicznych działań, które umożliwią zahamowanie lub przynajmniej ograniczenie tego trendu.

W tych działaniach podstawową rolę spełnia wczesne rozpoznanie PChN i optymalne leczenie, które w wielu przypadkach pozwala na skuteczne przeciwdziałanie postępowi upośledzenia czynności nerek. Wczesne rozpoznanie PChN zależy w głównym stopniu od wiedzy i zaangażowania lekarzy rodzinnych w ramach kompleksowej opieki nad osobami pozostającymi w ich opiece.

Definicja i stadia przewlekłej choroby nerek

Opublikowane ostatnio wytyczne amerykańskie [5, 14] podkreślają, że PChN we wczesnym stadium można wykryć, wykonując rutynowe badania laboratoryjne. Stwierdzenie to ma uzasadnienie, gdyż znakomita większość PChN we wczesnych stadiach przebiega subklinicznie. Zaproponowana definicja PChN obejmuje 2 kryteria:

1. Uszkodzenie nerek utrzymujące się ≥ 3 miesiące, definiowane jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek, z prawidłową lub zmniejszoną filtracją kłębuszkową (glomerular filtration rate – GFR), objawia się:
 - nieprawidłowościami morfologicznymi lub
 - markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu lub nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych;
2. GFR < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała przez ≥ 3 miesiące z uszkodzeniem nerek lub bez uszkodzenia nerek.

Dostosowując tę definicję do zakresu badań znajdujących się w dyspozycji lekarza rodzinnego [13], najprostszymi badaniami umożliwiającymi rozpoznanie PChN są:

- badanie ogólne moczu (ciężar gatunkowy, białkomocz, nieprawidłowy osad moczu: erytrocyturia, leukocyturia),
- stężenie kreatyniny w surowicy (na podstawie którego należy obliczyć przybliżoną wartość GFR),
- USG jamy brzusznej z oceną morfologii nerek.

W aktualnych wytycznych amerykańskich [5, 14] wprowadzono nieco odmienne od przyjętych w Polsce stadia PChN, które zdefiniowano na podstawie GFR.

Przybliżoną wartość GFR (a właściwie klirensu kreatyniny, Ccr) można obliczyć z wzoru Cockcrofta–Gaulta, znając stężenie kreatyniny w surowicy, wiek, płeć, masę ciała osoby [1]:

$$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{wiek w latach}) \times \text{masa w kg}}{72 \times \text{stężenia kreatyniny w surowicy w mg/dl} \times 0,85 \text{ (u kobiet)}}$$

Zaleca się lekarzom rodzinnym, aby w każdym przypadku, w którym otrzymują wynik stężenia kreatyniny w surowicy, obliczali przybliżoną wartość Ccr (GFR) z podanego powyżej prostego wzoru [1]. Umożliwia to określenie stadium przewlekłej choroby nerek (zaawansowanie przewlekłej choroby nerek) zaproponowanego w wytycznych amerykańskich [5, 14]:

Stadium 1: uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR: ≥ 90 ml/min/1,73 m²

Stadium 2: uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR: 60–89 ml/min/1,73 m²

Stadium 3: umiarkowane zmniejszenie GFR: 30–59 ml/min/1,73 m²

Stadium 4: duże zmniejszenie GFR: 15–29 ml/min/1,73 m²

Stadium 5: niewydolność nerek GFR < 15 ml/min/1,73 m²

Podział ten ma stosunkowo słaby poziom wiarygodności (opinia, przegląd artykułów poglądowych i wybranych badań pierwotnych) i poza stadium 1 odpowiada w przybliżeniu przyjętemu w Polsce [3] podziałowi przewlekłej niewydolności nerek na stadia: utajonej p.n.n. (GFR 80–40 ml/min/1,73 m²), wyrównanej p.n.n. (GFR 40–25 ml/min/1,73 m²), niewyrównanej p.n.n. (25–10 ml/min/1,73 m²) i schyłkowej p.n.n. (GFR < 10 ml/min/1,73 m²), chociaż i w krajowych kryteriach podziału istnieją niewielkie różnice [8]. Warto jednak podkreślić, że w Polsce przyjęto, aby rozpoznać niewydolność nerek już przy wartościach GFR < 80 ml/min/1,73 m², co akcentuje konieczność podjęcia działań dla zahamowania rozwoju dalszych stadiów niewydolności nerek. Niezależnie od powyższych, mało istotnych różnic pojęciowych, określenie przybliżonej wartości GFR ma ważne znaczenie terapeutyczne i prognostyczne. Terapeutyczne, gdyż umożliwia dostosowanie dawkowania leków do stopnia upośledzenia czynności nerek, a prognostyczne, gdyż im wyższa wartość GFR, tym możliwości hamowania postępu upośledzenia czynności nerek są większe i tym lepsze potencjalnie rokowania przy właściwym postępowaniu.

Szacunkowa częstość występowania PChN w populacji

Według opublikowanych ostatnio danych amerykańskich, łączne występowanie wszystkich 5 stadiów PChN oceniono w USA na 10,9% ogółu dorosłej populacji, a ponadto ponad 10% populacji określono jako objętą ryzykiem rozwoju PChN [6]. W Niemczech przeprowadzone badania przesiewowe metodą paskową w okolicach Wirtzburga, według ustnej informacji prof. A. Heidlunda, ujawniły, że obecność białkomoczu, stanowiącego koronny objaw PChN, można wyka-

zać u 3–4% osób dorosłych. W Polsce podobnych badań dotychczas nie przeprowadzono.

W dużym przybliżeniu można się jednak spodziewać, że PChN występują w podobnym odsetku populacji, jak w Niemczech, czyli od 3 do 4 osób na każde 100 dorosłych może spełniać kryteria rozpoznania PChN. Na podstawie danych epidemiologicznych, określających częstość występowania cukrzycy w Polsce na około 5% populacji, należy przyjąć, że około 30% tych chorych jest zagrożonych występowaniem nefropatii cukrzycowej, co stanowi około 1,7% ogółu mieszkańców. Z podobną częstością można się spodziewać występowania niecukrzycowych chorób nerek, co łącznie daje 3,4% populacji.

Badania przesiewowe w kierunku chorób nerek

Problem ten stanowi ciągle przedmiot dyskusji. Na ogół uważa się, że przesłanki do prowadzenia rutynowych badań przesiewowych nie uzasadniają ich wprowadzenia na skalę masową, ale opinia ta wydaje się zmieniać. Przy tych zróżnicowanych opiniach uznanym wyjątkiem są chorzy na cukrzycę, u których zaleca się doroczne badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii, u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 w wieku ponad 12 lat i u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 od chwili rozpoznania [2]. Realizacja tego zalecenia, w ramach łączonej opieki lekarza rodzinnego i specjalisty diabetologa, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2, ma olbrzymie znaczenie, gdyż nefropatia cukrzycowa stała się już w Polsce drugą najczęstszą przyczyną schyłkowej p.n.n., wymagającej leczenia nerkozastępczego, i najczęstszą przyczyną włączania chorych do tego leczenia [10]. Natomiast wykrycie nefropatii cukrzycowej w jej wczesnym (zagrożającym) stadium umożliwia wdrożenie skutecznego leczenia, opóźniającego konieczność dializoterapii nawet o kilkanaście lat [2].

Uwzględniając aktualną sytuację w Polsce, w której ponad połowa chorych trafia pod opiekę specjalisty nefrologa dopiero w stadium schyłkowej niewydolności nerek zaleca się, aby lekarze rodzinni raz w roku przeprowadzali badanie ogólne moczu i oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy (z obliczeniem przybliżonej wartości GFR) u wszystkich dorosłych osób pozostających pod ich opieką [3]. Koszt tych badań jest niewielki, a wczesne wykrycie PChN i rozpoczęcie skutecznego leczenia, albo łączonego z konsultacjami nefrologicznymi, albo wyłącznie specjalistycznego spowoduje znaczne zmniejszenie ryzyka szybkiego postępu niewydolności nerek i w rezultacie korzyści dla chorego i obniżenie kosztów leczenia.

Oprócz chorych na cukrzycę lekarze rodzinni powinni rutynowo zlecać badanie ogólne moczu i oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy (z obliczeniem przybliżonej wartości GFR), obok innych zalecanych badań dodatkowych, u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym, zgodnie z aktualnymi wytycznymi [12, 14]. Niestety zalecenie to jest bardzo często niezrealizowane, choć według danych amerykańskich, choroby naczyniowe, w tym głównie związane z nadciśnieniem tętniczym (zwiększenie tętnicy nerkowej, naczyniowe stwardnienie nerek), są drugą po cukrzycy przyczyną schyłkowej niewydolności nerek [5], a w Polsce liczba takich chorych stale wzrasta [10]. Opierając się na danych epidemiologicznych, oceniających częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce u osób w wieku średnim na około 50%, a w wieku podeszłym nawet w większym odsetku, wskazania do przeprowadzenia badania ogólnego moczu i stężenia kreatyniny raz w roku i tak aktualnie dotyczą ponad połowy osób podlegających opiece lekarza rodzinnego. Przyjmując, że nadciśnienie tętnicze jest przyczynowo związane z PChN u około 4% populacji nadciśnieniowej, to u ponad 2% całej populacji Polski można spodziewać się występowania PChN ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym.

Lekarze rodzinni powinni także, przy zalecaniu badań przesiewowych w kierunku PChN, zwrócić szczególną uwagę na osoby, które przekroczyły 60 rok życia (szacuje się, że stanowią one 15% populacji w Polsce), i czynniki ryzyka rozwoju nefropatii związanej z wiekiem (płeć męska, podłoże genetyczne, otyłość, dieta wysokobiałkowa, ekspozycja na patogeny, hiperlipemia i omówione wcześniej nadciśnienie tętnicze). Zagadnieniom tym poświęcono wcześniejsze publikacje, w których zwrócono uwagę na częste występowanie nefropatii cewkowo-śródmiąższowych i nefrologicznych powikłań miażdżycy w tej grupie chorych [9, 11].

Podsumowując, badania przesiewowe w kierunku chorób nerek powinny być standardem w praktyce lekarza rodzinnego (obejmując prawidłowo wykonane badanie ogólne moczu i ocenę stężenia kreatyniny w surowicy, z obliczeniem przybliżonej wartości GFR), niezbędnym u chorych na cukrzycę (coroczna ocena albuminurii), u chorych z nadciśnieniem tętniczym, osób w wieku podeszłym z czynnikami ryzyka nefropatii związanej z wiekiem, a ponadto są zalecane u wszystkich osób dorosłych. Wykrycie w badaniach przesiewowych białkomoczu lub nieprawidłowego osadu moczu albo uzyskanie przybliżonych wartości GFR poniżej 80 ml/min stanowi podstawę rozpoznania PChN. Lekarz rodzinny ma możliwość to rozpoznać uściślić określając na podstawie wartości GFR stopień upośledzenia

czynności nerek (okres niewydolności nerek lub stadium PChN) i w oparciu o szczegółowy wywiad, badania przedmiotowe i wyniki badań dodatkowych pozostających w jego dyspozycji, ustalić wstępne rozpoznanie choroby nerek.

Wówczas podejmuje decyzję, czy skierować chorego do konsultacji nefrologicznej (z wynikami badań dodatkowych). Powyższy schemat postępowania jest najważniejszym elementem umożliwiającym wczesne rozpoznanie PChN.

Piśmiennictwo

1. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
2. Czekalski S, Grzeszczak W, Ciechanowski K, Renke M. *Rozpoznawanie i leczenie nefropatii cukrzycowej*. [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B, Czekalski S (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 120–130.
3. Czekalski S, Rutkowski B, Chrzanowski W i wsp. Zalecenia zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii dotyczące postępowania zachowawczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol Dial Pol* 2002; 6: 197–202.
4. Excerpts from the 2000 United States Renal Data System annual data report: atlas of end stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 26(Suppl. 2).
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S17–S75.
6. Levey AS. Nondiabetic Kidney disease. *New Engl J Med* 2002; 347: 1505–1511.
7. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071–2076.
8. Myśliwiec M, Kokot F, Chrzanowski W. *Rozpoznawanie i leczenie utajonej i wyrównanej niewydolności nerek*. [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B, Czekalski S (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 186–193.
9. Oko A, Idasiak-Piechocka I. Najczęstsze choroby nerek u osób w starszym wieku. *Pol Arch Med Wewn* 2001; CVI: 1181–1185.
10. Puka J, Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Lao M, Rowiński W, Grenda R, Czekalski S, Bautembach S. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2001*. Gdańsk: Akademia Medyczna; 2002.
11. Rutkowski B. Problemy nefrologiczne u pacjentów w podeszłym wieku. *Pol Med Rodz* 2002; 4(2): 177–182.
12. Siódmy Raport Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (INC7): Prewencja, wykrywanie, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. *Med Prakt* 2003; 6(148): 223–264.
13. Steciwko A, Rutkowski B. *Zasady współdziałania między lekarzem rodzinnym a specjalistą nefrologiem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek (Standard 27)*. [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B, Czekalski S (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 384–392.
14. Wytyczne National Kidney Foundation (USA): Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek – cz. I. *Med Prakt* 2003; 6(148): 112–124.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych AM
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Badanie moczu w praktyce lekarskiej – czy nadal aktualne?

Urine analysis – is it still the most essential part of physical examination?

ANDRZEJ KAZIMIERZ WARDYN^{1, 2}, KATARZYNA ŻYCIŃSKA^{1, 2}

¹ Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Kazimierz Wardyn

² Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Ostrowski

Streszczenie Badanie moczu jest podstawowym badaniem w diagnostyce nefrologicznej chorób internistycznych. Ocena osadu moczu jest cenną strategią w monitorowaniu chorób nerek, w tym w zakażeniach układu moczowego. Badanie to wnosi cenne informacje do codziennej praktyki lekarskiej wtedy, gdy jest wykonane i ocenione w sposób właściwy.

Słowa kluczowe: zbiórka moczu, badanie moczu, osad moczu, interpretacja osadu moczu.

Summary The examination of the urine is the most essential part of physical examination of any patient. The analysis of the urinary sediment is a valuable tool for diagnosis and monitoring of the diseases of kidneys and the urinary tract. However, reliable results can be obtained only by using the correct methodology.

Key words: urine collection, urine analysis, urinary sediment, interpretation of urinary sediment analysis, methodology.

Według Hipokratesa, mocz jest produktem „gotowania” złej mieszaniny soków ciała (materii chorobowej), którą organizm gotuje za pomocą ciepłoty, żeby mogła zostać wydalona.

Od około 1400 roku naszej ery mocz pozostawał w kręgu zainteresowania wielu lekarzy. Jego obserwacja była najważniejszą i najbardziej charakterystyczną czynnością lekarza w średniowieczu i w początkach epoki nowożytnej. Pewność lekarza, z jaką dokonywał analizy moczu, jego gestykulacja, poddawanie moczu działaniu światła miało za zadanie przekonanie pacjenta o wielkim doświadczeniu lekarza. Pojemnik na urynę (szkło urynowe – „matula”) staje się znakiem rozpoznawczym lekarza i jest symbolem statusu społecznego. W XIX wieku niemiecki lekarz Christoph Wilhelm von Hufeland stwierdził, że: „uryna jest najważniejszą oznaką stanu krwi i procesów chemicznych zachodzących w organizmie”. W 1837 r. ojciec francuskiej nefrologii, Pierre Rayer, wprowadza analizę mikroskopową moczu do praktyki klinicznej [1]. Thomas Addis poświęca swoje życie naukowej ustawicznej pracy nad analizą zmian występujących w moczu w poszczególnych chorobach nerek [2].

W czasach współczesnych badanie ogólne moczu pozostaje niekiedy „w cieniu” innych, nowoczesnych badań laboratoryjnych, a czasami nawet obrazowych. Niekorzystanie przez lekarzy

z możliwości wykonania badania moczu być może ciągle wynika z niepełnej wiedzy o zaletach takiego postępowania.

Tradycyjne metody badania moczu są połączeniem technik organoleptycznych (zabarwienie moczu, objętość oddawanego moczu) z testami paskowymi (dipstick test) na obecność krwi, białka, glukozy, leukocytów, bakterii), z metodami oceniającymi pH moczu, poszerzonymi o mikroskopową analizę osadu moczu z zastosowaniem mikroskopu fazowo-kontrastowego. Skuteczność diagnostyczna strategii badania moczu zależy w głównej mierze od właściwej oceny materiału pozyskanego do badania oraz zestawienia informacji uzyskanych podczas badania z aktualną sytuacją kliniczną [3, 4].

Badanie rutynowe moczu polega na określeniu jego cech fizykalnych, biochemicznych, morfologicznych i bakteriologicznych. Aby wynik badania moczu był wiarygodny, należy poinstruować pacjenta o sposobie pobrania moczu do przygotowanego uprzednio pojemnika. Czas, jaki może upłynąć od momentu pobrania moczu do badania a przeprowadzeniem jego analizy, nie powinien przekraczać 30 minut. Dokonywanie analizy w czasie późniejszym wiąże się z zafałszowaniem wyniku i czyni badanie moczu niewartościowym.

W dniu poprzedzającym badanie oraz w dniu

badania pacjent nie powinien przyjmować leków moczopędnych. U kobiet należy wykluczyć tło ginekologiczne krwinkomoczu lub krwimoczu.

W badaniu ogólnym moczu oceniamy:

1. ilość moczu,
2. ciężar właściwy,
3. molalność moczu,
4. barwę, przejrzystość,
5. odczyn moczu.

Gęstość względna moczu (ciężar właściwy) jest niezwykle ważnym diagnostycznie wskaźnikiem czynności nerek, zwłaszcza w chorobach nerek przebiegającym z trwałym lub czasowym upośledzeniem zdolności zagęszczania moczu. Badanie to jest jednak mało wiarygodne w przypadku dużego białkomoczu, glikozurii oraz po zastosowaniu radiologicznych środków kontrastowych, które powodują wzrost gęstości względnej moczu.

Stosowanie pasków zanurzeniowych w diagnostyce chorób nerek

Paski zanurzeniowe (dipsticks) są pokryte odczynnikami swoistymi dla badanej substancji, zmieniają swoje zabarwienie w zależności od obecności i stężenia substancji badanej w próbce moczu. Najczęściej stosowane paski zanurzeniowe służą do oceny pH moczu, wykrywania obecności krwi, białka, leukocytów i bakterii. pH moczu odzwierciedla stężenie jonów wodorowych w moczu i na ogół utrzymuje się w granicach 5,6–6,0. Największą wartość kliniczną ma oznaczenie pH moczu w stanach kwasicy metabolicznej. Wartość pH moczu wynosi wtedy < 5,0.

Badanie osadu moczu

Ocena białkomoczu i krwinkomoczu za pomocą pasków zanurzeniowych jest niewystarczająca, dlatego też szczególnie istotne staje się badanie osadu moczu, pozwalające na dokładną analizę elementów osadu, takich jak: bakterie, komórki, wałeczki czy też kryształki. Liczbę krwi-

nek czerwonych oceniamy w pojedynczym polu widzenia oraz liczymy procent erytrocytów dysmorficznych przypadających na 100 ocenianych krwinek czerwonych. Aby prawidłowo ocenić kształt błony komórkowej erytrocytów, ocena powinna odbywać się w mikroskopie fazowo-kontrastowym, pod powiększeniem minimum 400-krotnym.

W ocenie wyniku badania ważna jest znajomość pH moczu i jego ciężaru właściwego, ponieważ wielkość i kształt erytrocytów jest także zależna od tych parametrów [5, 6].

Krwinkomocz stanowi istotny problem diagnostyczny dla lekarza każdej specjalności, ponieważ może być objawem choroby zagrażającej zdrowiu lub życiu chorego, dlatego też wymaga wnikliwej diagnostyki.

Nowe metody badania moczu

W ostatnich latach szczególnego znaczenia w diagnostyce chorób nerek nabierają metody, które wykorzystuje się do oznaczania niskocząsteczkowych białek cewkowych (markerów dysfunkcji cewkowej). Oznaczenie enzymurii pozwala na wyodrębnienie grupy chorych zagrożonych trwałym uszkodzeniem nerek. Istnieje kilkadziesiąt enzymów, których obecność można wykryć podczas badania moczu. Najbardziej przydatne w diagnostyce nefrologicznej są: NAG (N-acetylo-B-D-glukozaminidaza AAP (alanylopeptydaza) i AP (fosfataza alkaliczna). NAG jest czułym markerem uszkodzenia cewek nerkowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz monitorowaniu nefrotoksyczności leków [7–10].

Przyszłość diagnostyki badania moczu

Przyszłość diagnostyki mogą stanowić nowe testy zanurzeniowe, które służyłyby do oceny zarówno ilościowej, jak i jakościowej badanej substancji wraz z jednoczesną oceną uszkodzenia kłębuszków i cewek nerkowych.

Piśmiennictwo

1. Fogazzi GB, Cameron JS. Urinary microscopy from the seventeenth century to the present day. *Kidney Int* 1996; 50: 1058–1068.
2. Addis T. *Glomerular nephritis. Diagnosis and treatment*. New York: Macmillan; 1948: 2.
3. Fagozzi GB, Grignani S. Urine microscopic analysis – an art abandoned by nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2485–2487.
4. Hoffmann W i wsp. Diagnostic strategies in urinalysis. *Kidney Int* 1994; 46: S-111.
5. Vaisbich MH i wsp. Metabolic study in dysmorphic hematuria. *Nephron* 1992; 60: 127–131.
6. Jakubowska-Kuźmiuk M i wsp. Znaczenie erytrocytów dysmorficznych w osadzie moczu w diagnostyce klinicznej krwinkomoczu. *Diagn Labor* 1993; 29: 57–64.
7. Piscator M. Markers of tubular dysfunction. *Toxicol Lett* 1989; 46: 197–199.

8. Jung K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int* 1994; 46 (Suppl. 47): S-29.
9. Kiliś-Pstrusińska K, Zwolińska D. Enzymuria a zakażenie układu moczowego. *Pol Merk Lek* 1999; 6: 194–199.
10. Price RG. The role of NAG in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38 (Suppl. 1): S-14.

Adres I Autora:

Zakład Medycyny Rodzinnej
i Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Relacja: lekarz rodzinny – specjalista nefrolog

Interrelations between family doctor and nephrologist

STANISŁAW CZEKALSKI

Z Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski

Streszczenie Standardy relacji między lekarzem rodzinnym i specjalistą nefrologiem zostały opublikowane, ale ich realizacja nie jest zadowalająca. Przedyskutowano niektóre aspekty tych relacji i podkreślono konieczność ściślejszej współpracy dla wczesnego rozpoznawania i właściwego leczenia przewlekłych chorób nerek.
Słowa kluczowe: lekarz rodzinny, nefrolog, wzajemne relacje.

Summary The standards of the relations between family doctor and specialist in nephrology were published, but their implementation is unsatisfactory. Some aspects of these relations were discussed and the necessity for much closer cooperation for the early diagnosis and appropriate treatment of chronic renal diseases were stressed.
Key words: family doctor, nephrologist, interrelations.

Zasady współdziałania między lekarzem rodzinnym a specjalistą nefrologiem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek zostały sprecyzowane jako standard 27 w „Standardach postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek”, opublikowanych w 2001 r. [5]. Codzienna praktyka wykazuje jednak, że realizacja tego standardu pozostawia wiele do życzenia. W rezultacie większość chorych z przewlekłymi chorobami nerek (PChN) zostaje skierowana do specjalistycznego poradnictwa nefrologicznego zbyt późno, gdy możliwości skutecznego leczenia są już wybitnie ograniczone. Co gorsza, statystyki wskazują, że prawie połowa chorych na PChN zostaje skierowana do nefrologa w stadium niewyrównanej przewlekłej niewydolności nerek (p.n.n.; wartości filtracji kłębuszkowej – glomerular filtration rate, GFR < 40 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała), niewyrównanej p.n.n. z wartościami GFR < 25 ml/min/1,73 m² p.c. lub nawet schyłkowej p.n.n. przy wartościach GFR < 10 ml/min/1,73 m² z nasilonymi objawami toksemii mocznicowej i rozwiniętymi powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i znacznym nasileniem niedokrwistości. Ta ostatnia grupa chorych, określana w piśmiennictwie jako „późno kierowani” (late referral, gdy konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego pojawia się w okresie krótszym niż 3 miesiące od chwili objęcia chorego opieką nefrologiczną) rokuje znacznie gorzej niż chorzy kierowani wcześniej do nefrologa, a zwłaszcza ci chorzy, u których PChN rozpoznano we wczesnym okresie choroby,

dzięki właściwie prowadzonym badaniom przesiewowym [1]. Nie ulega wątpliwości, że realizacja zalecanych badań przesiewowych w kierunku PChN ma decydujące znaczenie dla wczesnego rozpoznania PChN na podstawie aktualnie proponowanych kryteriów [4, 6]. Właściwe postępowanie lekarza rodzinnego, po rozpoznaniu PChN na podstawie wyników badań przesiewowych i badania klinicznego, powinno obejmować przeprowadzenie dalszej diagnostyki w ramach swoich możliwości, które pozwalają na określenie stopnia upośledzenia czynności nerek w oparciu o obliczoną przybliżoną wartość GFR z wzoru Cockrafta-Gaulta (ocena czy nerki są wydolne lub ocena okresu niewydolności nerek bądź stadium PChN we wytycznych amerykańskich), jak to opisano wcześniej [1]. Drugim ważnym elementem diagnostycznym, pozostającym w zakresie działalności lekarza rodzinnego, jest ustalenie wstępnego rozpoznania choroby nerek. Jest to możliwe w znacznej większości przypadków PChN, na podstawie dokładnie zebranego wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych znajdujących się w dyspozycji lekarza rodzinnego [5].

Spośród listy schorzeń, których diagnostykę i leczenie powinien prowadzić lekarz rodzinny [5], szczególne miejsce przypada zakażeniom układu moczowego. Są to jedne z najczęstszych przyczyn zgłoszeń do jego gabinetu [5]. Dobra znajomość tej problematyki wymaga szczególnego podkreślenia, gdyż diagnostyka i leczenie ostrych niepowikłanych zakażeń układu moczowego

wego u kobiet pozostaje praktycznie w gestii lekarza rodzinnego. Standardem postępowania w tych przypadkach jest 3-dniowe leczenie empiryczne, a jedynym wykonywanym badaniem dodatkowym jest badanie ogólne moczu [3]. Oporne na leczenie, nawracające lub powikłane, wymagają jednak poszerzenia diagnostyki. W znacznej większości przypadków stany te są związane z określonymi sytuacjami (np. współżycie seksualne), ze schorzeniami ginekologicznymi lub utrudnieniem odpływu moczu z dróg moczowych z różnych przyczyn. W diagnostyce tych stanów ważną rolę spełnia dokładne zebranie wywiadu, badanie przedmiotowe i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, ze zwróceniem uwagi na nerki i drogi moczowe. Błędem jest kierowanie chorych do konsultacji nefrologicznej przed wykluczeniem tych przyczyn, korzystając z konsultacji i leczenia przez odpowiednich specjalistów. Znaczne obciążenie poradni nefrologicznych wynika z kierowania do nich chorych bez właściwie przeprowadzonej diagnostyki wstępnej i tych, u których przyczyną powikłanych są schorzenia niefrologiczne, a odsyłanie chorych z tych poradni do właściwych konsultacji opóźnia ustalenie właściwego rozpoznania i jest dodatkowym obciążeniem zarówno dla chorego, jak i dla pacjentów.

Możliwości diagnostyczne i lecznicze lekarza rodzinnego w odniesieniu do chorych z kamicą nerek i układu moczowego są ograniczone. Bardzo ważnym elementem jest stwierdzenie, czy złoże nie blokuje moczu, w czym pomocne jest badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z oceną nerek i dróg moczowych oraz rtg przeglądowe jamy brzusznej u chorego dobrze przygotowanego do takiego badania. Należy również, wykorzystując badania dodatkowe, którymi dysponuje lekarz rodzinny, podjąć próbę określenia przyczyn kamicy. W większości przypadków konieczna jest konsultacja przede wszystkim urologiczna i leczenie łączone. Należy podkreślić, że leczenie nawracających u chorych z przeszkodą w odpływie moczu jest najczęściej nieskuteczne, dopóki przeszkoda ta nie zostanie usunięta. U mężczyzn w wieku podeszłym częstą przyczyną utrudnienia odpływu moczu z dróg moczowych jest przerost lub rak prostaty, u kobiet obniżenie narządu rodne. Znacznie rzadziej chorzy tacy wymagają konsultacji nefrologicznej, głównie wtedy, gdy istnieje podejrzenie konkretnych przyczyn metabolicznych lub endokrynologicznych kamicy.

Kryteria rozpoznania przewlekłych chorób nerek (PChN) przez lekarza rodzinnego i ogólne zasady diagnostyki zostały omówione w oddzielnej pracy [1]. Praktycznie wszyscy chorzy na PChN, z wynikami wykonanych badań dodatkowych i rozpoznaniem wstępnym choroby nerek, powinni być kierowani do konsultacji nefrologicznej.

Lekarz nefrolog powinien podjąć decyzję co do dalszej opieki łączonej z okresowymi konsultacjami lub przejąć leczenie, uzupełniając diagnostykę choroby nerek, co zwłaszcza u chorych z białkomoczem większym niż 1,0 g/dobę wymagać może hospitalizacji na oddziale nefrologicznym z rozważeniem wskazań do biopsji nerki. Przy istniejących wątpliwościach, czy chorego należy skierować do konsultacji nefrologicznej czy nie, zawsze lepiej skorzystać z takiej możliwości, a bezwzględnie, gdy podejrzewa się kłębuszkowe zapalenie nerek, gdy współistnieje zespół nerczycowy lub obliczone wartości GFR są niższe niż 80 ml/min/1,73 m², nie czekając aż stężenie kreatyniny w surowicy osiągnie wartości 2–3 mg/dl, sugerowane w proponowanym podziale kompetencji pomiędzy lekarzem rodzinnym a specjalistą nefrologiem [5]. Również chorzy z podejrzeniem ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek lepiej, aby byli kierowani do specjalisty nefrologa, przynajmniej w zakresie konsultacyjnym.

Nie ulega wątpliwości, że lekarze rodzinni powinni posiadać wiedzę o chorych leczonych nerkozastępczo i być przygotowani do ewentualnej doraźnej interwencji w stanach ostrych. Z reguły jednak w takich przypadkach niezbędny jest kontakt z ośrodkiem dializacyjnym lub specjalistą nefrologiem. Inne sytuacje omówiono szczegółowo w standardach postępowania [5].

Podsumowując, należy podkreślić, że relacje między lekarzem rodzinnym i specjalistą nefrologiem powinny być znacznie intensywniejsze niż dotychczas. Zasadniczym wyzwaniem dla lekarzy rodzinnych jest wczesna diagnostyka przewlekłych chorób nerek i kierowanie tych chorych na konsultacje nefrologiczne. Wdrożenie wspomnianych zasad postępowania może istotnie poprawić wyniki leczenia przewlekłych chorób nerek. Warto podkreślić, że chorzy z nefropatią cukrzycową powinni być konsultowani (lub prowadzeni) zarówno przez diabetologa, jak i nefrologa, zwłaszcza gdy jest to nefropatia jawna (utrzymujący się białkomocz) lub chorzy wykazują obniżony GFR. W tej grupie chorych przygotowanie do leczenia nerkozastępczego, jak i wskazania do wdrożenia takiego leczenia pojawiają się znacznie wcześniej niż u chorych z niecukrzycowymi chorobami nerek, zazwyczaj gdy stężenia kreatyniny wynoszą około 5 mg/dl. W leczeniu zachowawczym chorych z przewlekłą niewydolnością nerek pomocne są aktualne zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii [2]. Trwają usilne działania włączenia procedury leczenia zachowawczego przewlekłej niewydolności nerek jako odrębnie finansowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia, gdyż realizacja takiej procedury może opóźnić o wiele miesięcy konieczność rozpoczęcia kosztownego leczenia nerkozastępczego.

Piśmiennictwo

1. Czekalski S. Badania przesiewowe w kierunku chorób nerek w praktyce lekarza rodzinnego. *Pol Med Rodz* 2003; 5, 3: 261–264.
2. Czekalski S, Rutkowski B, Chrzanowski W i wsp. Zalecenia zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące postępowania zachowawczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol Dial Pol* 2002; 6: 197–202.
3. Duława J, Myśliwiec M, Wielgosz A. *Rozpoznawanie i leczenie zakażeń układu moczowego*. [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B., Czekalski S. (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 89–98.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S17–S75.
5. Steciwko A, Rutkowski B. *Zasady współdziałania między lekarzem rodzinnym a specjalistą nefrologiem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek* (Standard 27). [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B, Czekalski S (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 384–392.
6. Wytyczne National Kidney Foundation (USA): Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek – cz. I. *Med. Prakt* 2003; 6 (148): 112–124.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AM
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego przenoszone drogą płciową

Acute and chronic sexually-transmitted urinary tract infections

ANDRZEJ STECIWKO, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

Streszczenie Zakażenia układu moczowego to istotny problem praktyki lekarskiej. Są jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do lekarza. W ostatnich latach notuje się wzrost zakażeń układu moczowego przenoszonych drogą płciową, dotyczy to szczególnie zakażeń *Chlamydia trachomatis*. Wykrywanie tych zakażeń jest utrudnione z uwagi na najczęściej bezobjawowy przebieg zakażenia oraz prawidłowy wynik badania bakteriologicznego moczu. Ważne jest leczenie zakażeń chlamydiovych, gdyż nieleczone mogą dawać nieodwracalne zmiany w układzie moczowo-płciowym, skutkujące np. niepłodnością. Trudnym problemem terapeutycznym są także infekcje nawracające, które dotyczą przede wszystkim młodych, aktywnych seksualnie kobiet. **Słowa kluczowe:** zakażenie układu moczowego, *Chlamydia trachomatis*, nierzęzączkowe zapalenie cewki moczowej, ostry zespół cewkowy, zakażenie nawracające.

Summary Urinary tract infections are very important problem in general practice. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* is highest in young women. The non-treated chlamydial infection is the common cause of infertility. The recurrent infections are also an important problem. **Key words:** urinary tract infection, *Chlamydia trachomatis*, non-gonococcal urethritis (NGU), acute urethritis, recurrent infection.

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych zakażeń bakteryjnych u ludzi. Znajdują się na drugim miejscu pod względem częstości występowania (po zakażeniach układu oddechowego) [6].

Częstość występowania zakażeń układu moczowego jest związana z płcią oraz wiekiem pacjentów. W pierwszym roku życia zakażenia dotyczą częściej chłopców, natomiast od 2. do 50. roku życia ZUM są 10–50 razy częstsze u płci żeńskiej. Po 50. roku życia ryzyko zakażeń u kobiet i mężczyzn jest podobne [16]. Około 3–10% zdrowych i aktywnych seksualnie kobiet przechodzi zapalenie cewki lub pęcherza moczowego przynajmniej raz w roku, u 20–50% kobiet ZUM występuje przynajmniej raz w życiu, a u 20–30% z nich zakażenie nawraca [7].

Istnieje szereg podziałów zakażeń układu moczowego, uwzględniających rozmaite kryteria. W praktyce klinicznej najistotniejsze znaczenie mają następujące podziały [5, 19]:

- ze względu na przebieg:
 - ostre,
 - przewlekłe,
 - nawracające,

- ze względu na obecność czynników sprzyjających ZUM:
 - powikłane,
 - niepowikłane,
- ze względu na umiejscowienie:
 - zakażenia dolnego odcinka dróg moczowych,
 - zakażenia górnego odcinka dróg moczowych.

Na zakażenia układu moczowego przenoszone drogą płciową najbardziej narażone są kobiety pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, w okresie największej aktywności seksualnej. Ocenia się, że na jedną, aktywną seksualnie kobietę przypada średnio 0,5–0,7 przypadku ostrego zapalenia pęcherza moczowego w ciągu roku. Są to często zakażenia układu moczowo-płciowego, ponieważ uwarunkowania anatomiczne (bliskość ujść pochwy i cewki moczowej) sprawiają, że zakażeniu ulegają obydwa układy [12].

Etiologia zakażeń układu moczowego jest najczęściej bakteryjna. Na pierwszym miejscu wśród patogenów znajduje się *Escherichia coli*. Inne patogeny bakteryjne to: *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* [6, 14].

Coraz częstsze są infekcje wywołane przez tzw. florę atypową, do której zalicza się *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*. Zakażenie dróg moczowych może być również wywołane, aczkolwiek rzadko, przez czynnik grzybiczy (głównie *Candida albicans*) bądź przez pierwotniaka *Trichomonas vaginalis* (rzęśistek pochwoy) [2, 18].

Około 80% ZUM przebiega w sposób ostry, z objawami dyzurycznymi (ból, pieczenie podczas mikcji, częste oddawanie moczu w małych ilościach). Początkowo stan zapalny dotyczy cewki moczowej; na ogół po kilkunastu godzinach zakażenie dotyczy również pęcherza moczowego [19].

Patogeny, które obecnie najczęściej wywołują zakażenia układu moczowego poprzez kontakty seksualne, to [12, 17]:

- *Chlamydia trachomatis*,
- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Ureaplasma urealyticum*.

Rzadziej zakażenia wywołują:

- wirus opryszczki zwykłej,
- *Neisseria gonorrhoeae*,
- *Trichomonas vaginalis*,
- *Candida albicans*.

Wzrastające rozpowszechnienie zakażeń chlamydiowych i mykoplazmatycznych jest spowodowane m.in. dużą zakaźnością tych patogenów, niewykrywaniem ich w standardowym badaniu bakteriologicznym moczu, często bezobjawowym przebiegiem zakażenia oraz niską świadomością społeczeństwa na temat tych zakażeń [17, 18]. Zakażenia te, szczególnie w formie przewlekłej, mogą być przyczyną niepłodności, zarówno męskiej, jak i żeńskiej, a także poronień i porodów przedwczesnych [4].

Czynnikami ryzyka wyżej wymienionych zakażeń jest wiek poniżej 25 lat, płeć żeńska, stosowanie niektórych środków antykoncepcyjnych, częste zmiany partnerów seksualnych, seks bez zabezpieczenia, klimakterium (spadek stężenia estrogenów powoduje zmianę pH śluzu pochwoy z kwaśnego na zasadowy). Znaczenie ma również predyspozycja genetyczna. Podatność na zakażenia zwiększa obecność w nabłonku pochwy antygeny HLA-A3 [2, 18].

Obraz kliniczny

Zakażenie *Chlamydia trachomatis* może objawiać się jako **nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej** (NGU – non-gonococcal urethritis), zapalenie szyjki macicy lub przebiegać bezobjawowo (ponad 50% przypadków u mężczyzn i 80% przypadków u kobiet) [10, 13]. Nielezione zakażenie może przejść w formę przewlekłą i skutkować licznymi powikłaniami, m.in. zapale-

niem jąder i najądrzy, reaktywnym zapaleniem stawów (zespół Reitera), zapaleniem narządów miednicy mniejszej (PID – pelvic inflammatory disease), zapaleniem jajowodów, przeniesieniem zakażenia na noworodka, zapaleniem spojówek u dorosłych, zapaleniem okołowątrobowym (zespół Fitz-Hugha i Curtisa), dotyczącym głównie dzieci do 2 r.ż. [18].

Zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* oraz *Ureaplasma urealyticum* prowadzi do wystąpienia ostrego zespołu cewkowego, zapalenia jąder i najądrzy, zapalenia stercza, a u kobiet do zapalenia pochwy, PID, a także do odmiedniczkowego zapalenia nerek [8].

Na obraz kliniczny wyżej wymienionych zakażeń u mężczyzn składa się: wyciek z cewki moczowej, ból przy mikcji, przy czym nasilenie objawów może być bardzo różne, a w wielu przypadkach przebieg jest bezobjawowy. W obrazie klinicznym zakażenia u kobiet może występować ropna wydzielina z pochwy, krwawienie po stosunku seksualnym lub międzymiesiączkowe, ból w podbrzuszu, natomiast w zdecydowanej większości przypadków przebieg jest bezobjawowy [9].

Ostre zapalenie dolnego odcinka dróg moczowych może mieć postać tzw. **ostrego zespołu cewkowego**. Charakteryzuje się on występowaniem objawów dyzurycznych, ropomoczu przy jałowym posiewie moczu bądź obecności nieznajmiennej bakteriurii (liczba bakterii w 1 ml moczu wynosi poniżej 10^2). W około 50% przypadków zapaleniu cewki towarzyszy również zapalenie pęcherza moczowego. Ostry zespół cewkowy jest najczęściej wyrazem zakażeń drobnoustrojami przenoszonymi drogą płciową, przede wszystkim chlamydiowych i mykoplazmatycznych [12, 17].

Diagnostyka

Pierwszym etapem przy występowaniu u pacjenta objawów dyzurycznych jest wykonanie badania ogólnego moczu, a jeśli to konieczne, również posiewu ilościowego i jakościowego. Należy pamiętać, że drobnoustroje atypowe rosną tylko na specjalnych pożywkach, dlatego w przypadku stwierdzenia tzw. jałowej leukocyturii (obecność ponad 5 krwinek białych w polu widzenia bez bakteriomoczu) należy wykonać specyficzną dla nich diagnostykę. Badanie ogólne moczu należy wykonać minimum 2 razy w ciągu dwóch kolejnych dni. U mężczyzn można pobrać mocz do badania po masażu gruczołu krokowego, aczkolwiek nie jest to metoda obecnie zalecana z uwagi na ryzyko rozsiewu bakterii.

Rozstrzygającym diagnostycznie jest wymaz z cewki moczowej, pobrany w odpowiedni spo-

sób, a następnie diagnostyka przeprowadzona przy użyciu metod specyficznych dla chlamydii [17].

Do diagnostyki zakażenia chlamydiowego wykorzystuje się metody hodowli, serologiczne oraz genetyczne [3]:

- hodowla na komórkach McCoy (test referencyjny do identyfikacji ciałek wtrętowych w zakażonych komórkach),
- testy immunofluorescencyjne (Chlamyset, Micro-Trac) – wykrywanie ciałek wtrętowych w zakażonych komórkach,
- testy immunoenzymatyczne (Chlamyset antibody CIA, Chlamydiazyme) – wykrywanie przeciwciał w surowicy.
- metody genetyczne – analiza DNA patogenu metodą amplifikacji i hybrydyzacji

W praktyce zastosowanie znajdują przede wszystkim metody immunofluorescencyjne. Metoda serologiczna jest mało swoista, ponieważ wykrywa w surowicy lipopolisacharyd bakterii (LPS), który jest identyczny dla różnych gatunków chlamydii (*C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*), w związku z tym pozytywny wynik badania nie pozwala na dokładne określenie patogenu [11].

Materiałem do badania jest najczęściej wymaz bezpośredni z cewki moczowej u mężczyzn oraz cewki moczowej i kanału szyjki macicy u kobiet. Do pobrania wymazu należy używać specjalnych szczoteczek cytologicznych lub jałowych wymazówek z drakonowym końcem (dla chlamydii toksyczne są waciki zakończone alginianem wapnia i watą celulozową nawiniętą na patyczek – używane powszechnie w diagnostyce mikrobiologicznej). Materiałem do badania może być także mocz. Próbkę pobiera się do jałowego pojemnika po całkowitym wstrzymaniu mikcji lub co najmniej po 4 godzinach po ostatnim oddaniu moczu. Pobiera się pierwszy strumień moczu w ilości 10 ml. Mocz należy w ciągu 1–2 godzin dostarczyć do laboratorium [3].

Do diagnostyki zakażenia mykoplazmatycznego wykorzystuje się [3]:

- hodowle na specjalnych podłożach,
- gotowe zestawy diagnostyczne, oparte na reakcjach barwnych, służące do badań jakościowych i ilościowych,
- testy serologiczne wykrywające antygeny lub przeciwciała,
- metody genetyczne (PCR).

W przypadku zakażenia mykoplazmatycznego materiał do badań jest taki sam, jak dla chlamydii.

Pobierając wymazy do badań diagnostycznych w kierunku zakażeń atypowych, należy pamiętać, iż drobnoustroje są patogenami wewnątrzkomórkowymi, wykazującymi tropizm do nabłonka cylindrycznego. Ma to istotne implikacje praktyczne, ponieważ materiał do wymazu

należy pobierać około 2 cm od ujścia zewnętrznego cewki moczowej oraz około 2 cm od ujścia zewnętrznego szyjki macicy. U kobiet wymazy z cewki i kanału szyjki macicy powinny zostać pobrane jednocześnie [17].

Leczenie

Ostre, niepowikłane, pierwszorazowe zapalenie cewki i pęcherza moczowego u młodych kobiet leczymy empirycznie za pomocą [12]:

- kotrimoksazolu (800 mg co 12 godzin),
- trimetoprimu (100 mg co 12 godzin),
- ciprofloksacyny (100–250 mg co 12 godzin) lub innych, wybranych chinolonów.

Okres leczenia wynosi **3 dni**. U kobiet stosujących środki antykoncepcyjne (kremy plemnikobójcze, krążki dopochwowe), a także u tych, u których objawy utrzymują się dłużej niż 3 dni, leczenie prowadzimy przez **7 dni**.

Obecnie nie zaleca się wykonywania posiewu przy prostej infekcji układu moczowego. Wykonujemy go przy infekcjach nawrotowych oraz przy braku skuteczności leczenia. Jałowy posiew moczu przy obecności objawów dyzurycznych nakazuje diagnostykę w kierunku zakażeń atypowych [12].

W chlamydiozie pod postacią ostrego zespołu cewkowego (niepowikłanej) stosujemy [8, 13, 17]:

- makrolidy:
 - azytromycyna (1 g jednorazowo),
 - erytromycyna (500 mg co 6 godzin),
 - klarytromycyna (500 mg co 6 godzin),
- tetracykliny:
 - doksycyklina (100 mg co 12 godzin),
- niektóre fluorochinolony, np.:
 - ofloksacyna 200 mg co 12 godz. (nie stosować jako leku I rzutu),

Leczenie, z wyjątkiem azytromycyny, trwa **7 dni**.

W chlamydiozie powikłanej u kobiet stosujemy doksycyklinę 2 x 100 mg przez minimum 10 dni z metronidazolem 3 x 200 mg lub 2 x 400 mg przez 7 dni. Zamiast doksycykliny można zastosować ofloksacynę 2 x 400 mg. W chlamydiozie powikłanej u mężczyzn (zapalenie jąder i najądrzy) stosujemy doksycyklinę 2 x 100 mg przez 7–14 dni [13]. Wskazana jest abstynencja seksualna podczas leczenia oraz diagnostyka i leczenie partnera seksualnego. Zaleca się picie dużej ilości płynów w celu zwiększenia diurezy i mechanicznego wypłukiwania bakterii [17].

Istotnym problemem, szczególnie u młodych, aktywnych seksualnie kobiet, są **nawracające infekcje dróg moczowych**. W przypadku nawrotu objawów klinicznych po leczeniu zawsze należy zastanowić się, czy mamy do czynienia z przetrwałym zakażeniem bądź wznową (ten sam pa-

togen), czy też doszło do nadkażenia nowym patogenem. W pierwszym przypadku objawy nawracają po kilku-, kilkunastu dniach, w drugim – po dłuższym okresie czasu (najczęściej po 1–3 miesiącach). Nadkażenia stanowią ponad 80% nawrotowych infekcji [1, 15].

Do czynników ryzyka nawrotowych zakażeń u kobiet zaliczyć należy [12]:

- aktywność seksualną (szczególnie niedawno podjętą bądź z częstymi zmianami partnerów),
- stosowanie kremów plemnikobójczych i krążków dopochwowych (zaburzają skład mikroflory pochwy),
- antybiotykoterapia z innych przyczyn,
- czynniki genetyczne (zakażenia nawrotowe układu moczowego u matki w wywiadzie rodzinnym),
- przebyte zakażenia układu moczowego poniżej 15. roku życia,
- wady anatomiczne lub czynnościowe układu moczowego (rzadko).

Szczególne znaczenie w przypadku zakażeń nawracających ma właściwa profilaktyka. Należy wykluczyć możliwe do usunięcia czynniki ryzyka (np. zmiana metody antykoncepcji), zaleca się picie dużych ilości płynów i częste oddawanie moczu w ciągu dnia, oddawanie moczu przed zaśnięciem, oddawanie moczu po stosunku płciowym. Przy braku skuteczności tych zaleceń i częstych nawrotach (ponad 3 w ciągu roku) należy wdrożyć profilaktyczne leczenie przeciw-

bakteryjne. Istnieją dwa sposoby profilaktyki: jeden polega na ciągłym, długotrwałym podawaniu leku przeciwbakteryjnego w dawce subterapeutycznej raz dziennie lub co drugi dzień na noc (najczęściej kotrimoksazol, trimetoprim lub nitrofurantoina, rzadziej chinoliny – ciprofloksacyna lub norfloksacyna). Drugi sposób polega na jednorazowym przyjęciu pojedynczej dawki leku bezpośrednio po stosunku płciowym [12].

Podsumowanie

Zakażenia układu moczowego stanowią istotny problem w praktyce lekarskiej. Najczęstszym patogenem nadal jest *E. coli*, wzrasta jednak szybko liczba osób zakażonych *C. trachomatis*. Ze względu na w większości bezobjawowy przebieg tego zakażenia i transmisję przez kontakt płciowy możemy mówić o „cichej epidemii”, ponieważ ocenia się, że zakażenie dotyczy 10–20% populacji [2]. Narażone na zakażenie są przede wszystkim kobiety, to również u nich częściej dochodzi do nawrotów infekcji. Prawdłowo prowadzone leczenie zakażeń układu moczowego (prawidłowo dobrany rodzaj leku, jego dawka i czas terapii) ma bardzo istotne znaczenie, gdyż zakażenie nieleczone bądź źle leczone może przejść w formę przewlekłą lub na wyższe piętra układu moczowego, dając odmiedniczkowe zapalenie nerek. Nieleczone zakażenia chlamydiowe mogą powodować niepłodność.

Piśmiennictwo

1. Agace W i wsp. *Host resistance to urinary tract infection*. [w:] *Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. Mobley HLT, Warren JW (red.). 1996: 221–245
2. Bavastrelli i wsp. Sexually active adolescents and young adults: a high-risk group for *Chlamydia trachomatis* infection. *J Travel Med* 1998; Jun, 5(2): 57–60.
3. Choroszy-Król I, Ruczkowska J. *Laboratoryjna diagnostyka chlamydioz*. Wrocław; Akademia Medyczna; 1999.
4. Chrzanowski S, Laskowska B. Czynniki infekcyjne w niepłodności małżeńskiej. *Gin Pol* 1994; supl. 2: 992–995.
5. Duława J. Zakażenia układu moczowego – podział kliniczny i zasady postępowania. *Pol Arch Med Wewn* 1998; C: 342–351.
6. Duława J. Zakażenie układu moczowego. *Med Prakt* 1998; 28.
7. Hooton TM i wsp. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468.
8. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 11: 906.
9. Kuźniar J. *Zakażenia układu moczowego*. [w:] *Nefrologia*. Szewczyk Z (red.). 1996: 95–113.
10. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 138.
11. Luskus T, Ślusarczyk J. Zakażenia chlamydiami u ludzi. *Pol Arch Med Wewn* 1991; 85: 245–255.
12. Matuszkiewicz-Rowińska J. Współczesne poglądy na leczenie zakażeń układu moczowego. *Standardy Medyczne* 2002; 2; 102–123.
13. Schaeffer AJ. Urinary tract infections in men-state of the art. *Infection* 1994; (Suppl. 1): 19.
14. Stamm WE. *Zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek*. [w:] *Interna Harrisona*. t. II. 2001: 1212–1221.
15. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328.
16. Steciwko A, Mastalerz-Migas A. *Infekcje układu moczowego – następstwo czy przyczyna nietrzymania moczu?* [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. T. 4 Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2002: 79–89.

17. Steciwko A, Pirogowicz I. *Nietypowe infekcje dróg moczowych – standardy diagnostyki i leczenia*. [w]: *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. T. 5. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003: 167–173.
18. Stokes T. Screening for Chlamydia in general practice: a literature review and summary of the evidence. *J Public Health Med* 1997; Jun. 19(2): 222–232.
19. Wolski Z. Niepowikłane i powikłane zakażenia układu moczowego – przyczyny, profilaktyka. *Pol Arch Med Wewn* 1998; C: 372–375.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM

ul. Syrokomli 1

51-141 Wrocław

Nefropatia cukrzycowa – patogeneza, obraz kliniczny, rozpoznanie

Diabetic nephropathy – pathogenesis, clinical features, diagnosis

ANDRZEJ STECIWKO, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

Streszczenie Nefropatia jest jednym z powikłań cukrzycy o typie mikroangiopatii. Jej wystąpienie w przebiegu cukrzycy prowadzi nieuchronnie do terminalnej niewydolności nerek. Patogeneza nefropatii cukrzycowej jest złożona. Jako czynniki sprzyjające jej rozwojowi wymienia się m.in. predyspozycję genetyczną, nadciśnienie tętnicze, złą kontrolę metaboliczną cukrzycy oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Pierwszym objawem nefropatii jest mikroalbuminuria, która po latach przechodzi w nieselektywny białkomocz. Chorzy na cukrzycę powinni być raz w roku badani w kierunku mikroalbuminurii. Istotne jest odpowiednio wczesne włączenie leczenia hamującego progresję nefropatii. Obecnie lekami pierwszego rzutu są inhibitory konwertazy. Trwają badania nad nowymi lekami, inhibitorami produktów glikacji białek (AGE). Przykładem takiego leku jest aminoguanidyna, dostępna w USA.

Słowa kluczowe: nefropatia cukrzycowa, mikroalbuminuria, produkty zaawansowanej glikacji białek, aminoguanidyna, inhibitory konwertazy angiotensyny.

Summary Nephropathy is a microangiopathic complication of diabetes mellitus. It leads to the end-stage of renal disease. The risk factors of diabetic nephropathy are: genetic predisposition, hypertension, inadequate treatment of diabetes etc. The earliest clinical evidence of nephropathy is the appearance of low, yet abnormal, levels of albumin in the urine, referred to microalbuminuria. This can progress to non-selective proteinuria. The diabetic patients should be diagnosed once a year due to microalbuminuria. The early treatment can slow down the progression of diabetic nephropathy. ACE inhibitors are the best for treatment of diabetic nephropathy. They reduce microalbuminuria. New treatment is an inhibition of the formation of advanced glycation end-products (AGE), e.g. aminoguanidine.

Key words: diabetic nephropathy, microalbuminuria, advanced glycation end-products (AGE), aminoguanidine, ACE inhibitors.

Nefropatia jest jednym z powikłań cukrzycy o typie mikroangiopatii. Jej wystąpienie w przebiegu cukrzycy prowadzi nieuchronnie do przewlekłej niewydolności nerek, a w konsekwencji do konieczności włączenia dializoterapii [7]. Jest niewątpliwie czynnikiem obniżającym jakość życia pacjenta z cukrzycą. Rozwija się u około 30% pacjentów z cukrzycą typu 1 (po ok. 5–20 latach trwania cukrzycy) i u około 20% pacjentów z cukrzycą typu 2 (u 10–20% z nich jest obecna już w chwili rozpoznania cukrzycy, przy często towarzyszącym nadciśnieniu tętniczym) [5].

Poglądy na patomechanizm nefropatii cukrzycowej zmieniały się na przestrzeni ostatnich lat. Patomechanizm na pewnych etapach jest różny w cukrzycy typu 1 i 2. W obu przypadkach dochodzi jednak do takich samych zmian patomorfologicznych i czynnościowych, których konsekwencją jest schyłkowa niewydolność nerek [4].

Obecnie wiele danych wskazuje na fakt, iż

w rozwoju nefropatii istotny udział ma podłoże genetyczne. Udało się zidentyfikować część genów odpowiedzialnych za zmiany w nerkach w cukrzycy typu 1 oraz 2. Dziedziczy się predyspozycję do rozwoju nefropatii. Jest to uwarunkowane wielogenowo. Geny te są różne dla obu typów cukrzycy. Występowanie określonego genu nie przesądza o wystąpieniu nefropatii w przebiegu cukrzycy, ale w różnym stopniu zwiększa ryzyko jej wystąpienia. I tak np. w cukrzycy typu 1 ryzyko wystąpienia nefropatii jest dwukrotnie zwiększone u chorych z antygenem zgodności tkankowej HLA-A2. Prawdopodobnie antygen ten jest odpowiedzialny za wyzwolenie cytotoksyczności limfocytów T przeciwko tkance śródmiąższowej nerek. W cukrzycy typu 2 ryzyko wystąpienia nefropatii jest zwiększone u osób posiadających określone allele na chromosomach 20 i 12 [4].

Obok genetyki istotne znaczenie dla wystąpienia nefropatii cukrzycowej ma tryb życia, die-

ta oraz prawidłowość postępowania terapeutycznego u chorego na cukrzycę. Podstawowe warunki dla opóźnienia wystąpienia nefropatii, a także dla spowolnienia jej progresji to [17]:

- optymalna kontrola metaboliczna cukrzycy,
- intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego,
- zaprzestanie palenia tytoniu,
- ograniczenie podaży białka w diecie,
- kontrola gospodarki lipidowej,
- normalizacja masy ciała,
- dieta bezsolna.

Zmiany patologiczne w nerkach w przebiegu nefropatii cukrzycowej dotyczą przede wszystkim kłębuszków nerkowych, a w końcowym etapie całego miąższu nerek. Patomechanizm tych zmian jest bardzo złożony i przebiega na wielu poziomach, zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórki [5].

Wśród czynników mających istotny wpływ na rozwój uszkodzeń kłębuszków należy wymienić przede wszystkim **hiperglikemię**. Wpływa ona na zaburzenie proporcji wytwarzania kolagenu typu IV, V i VI oraz niekolagenowych składników błony podstawnej kłębuszka nerkowego (głównie glikozaminoglikanów). Zmniejszenie produkcji glikozaminoglikanów, których głównym składnikiem jest siarczan heparanu, a jednocześnie wzrost wytwarzania kolagenu prowadzi do nadmiernego pogrubienia błony podstawnej kłębuszka oraz rozrostu macierzy mezangium. Siarczany heparanu wraz z kwasem sialowym jest odpowiedzialny za wytworzenie ujemnego ładunku elektrycznego w ścianie naczyń kłębuszka nerkowego, co ma niebagatelne znaczenie dla selektywności bariery filtracyjnej kłębuszka. Zmniejszenie ilości wytwarzanego siarczanu heparanu prowadzi u chorych na cukrzycę do zniesienia ładunku ujemnego błony podstawnej, co w konsekwencji umożliwia przechodzenia dużych cząsteczek przez pory błony podstawnej kłębuszka. Klinicznie objawia się to wystąpieniem mikroalbuminurii, a następnie makroalbuminurii i białkomoczem. Hiperglikemia wpływa również na uszkodzenie DNA komórek śródbłonna, którego efektem są zaburzenia ich dojrzewania i różnicowania. Zwiększony poziom glukozy indukuje także produkcję TGF- β w komórkach mezangium. Czynnikiem ten pobudza syntezę macierzy mezangium i hamuje jej degradację, co prowadzi do pogrubienia błony podstawnej [8].

Zwiększenie stężenia glukozy we krwi prowadzi również do nasilenia procesów nieenzymatycznej glikozylacji białek. Procesy te dotyczą zarówno białek krążących, jak i strukturalnych. W przypadku białek strukturalnych kłębuszka nerkowego ich glikacja doprowadza do zmiany struktury zarówno błony podstawnej, jak i macierzy mezangium. Glikozylowane białka krążące trudniej ulegają rozkładowi, a więc mogą odkła-

dać się w obrębie kłębuszka. Odkładają się także tzw. końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek (*AGE – advanced glycation end-products*). Mają one bezpośredni wpływ uszkodzający na mezangium oraz powodują pogrubienie błony podstawnej. Mogą również być źródłem wolnych rodników tlenowych, a co za tym idzie generować stres oksydacyjny, co prowadzi do zaburzeń w mikrokrążeniu. Obecnie trwają intensywne badania nad nowymi lekami, których działanie polega właśnie na hamowaniu odkładania się końcowych produktów glikacji białek [3].

Hiperglikemia jest również odpowiedzialna za zaburzenia hemodynamiczne w obrębie kłębuszka nerkowego. Już we wczesnej cukrzycy można odnotować zwiększenie przepływu nerkowego, wzrost przesączania kłębuszkowego (GFR), czyli hiperfiltrację, oraz wzmożone ciśnienie śródkłębuszkowe. U podłoża tych zmian leży osmotyczne działanie wysokich stężeń glukozy na śródbłonek włośniczek. Prowadzi to do wzmożonego wydzielania EDRF (śródbłonkowy czynnik rozkurczający, czyli tlenek azotu NO), a co za tym idzie, do rozszerzenia naczyń wewnątrz kłębuszka i zmniejszenia wewnątrz-kłębuszkowego oporu naczyniowego. To skutkuje wzmożonym przepływem krwi przez kłębuszki nerkowe, a więc ich nadczynnością. W efekcie rozwija się nadciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Nadciśnienie to dodatkowo stymuluje rozrost mezangium (zwiększenie liczby komórek, rozplem substancji pozakomórkowej) oraz prowadzi do pogrubienia błony podstawnej. Zwiększony przepływ przez kłębuszki oraz zwiększone ciśnienie w ich obrębie prowadzi do hipertrofii i hiperplazji kłębuszków nerkowych, co w następnym etapie wiedzie do ich szkliwienia i wypadnięcia funkcji filtracyjnej kłębuszków [15].

Zaburzenia gospodarki lipidowej to kolejny czynnik mający wpływ na przemiany patologiczne w kłębuszkach nerkowych w przebiegu nefropatii cukrzycowej. Lipoproteiny, szczególnie LDL i vLDL, mogą gromadzić się w mezangium kłębuszka nerkowego. Mają zdolność łączenia się z glikoproteinami kłębuszka, co prowadzi do zniesienia ładunku ujemnego błony podstawnej i utraty selektywności błony. Jednocześnie za pośrednictwem interleukiny 1 i 6 stymulują rozplem komórek i macierzy mezangium [5].

Ocenia się, że w chwili rozpoznania cukrzycy błona podstawna kłębuszka nerkowego jest jeszcze prawidłowa. Po dwóch latach trwania cukrzycy jej grubość wzrasta o 10–15%, a po 5 latach o 35%. Z biegiem lat grubiejąca błona tworzy w obrębie ścian naczyń guzkowate twory. Efektem tego, a także wymienionych wyżej zmian patologicznych jest szkliwienie i wypadnięcie funkcji kłębuszka nerkowego. Po latach dochodzi do znacznego i nieodwracalnego uszkodzenia

nerek, co skutkuje koniecznością włączenia chorego do leczenia nerkozastępczego [15].

Okresy rozwoju nefropatii cukrzycowej (wg C.E. Mogensena w modyfikacji J. Tatonia) [15]:

I – okres niemy klinicznie – przypada na okres czasowy rozpoznania cukrzycy. W okresie tym mamy do czynienia z nadczynnością i przerośnięciem nerek. Nerki są powiększone, w obrębie kłębuszków stwierdza się nieznaczną hiperfiltrację oraz hipertrofię w początkowym stadium, ciśnienie śródkłębuszkowe jest podwyższone, błona podstawna jest nieznacznie pogrubiona. Przesączanie kłębuszkowe (GFR) jest prawidłowe lub podwyższone do około 150 ml/min (norma 120 ml/min), wydalanie albumin jest w normie, ciśnienie tętnicze jest w większości przypadków prawidłowe.

II – okres utajony – w tym okresie wydalanie albumin również jest jeszcze w normie, GFR jest prawidłowe lub nieznacznie zwiększone, błona podstawna kłębuszków ulega stopniowemu pogrubieniu, dochodzi do rozplemu mezangium. Ciśnienie tętnicze na tym etapie może być jeszcze prawidłowe, ale często mamy do czynienia z umiarkowanym nadciśnieniem.

III – okres wczesny – jest to okres pojawiania się pierwszych objawów nefropatii. W badaniu moczu stwierdzamy mikroalbuminurię (wydalanie albumin 20–200 µg/min, czyli 30–300 mg/dobę). Filtracja kłębuszkowa wzrasta (przesączanie kłębuszkowe wynosi ok. 160 ml/min). Zmiany w kłębuszkach ulegają nasileniu (dalsze grubienie błony podstawnej, rozplem mezangium). Ciśnienie tętnicze jest podwyższone o około 5–10% w stosunku do osób zdrowych bez cukrzycy. Ulega ono wzrostowi o około 3,5% rocznie.

IV – okres późny – mamy tu do czynienia z makroalbuminurią (wydalanie albumin powyżej 200 µg/min, czyli powyżej 300 mg/dobę) lub nasilonym białkomoczem (powyżej 0,5 g/dobę). Na tym etapie część kłębuszków nerkowych jest już zeszkliwiła i nie funkcjonuje, natomiast w czynnych kłębuszkach stwierdza się hiperfiltrację. Ciśnienie tętnicze jest podwyższone i jego wartości ulegają zwiększeniu o około 8% rocznie.

V – okres schyłkowy – jest to etap terminalnej niewydolności nerek i mocznicy. Występuje tu uogólnione zeszkliwienie kłębuszków nerkowych i zwyrodnienie miąższu nerkowego. Przesączanie kłębuszkowe wynosi 0–10 ml/min. Wydalanie białka z moczem jest mniejsze niż w poprzednim etapie, ponieważ znacznie mniejsza jest liczba czynnych nefronów. Nadciśnienie tętnicze jest na ogół wysokie.

Wymienione powyżej etapy dotyczą przebiegu historii naturalnej nefropatii cukrzycowej. Obecnie uważa się, iż na możliwie wczesnym etapie należy wkroczyć z optymalnym leczeniem, mającym na celu zahamowanie bądź przy-

najmniej spowolnienie progresji nefropatii w przebiegu cukrzycy. Szczególną wagę przywiązuje się do intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego oraz redukcji mikroalbuminurii do możliwie najniższych wartości [14].

W celach praktycznych nefropatię cukrzycową dzielimy na trzy okresy [4]:

1. wczesna (zagrożająca) nefropatia cukrzycowa,
2. jawna nefropatia cukrzycowa,
3. przewlekła niewydolność nerek.

W stadium **wczesnej nefropatii cukrzycowej** mamy do czynienia z mikroalbuminurią, czyli wydalaniem albumin z moczem w ilości powyżej 20 µg/min, ale poniżej 200 µg/min (> 30 i < 300 mg/dobę). Stadium to odpowiada okresowi II i III wcześniejszego podziału. W naturalnym przebiegu choroby nefropatia zagrożająca przechodzi w postać jawną po około 8 latach.

Jawną nefropatię cukrzycową charakteryzuje makroalbuminuria (wydalanie albumin z moczem w ilości powyżej 300 mg/dobę) lub nieselektywny białkomocz (powyżej 0,5 g/dobę). Stężenie kreatyniny w surowicy może być prawidłowe lub zwiększone (norma do 1,2 mg%). Występuje nadciśnienie tętnicze.

W stadium **przewlekłej niewydolności nerek** stężenie kreatyniny w surowicy krwi przekracza wartość 1,2 mg% (106 µmol/l). Na ogół u chorego występują także inne powikłania cukrzycy (retinopatia, neuropatia, choroba wieńcowa).

Diagnostykę w kierunku rozwoju nefropatii przeprowadza się u chorych na cukrzycę bez uszkodzenia nerek raz w roku. Badaniem przesiewowym jest w tym przypadku badanie moczu w kierunku mikroalbuminurii. Jej stwierdzenie obliguje do badania u chorego wydalania albumin z moczem raz na trzy miesiące [4].

Pierwszym badaniem, jakie należy wykonać u chorego na cukrzycę diagnozowanego w kierunku nefropatii, jest badanie ogólne moczu. Wynik prawidłowy tego badania upoważnia do dalszej diagnostyki, tj. wykonania testu oznaczającego ilościowe wydalanie albumin w pierwszej, porannej zbiórce moczu. Jeśli natomiast wynik badania ogólnego moczu jest nieprawidłowy (białkomocz, leukocyturia, krwinkomocz, zmiany w osadzie moczu), konieczna jest diagnostyka w kierunku wyjaśnienia przyczyny tych nieprawidłowości (zakażenie, kamica, inne przyczyny). Należy pamiętać, iż u części chorych na cukrzycę przyczyną białkomoczu nie jest nefropatia, lecz inne choroby nerek. Do badania przesiewowego w kierunku mikroalbuminurii można użyć testów paskowych, wygodnych w użyciu i coraz powszechniej stosowanych. Należy pamiętać, że jeśli moczu ma odczyn zasadowy (pH > 8,0) lub jest bardzo zagęszczony (c. wł. > 1025), wynik testu może być fałszywie dodatni [17].

Jeśli w teście przesiewowym, określającym wydalanie albumin w pojedynczej, porannej zbiórce moczu jest ono zwiększone (powyżej 20 mg/l), należy przeprowadzić trzykrotne oznaczenie wydalania albumin w zbiórce moczu nocnej (8-godzinnej) lub dobowej w okresie 6–12 tygodni przy założeniu, iż chory ma w tym okresie optymalną kontrolę metaboliczną cukrzycy. Jeśli w dwóch spośród trzech zbiórek stwierdza się dodatni wynik badania, tj. wydalanie albumin powyżej 20 µg/min lub 30 mg/dobę, należy rozpoznać stadium wczesnej nefropatii cukrzycowej, oczywiście po wykluczeniu innych przyczyn utrzymującej się mikroalbuminurii (np. zakażenia układu moczowego) [4, 6].

Dla oceny funkcji nerek należy wykonać oznaczenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi. Kreatynina jest lepszym wykładnikiem funkcji nerek niż mocznik, ponieważ istotny wpływ na stężenie mocznika w surowicy krwi mają czynniki pozanerkowe, m. in. dieta wysoko-białkowa, wysiłek fizyczny czy gorączka. Prawidłowe stężenie kreatyniny wynosi poniżej 1,2 mg%. Stężenie powyżej tej wartości świadczy o rozwoju przewlekłej niewydolności nerek [12].

Bardzo istotne jest, aby u każdego chorego na cukrzycę regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze, najlepiej przy każdej wizycie w gabinecie lekarskim. Nadciśnienie tętnicze występujące u chorych na cukrzycę w istotnym stopniu przyspiesza rozwój zmian patologicznych w nerkach. Wczesne wykrycie wzrostu ciśnienia tętniczego pozwala odpowiednio wcześniej wdrożyć leczenie hipotensyjne. Obecnie lekami pierwszego rzutu są inhibitory konwertazy angiotensyny, ewentualnie antagoniści receptora angiotensyny II (w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE) [6].

Wystąpienie mikroalbuminurii jest wskaźnikiem uogólnionego uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych, jest więc istotnym wskaźnikiem prognostycznym rozwoju miażdżycy oraz innych angiopatycznych powikłań cukrzycy. Jej wystąpienie nie przesądza jednak o progresji uszkodzenia nerek. Ocenia się, iż utrwalona mikroalbuminuria tylko w około połowie przypadków przechodzi w białkomocz, a konsekwencji prowadzi do wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek [13].

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z zagrażającą oraz jawną nefropatią cukrzycową największe zastosowanie mają inhibitory konwertazy angiotensyny. Są to leki pierwszego rzutu, także w przypadkach, gdy wartości ciśnienia tętniczego są jeszcze prawidłowe [16].

Działanie inhibitorów ACE polega m.in. na rozszerzaniu tętniczek odprowadzających kłębuszków nerkowych, a zatem na obniżeniu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, co zapobiega zmianom strukturalnym (hamowanie przerostu

kłębuszków) oraz poprawia filtrację kłębuszkową. Inhibitory ACE poprawiają tolerancję węglowodanów, zmniejszają albuminurię przez m.in. zwiększenie stężenia siarczanu heparanu. Hamują remodelling warstwy mięśniowej ścian naczyń krwionośnych oraz komórek mięśnia sercowego. Powodują wzrost frakcji HDL cholesterolu. Zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę i działają hipotensyjnie [13, 16].

W przypadku nietolerancji inhibitorów ACE można zastosować antagonistów receptora AT₁ lub długodziałającego antagonistę wapnia (wera-pamil, diltiazem), lub diuretyk tiazydowy. Przy podwyższonych stężeniach kreatyniny w surowicy jako lek moczopędny stosuje się furosemid. Blokery kanału wapniowego powodują obniżenie białkomoczu u chorych z nefropatią cukrzycową i nadciśnieniem tętniczym i nie wywołują zaburzeń gospodarki lipidowej [13].

Monoterapia w wielu przypadkach nie jest wystarczająco skuteczna. W politerapii zaleca się rozpoczynanie leczenia od małych dawek inhibitora enzymu konwertującego i diuretyku tiazydowego. Korzystne jest również stosowanie inhibitora ACE, w połączeniu z długodziałającym blokerem kanału wapniowego. Badania potwierdzają, że połączenie leków z tych dwóch grup skuteczniej obniża białkomocz niż każdy z tych leków z osobna [2].

Badacze intensywnie poszukują nowych leków, które hamowałyby powstawanie patologii u jej początku, w obrębie kłębuszka nerkowego. Nowym lekiem mającym zastosowanie w leczeniu nefropatii cukrzycowej jest **aminoguanidyna**. W Stanach Zjednoczonych zarejestrowany jest preparat aminoguanidyny o nazwie Pimagedine [1]. Aminoguanidyna jest inhibitorem akumulacji końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (AGE), modyfikuje aktywność syntazy tlenu azotu i wpływa hamująco na peroksydację lipidów. W badaniach eksperymentalnych wpływ aminoguanidyny na progresję zmian błony podstawnej kłębuszka nerkowego był bardzo wyraźny i pozytywny, m.in. zapobiega ona zgrubieniu tej błony [3, 10].

Innymi inhibitorami zaawansowanej glikacji białek są preparaty nazwane roboczo **ALT-946** oraz **LR-90**. Wpływ hamujący ALT-946 na syntazę tlenu azotu jest minimalny, ma on natomiast silniejsze działanie hamujące kumulację AGE niż aminoguanidyna. LR-90 również wpływa przede wszystkim na redukcję kumulacji końcowych produktów glikacji białek, zapobiega tworzeniu między nimi wiązań krzyżowych oraz hamuje oksydację białek [9, 11]. Ciągłe trwają prace eksperymentalne oraz badania kliniczne, mające na celu opracowanie i wprowadzenie nowych leków, które będą skutecznie zapobiegać oraz spowalniać progresję nefropatii cukrzycowej.

Końcowym etapem rozwoju nefropatii cukrzycowej jest przewlekła niewydolność nerek. Włączenie dializoterapii następuje najczęściej wtedy, gdy stężenie kreatyniny w surowicy krwi przekroczy 5 mg%. Preferowana jest tu metoda ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO). Przyczyną takiego postępowania jest fakt, iż chorzy ci z reguły mają również makroangiopatię, wiodącą do choroby wieńcowej, niewydolności serca, nadciśnienia, a dializa otrzewnowa, jako bardziej fizjologiczna, mniej obciąża układ krążenia. Należy zdecydowanie podkreślić, iż w dzisiejszych czasach cukrzyca nie wyklucza pacjenta z programu leczenia dializami [4].

W podsumowaniu należy podkreślić, iż możliwe wczesne wykrycie mikroalbuminurii u chorego z cukrzycą jest niezwykle istotne z punktu zapobiegania przewlekłym powikłaniami cukrzycy pochodzenia naczyniowego. Jest to ważny czynnik prognostyczny rozwoju zarówno mikro-, jak i makroangiopatii, w tym oczywiście również zmian w nerkach. Znajomość zasad diagnostyki mikroalbuminurii, a także profilaktyki jej progresji, pozwoli na poprawę jakości życia chorych z cukrzycą, odsunięcie w czasie wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek, a co za tym idzie, także na obniżenie kosztów opieki zdrowotnej nad chorymi z cukrzycą powikłaną zmianami narządowymi.

Piśmiennictwo

1. Abdel-Rahman E, Bolton WK. Pimagedine: a novel therapy for diabetic nephropathy. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; Apr. 11(4): 565–574.
2. Bakris GL. *Combination therapy for hypertension and renal disease in diabetes*. [In:] *The kidney in hypertension and diabetes mellitus*. Wyd. 3. Mogensen CE (Ed.). Londyn: Kluwer Publ; 1997: 561–568.
3. Birrel AM, Heffernan SJ i wsp. The effect of aminoguanidine on renal changes in a baboon model of type I diabetes. *J Diabetes Complications* 2002; Jul.-Aug. 16(4): 301–309.
4. Czekalski S, Grzeszczak W, Ciechanowski K, Renke M. *Rozpoznawanie i leczenie nefropatii cukrzycowej*. [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Gdańsk: Makmed; 2001: 120–130.
5. Czekalski S, Majkowska L, Fuchs H. Patofizjologiczne i kliniczne podstawy zapobiegania nefropatii cukrzycowej. *Diabet Pol* 1996; 3: 6–19.
6. Czekalski S. How to diagnose and to interpret microalbuminuria in the diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1509–1511.
7. Czekalski S. *Nefropatia cukrzycowa*. [w:] *Nefrologia praktyczna*. Hruby Z (red.). Warszawa: PZWL; 2001: 191–208.
8. Diabetic Nephropathy Trialist Group. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.
9. Figarola JT i wsp. LR-90, a new advanced glycation endproduct inhibitor prevents progression of diabetic nephropathy in streptozocin-diabetic rats. *Diabetologia* 2003; Jul. 5 (w druku).
10. Forbes JM, Souliis T i wsp. Renoprotective effects of a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetologia* 2001; Jan. 44(1): 108–114.
11. Gogasyavuz D i wsp. Effects of aminoguanidine on lipid and protein oxidation in diabetic rat kidneys. *Int J Exp Diabetes Res* 2002; Apr.-Jun. 3(2): 145–151.
12. *Lancet* 1999; 353: 617–622.
13. Mogensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685–689.
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A i wsp. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetes patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–1097.
15. Tatoń J. *Zaburzenia przemiany węglowodanów*. [w:] *Choroby wewnętrzne*. Kokot F (red.). Warszawa: PZWL; 1996: 730–733.
16. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
17. Zalecenia European Diabetes Policy Group. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–1097.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław

Przeszczepianie nerek od żywych dawców

Kidney transplantation from live-related donors

JACEK MANITIUS¹, ZBIGNIEW WŁODARCZYK², RYSZARD TRAFNY³, ANDRZEJ BRYMORA¹

¹ Z Katedry i Kliniki Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Jacek Manitius

² Z Kliniki Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Kierownik Kliniki: dr med. Zbigniew Włodarczyk

³ Z NZOZ – Stacja Dializ Sp. z o.o. w Golubiu-Dobrzyniu
Kierownik Stacji: dr Ryszard Trafny

Streszczenie Przeszczepianie nerek ze zwłok chorym przewlekle dializowanym jest metodą z wyboru w ich leczeniu, ponieważ zarówno przedłuża życie, jak i poprawia jego jakość. Natomiast przeszczepianie nerek od żywych dawców nie tylko przynosi poprzednio wymienione korzyści, ale również narządy te zdecydowanie dłużej i lepiej spełniają swoje funkcje u biorcy. Ponadto ofiarowanie nerki od osoby żywej zacieśnia więźki emocjonalne pomiędzy dawcą i biorcą.

Słowa kluczowe: przeszczepianie nerek, żywi dawcy nerek.

Summary Cadaveric renal transplantation improves both chances of survival and quality of life in chronically dialysed patients. Kidney transplantation from live-related donors is not only beneficial because of above mentioned features but grafts from these donors work better and longer than from cadaveric ones. Another benefit of live-related transplantation is an enhancement of emotional relationships between donor and recipient.

Key words: kidney transplantation, live-related kidney donors.

Pacjenci dotknięci skrajną, przewlekłą, nieodwracalną niewydolnością nerek w celu utrzymania ich przy życiu muszą być poddawani leczeniu nerkozastępczemu. Leczenie nerkozastępcze obejmuje zarówno różne formy dializoterapii (hemodializa, dializa otrzewnowa), jak i przeszczepianie nerek, przy czym nie są to metody wykluczające się wzajemnie, ale wręcz uzupełniające się. Zakłada się bowiem, że chorzy zakwalifikowani do leczenia dializami są potencjalnymi biorcami nerek, u których przeszczep narządu powinien być dokonany w możliwie najkrótszym czasie od chwili rozpoczęcia dializoterapii. Oczywiście, niezależnie od tak sformułowanego ogólnego podejścia do chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii, nie u wszystkich tych chorych jest możliwe przeszczepienie nerki ze względu na liczne powikłania narządowe, wykluczające możliwość przeprowadzenia samego zabiegu i/lub dalszego leczenia immunosupresyjnego. Najczęstszymi przewlekłymi schorzeniami, uniemożliwiającymi przeprowadzenie tego zabiegu, są choroby układu sercowo-naczyniowego u potencjalnych biorców nerek. Nie ulega wątpliwości, że jednym ze sposobów pozwalających na to, aby częściej, jak i zaawansowanie tych

zmian w układzie sercowo-naczyniowym była mniejsza, jest prawidłowe prowadzenie tych chorych od momentu rozpoznania wczesnego okresu niewydolności nerek. Podkreślić należy, że zagadnieniu temu poświęca się coraz więcej uwagi; niestety, omawianie go przekracza zakres tego opracowania. Osoby zainteresowane mogą skorzystać z opracowań, które niedawno zostały opublikowane [1, 2].

Wydaje się, że opracowania te powinny wzbudzić szczególne zainteresowanie lekarzy zajmującymi się chorymi w warunkach ambulatoryjnych.

Przeszczepianie nerek jest powszechnie uznawaną metodą leczenia nerkozastępczego. Świadczy o tym nie tylko liczba zabiegów przeprowadzana rocznie na całym świecie, ale również wieloletnie okresy przeżycia nie tylko samych biorców nerek, ale również długi czas dobrego funkcjonowania przeszczepionego narządu. Ocenia się bowiem, że w okresie 10 lat od chwili przeszczepienia narządu ze zwłok u ponad procent 40% biorców nerka nadal zachowuje swoją czynność [3]. Bez wątpienia na takie korzystne wyniki przeszczepienia nerek wpływ miało wiele czynników, a kluczowe znaczenie miało poznanie niektórych

mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za proces odrzucania narządu, czy też wprowadzenie nowych leków immunosupresyjnych. W tej ostatniej dziedzinie w ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp. Polega on nie tylko na wprowadzaniu coraz to nowszych leków, ale również tworzeniu nowych schematów leczenia immunosupresyjnego.

Dane dotyczące krajów Unii Europejskiej w roku 1996 wskazują, że liczba nowych chorych wymagających stosowania dializ wynosi 118 na milion mieszkańców rocznie. W ciągu tego samego roku umiera 69 chorych dializowanych na milion mieszkańców. Z kolei w omawianej populacji chorych liczba wykonywanych przeszczepów nerek rocznie wynosi średnio 30 na milion mieszkańców. Dane te wskazują na zwiększanie się liczby chorych dializowanych (19 chorych na milion mieszkańców) w skali jednego roku [4]. Zakładając, że liczba nowych chorych rozpoczynających leczenie dializami, śmiertelność, jak również liczba wykonanych w ostatnich latach transplantacji, z roku na rok jest podobna (co jest zgodne z prawdą), to zrozumiałe jest, że liczba chorych dializowanych i równocześnie oczekujących na przeszczep rośnie niewspółmiernie szybko w stosunku do wykonywanych przeszczepów. Występuje tu bowiem efekt sumowania się liczby chorych, którzy nie zostali przeszczepieni w danym roku z tymi chorymi, których nie poddano transplantacji w latach poprzednich, a ciągle oczekują oni na przeszczep. Podobne zjawisko, tzn. niewspółmiernie duży wzrost liczby chorych oczekujących na przeszczep w stosunku do liczby wykonanych transplantacji, obserwuje się również w Polsce [5].

Rozważając przeszczepienie nerki jako metodę leczenia nerkozastępczego, należy podkreślić korzyści, jakie przynosi transplantacja w porównaniu z tymi, jakie daje dializoterapia. Badania ostatnich lat wskazują na dwie bardzo ważne korzyści dla pacjenta po przeszczepieniu nerki. Pierwszą z nich jest to, że odległa śmiertelność po przeszczepie nerki jest o około 60% mniejsza w porównaniu z śmiertelnością wśród chorych przewlekle hemodializowanych [6]. Drugą korzyścią dla chorego po przeszczepie nerki jest zdecydowana poprawa jakości jego życia [7]. Spowodowane to jest między innymi tym, że nie musi on być trzy razy w tygodniu dializowany, a tym samym umożliwia mu to podjęcie codziennej, normalnej aktywności życiowej. U kobiet powraca normalny cykl hormonalny, co pozwala im nie tylko zająć w ciążę, ale także rodzić zdrowe dzieci.

Należy przyjąć, że transplantacja nerki jest tą metodą leczenia nerkozastępczego, która stwarza zdecydowanie lepsze i inne możliwości co do dalszego życia pacjenta, i w tym kontekście nie

może być traktowana jako metoda alternatywna w stosunku do dializoterapii, a wręcz zalecana. Trzeba również podkreślić, że przeszczepienie nerki stwarza dla chorego zdecydowanie inne możliwości w porównaniu z okresem, kiedy był dializowany, stąd pod względem jakościowym jest to metoda różna w stosunku do dializoterapii.

Z drugiej zaś strony trzeba mieć na uwadze, że transplantacja, niezależnie od jej zalet, jest tylko metodą leczenia nerkozastępczego. Oznacza to, że nie prowadzi ona do wyleczenia podstawowej choroby nerek, która doprowadziła do ich niewydolności. W związku z tym pacjent, którego przygotowuje się do transplantacji, musi być w pełni o tym poinformowany, ponieważ z chwilą przeszczepienia nerki jej dalsze prawidłowe funkcjonowanie zależy w znacznej mierze od tego, jak regularnie chory będzie przyjmował leki oraz poddawał się kontroli w poradni transplantologicznej. Wiadomo bowiem, że w ponad 20% przyczyną utraty przeszczepionych nerek jest niesubordynacja chorych, polegająca na nieregularnym przyjmowaniu leków immunosupresyjnych i wizyt u transplantologa [8]. Przygotowując chorego do przeszczepu nerki, należy nie tylko rozważyć wskazania i przeciwwskazania medyczne do zabiegu, ale również określić jego cechy osobowościowe, pozwalające przewidzieć, jak będzie on postępował w późniejszym okresie czasu.

Jak już wcześniej wspomniano, liczba chorych oczekujących na przeszczep nerki jest niewspółmiernie duża w stosunku do ilości wykonanych transplantacji. Niewątpliwie podstawową przyczyną takiego stanu rzeczy jest brak narządów, w tym przypadku nerek, które można przeszczepiać.

Doświadczenia krajów, w których system pobierania narządów funkcjonuje sprawnie od bardzo długiego czasu, wskazują, że liczba nerek pobieranych ze zwłok w poszczególnych latach jest stała i praktycznie nie zmienia się. Jest to duża zasadnicza przyczyna, z powodu której w bardzo wielu krajach dochodzi do tak znacznej i stale wzrastającej różnicy pomiędzy oczekującymi na przeszczep a liczbą wykonanych transplantacji. Zmniejszenie tej różnicy jest jednym z zasadniczych problemów organizacyjnych i medycznych środowiska transplantologów w wielu krajach.

Jednym z rozwiązań tego problemu jest pobieranie nerek od żywych dawców i, jak wykazały doświadczenia z Norwegii, system ten funkcjonuje w tym kraju od 30 lat [9].

Dzięki systematycznemu wdrażaniu i rozwijaniu tego programu, w Norwegii obecnie około 40% przeszczepianych nerek rocznie pochodzi od dawców żywych, a w USA po raz pierwszy liczba nerek pobranych od dawców żywych

przekroczyła liczbę nerek pobranych od dawców zmarłych.

Wprawdzie nie zaspokoilo to w pełni potrzeb i nadal liczba chorych oczekujących na przeszczep przekracza liczbę wykonanych transplantacji, to jednak różnica ta od wielu lat jest taka sama. Oznacza to, że powyższe działania w Norwegii i USA spowodowały ustalenie się pewnego stanu równowagi pomiędzy oczekującymi a liczbą dokonanych transplantacji. Uzyskano zmniejszenie niekorzystnego zjawiska obserwowanego w innych krajach, jakim jest niewspółmiernie duży przyrost chorych oczekujących w stosunku do wykonanych przeszczepów.

Drugą bardzo ważną korzyścią, jaką uzyskuje się przeszczepiając narząd od żywego dawcy, jest to, że nerka przeszczepiona od takiego dawcy funkcjonuje niewspółmiernie lepiej i dłużej niż wówczas, gdy jest pobrana ze zwłok [3]. Nie sposób w tym opracowaniu omówić tego zagadnienia w stopniu wyczerpującym, niemniej jednak jest potwierdzonym faktem, że nerki przeszczepione od dawców żywych spełniają swoje czynności fizjologiczne dłużej.

Niewątpliwy sukces, jaki miał miejsce w omawianej dziedzinie w Norwegii i w USA, jest wynikiem szeroko i wszechstronnie prowadzonej kampanii informacyjnej. Z tamtejszych doświadczeń wynika, że pełna i wyczerpująca informacja powinna docierać nie tylko do chorych już dializowanych i lekarzy bezpośrednio opiekujących się tymi chorymi, ale również do szerszego grona tych lekarzy, którzy mają styczność z pacjentami leczonymi zachowawczo z powodu przewlekłej niewydolności nerek. Bardzo ważnym elementem opieki ambulatoryjnej nad chorymi jest informowanie ich o możliwości przeprowadzenia przeszczepu od dawcy żywego już we wczesnym okresie niewydolności nerek (kreatynina w surowicy 3–5 mg/dl), a gdy przebieg choroby wskazuje na jej postępujący charakter. Natomiast u chorych z nefropatią w przebiegu cukrzycy taka informacja powinna być udzielana wcześniej, gdy poziom kreatyniny w surowicy nie przekracza 3 mg/dl.

Na podstawie doświadczeń zdobytych przez autorów tego artykułu, uzyskanych po spotkaniach z chorymi i ich rodzinami w stacjach dializ województwa kujawsko-pomorskiego oraz ankiet przeprowadzonych w tym regionie, nasuwa się kilka spostrzeżeń.

Wśród 81 pacjentów, hemodializowanych w wybranych stacjach województwa kujawsko-pomorskiego, wciąż zbyt mało (47%) otrzymuje od swoich lekarzy pełne informacje na temat rodzinnego przeszczepiania nerek. O tym, jak trudno przekazać wyczerpujące i jednocześnie zrozumiałe dla pacjentów informacje świadczy fakt, iż większość z tych osób (58%) nadal, po rozmowie,

posiada przekonanie, iż przeszczepienie nerki od osoby żywej pozostaje rozwiązaniem ostatecznym, po który lekarze sięgają tylko w momencie trudności z znalezieniem nerki od osoby zmarłej.

Z drugiej strony należy podkreślić, że rzeczowo przeprowadzona rozmowa powodowała, iż pacjenci ci rzadziej spostrzegali rodzinny przeszczep nerki jako rozwiązanie niemoralne i jednocześnie częściej sami angażowali się w proces szukania dawcy nerki.

Wnioski te jednoznacznie wskazują na konieczność informowania chorych o takiej możliwości leczenia nie tylko przez nefrologów, ale również lekarzy innych specjalności. Między innymi te dane skłoniły nas do przeprowadzenia wspomnianych spotkań w stacjach dializ i zamierzamy je w przyszłości przeprowadzać cyklicznie. Zdajemy jednak sobie sprawę z tego, że bez szerszego zaangażowania się całego grona lekarzy, w tym zakresie efekty mogą być niezadowalające.

Innym istotnym wnioskiem, który udało się uzyskać na podstawie spotkań, jest fakt znacznego niedostatku informacji, kto może być żywym dawcą dla danej osoby. W świetle obowiązujących w Polsce przepisów prawnych, żywym dawcą mogą być: rodzeństwo, rodzice, dzieci i małżonkowie, osoby przysposobione oraz osoby, pomiędzy którymi istnieje istotny, silny związek emocjonalny, chociaż w takim przypadku niezbędne jest orzeczenie sądu. Po uzyskaniu wstępnej zgody z obu stron: na oddanie nerki z jednej strony i chęci otrzymania tego narządu z drugiej, następnym etapem jest ustalenie zgodności w zakresie głównych grup krwi ABO pomiędzy dawcą a biorcą. Czynnikiem Rh nie ma znaczenia w doborze pomiędzy biorcą a dawcą. Kolejne etapy postępowania i przeprowadzania badań niezbędnych do przygotowania dawcy i biorcy do przeszczepu należą do ośrodków nefrologicznych i/lub transplantologicznych.

Jedną z podstawowych obaw, zgłaszanych przez chorych dializowanych podczas tych spotkań, jest obawa przed trwałym okaleczeniem potencjalnego dawcy. W świetle przytaczanych danych norweskich, liczba powikłań związanych z samym zabiegiem i w okresie okołoperacyjnym jest niewielka.

W krajach, w których liczba przeszczepień nerek od dawców żywych jest znaczna, przeprowadzono badania epidemiologiczne, oceniające ryzyko śmierci, poważnych powikłań lub choroby w okresie odległym jako następstwa oddania nerki. Okazało się, że ryzyko śmierci w efekcie pobrania nerki jest 8–10 razy mniejsze, niż ryzyko śmierci w wypadku samochodowym. Porównanie ryzyka poważnego schorzenia, będącego następstwem jednostronnej nefrektomii u rodzin-

nego dawcy nerki, z ryzykiem poważnego zachorowania w ogólnej populacji, dało zaskakujący wynik: szansa na poważne zachorowanie (zawał, udar mózgowy, choroba nowotworowa, niewydolność nerek, nadciśnienie, cukrzyca) wśród dawców nerek jest prawie 2,5 razy mniejsza niż w populacji ogólnej. Oczywiście, wynika to przede wszystkim z faktu, że potencjalny dawca nerek przebył dokładną diagnostykę ogólnego stanu zdrowia i wszelkie potencjalne ryzyko zachorowania jest wcześniej wykryte, a dawca dyskwalifikowany. Faktem jest jednak również, że człowiek, który oddał nerkę swojemu bliskiemu, zmienia spojrzenie na wartość życia i zdrowia – zaczyna prowadzić higieniczny tryb życia, rzuca palenie, utrzymuje prawidłową dietę i wagę ciała, a pozostając pod stałą kontrolą lekarza, ma szansę na wczesne wykrycie i leczenie jakichkolwiek chorób. W takim więc sensie oddanie nerki poprawia stan zdrowia i zwiększa szansę na długie, szczęśliwe życie. Poczucie spełnienia wielkiego, altruistycznego czynu, jakim niewątpliwie jest obdarowanie swoją nerką bliskiego człowie-

ka, zacieśnia i intensyfikuje istniejące już więzy uczuciowe, daje poczucie spełnienia i radości – a to ma również niewątpliwy wpływ na stan zdrowia fizycznego.

Do czasu udoskonalenia nowych biotechnologii: hodowli narządów, transplantacji odzwierzęcych czy sztucznych narządów, chorzy z krańcową niewydolnością nerek są skazani na leczenie nerkozastępcze, a transplantacja nerki zapewnia najlepszy komfort życia, najdłuższe przeżycie i jest – co nie jest bez znaczenia – znacznie tańsza niż przewlekłe dializowanie. Przeszczepienia nerek pobranych od dawców żywych – metoda w wielu krajach zachodnich powszechnie stosowana – w Polsce ciągle stanowi margines. Wydaje się, że niezbędne są zakrojone na szeroką skalę działania edukacyjne, uświadamiające zarówno potrzebę transplantacji nerek od dawców rodzinnych, jak i rozpraszające wątpliwości i przekłamania związane z pobraniem nerki od dawcy rodzinnego. Rola lekarza pozostającego najbliższej środowiska – a więc lekarza rodzinnego – jest tu nie do przecenienia.

Piśmiennictwo

1. Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii, dotyczące postępowania zachowawczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol Dial Pol* 2003,1: 41–49.
2. Manitius J, Sulikowska B. Wczesna opieka nefrologiczna – konieczność czy racjonalny wybór? *Przegl Epidemiol* 2002; 56(supl. 4): 17–24.
3. Goodmann WG, Nissenson AR. Options for Patients with End-Stage Renal Disease. Rozdz.1, 1–13. W: *Handbook of Kidney Transplantation*. Ed: GM. Danovitch Second Edition. Boston, New York, Toronto, London; Little, Brown and Company: 1996.
4. Berthoux FC, Jones EH, Mehls O, Valderrabano F. Transplantation Report: annual end-stage renal disease (ESRD). Demography and treatment: application of mathematic model based on the compartment (kinetic) theory. The EDTA-ERA Registry. European and Transplant Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 44–47.
5. Puka J, Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Lao M, Rowiński W, Grenda R, Czekalski S, Bautembach S. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2001*. Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Krajowy Koordynator w Dziedzinie Dializoterapii. Gdańsk; 2002.
6. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, van der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2135–2141.
7. Scot Babe R. Quality of life improvement after transplantation. *Curr Opinion Org Transplant* 1999; 4: 173–176.
8. Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 51–56.
9. Jakobsen A, Albrechtsen D, Leivestad T. Renal transplantation – the Norwegian model. *Ann Transplant* 1996; 1: 32–35.
10. Hartmann A, Fauchald P, Westlie L, Brekke IB, Holdaas H. The risk of living donation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 871–873.

Adres I Autora:

Katedra i Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz

Częstość występowania zespołu nerczycowego na terenie Górnego Śląska w latach 2000–2002

Incidence of nephrotic syndrom in the Upper Silesian region in 2000–2002

ALEKSANDRA TERMIN-POŚPIECH

Z Wydziału Planowania Operacyjnego i Analiz Śląskiego OW NFZ w Katowicach

Streszczenie Powstanie systemu informatycznego Śląskiej Regionalnej Kasy Chorych w 2000 roku stworzyło możliwość oceny liczby chorych hospitalizowanych z powodu zespołu nerczycowego oraz wykonywanych biopsji nerek w regionie.

W bazie informatycznej wyszukano wszystkie hospitalizacje w latach 2000–2002, w których główną lub dodatkową jednostką chorobową był zespół nerczycowy lub w trakcie których wykonano biopsję nerki. Na podstawie zakodowanych towarzyszących jednostek chorobowych sporządzono zestawienie przyczyn zespołu nerczycowego. Liczba chorych hospitalizowanych z powodu zespołu nerczycowego w latach 2000–2002 wahała się od 48 do 55 chorych/1 mln mieszkańców rocznie. Częstość wykonywanych biopsji nerek u chorych z zespołem nerczycowym w analizowanym okresie podwoiła się (6,1 vs 12,7%). Najczęstszą przyczyną zespołu nerczycowego było kłębuszkowe zapalenie nerek (ok. 60%). Częstość wykonywania biopsji nerek w regionie ze wszystkich wskazań wzrosła znacząco w latach 2000–2002 z 32 do 38 i 62 biopsji/1 mln mieszkańców w ciągu roku.

Wnioski: Gromadzone przez system informatyczny Kasy Chorych dane pozwalają na szacunkową ocenę występowania zespołu nerczycowego oraz częstości wykonywanych biopsji nerek w regionie. Podwojenie częstości wykonywanych biopsji nerek u chorych z zespołem nerczycowym pozwala na coraz lepsze ustalenie zarówno jego przyczyny, jak i adekwatnego leczenia. Postuluje się celowość stworzenia centralnego rejestru biopłatów nerkowych w oparciu o sieć referencyjnych pracowni regionalnych.

Słowa kluczowe: zespół nerczycowy, występowanie.

Summary Silesian Regional Health Authority established in 2000 year a computer system which allows to evaluate the number of patients hospitalised due to nephrotic syndrome and renal biopsies performed in the Silesian region. All records of hospitalised patients due to nephrotic syndrome and/or renal biopsy procedure in 2000–2002 years were collected. Based on additional ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) codes a specification of nephrotic syndrome causes were done. The number of hospitalised patients due to nephrotic syndrome varied slightly from 48 to 55 p.m.p. in the years 2000–2002. The frequency of performed renal biopsies in patients with nephrotic syndrome was doubled during that period from 6.1 to 12.7%. Chronic glomerulonephritis was the most common diagnosis in this group of patients (ca. 60%). The frequency of renal biopsies due to all causes of renal diseases increased significantly from 32 to 38 and 62 p.m.p. respectively.

Conclusion: Collected data have allowed to estimate the incidence of nephrotic syndrome and frequency of renal biopsies performed in the Silesian region. The increasing frequency of biopsies may improve the precision of diagnosis and treatment. An establishment of renal biopsy central registry cooperating with regional reference laboratories is postulated.

Key words: nephrotic syndrom, incidence.

Wstęp

Epidemiologia chorób nerek jest dziedziną odnotowującą rozkwit na przestrzeni ostatnich lat. Wobec szybkiego wzrostu liczby chorych z krańcową niewydolnością nerek w wielu krajach, w tym również w Polsce, powstały krajowe rejestry chorych leczonych nerkozastępczo [7]. Dzięki gromadzeniu danych możliwe jest obecnie śledzenie zapadalności, jak i chorobowości oraz przyczyn chorób nerek prowadzących do ich terminalnej niewydolności. Ponadto w nie-

których krajach (Włochy, Dania, Wielka Brytania, Hiszpania) powstały narodowe rejestry biopłatów nerkowych [1–5, 8, 9], pozwalające ocenić profil glomerulopatii przebiegających zwłaszcza z białkomoczem nerczycowym, „aktywnym” osadem moczu oraz narastającym upośledzeniem czynności wydalniczej tego narządu, które są powszechnie uznanymi wskazaniami do biopsji.

Epidemiologia zespołu nerczycowego w Polsce nie jest dostatecznie poznana. Powstanie systemu informatycznego Śląskiej Regionalnej Kasy Chorych oraz obowiązku raportowania głównych

przyczyn hospitalizacji, wraz z wykonanymi procedurami diagnostycznymi, stworzyło możliwość oceny liczby chorych leczonych w oddziałach szpitalnych z powodu zespołu nerczycowego oraz przeprowadzonych biopsji nerek na terenie Górnego Śląska od początku roku 2000.

Materiał i metodyka

Od stycznia 2000 r. system informatyczny Śląskiej Regionalnej Kasy Chorych rozpoczął gromadzenie danych obejmujących między innymi główne przyczyny hospitalizacji oraz wykonywane procedury diagnostyczne i lecznicze we wszystkich szpitalach na terenie województwa śląskiego, które podpisały umowę z wyżej wymienioną Kasą na refundację kosztów leczenia. Szpitale drogą elektroniczną raportują główną przyczynę hospitalizacji oraz 3 dodatkowe jednostki chorobowe kodowane na podstawie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), jak również wykonane u chorych w czasie pobytu w oddziale procedury medyczne zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Procedur Medycznych (ICD-9).

Na przełomie lat 2002 i 2003 wyszukano w bazie Śląskiej Regionalnej Kasy Chorych wszystkie hospitalizacje z lat 2000–2002, w których główną lub dodatkową jednostką chorobową był zespół nerczycowy (N.04 i N.05), jak również wszystkie hospitalizacje, podczas których wykonano biopsję nerek. Na podstawie zakodowanych towarzyszących jednostek chorobowych sporządzono zestawienie przyczyn zespołu nerczycowego. Na tej podstawie obliczono liczbę pacjentów hospitalizowanych, częstość powtórnych hospitalizacji w ciągu roku, liczbę chorych i biopsji nerek (z wyłączeniem biopsji u chorych po przeszczepie nerki) na milion mieszkańców rocznie (w oparciu o liczbę mieszkańców województwa śląskiego według Głównego Urzędu Statystycznego w poszczególnych latach).

W roku 2000 Śląska Regionalna Kasa Chorych umożliwiła bezpłatne leczenie w warunkach ambulatoryjnych chorych z zespołem nerczycowym sterydozależnym i sterydoopornym w przebiegu kłębuszkowych zapaleń nerek cyklosporyną A i mykofenolanem mofetilu w ramach Programu Zdrowotnego. Program ŚRKCh obejmował tylko pacjentów powyżej 18 roku życia, gdyż leczenie dzieci cyklosporyną A w wyżej wymienionych schorzeniach było finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia.

Od 10 kwietnia 2002 r. na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2002 r. w sprawie wykazu leków podstawowych i uzupełniających cyklosporyna A została umieszczona na liście leków podstawowych i stała się do-

stępna dla pacjentów na podstawie recepty lekarskiej za opłatą ryczałtową. Spowodowało to, że dane dotyczące roku 2002 (od drugiego kwartału tego roku) obejmują wszystkich leczonych mykofenolanem mofetilu i jedynie część pacjentów leczonych cyklosporyną A.

Częstość hospitalizacji z powodu zespołu nerczycowego oraz wykonywanych biopsji nerek w kolejnych latach porównano w oparciu o test χ^2 .

Wyniki

Jak to przedstawiono w tabeli 1, liczba chorych hospitalizowanych z powodu zespołu nerczycowego w latach 2000–2002 nie ulegała istotnym zmianom (ok. 50 chorych/1 mln mieszkańców rocznie). Również średnia liczba hospitalizacji przypadająca na jednego chorego w ciągu roku, jak i średni czas hospitalizacji w analizowanym okresie były podobne. W 2002 r. stwierdzono natomiast wzrost ($p = 0,12$) częstości wykonywanych biopsji nerek u chorych z zespołem nerczycowym w porównaniu z latami 2000 i 2001 (tab. 1). Pomimo podwojenia częstości pobierania bioptatów nerkowych odsetek ten wyniósł jedynie 12,7%.

Przekazane przez śląskie szpitale dane pozwalają jedynie na przybliżone określenie głównych przyczyn zespołu nerczycowego (tab. 2). Dominującymi przyczynami tego zespołu w analizowanym materiale były kłębuszkowe zapalenia nerek (ok. 60%). Nefropatia cukrzycowa oraz amyloidoza były przyczyną zespołu nerczycowego odpowiednio u blisko 3 i 5% chorych. Ustalenie przyczyny zespołu nerczycowego na podstawie danych raportowanych nie było możliwe u około 30% chorych.

Częstość wykonywania biopsji nerek na 1 mln mieszkańców Górnego Śląska uległa podwojeniu na przestrzeni analizowanych 3 lat i wyniosła w 2002 r. 62/1 mln mieszkańców/rok ($p < 0,001$) (tab. 1). Podobną, wzrostową tendencję stwierdzono zarówno w grupie chorych do 18 r.ż., jak i dorosłych. Jedynie 10% wszystkich biopsji nerek zostało wykonane u chorych z zespołem nerczycowym.

W ramach prowadzonego przez Śląską Regionalną Kasę Chorych programu leczenia immunosupresyjnego cyklosporyną A i/lub mykofenolanem mofetilu chorych z zespołem nerczycowym na przełomie roku 2001/2002 powyższe leki otrzymywało 36 pacjentów dorosłych. Ze względu na wprowadzenie cyklosporyny A na listę leków refundowanych w drugim kwartale 2002 r. liczba chorych otrzymujących ten lek w ramach programu Kasy Chorych pod koniec 2002 r. była mało miarodajna i dlatego została pominięta.

Tabela 1. Liczba chorych hospitalizowanych z powodu zespołu nerczycowego, średni czas hospitalizacji oraz liczba wykonanych biopsji nerek na terenie Górnego Śląska w latach 2000–2002 (dane pochodzą z baz ŚRKCh – RUM Szpital i CBS)

Rok	2000	2001	2002
Liczba chorych hospitalizowanych z powodu zespołu nerczycowego	247	264	229
Liczba hospitalizowanych z powodu zespołu nerczycowego na 1 mln mieszkańców	51	55	48
Średnia liczba hospitalizacji na jednego chorego	1,67	1,57	1,41
Średni czas hospitalizacji [dni]	18	19	18
Liczba wykonanych biopsji nerek z powodu zespołu nerczycowego	15	17	29
Odsetek chorych, u których wykonano biopsję nerki z powodu zespołu nerczycowego [%]	6,1	6,4	12,7
Liczba wykonanych biopsji nerek łącznie	156	182	299
Liczba wykonanych biopsji u dorosłych	121	144	243
Liczba wykonanych biopsji do 18 r.ż.	35	38	56
Częstość wykonywania biopsji nerek na 1 mln mieszkańców	32	38	62*

* $p < 0,001$ vs rok 2000.

Tabela 2. Przyczyny zespołu nerczycowego na podstawie danych z hospitalizacji

Przyczyny zespołów nerczycowych	2000	2001	2002
Kłębuszkowe zapalenia nerek	158 (64,0%)	148 (56,1%)	127 (55,5%)
do 18 r.ż.	100	99	90
po 18 r.ż.	58	49	37
Nefropatia cukrzycowa	6 (2,4%)	10 (3,8%)	7 (3,1%)
Amyloidoza	14 (5,7%)	9 (3,4%)	12 (5,2%)
Przyczyny nieraportowane	69 (27,9%)	97 (36,7%)	83 (36,2%)

Tabela 3. Liczba chorych ze sterydoopornymi i sterydozależnymi zespołami nerczycowymi leczonych CyA i/lub mykofenolanem mofetilu w ramach Programu Zdrowotnego Śląskiej Regionalnej Kasy Chorych

	2000	2001	2002
Liczba chorych	23	51	36*

* dotyczy I kwartału 2002 r.

Ze środków Ministerstwa Zdrowia w 2001 r. cyklosporyną A było leczonych 17 chorych przed ukończeniem 18 r.ż. (dane otrzymane z ośrodków prowadzących to leczenie).

Omówienie

Przedstawione wyniki wskazują na fakt, że częstość hospitalizacji z powodu zespołu nerczycowego na terenie Górnego Śląska utrzymuje się na podobnym poziomie (ok. 50 chorych na milion mieszkańców rocznie). Liczby tej nie można bezpośrednio odnieść do chorobowości czy zachorowalności z powodu zespołu nerczycowego. Można jednak przypuszczać, że zachorowalność

na zespół nerczycowy jest niższa od tej liczby, gdyż obejmuje ona poza chorymi, u których objawy tego zespołu pojawiają się po raz pierwszy (hospitalizowana w celu przeprowadzenia diagnostyki i rozpoczęcia stosownego leczenia w warunkach szpitalnych), również chorych hospitalizowanych z powodu nawrotu czy nasilenia objawów. Natomiast wskaźnik chorobowości oparty na częstości hospitalizacji zostałby niedoszacowany, ponieważ u dużej grupy chorych przyczyna prowadząca do zespołu nerczycowego jest niewyleczalna, choroba trwa kilka lat, a pacjent jest leczony ambulatoryjnie. Świadczy o tym na przykład mały odsetek chorych hospitalizowanych z zespołem nerczycowym w przebiegu nefropatii cukrzycowej (jedynie 3%).

W analizowanym okresie obserwowano podwojenie częstości wykonywania biopsji nerek u chorych z zespołem nerczycowym. Występująca zbieżność czasowa z ukazaniem się pierwszego wydania „Standardów w nefrologii” [6] w połowie 2001 r. może sugerować, że jest to efekt dążenia nefrologów do realizacji tych zaleceń. Pomimo podwojenia tej liczby w 2002 r. biopsję nerek wykonano jedynie u 13% chorych z zespołem nerczycowym (6,1 biopsji /1 mln mieszkańców rocznie). Czy to wystarcza dla racjonalnego ustalenia dalszego postępowania w tej grupie

chorych? Statystyki duńskie [4] pokazują jedynie nieco wyższą częstość wykonywania biopsji nerek w tej grupie chorych na przestrzeni 12 lat (7,8 biopsji/1 mln mieszkańców rocznie). Jaka jest więc przyczyna tak dużych rozbieżności pomiędzy zaleceniami i praktyką? Nie jest nią zapewne obawa przed poważnymi powikłaniami, które są obecnie rzadkie [6]. Wielu klinicystów podnosi natomiast kwestię ograniczonej przydatności badania w podejmowaniu decyzji dotyczących terapii, tym bardziej że w wielu postaciach przewlekłych kłębuszkowych zapaleń nerek wciąż nie można oprzeć leczenia na racjonalnych podstawach. Ponadto bioptaty nerek często są oceniane przez anatomopatologów nieposiadających odpowiedniego doświadczenia, a pracownice nie są przygotowane do wykonania pełnego panelu barwień, co prowadzi do formułowania niejednoznacznych i niepewnych rozpoznań. Czy sytuacja ta może ulec zmianie? Wydaje się, że raczej tak. Przeciętą liczbą biopsji wykonywaną w krajach Europy Zachodniej przy kłębuszkowych zapaleniach nerek waha się od 34 do 86 na milion mieszkańców rocznie [4, 8, 9]. W województwie śląskim liczba wykonanych biopsji była podobna i wynosiła 62/1 mln w 2002 r. (łącznie 299 biopsje). Racjonalną propozycją wydaje się, aby wszystkie bioptaty z regionu były oceniane w jednej pracowni, która może zapewnić odpowiedni zakres barwień z immunofluorescencją i oceną w mikroskopie elektronowym łącznie. Stworzenie sieci takich regionalnych pracowni pozwoliłoby również na ocenę epidemiologii glomerulopatii w ramach wspólnego Rejestru Krajowego.

W krajach Unii Europejskiej dysponujących rejestrami bioptatów nerek zespół nerczycowy był wskazaniem do wykonania biopsji w 20–27% przypadków [4, 8]. Na terenie województwa ślą-

skiego zespół nerczycowy był wskazaniem do biopsji nerki jedynie w 10% przypadków. Ponieważ u podłoża zespołu nerczycowego często (ok. 20%) kryją się wtórne glomerulopatie, takie jak np.: amyloidoza, nefropatia cukrzucowa, toczniowe zapalenie nerek, jak i następstwa dyskrazji plazmocytarnych [4, 8, 11], ustalenie jednoznacznego rozpoznania jest niezbędne do podjęcia lub zaniechania leczenia immunosupresyjnego oraz ustalenia rokowania. U wielu chorych, na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych, w tym immunologicznego rozpoznania charakteru glomerulopatii, można ustalić z dużym prawdopodobieństwem bez wykonania biopsji nerkowej. Często pozostają jednak wątpliwości, które rozstrzygnąć może tylko ocena morfologiczna tkanki nerkowej. W następstwie u części chorych można uniknąć niepotrzebnego agresywnego leczenia immunosupresyjnego wraz z jego konsekwencjami.

W przypadku pierwotnych glomerulopatii wynik badania biopsyjnego może mieć istotne znaczenie dla kwalifikacji chorych do transplantacji nerki, a po przeszczepie w ustaleniu postępowania terapeutycznego.

Koszt badania biopsyjnego wraz z pełną oceną histologiczną nie jest niski, jednak płynące z niego korzyści, w tym również ekonomiczne (niepodjęcie niepotrzebnego leczenia) nie uzasadniają zbyt pochopnego odstępowania od jego wykonywania u wielu chorych.

Podziękowania

Podziękowania składam na ręce prof. dr. hab. Andrzeja Więcka, dr. Henryka Karkoszki i dr. Jerzego Chudka za krytyczne uwagi i pomoc w przygotowaniu pracy.

Piśmiennictwo

1. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 293–297.
2. Davison AM. The United Kingdom Medical Research Council's glomerulonephritis registry. *Contrib Nephrol* 1985; 48: 24–35.
3. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621–631.
4. Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985–1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889–1897.
5. Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *QJMed* 1992; 84: 619–627.
6. Kacprzyk F, Zdrojewski Z, Rosdzkiewicz A. *Biopsja nerki*. [w:] *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B, Czekalski S (red.). Gdańsk; Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 243–254.
7. Puka J, Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M i wsp. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2002*. Gdańsk: Akademia Medyczna; 2002: 48–67.

8. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418–426.
9. Stratta P, Segoloni GP, Canavese C i wsp. Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 631–639.
10. Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF. i wsp. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987; 32: 112–116.
11. Yahya TM, Pingle A, Boobes Y, Pingle S. Analysis of 490 kidney biopsies: data from the United Arab Emirates Renal Diseases Registry. *J Nephrol* 1998; 11: 148–150.

Adres Autorki:

Wydział Planowania Operacyjnego i Analiz Śląskiego OW NFZ
ul. Kossutha 13
40-844 Katowice

Ciąża po technikach wspomaganego rozrodu

The pregnancy following assisted reproductive technologies

MARIAN SEMCZUK, ANNA SEMCZUK-SIKORA

Z Katedry i Kliniki Położnictwa i Patologii Ciąży Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marian Semczuk

Streszczenie Do 2001 r. około milion dzieci na całym świecie urodziło się dzięki zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego. W wielu krajach świata powyższe metody i techniki stanowią powszechnie akceptowaną i względnie bezpieczną metodę leczenia niepłodności. Część krajów europejskich prowadzi coroczne rejestry ilustrujące liczbę zaistniałych ciąż, odsetek powikłań oraz liczbę urodzonych dzieci po zastosowaniu powyższych technik. Niestety brakuje jednak danych z Polski.

Dwa główne problemy perinatologiczne powstałe po zastosowaniu technik rozrodu wspomaganego spotykamy w codziennej praktyce położniczej: pierwszy, to zdecydowanie większa niż w normalnej populacji liczba ciąż wielopłodowych, oraz drugi, to wynikłe z przedwczesnego zakończenia tych ciąż wcześniactwo.

W pracy przedyskutowano szczegółowo aspekty perinatologiczne i problemy rozrodu wspomaganego, z którymi może się spotkać każdy lekarz prowadzący codzienną praktykę położniczą. Zwrócono uwagę na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań u ciężarnej (poród przedwczesny, cukrzyca ciążowa, preeclampsia) w zależności od wystąpienia ciąży wielopłodowej.

Słowa kluczowe: ciąża, rozród wspomagany, powikłania perinatologiczne.

Summary Until 2001 about one million children all over the world were born as a result of assisted reproductive technologies. In many countries, these relatively safe techniques are broadly accepted therapeutic methods in the treatment of infertility. Some European countries are involved in monitoring of outcome of these procedures by annually registration of successful pregnancies, complications or a member of births. Unfortunately, there are no available data from Poland.

In daily obstetrical practice, there are two main perinatal problems following assisted reproductive technologies: higher incidence of multiple pregnancies and prematurity.

In this paper, authors discuss different problems associated with assisted reproduction in daily obstetrical practice. A special attention is paid to complications in women with multiple pregnancies (preterm delivery, gestational diabetes, preeclampsia).

Key words: pregnancy, assisted reproduction, perinatal problems.

Od przyjścia na świat Luisy Brown w 1978 r. – pierwszego dziecka z „próbówki” – blisko milion dzieci na całym świecie urodziło się dzięki technikom wspomaganego rozrodu (ART). Oblicza się, że w niektórych krajach dzięki zastosowaniu powyższych metod leczenia niepłodności rodzi się około 5% dzieci z ogólnej liczby wszystkich porodów (Vayena Ed E, Rowe PJ, 2002).

W Polsce pierwsze dziecko po IVF urodziło się 12 listopada 1987 r. (Kuczyński W, Wołczyński S, 1998; Martin JA, MacDorman MF, 1997). Zespołem diagnostyczno-leczniczym kierował prof. Marian Szamatowicz – dyrektor Instytutu Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku.

W chwili obecnej metody i techniki wspomaganego rozrodu stanowią w wielu krajach świata powszechnie akceptowaną i względnie bezpieczną metodę leczenia niepłodności (Vayena Ed E,

Rowe PJ, 2002; Govaerts I, Devreker F, 1998; Nygren KG, Andersen AN, 1997; Semczuk M, 1994; Szamatowicz M, Kuczyński W, 1988). Słusznie twierdzi Allan A. Templeton (Templeton AA, 2000), że chociaż zapłodnienie pozaustrojowe, podobnie jak silnik spalinowy, przebyło bardzo długą drogę od swojego pionierskiego odkrycia dokonanego przez Edwardsa i Steptoe, to jednak jego podstawy pozostają głównie przy tej samej technice, którą po raz pierwszy z sukcesem użyto w latach siedemdziesiątych XX w. Jednocześnie, zdaniem autora, w chwili obecnej w epoce stałego postępu i pośpiechu przeznaczamy bardzo mało czasu na refleksję i zadumę dotyczącą konsekwencji naszego działania odnośnie do użycia nowych technologii i wiedzy.

Dynamiczny rozwój nowych technik leczenia niepłodności i ich coraz powszechnie zastosowanie na całym świecie skłoniło ekspertów WHO

do przygotowania monografii na ten temat, która już wkrótce będzie ogólnie dostępna.

W niniejszym opracowaniu skupię się na omówieniu wybranych problemów perinatologicznych rozrodu wspomaganego.

W 2001 r. ukazał się pierwszy raport dotyczący danych europejskich leczenia niepłodności w roku 1997 przy zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu (Nygren KG, Andersen AN, 2001). Wyniki zostały zebrane z 482 klinik z 18 krajów europejskich. Pełną dokumentację uzyskano z 10 krajów i wynika z niej, że w badanym roku przeprowadzono 133 215 cykli leczniczych w obrębie 174 milionowej populacji, co daje w przeliczeniu 765 cykli na 1 milion mieszkańców.

Tabela 1 ilustruje podstawowe dane dotyczące zastosowania zapłodnienia pozaustrojowego w wybranych krajach europejskich w 1997 r., liczbę klinik leczenia niepłodności oraz sumę leczonych cykli. Niestety w powyższej tabeli nie ma danych z Polski.

Z przytoczonej tabeli wynika, że najwięcej ośrodków stosujących metody wspomaganego rozrodu istnieje we Francji i Wielkiej Brytanii. Z kolei bardzo interesujące dane zawarte są w tabeli 2, bowiem wszystkie 10 przedstawionych w niej krajów posiada własne, narodowe rejestry danych dotyczących zastosowania technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności.

Uwagę zwraca liczba porodów w następstwie technik ART oraz procentowy odsetek urodzo-

nych dzieci w odniesieniu do wszystkich urodzeń w danym kraju. Przoduje w tym względzie, co jest niespodzianką, Islandia, a w dalszej kolejności jest Dania i Finlandia.

Procentowy rozkład wieku leczonych za pomocą IVF i ICSI kobiet przedstawia tabela 3. Zwraca uwagę fakt, że w dwóch najstarszych grupach pacjentek, tj. 35–39 lat i powyżej 40 lat, było odpowiednio 22,5–38,6% oraz 6,3–17,9% badanych. Rezultaty kliniczne opisywanego raportu ilustrują dane liczbowe dotyczące zaistniałych ciąż i odbytych porodów w porównaniu z cyklami leczniczymi, pobranych oocytów i transferowanych zarodków. W cytowanym raporcie (Olivennes F, 2000) odsetek porodów w odniesieniu do jednego transferowanego zarodka wynosił 20,9% po IVF i 21,5% po ICSI.

Odsetek porodów wielopłodowych, które stanowią główny problem perinatologiczny rozrodu wspomaganego, różnił się znacznie w badanych krajach. Ogólny odsetek porodów wielopłodowych wynosił 29,6%, przy czym porody bliźniacze stanowiły 25,8%, trojacze 3,6% i czworaczce 0,2%. Dla porównania wartości odpowiednie dla USA i Kanady w 1996 r. były następujące: 31% porodów bliźniaczych, 5,8% porodów trojacznych i 0,5% czworacznych, co globalnie dało odsetek porodów wielopłodowych na około 37% (ASRM/SART registry, 1999).

Ten pierwszy raport ESHRE, omawiający rezultaty rozrodu wspomaganego w Europie, wyka-

Tabela 1. Zapłodnienie pozaustrojowe (IVF) w krajach europejskich w 1997 r. (ogólna liczba klinik w państwie, liczba klinik dostarczających dane do narodowych rejestrów, liczba leczonych cykli)

Kraj	Ogólna liczba klinik	Liczba klinik przedstawiających dane do rejestru	Liczba cykli leczniczych w narodowym rejestrze
Belgia	35	26	7252
Republika Czeska	18	18	7940
Dania	16	16	7855
Finlandia	19	19	7909
Francja	92	92	45 697
Niemcy	NA	75	27 923
Grecja	30	15	7277
Węgry	7	6	1747
Islandia	1	1	384
Włochy	NA	37	9570
Holandia	12	12	13 700
Norwegia	7	7	3562
Portugalia	NA	4	1183
Rosja	16	11	3123
Hiszpania	NA	36	12 603
Szwecja	15	15	8424
Szwajcaria	17	17	3346
Wielka Brytania	75	75	34 398
Razem		482	203 893

Wg Nygren KG, Andersen AN. ESHRE Report, 2001. *Hum Reprod* 2001; 2: 384–391.

Tabela 2. IVF w 1997 r. w tych krajach europejskich, które wszystkie dane dotyczące leczenia podały do narodowych rejestrów

Kraj	Cykle leczenia	Populacja (n × 10 ⁶)	Cykle na milion	Porody po ART	Dzieci po ART	Liczba urodzeń żywych	Dzieci po ART % ogólnej liczby urodzeń
Republika Czeska	7940	10,30	771	1191	1778	90 446	1,97
Dania	7855	5,28	1448	1443	1782	67 638	2,63
Finlandia	7909	5,14	1538	1196	1454	60 723	2,39
Francja	45 697	58,61	780	6934	8762	725 000	1,21
Islandia	384	0,27	1422	111	150	4351	3,45
Holandia	13 700	15,28	897	NA	NA	–	–
Norwegia	3562	4,39	811	622	796	61 314	1,30
Szwecja	8424	8,85	952	1656	2036	90 502	2,25
Szwajcaria	3346	7,09	472	–	–	–	–
Wielka Brytania	34 398	59,01	583	5746	7525	725 810	1,04
Razem	133 215	174,22	765	18 899	24 283	1 825 784	1,33

Wg Nygren KG, Andersen AN. ESHRE Report, 2001. *Hum Reprod* 2001; 2: 384–391.

Tabela 3. Procentowy rozkład wieku kobiet leczonych z użyciem ART (IVF lub ICSI)

Kraj	Wiek pacjentek (lata)			
	≤ 29	30–34	35–39	≥ 40
Republika Czeska	26,8	36,7	27,0	9,4
Dania	–	–	–	7,4
Finlandia	20,8	37,1	27,9	14,1
Francja	20,4	37,9	29,7	12,0
Niemcy	17,4	38,3	29,9	14,5
Grecja	17,5	31,9	32,7	17,9
Węgry	34,4	32,3	22,5	11,0
Islandia	3,2	37,6	29,6	14,7
Włochy	15,69	38,7	33,2	12,5
Portugalia	18,6	44,7	30,4	6,3
Rosja	35,3	31,0	25,1	8,6
Hiszpania	12,0	38,3	38,6	11,2
Szwecja	18,9	37,6	34,0	9,5
Szwajcaria	11,2	37,9	36,1	14,8
Wielka Brytania	16,0	38,4	32,9	12,7
Zakres	3,2–35,3	31,0–44,7	22,5–38,6	6,3–17,9

Wg Nygren KG, Andersen AN. ESHRE Report, 2001. *Hum Reprod* 2001; 2: 384–391.

zał, że w 1997 r. ponad połowę wszystkich cykli leczniczych zapłodnienia pozaustrojowego przeprowadzono w tej części świata oraz że zbiorczy odsetek porodów wielopłodowych osiągnął w tych przypadkach 29%.

Powikłania położnicze i neonatologiczne zaistniałe w okresie ciąży i powstałe po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu były i są nadal przedmiotem wielu opracowań i doniesień naukowych (ACOG Educational Bulletin, 1998; Daniel Y, Ochshorn Y, 2000; Dhont M, DeNeuborg S, 1997; Expertise Collective, 1997; Olivennes F, 2000; Senat MV, Ancel PY, 1992; Senat

MV, Ancel PY, 1998; Shaw RW, Amso NN, 2001). Warto w tym miejscu przypomnieć, że pierwsza ciąża opisana po IVF była ciążą ektopową.

W pierwszych doniesieniach o losach ciąż powstałych po IVF sugerowano, że wśród nich odsetek samoistnych poronień był wyższy niż w normalnej populacji. Następowe obserwacje nie potwierdziły tego spostrzeżenia, bowiem u ponad 2391 kobiet uczestniczących w programie zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) nie zanotowano wzrostu częstości poronień samoistnych w odniesieniu do ciężarnych z grupy kontrolnej (Asalili M, Yuzpe A, 1995) (tab. 4).

Tabela 4. Rozkład liczbowy i procentowy porodów po leczeniu z pomocą IVF w 1997 r. w wybranych krajach europejskich w odniesieniu do porodów bliźniaczych

Kraj	Poród pojedynczy		Poród bliźniaczy		Poród trojaczy		Poród czworaczy	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Republika Czeska	475	61,1	213	27,4	78	10,0	12	1,5
Dania	726	75,4	233	24,2	4	0,4	0	0,0
Finlandia	402	72,6	146	26,3	6	1,1	0	0,0
Francja	2630	74,4	839	23,7	67	1,9	0	0,0
Niemcy	475	72,2	147	22,3	35	5,3	1	0,2
Grecja	417	63,1	235	35,6	18	2,47	0	0,0
Węgry	101	70,1	39	27,1	4	2,8	0	0,0
Islandia	56	67,5	23	27,8	4	4,8	0	0,0
Włochy	514	73,6	147	20,3	36	5,1	6	0,9
Norwegia	301	70,6	120	28,2	5	1,2	0	0,0
Portugalia	52	77,6	11	16,4	4	6,0	0	0,0
Rosja	239	68,3	93	26,6	16	4,5	2	0,6
Hiszpania	482	54,5	290	32,7	105	11,9	8	0,9
Szwecja	564	74,2	193	25,4	3	0,4	0	0,0
Szwajcaria	48	76,2	13	20,6	2	3,2	0	0,0
Wielka Brytania	2232	70,7	818	25,9	104	3,3	1	0,0
Razem	9714	54,5–	3560	16,4–	461	0,4–	30	0,0–
	(70,4)	–75,4	(25,8)	–35,6	(3,6)	–11,9	(0,2)	–1,5

Wg Nygren KG, Andersen AN. ESHRE Report, 2001. *Hum Reprod* 2001; 2: 384–391.

Tabela 5. Prawdopodobieństwo powikłania u ciężarnej w zależności od wystąpienia ciąży wielopłodowej (wg CE Hendersona, S Scarpelli, D La Rosa i wsp, 1995 oraz JA Martina, MF Mac Dormana, TJ Mathews i wsp, 1997)

Liczba płodów	Przedwczesna czyność skurczowa	Poród przedwczesny < 37 tyg. ciąży	Cukrzyca ciążowa (GDM)	Pre-Eclampsia
1	15%	10%	3%	6%
2	40%	50%	5–8%	10–12%
3	75%	92%	7%	25–60%
4	> 95%	95%	> 10%	> 60%

Częstość ciąż bliźniaczych i wyższych – wielopłodowych zwiększyła się znacznie w ciągu ostatnich 15 lat, a jest to związane z użyciem leków do stymulacji jajczkowania i technik wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia pozaustrojowego (Asalili M, Yuzpe A, 1995; American Society for Reproductive Medicine, 2000). Tylko w USA w okresie od 1980 do 1997 r. roczna liczba żywych urodzeń dzieci z ciąż bliźniaczych zwiększyła się do 52% (z 68 399 do 104 137), zaś liczba urodzeń z wyższych ciąż wielopłodowych powiększyła się do 40,4% (z 1377 do 6727) (Trends in twin and triplet birth, 1999).

Zarówno ciąża bliźniacza, jak i wyższa ciąża wielopłodowa są niepomysłnym zakończeniem leczenia niepłodności, bowiem w przeciwieństwie do samoistnej ciąży pojedynczego płodu są obarczone licznymi matczynymi i płodowymi powikłaniami (ACOG Educational Bulletin, 1998; American Society for Reproductive Medicine,

2000; Expertise Collective, 1997; Olvennes F, 2000; Senat MV, Ancel PY, 1992; Trends in twin and triplet birth, 1999).

Zachorowalność i śmiertelność matek związana z ciążą, porodem i położeniem zwiększa się znacznie w ciąży wielopłodowej i w Europie w 1994 r. śmiertelność matek związana z ciążą wielopłodową była trzykrotnie wyższa niż w ciąży pojedynczej, wynosiła bowiem 14,9 w odniesieniu do 5,2 na 100 000 żywych urodzeń (Senat MV, Ancel PY, 1998).

W tabeli 5 zebrane są powikłania u ciężarnych w zależności od liczby płodów rozwijających się w jamie macicy (Henderson CE, Scarpelli S, 1995; Martin JA, Mac Dorman MF, 1997). Zwraca uwagę fakt, że wraz ze zwiększeniem się liczby płodów dramatycznie nasilają się powikłania w postaci: wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej, jak i porodu przedwczesnego, cukrzycy ciążowej oraz preeklampsji.

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej postaci nadciśnienia związanego z ciążą jest 2–3-krotnie częstsze w ciąży bliźniaczej w odniesieniu do ciąży pojedynczej, znacząco zwiększa się częstość krwawień z dróg rodnych wymagające hospitalizacji, jak również odsetek porodów zakończonych cięciem cesarskim (Senat MV, Ancel PY, 1992). Interesujący jest również fakt, że zarówno w ciąży pojedynczej, jak i mnogiej w następstwie IVF częstość wykonywanych cięć cesarskich jest wyraźnie zwiększona (Dhont M, DeNeuborg S, 1997). Tak jak powikłania matczyne mogą wpływać na stan zdrowia płodu i noworodka, tak również niekorzystne wyniki perinatalne ciąży bliźniaczej są również przedmiotem naszej codziennej praktyki położniczej. Zwiększenie zachorowalności i śmiertelności noworodków z ciąż bliźniaczych jest spowodowana głównie ich niedojrzałością z powodu wcześniactwa. Jak wiadomo, wcześniactwu często towarzyszy zespół błon szklistych, hipokalcemia, hipoglikemia, hiperbilirubinemia, mała masa urodzeniowa i punktacja w skali Apgar u noworodka. W ostatnich badaniach na temat częstości wcześniactwa we Francji wykazano, że 7% wszystkich urodzonych przed 31 tygodniem trwania ciąży noworodków urodziło się z ciąż powstałych w następstwie zastosowania technik wspomaganego rozrodu (Expertise Collective, 1997).

Z przytoczonych danych wynika również, że wcześniactwo jest najczęstszą przyczyną perinatalnej zachorowalności i śmiertelności noworodków związanej z ciążą mnogą, chociaż stymulacja jajczkowania i techniki wspomaganego rozrodu towarzyszą zwiększeniu ryzyka wcześniactwa, niezależnie od wieku matki i liczby płodów. Obok wcześniactwa w ciąży bliźniaczej spotyka się wysoki odsetek noworodków o małej masie urodzeniowej i małej w odniesieniu do wieku ciążowego (Daniel Y, Ochshorn Y, 2000). Większość noworodków ze 104 ciąż po ART ważyła poniżej 1500 g, a tylko mała i nieznaczna ich liczba miała masę urodzeniową powyżej 2500 g w odniesieniu do grupy kontrolnej, jak to przedstawili w swoim doniesieniu Daniel Y i wsp. (Daniel Y, Ochshorn Y, 2000). Wysoki odsetek wcześniactwa i mała masa urodzeniowa noworodków z ciąż po ART jest powodem ich zwiększonej śmiertelności, jakkolwiek nie jest to powszechnie opisywane (Tan SL, Doyle P, 1992; Minakami H, Sayama M, 1998).

W pracy Tana i wsp. (Tan SL, Doyle P, 1992) oraz Minakami i wsp. (Minakami H, Sayama M, 1998) martwe urodzenia i śmiertelność okołoporodowa były porównywalne do wyników uzyskanych z ciąż i porodów samoistnych. Odmienne rezultaty podali inni autorzy (American Society for Reproductive Medicine, 2000; Daniel Y, Ochshorn Y, 2000). Ze specjalnego raportu Ame-

rykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów z 1998 r. wynika, że śmiertelność okołoporodowa w ciąży pojedynczej wynosiła 4,4/1000 urodzeń, a w ciąży bliźniaczej 15,5 i trójacznej 21/1000 urodzeń odpowiednio. Z doświadczeń badaczy z Norfolk (USA) wynika dodatkowo, że aż do 25% ciąż po ART możemy się spodziewać obumarcia w ciąży wielopłodowej jednego lub więcej płodów.

Zwiększoną śmiertelność okołoporodową płodów i noworodków w ciążach po ART stwierdzili również Daniel Y i wsp. (Daniel Y, Ochshorn Y, 2000).

Ciąże powstałe po śródplazmatycznym podaniu plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI) były również przedmiotem wielu porównań i obserwacji (Wisanto A, Magnus M, 1996; Govaerts I, Devreker F, 1998). Częstość poronień według danych Wisanto i wsp. (Wisanto A, 1996) zawierała się pomiędzy 22–33% w zależności od rodzaju użytych plemników i była porównywalna do klasycznego IVF. Podobnie inne powikłania, jak wcześniactwo i mała masa urodzeniowa noworodków, były zależne od zaistnienia lub nie ciąży wielopłodowej. Govaerts i wsp. (Govaerts I, Devreker F, 1998) dokonali retrospektywnego porównania ciąż po ICSI z odpowiednią grupą kontrolną po IVF. Badania autorów nie wykazały różnic pomiędzy obiema grupami ciężarnych w częstości: wczesnych poronień, wad wrodzonych u noworodków, odsetka ciąż wielopłodowych, masie ciała i wieku ciążowym noworodków z ciąż pojedynczych. W tym ostatnim przypadku noworodki z ciąż po ICSI miały większą masę ciała i wyższy wiek ciążowy przy urodzeniu.

Chociaż z możliwych następstw zaburzeń genetycznych u potomstwa pary niepełnej po leczeniu ICSI wymienia się:

- transmisję mikrodelecji chromosomu Y,
- transmisję CFTR,
- męską niepłodność (wrodzonego pochodzenia),

to jednak wśród urodzonych dotychczas na świecie około 20 000 noworodków większość z nich jest normalnymi, zdrowymi dziećmi. Biorąc jednak pod uwagę, że ICSI jest nową metodą leczniczą, potencjał płodnościowy urodzonych w jej wyniku dzieci nie jest możliwy do określenia i wymaga dalszych badań.

Powikłania neonatologiczne ciąży mnogiej są wynikiem wcześniactwa (drgawki mózgowe, retinopatia wcześniacza, dysplazja oskrzelowo-płucna), jak również tych zależnych od wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (policytomia, hipoglikemia, martwicze zapalenie jelit). Cięża bliźniacza i wyższa wielopłodowa stwarza wiele fizycznych, emocjonalnych i ekonomicznych zaburzeń z opisywaną niekiedy depresją i nerwowością spotykaną u ciężarnej będącej

w takiej ciąży. Nie bez znaczenia są również wysokie koszty ekonomiczne związane z wielokrotną hospitalizacją ciężarnej i intensywną opieką neonatologiczną roztaczaną nad niedojrzałym noworodkiem.

Wiele czynników jest odpowiedzialnych za promocję i tworzenie ciąż wielopłodowych. Gwałtowna chęć i szybkie pragnienie posiadania potomstwa przez część par niepełnych jest powodem zastosowania u nich bardziej agresywnych metod stymulacji jajczkowania oraz transferu do jamy macicy większej liczby zarodków w procedurze IVF. Odsetek powodzeń i sukcesy leczniczy często przesłania prawdopodobne ryzyko. Zdarza się, że niemała część lekarzy specjalizujących się w leczeniu niepłodności nie przebywa blisko oddziały położniczego i noworodkowego, dlatego nie pamięta ryzyka położniczego związanego z ciążą mnogą. Często pamiętają tylko szczęśliwe zakończenie ciąży i sądzą, że potencjalne zagrożenia są wyolbrzymione. W celu ograniczenia możliwości rozwoju ciąży wielopłodowej Brytyjskie Towarzystwo Płodności zaleciło w 1997 r. transfer maksimum 2 zarodków w każdym cyklu leczniczym zapłodnienia pozaustrojowego. Zmniejszenie liczby transferowanych zarodków w połączeniu z mniej intensywnym i agresywnym schematem stymulacji jajczkowania może stworzyć bardziej „przyjacielski” model IVF (British Fertility Society, 1997; Olivennes F, 2000).

W codziennej praktyce położniczej prowadząc ciężę powstałe po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu spotykamy dwa podstawowe problemy perinatologiczne. Pierwszy, to znacznie większa niż w normalnej populacji częstość ciąż wielopłodowych, oraz drugi, to wyniki z zakończenia przedwczesnego tych ciąż wcześniactwo. Powstałe ciężę wielopłodowe po leczeniu niepłodności są ciążami jatrogennymi i powinniśmy ze wszech miar dążyć do ich ograniczenia. Dotychczasowe dane i obserwacje wykazują, że opisane powyżej metody lecznicze nie zwiększają ryzyka wystąpienia wad wrodzonych i procesów nowotworowych u potomstwa, ponad te stwierdzone w ogólnej populacji.

Stosowane metody lecznicze są względnie nowe i dlatego powinniśmy potencjalnym pacjentom – rodzicom – wyjaśnić i przedstawić możliwe, a nieprzewidywalne powikłania i ryzyko dla ich potomstwa.

„To have a child is a sign of Gods grace and we should know the risk involving our manipulations” (Carl Schirren, Poznań, September, 1999).

„To have a child is a sign of Gods grace and we should know the risk involving our manipulations” (Carl Schirren, Poznań, September, 1999).

Piśmiennictwo

1. *Current practices and controversies in assisted reproduction*. Report of a WHO meeting. Vayena E, Rowe PJ (Eds.). Genewa; 2002: 5–7.
2. Kuczyński W, Wołczyński S. *Pozaustrójowe zapłodnienie i transfer zarodka (IVF-ET)*. [w:] *Andrologia*. Semczuk M, Kurpisz M (red.). Warszawa: PZWL; 1998: 420–428.
3. Martin JA, MacDorman MF, Mathews TJ. Triplet birth: trends and outcome. 1971–1994. *Vital Health Stat* 1997; 21(55): 1–20.
4. Govaerts I, Devreker F, Koenig J. i wsp. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1514–1518.
5. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ASHRE. *Hum Reprod* 2001; 16(2): 384–391.
6. Semczuk M. Inseminacja domaciczna jako metoda leczenia niepłodności. *Gin Pol* 1994; 4: 646–650.
7. Szamatowicz M, Kuczyński W, Kuligowski M. i wsp. Pozaustrójowe zapłodnienie – przeniesienie zarodka (IVF-ET). V. Analiza wyników realizacji I etapu programu pozaustrójowego zapłodnienia w Instytucie Położnictwa i Chorób Kobietych w Białymstoku. *Gin Pol* 1988; 59, 5: 263–268.
8. Templeton AA. Infertility and the establishment of pregnancy-overview. *Br Med Bull* 2000; 56: 263–268.
9. Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted reproductive technology in the USA: 1996 results generated from ASRM/SART registry. *Fertil Steril* 1999; 71: 798–807.
10. American College of Obstetrician and Gynecologists Special problem of multiple gestation. ACOG Educational Bulletin; 1998.
11. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G. i wsp. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 77(4): 683–689.
12. Dhont M, DeNeuborg S, van der Elst J. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *J Assisted Reprod Genet* 1997; 10: 575–580.
13. Expertise Collective. *Influence des grossesses multiples in Grande prematurite. Depistage et prevention du risque*. Ed. INSERM. Paris; 1997.
14. Olivennes F. Double trouble: yes a twin pregnancy in and adverse outcome. *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1662–1665.
15. Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH i wsp. Obstetrics outcome of *in vitro* fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(3): 778–784.

16. Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle M.H. i wsp. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 79–83.
17. Shaw RW, Amso NN. *Assisted reproduction*. [w:] *Turnbulls obstetrics*. Chamberlain G, Steer PJ, Livigstone Ch (Eds.). London; 2001: 155–168.
18. Asalili M, Yuzpe A, Tummon J. Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 470–474.
19. American Society for Reproductive Medicine. *A practical committee report. Multiple pregnancy associated with infertility therapy*. 2000: 1–8.
20. Trends in twin and triplet birth. *Vital Health Stat* 1999; 47(24): 1099–1120.
21. Henderson CE, Scarpelli S, La Rosa D. i wsp. Assessing the risk of gestational diabetes in twin pregnancies gestation. *J Natl Med Assoc* 1995; 87: 757–758.
22. Minakami H, Sayama M, Honma Y i wsp. Lower risk of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. *Hum Reprod* 1998; 13, 7: 2002–2008.
23. Tan SL, Doyle P, Campbell S i wsp. Obstetrics outcome of *in vitro* fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obste Gynecol* 1992; 167(3): 778–784.
24. Wisanto A, Magnus M, Bonduelle M. i wsp. Obstetrics outcome of 904 pregnancies after cytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11(Suppl. 4): 121–129.
25. British Fertility Society. Hum. Reprod. 12 Natl. Suppl. *J Brit Fertil Soc* 1997; 2(2): 88–92.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży
Akademii Medycznej w Lublinie
ul. Staszica 16
20-081 Lublin

Profilaktyka wcześniactwa

Prevention of prematurity

HENRYKA SAWULICKA-OLESZCZUK¹, JAN OLESZCZUK², MARZENA KOSTUCH²

¹ Z Oddziału Neonatologii Kliniki Patologii Ciąży i Położnictwa Akademii Medycznej w Lublinie
Ordynator: dr n. med. Henryka Sawulicka-Oleszczuk

² Z Kliniki Położnictwa i Perinatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Streszczenie Przez promocję zdrowia rozumiemy wszelkie działania mające na celu podwyższenie stanu zdrowia społeczeństwa. W perinatologii promocja zdrowia jest szczególnie istotnym elementem prowadzącym do zmniejszenia umieralności okołoporodowej. Podstawową zasadą w opiece nad matką i dzieckiem jest zachowanie i poprawa funkcjonowania zorganizowanego w latach 1995–1999 trójstopniowego systemu opieki. Mimo ogromnego postępu w opiece nad kobietą ciężarną i jej dzieckiem, jaki dokonał się w ostatnich latach w Polsce, nadal obserwuje się w porównaniu z krajami wysoko rozwiniętymi duży odsetek wcześniactwa oraz niedostateczną opiekę lekarską, zwłaszcza w grupie kobiet zagrożonych patologią ciąży i porodu. Wcześniactwo jest główną przyczyną umieralności okołoporodowej noworodków, prowadzi do przedłużonej, często bardzo kosztownej hospitalizacji. Wydaje się, że szczególne znaczenie w profilaktyce porodu przedwczesnego odgrywa leczenie zakażeń u kobiet ciężarnych. Główną rolę w ograniczeniu wcześniactwa i umieralności okołoporodowej odgrywa również profilaktyka wad wrodzonych, a zwłaszcza wad ośrodkowego układu nerwowego. Działania mające na celu promocję zdrowia przynoszą dużo lepsze efekty niż medycyna naprawcza. Jedynie szczegółowa analiza elementów mogących mieć wpływ na rozwój patologii w okresie ciąży, perinatalnym i noworodkowym, oraz szeroka edukacja społeczeństwa w zakresie działań mających na celu promocję zdrowia może doprowadzić do dalszego postępu w zakresie opieki nad matką i dzieckiem.

Słowa kluczowe: wcześniactwo, profilaktyka, promocja zdrowia.

Summary Health promotion is the science and art of helping people change their lifestyle to move toward a state of optimal health. Health promotion is very important in perinatology and can lead to reducing the rate of perinatal mortality. In Poland, the main principle an improvement of a three-level perinatal care system, which was organised between 1995–1999. Prenatal care has been shown to reduce the incidence of prematurity. Despite of a big progress in medicine, there is a high rate of preterm deliveries in Poland comparing with the highly developed countries. Prematurity is the most important cause of death in newborns, and leads to prolonged, very expensive hospitalisation. It seems that key role in reduction of preterm deliveries plays prevention of uterine infection and congenital malformations, particularly neural tube defects. The health promotion is more effective than repair medicine and can lead to further progress in perinatal care.

Key words: prematurity, prevention, health promotion.

Wstęp

Przedwczesne ukończenie ciąży i związane z nim powikłania jest odpowiedzialne za $\frac{3}{4}$ zgonów w okresie okołoporodowym oraz wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością dzieci, opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego, występowaniem porażenia mózgowego, zaburzeń widzenia, głuchoty i chorób płuc (Kornacka K, Gajewska E, 2001).

Poród przedwczesny istotnie częściej występuje w grupie kobiet obciążonych czynnikami ryzyka, które często są wzajemnie powiązane. Na jego wystąpienie wpływ mają: złe warunki materialne, niski poziom wykształcenia, niedostatecz-

na opieka przedporodowa, wiek poniżej 18 lat lub powyżej 35 lat, niewłaściwe odżywianie, palenie papierosów, narkomania, nadmierne obciążenie w życiu zawodowym i prywatnym, matki samotne, pochodzenie z rozbitych rodzin, nieprawidłowości narządu rodowego, choroby nerek, choroby serca, wątroby, cukrzyca, powikłania poprzednich ciąż, powikłania ciąży. Podkreśla się przede wszystkim rolę czynnika infekcyjnego. Ważną rolę odgrywa nieprawidłowy odczyn pH > 4,5 wynikający z patologicznej flory bakteryjnej w drogach rodnych.

W profilaktyce wcześniactwa:

1. Istotne znaczenie ma spożywanie produktów mlecznych, zawierających żywe kultury bak-

terii – jogurtu naturalnego, kefiru i maślanki. Umożliwia to utrzymanie i przywrócenie fizjologicznych odczynów organizmu kobiety, zapobiegając występowaniu stanów zapalnych i zmniejszając w ten sposób ryzyko porodu przedwczesnego.

2. Istotne są także inne wskazówki dotyczące prawidłowego odżywiania. Należy zwracać uwagę na odpowiednią liczbę kalorii, właściwą proporcję składników odżywczych, przyjmowanie pokarmów zawierających wapń (mleko i jego przetwory), produktów zawierających błonnik (owoce, warzywa, produkty zbożowe z tzw. grubego przemiału), wielonienasycone kwasy tłuszczowe (tłuste ryby morskie), żelazo (mięso i jego przetwory, chleb i kasze gruboziarniste, zielone warzywa, suszone owoce), produktów zawierających foliany oraz witaminy C i E.
3. W przypadku chorób przewlekłych: cukrzycy, chorób serca, wątroby, nerek, nadciśnienia tętniczego, przyszła matka przed zajściem w ciążę powinna pozostawać w ścisłym kontakcie z lekarzem specjalistą.
4. Zażywanie jakichkolwiek leków w czasie ciąży może nastąpić tylko po konsultacji z lekarzem, a każdy niepotrzebny lek może spowodować niekorzystne skutki dla dziecka.
5. Bardzo niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i rozwój dziecka mają używki (papierosy, alkohol, narkotyki).

Należy propagować szeroką akcję edukacyjną wśród kobiet w ciąży mającą na celu ograniczenie wcześniactwa. Objawami, których pojawienie się powinno zobligować kobietę ciężarną do wizyty u lekarza, są:

1. każde krwawienie z dróg rodnych niezależnie od jego natężenia,
2. ostry ból brzucha,
3. nagłe obrzęki kostek, palców, twarzy,
4. bardzo nasilone wymioty występujące kilka razy w ciągu krótkiego okresu,
5. zaburzenia widzenia, ostry ból głowy występujący zwłaszcza w drugiej połowie ciąży,
6. podwyższona temperatura ciała powyżej 37,8°C,
7. brak ruchów płodu lub zmniejszenie ich liczby w ciągu ostatnich 24 godzin po 30 tygodniu ciąży,
8. regularne skurcze macicy występujące przed 37 tygodniem ciąży.

Rozwinięcie problemu

Początek działań w zakresie promocji zdrowia w opiece okołoporodowej miał miejsce wraz z zastosowaniem systemu opieki trójstopniowej. System ten podzielił szpitale na poziomy w za-

kresie możliwości świadczenia usług w opiece medycznej nad matką, noworodkiem i płodem, określił cele oraz zadania i formy współpracy w zakresie realizacji tych zadań. Dzięki temu systemowi udało się obniżyć wskaźnik umieralności okołoporodowej w kraju do 9,4. Wprowadzenie reformy służby zdrowia 1 stycznia 1999 r. zróżnicowało jakość i dostępność do świadczeń zdrowotnych w poszczególnych województwach. Szczególnie duże rozbieżności w sposobie opieki nad przyszłą matką widoczne są w podstawowej opiece specjalistycznej, podczas gdy jakość opieki ambulatoryjnej w sposób zasadniczy wpływa na częstość wcześniactwa i tym samym na umieralność okołoporodową. Różnorodność form własnościowych i organizacyjnych (indywidualne praktyki lekarza, poradnie ginekologiczno-położnicze, zakłady publiczne, niepubliczne) ogranicza możliwość sprawowania właściwego nadzoru specjalistycznego w podstawowej opiece medycznej. Obecnie należy podjąć wysiłek zmierzający do powszechnego przestrzegania założeń 3-stopniowego referencyjnego systemu opieki nad matką i noworodkiem. Należy również stworzyć priorytety opieki ambulatoryjnej. Jedynie spójna opieka na podstawowym poziomie i w razie konieczności opieka szpitalna dają dalszą możliwość zmniejszenia umieralności okołoporodowej. Efektywność tego systemu zwiększy się wraz z poprawą sprawozdawczości. Obecnie brakuje możliwości bieżącego monitorowania skuteczności jakości opieki nad kobietą ciężarną i jej dzieckiem w poszczególnych województwach i w skali kraju. Pełna analiza umieralności okołoporodowej spowoduje podjęcie kroków do ograniczenia zachorowalności i śmiertelności wśród kobiet i noworodków. Aby uniknąć mnożenia się systemów sprawozdawczych i wynikających z tego błędów, należy dążyć do ujednolicenia danych przedstawianych w sprawozdaniach, przez wprowadzenie obowiązującego we wszystkich województwach jednolitego druku sprawozdawczego ministra zdrowia Mz-29N (nowego). Jest to druk prosty i zwięzły, umożliwiający rzetelne zbieranie danych. Informacje gromadzone za pośrednictwem tych formularzy dają możliwość porównywania wskaźników umieralności okołoporodowej w poszczególnych okresach sprawozdawczych. Należy podkreślić, że wymagania Unii Europejskiej w procesie działań przedakcesyjnych nakładają na Polskę określone m.in. w „Komunikacie w sprawie rozwoju publicznej polityki zdrowotnej UE COM” obowiązkowe prowadzenie jednolitej statystyki publicznej w celu monitorowania stanu zdrowia ludności. Obok formularzy Mz-29N, należy dążyć do wprowadzenia dodatkowych form monitoringu opartych na standardach WHO i oryginalnych ankietach Światowej Organizacji Zdrowia – Ob-

squid i Neocare. Zbieranie danych dotyczących matki i dziecka na podstawie proponowanych formularzy ma na celu przystosowanie Polski do bardziej precyzyjnej, jednolitej sprawozdawczości opartej na światowych standardach. Analiza tych danych umożliwi podjęcie kroków zmierzających do poprawy jakości opieki okołoporodowej.

Aby skuteczność działań zmierzających do poprawy opieki okołoporodowej nad matką i dzieckiem była większa i przynosiła lepsze rezultaty, należy zaangażować w proces promocji zdrowia organizacje rządowe, samorządy, Kościół, społeczeństwo. Jedynie wspólny wysiłek całego społeczeństwa może doprowadzić do dalszej poprawy opieki nad kobietą w wieku rozrodczym i noworodkiem.

Cel nr 3 Narodowego Programu Zdrowia na lata 1996–2005 zakłada zwiększenie skuteczności edukacji zdrowotnej społeczeństwa w zakresie promocji zdrowia. Edukacja przedporodowa ma znaczący wpływ na kształtowanie prozdrowotnego trybu życia. Kontynuacji wymaga edukacja w zakresie profilaktyki wad wrodzonych ośrodkowego układu nerwowego (Sawulicka-Oleszczuk H, Kostuch M, 2002), zdrowotne aspekty wynikające z upowszechniania karmienia piersią (Mikiel-Kostyra K, 2000) i w szczególności działania mające na celu zmniejszenie odsetka wcześniactwa, obejmujące m.in. metody profilaktyki zakażeń układu rodowego u kobiet, edukację w zakresie przygotowania przyszłych rodziców do porodu.

Do zadań promocji zdrowia należy również zaliczyć opracowanie standardów dotyczących opieki nad kobietą ciężarną i przekazanie ich lekarzom jako narzędzia pracy. Obecnie jakość

opieki nad kobietą ciężarną jest różna w poszczególnych województwach. Szczególny nacisk należy położyć na poprawę opieki ambulatoryjnej nad kobietą ciężarną. Opieka na podstawowym poziomie w największym stopniu rzutuje na umieralność okołoporodową noworodków i umieralność niemowląt. Dlatego należy dążyć do wprowadzenia jednolitych w całym kraju metod sprawowania opieki ambulatoryjnej nad przyszłą matką, przez opracowanie wytycznych dotyczących opieki nad kobietą ciężarną w podstawowej opiece specjalistycznej. W tym celu konieczne jest również wdrożenie jednolitej dla całego kraju „Karty przebiegu ciąży”. Karta ta, dzięki zawartym wskazówkom dotyczącym sposobu sprawowania opieki nad kobietą ciężarną, powinna przyczynić się do poprawy jakości opieki i ujednoczenia metod nadzoru zdrowotnego nad kobietą w ciąży w całym kraju.

Wcześniactwo jest główną przyczyną umieralności okołoporodowej noworodków, prowadzi do przedłużonej, często bardzo kosztownej hospitalizacji oraz często stałej, wymagającej dużych nakładów finansowych opieki poszpitalnej (Veelken N, Stollhoff K, 1991). W Polsce pomimo znacznego postępu w opiece nad kobietą w ciąży nadal notuje się wyższy wskaźnik wcześniactwa w porównaniu z krajami wysoko rozwiniętymi. Stąd potrzeba określenia czynników sprzyjających wystąpieniu porodu przedwczesnego i działań zmierzających do ograniczenia ich częstości. W krajach wysoko rozwiniętych działania profilaktyczne przyniosły zmniejszenie częstości wcześniactwa (Schneider H, 2003). Wprowadzenie proponowanych rozwiązań powinno zaowocować dalszym zmniejszeniem częstości porodów przedwczesnych w naszym kraju.

Piśmiennictwo

1. Kornacka K, Gajewska E. Rozwój dzieci wypisanych z oddziału intensywnej terapii. Forum Intensywna Terapija Noworodka. Bielsko-Biała: α-medica press, 2001; 3: 54–66.
2. Sawulicka-Oleszczuk H, Kostuch M. Analiza częstości wad cewy nerwowej w województwie lubelskim po wprowadzeniu profilaktyki kwasem foliowym. *Ped Pol* 2002; 77: 675–682.
3. Mikiel-Kostyra K. Karmienie piersią jako element cyklu rozrodczego kobiety. *Gin Pol* 2000; 71: 641–647.
4. Veelken N, Stollhoff K. Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivors. *J Pediatr* 1991; 24: 74–76.
5. Schneider H. Sozialmedizinische Maßnahmen. *Gynäkologe* 2003; 36: 383–390.

Adres I Autora:
Klinika Patologii Ciąży i Położnictwa AM
ul. Staszica 16
20-081 Lublin

Fenyloketonuria i hipotyreoza u dzieci

Phenylketonuria and congenital hypothyroidism in children

DOROTA TYLEK-LEMAŃSKA, JERZY STARZYK

Z Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży,
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum UJ
Kierownik: dr n. med. Jerzy Starzyk

Streszczenie Na wczesne lata sześćdziesiąte datuje się rozwój metod diagnostycznych pozwalających na wykrycie chorób wrodzonych, niemanifestujących wczesnych objawów klinicznych. Szczególną uwagę zwrócono na te schorzenia, których efektem jest niedorozwój ośrodkowego układu nerwowego i opóźnienie rozwoju fizycznego. Przełomem w tej dziedzinie było opracowanie mikrobiologicznego testu półilościowego, służącego do oznaczania poziomu fenyloalaniny w kropli krwi na bibule. Przydatność tego testu wyzwoliła energię skierowaną na poszukiwanie metod wczesnej diagnostyki innych chorób; takim schorzeniem była hipotyreoza. Krew pobierana jest na bibułę pomiędzy trzecią a szóstą dobą życia. Bardzo ważne jest uzyskanie wyniku najpóźniej do 10 dnia życia dziecka i wprowadzenie leczenia tak szybko, jak jest to możliwe. Fenyloketonuria to choroba wrodzona, genetyczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Niewykryta może spowodować nieodwracalne zmiany funkcji układu nerwowego. Postępowanie diagnostyczne jest uzależnione od wyjściowego poziomu fenyloalaniny. Rygorystycznej diety należy przestrzegać u wszystkich chorych. Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Ich rola uwidacznia się szczególnie podczas jego wzrastania i rozwoju. Najważniejszą funkcją jest stymulacja wzrostu i dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego. Wrodzoną niedoczynność tarczycy w badaniu przesiewowym wykrywa się oznaczając poziom hormonu tyreotropowego w kropli krwi na bibule. Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy miało na celu wyeliminowanie skutków zaburzeń anatomicznych i biochemicznych gruczołu tarczowego, które nieleczone prowadzą do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku wątpliwości dotyczącej wystąpienia hiperfenyloalaninemii bądź wrodzonej niedoczynności tarczycy zaleca się lekarzowi rodzinnemu kontakt z Pracownią Przesiewową celem potwierdzenia wykonania badania przesiewowego. Wydaje się też celowe, aby lekarz rodzinny udzielał rodzicom koniecznych informacji dotyczących powtórnych badań w kropli krwi na bibule.

Słowa kluczowe: fenyloketonuria, wrodzona niedoczynność tarczycy, badania przesiewowe noworodków.

Summary The development of diagnostic methods allowing for detection of such congenital diseases where the patient does not present early clinical signs dates back to the early sixties. The attention was focused on disorders that result in central nervous system hypoplasia and delayed physical growth. In this field a turning point was marked a semiquantitative microbiological tests for determining phenylalanine levels in blood on filter paper. The efficacy and validity of this test led to an explosion of energy focused on searching for methods of early detection of other diseases, among them congenital hypothyroidism. The blood is collected on the filter paper between the third and sixth day of neonate's life. Very important is to take a result screening latest to the tenth day of childrens' life and to introduce the treatment as soon as possible. Phenylketonuria this is a congenital disease, genetically determined, autosomal recessive inheritance. No detected or bad treated can cause irreversibility changes concerning regular function of nervous system. Diagnostic procedure in the confirmed examination is depended on initial level of phenylalanine on filter paper. It is necessary to follow rigorous diet in all people with phenylketonuria. Thyroid hormones are indispensable for normal function of the human body and their role is most pronounced in the period of growth and development. The most important function of fetal thyroid is the stimulation of central nervous system's growth and development. Congenital hypothyroidism is detected in screening program by estimation of TSH level in blood on filter paper. The introduction of neonatal mass screening programs for congenital hypothyroidism aimed at eliminating the consequences of anatomical and biochemical abnormalities of the thyroid gland, which – when untreated – lead to permanent central nervous system's damage. In case of doubt whether the child has hyperphenyloalaninemia or congenital hypothyroidism, a family physician should contact the Screening Lab to confirm the fact that the patient has been included into the screening program. It appears advisable that the family physician is the person who provides the parents with necessary information on repeated tests of blood on filter paper.

Key words: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, neonatal screening.

Wstęp

Szybki rozwój medycyny pociąga za sobą konieczność postępu w diagnostyce klinicznej, która jest często niezbędnym elementem prawidłowego rozpoznania choroby. Szczególną rolę w diagnostyce chorób wrodzonych u niemowląt odgrywają badania laboratoryjne. Od wczesnych lat sześćdziesiątych datuje się rozwój metod diagnostycznych, pozwalających na wykrycie już w wieku noworodkowym chorób wrodzonych, niemanifestujących wczesnych objawów klinicznych. Niewątpliwie dużą rolę odegrało tu coraz szersze rozumienie pojęcia zdrowia i zwrócenie uwagi nie tylko na leczenie, ale również – a może nawet przede wszystkim – na zapobieganie chorobom. Szczególną uwagę zwrócono na te schorzenia, w których efektem jest niedorozwój ośrodkowego układu nerwowego i opóźnienie rozwoju fizycznego [1, 2]. Przełomem w tej dziedzinie było opracowanie przez Guthrie'go i Sussiego w 1962 r. mikrobiologicznego testu półilościowego, służącego do oznaczania poziomu fenylalaniny w kropli krwi na bibule. Dzięki temu można było wykryć zaraz po urodzeniu znaną już od 1934 r., opisaną przez Fölinga, chorobę zwaną fenylketonurią, w której szybkie wdrożenie leczenia, tzn. diety niskofenylalaninowej, pozwala na prawidłowy rozwój dziecka [3]. Przydatność tego testu wyzwoliła energię skierowaną na poszukiwanie metod wczesnej diagnostyki innych chorób wrodzonych, nie tylko metabolicznych, w których objawy kliniczne pojawiały się późno, zaś doświadczenie wskazywało, iż wczesne wprowadzenie leczenia może dać doskonałe efekty. Dobre wyniki wczesnie wprowadzonego leczenia zastępczego tyroksyną u noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy oraz rozwój metod oznaczania najpierw tyroksyny, a następnie hormonu tyreotropowego w kropli krwi na bibule pozwoliło na wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w 1972 r. w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych. W latach 1977–1975 rozpoczęto te badania w wysoko rozwiniętych krajach europejskich, łącząc oba przesiewy. Masowy przesiew noworodków w Polsce, obejmujący łącznie fenylketonurię i wrodzoną niedoczynność tarczycy, wprowadzono w 1994 r., a do tego momentu prowadzono rozpoczęty w 1965 r. przesiew fenylketonurii i w niektórych regionach Polski (Polska centralna i południowo-wschodnia) przesiew wrodzonej niedoczynności tarczycy [4, 5].

Organizacja badań przesiewowych

W minionych latach system prowadzenia badań przesiewowych noworodków modyfikowa-

no, dostosowując go w etapie końcowym do nowego podziału administracyjnego Polski. W chwili obecnej w Polsce działa osiem pracowni zajmujących się przesiewem noworodków w kierunku fenylketonurii i wrodzonej niedoczynności tarczycy (Warszawa, Kraków, Katowice, Wrocław, Łódź, Poznań, Szczecin i Gdańsk). Laboratorium Przesiewowe w Krakowie obejmuje swoim zasięgiem województwo małopolskie, podkarpackie i świętokrzyskie [5–7].

Program badań przesiewowych w Polsce opiera się na stosowaniu w celu pobrania krwi bibuły opatrzonej etykietą z kodem paskowym, co jest podstawą bezpieczeństwa systemu. Etykieta z kodem paskowym składa się z trzech części: jedna przyklejana jest w odpowiednim miejscu na bibule, druga wklejana do Książeczki Zdrowia Dziecka wraz z datą pobrania próbki, trzecia zaś pozostaje w Oddziale Noworodkowym jako dowód pobrania (szpitalny rejestr pobrań) (ryc. 1).

Etykiety z kolejnymi numerami są drukami ściślego zarachowania, rejestruje się je w laboratorium, przypisując do określonych Oddziałów Noworodkowych przed ich wysłaniem z ośrodka przesiewowego (w Polsce jest osiem takich ośrodków). Zasadą wymaganą jest, aby każde dziecko opuszczające Oddział przed czasem pobrania (wyjście na żądanie, przewiezienie do innego oddziału lub szpitala) było zaopatrzone w bibułkę z kodem paskowym. Jedynym niebezpieczeństwem niepobrania próbki jest poród domowy, ale i tu, dzięki prowadzonym szkoleniom, pielęgniarki i położne środowiskowe starają się o pobranie próbki w odpowiednim czasie, a etykietę i numer nadaje dziecku ośrodek przesiewowy. W celu zabezpieczenia przed niepobranem próbki zdecydowano się również na warunkowe dopuszczenie pobrania przed ukończeniem 72 godziny życia, tj. po 48 godzinach, jeśli dzieci są rutynowo wypisywane w trzeciej dobie życia. W przypadku przenoszenia dziecka do innego szpitala/oddziału w 24–48 godzin po urodzeniu należy pobrać krew, zaznaczając wiek i wydać drugą bibułkę z kodem z obligacją do pobrania drugiej próbki w wieku 7–21 dni, zależnie od stanu dziecka. Należy o tym powiadomić laboratorium. Postępowanie to niewątpliwie zwiększa odpowiedzialność ciężającą na ośrodku przesiewowym, ale też w wysokim stopniu zabezpiecza przed błędem tzw. „zgubienia” dziecka w przesiewie. Każdy noworodek ma założoną kartę badań i można do niej dotrzeć albo przez przyporządkowany numer kodowy, albo znając personalia matki lub datę i miejsce urodzenia.

Wszystkie dzieci „wysiane” z przesiewu i wzywane do odnośnych poradni tworzą w programie osobną grupę. Lekarz otrzymuje z Pracowni kartę informacyjną (osobną dla dziecka z przesiewu w kierunku wrodzonej niedoczynno-

Badania Przesiewowe Noworodków **OW0981**

Tu nakleić kod paskowy

Pesel: _____

Nazwisko: _____

Płeć: _____

Imię matki: _____

Data urodz.: _____ Godz.: _____

Data pobr.: _____ Godz.: _____

Ciężar: _____ Hbd: _____

Apgar: _____ Transfuzja? data: _____

Wady wrodzone: Tak Nie

Karmienie: Pierś Butelka Pozajelitowo

Adres do kontaktu: _____

Telefon: _____

Hipotyreoza **OW0981**
Fenylketonuria

Pobrano dnia: _____

Hipotyreoza **OW0981**
Fenylketonuria

Pobrano dnia: _____

Ryc. 1. Bibuła do pobrań oraz etykieta z kodem paskowym

ści tarczycy i osobną dla przesiewu fenylketonurii), którą winien jest zwrócić z adnotacją daty zgłoszenia pacjenta oraz wstępną diagnozą. Daje to możliwość kontroli nad prawidłowością zgłaszania się wzywanych pacjentów, bowiem odpowiedzialność Pracowni za „wysianego” noworodka kończy się w momencie jego pierwszej wizyty weryfikacyjnej w Poradni [5, 6].

Hiperfenylalaninemia

Dzieci z błędami metabolicznymi rodzą się pozornie zdrowe, ponieważ w ciąży i bezpośrednio po urodzeniu są zabezpieczone przez metabolizm matki. Większość chorób metabolicznych nie daje wczesnych, specyficznych objawów klinicznych, a gdy się już pojawią, uszkodzenia są nieodwracalne. Najczęstszym wrodzonym błędem metabolizmu aminokwasów jest fenylketonuria.

Klasyczną fenylketonurię opisano w 1934 r., jej konsekwencjami biochemicznymi są zaburzenia w przemianie aminokwasów aromatycznych, fenylalaniny oraz pośrednio tyrozyny i tryptofanu. Jak większość błędów metabolicznych, fenylketonuria dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny [2, 8, 9].

Fenylalanina jest aminokwasem egzogennym (tzn. aminokwas ten nie jest produkowany przez organizm i musi być dostarczony z pożywieniem), który jest przede wszystkim zużywany do syntezy białek. Jest też metabolizowana drogą hydroksylacji do tyrozyny. Uszkodzenia systemu enzymatycznego, hydroksylującego fenylalaninę u chorych na fenylketonurię, prowadzą do nagromadzenia dużych jej ilości w płynach ustrojowych.

Nadmiar fenylalaniny powoduje wtórne zaburzenia w przemianie tyrozyny i tryptofanu przez hamowanie hydroksylacji tych aminokwasów. Działa hamująco na hydroksylazę tyrozynową, przekształcającą tyrozinę w 3,4-dihydroksyfenylalaninę (DOPA), powodując zmniejszenie syntezy melanin, warunkujących zabarwienie skóry. Metabolity fenylalaniny pojawiają się w moczu, nadając mu charakterystyczny, „mysi” zapach. Są one toksyczne dla organizmu, a zwłaszcza dla ośrodkowego systemu nerwowego, powodując jego nieodwracalne uszkodzenie. Konsekwencjami są: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, małogłowie i padaczka [8–10].

Klasyczna fenylketonuria (PKU) jest spowodowana całkowitym brakiem aktywności hydroksylazy fenylalaniny. Po urodzeniu i w pierwszych tygodniach życia stan noworodka nie odbiega od prawidłowego. Pierwsze objawy pojawiają się stopniowo około trzeciego miesiąca życia i nie są charakterystyczne. Sporadyczne występują wymioty, wysypka skórna o charakterze wyprysku, a następnie opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Mocz dziecka ma charakterystyczny, „mysi” zapach. W późniejszym okresie mogą wystąpić drgawki, nadpobudliwość, hipotonia mięśniowa, małogłowie. Iloraz inteligencji w nieleczonej fenylketonurii klasycznej nie przekracza zwykle 50. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu znacznie podwyższonego stężenia fenylalaniny (> 20 mg/dl) w surowicy krwi, zwiększonego wydalania z moczem fenylalaniny oraz jej metabolitów. Stężenie tyrozyny w surowicy krwi jest prawidłowe. Leczenie klasycznej fenylketonurii opiera się na wprowadzeniu diety ubogofenylalaninowej.

Nietypowa postać fenyloketonurii jest spowodowana deficytem tetrahydrobiopteryny (BH₄). Burzliwy klinicznie przebieg choroby nie ustępuje pod wpływem leczenia dietetycznego. Objawy uszkodzenia centralnego ośrodka nerwowego, hipotonia, drgawki, opóźnienie rozwoju umysłowego nie tylko się utrzymują, ale także nasilają, pomimo eliminacji fenyloalaniny z diety. Rokowanie w tej postaci hiperfenyloalaninemii jest niepomyślne (wczesne zgony). Fenyloketonurię łagodną powoduje niedobór hydroksylazy fenyloalaniny. U pacjentów z tą postacią stosowane jest leczenie dietetyczne.

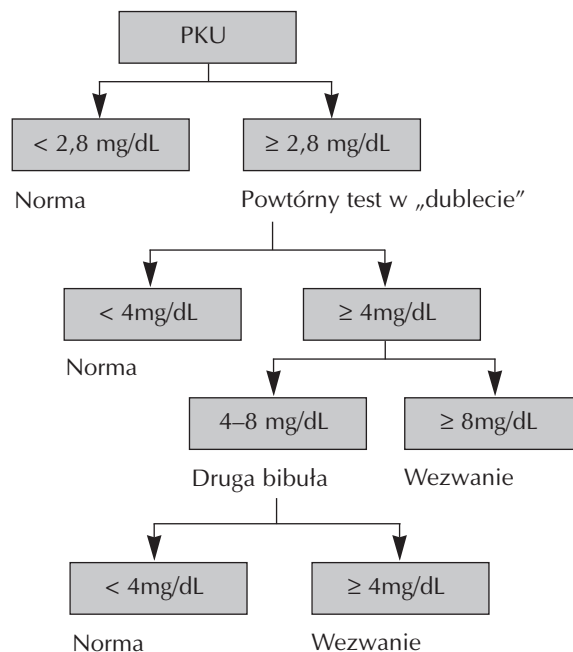
Hiperfenyloalaninemia łagodna jest efektem częściowego zmniejszenia aktywności hydroksylazy fenyloalaniny. W surowicy krwi stężenie fenyloalaniny jest nieznacznie podwyższone przez całe życie i nie powoduje objawów chorobowych. Hiperfenyloalaninemia przejściowa polega na okresowym podwyższeniu stężenia fenyloalaniny w surowicy krwi i moczu noworodka, spowodowanym prawdopodobnie niedojrzałością enzymatyczną [10–14].

Bardzo ważną rolę w wykryciu podwyższonego stężenia fenyloalaniny odgrywają badania przesiewowe. Fenyloketonuria została wykryta i opisana przez A. Fölinga w 1934 r. H. Bickel zastosował po raz pierwszy dietę niskofenyloalaninową u dziewczynki chorej na tę chorobę w 1953 r. Przełom w diagnostyce miał miejsce w 1962 r., kiedy to Guthrie i Sussi wprowadzili mikrobiologiczny półilościowy test przesiewowy, co pozwoliło na wykrywanie podwyższonego poziomu fenyloalaniny w kropli krwi na bibule i zapobieganie skutkom choroby. Metoda kolorymetryczna, stosowana obecnie w badaniach przesiewowych, jest testem ilościowym i na tyle dokładnym, iż służy również do oznaczenia poziomu fenyloalaniny w monitorowaniu leczenia pacjentów z potwierdzoną hiperfenyloalaninemią [2, 3, 5].

Schemat postępowania w badaniu przesiewowym w kierunku wykrycia fenyloketonurii przedstawiono na rycinie 2.

Wyniki ze stężeniem fenyloalaniny < 2,8 mg/dl są uznawane za prawidłowe, natomiast stężenie fenyloalaniny ≥ 2,8 mg/dl wymaga powtórnego oznaczenia. Ze względu na to, iż pierwsze badanie wykonywane jest w próbkach pojedynczych, wymagane jest zabezpieczenie w postaci zastosowania niższego punktu odcięcia (tzw. cut off).

W powtórnym badaniu, wykonanym w oznaczeniu podwójnym, wynik < 4 mg/dl jest prawidłowy i dziecko nie wymaga żadnego dalszego postępowania. Stężenie w przedziale 4–8 mg/dl wymagają weryfikacji w powtórnym badaniu w kropli krwi na bibule (tzw. „druga bibuła”). W przypadku, gdy stężenie utrzymuje się powyżej 4 mg/dl, dziecko jest wzywane na konsultację



Ryc. 2. Schemat postępowania w przesiewie fenyloketonurii

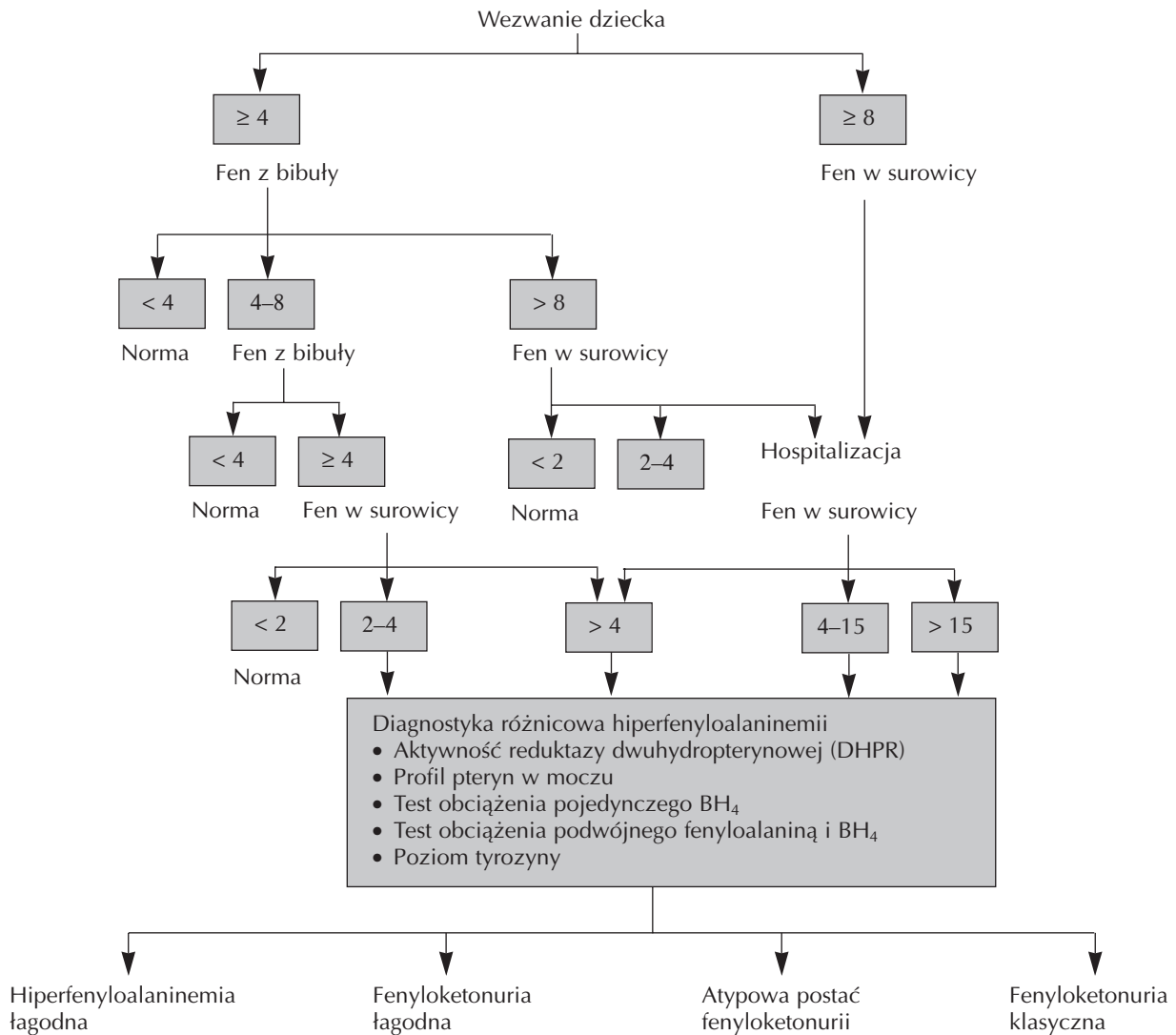
do Poradni Błędów Metabolicznych. Jeśli poziom fenyloalaniny przekracza wartość 8 mg/dl w badaniu podstawowym (pierwsza bibuła), rodzice zawiadamiani są telegraficznie, aby niezwłocznie (podany zostaje termin) zgłosili się wraz z dzieckiem w Poradni Genetycznej.

Postępowanie diagnostyczne w badaniu potwierdzającym jest uzależnione od wyjściowego stężenia fenyloalaniny na bibule i zostało przedstawione na rycinie 3. Wynik powyżej 4 mg/dl otrzymany z bibuły, potwierdzony badaniem stężenia fenyloalaniny w surowicy krwi, wymaga diagnostyki różnicowej hiperfenyloalaninemii. Jeżeli stężenie wyjściowe fenyloalaniny wynosi ≥ 8 mg/dl i jest potwierdzone wynikiem z surowicy krwi, konieczna jest, oprócz diagnostyki różnicowej, hospitalizacja dziecka. Diagnoza może być następująca: fenyloketonuria klasyczna, fenyloketonuria łagodna, nietypowa postać fenyloketonurii lub hiperfenyloalaninemia łagodna (ryc. 3).

Bardzo ważne jest uzyskanie wyniku badania przesiewowego najpóźniej do 10 dnia życia dziecka i maksymalne skrócenie czasu pomiędzy uzyskaniem wyniku a wprowadzeniem leczenia.

W populacji polskiej częstość występowania fenyloketonurii wynosi około 1: 8000 noworodków, widoczne jest jednakże zróżnicowanie regionalne. W Polsce Południowo-Wschodniej częstość 1:6360, natomiast w Wielkopolsce, jak podano w 1989 r. kształtuje się na poziomie 1:10 000 [15–17].

Występowanie fenyloketonurii w świecie określa się na jeden w stosunku do 15 tysięcy. W popu-



Ryc. 3. Schemat postępowania w badaniu potwierdzającym opracowany w Krakowskim Szpitalu Uniwersyteckim na podstawie zaleceń Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

lacji irlandzkiej i szkockiej częstość ta wynosi 1:4500, zaś w przypadku rasy czarnej czy też Żydów Aszkenazi schorzenie to spotykane jest niezwykle rzadko, bowiem z częstością 1:180 000. W Europie Północnej występowanie fenylketonurii to 1:10 000 noworodków, w Szwajcarii 1:16 000 urodzonych dzieci, a w Finlandii częstość fenylketonurii wynosi 1:71 111 noworodków [18, 19].

Badania prowadzone nad celowością przesiewu noworodków w kierunku fenylketonurii wykazały jego niezbędność. Wskazują na to przede wszystkim znakomite wyniki wczesnie wprowadzonego leczenia dietetycznego z ograniczoną podażą fenylalaniny [20]. W populacji dzieci polskich – przy średniej częstości tego schorzenia – grupa blisko 60 dzieci rocznie staje się pełnosprawnymi członkami społeczeństwa. Pamiętać jednakże należy o tym, iż rygorystycznej diety należy przestrzegać u wszystkich chorych, a szczególnie u dziewcząt i kobiet z fenylketo-

nurią, u których winna być ona prowadzona do czasu zakończenia procreacji.

Hipotyreoza (wrodzona niedoczynność tarczycy)

Następnym schorzeniem, dla którego poszukiwano wczesnych metod diagnostycznych, była wrodzona niedoczynność tarczycy. Związek tarczycy z ośrodkowym układem nerwowym opisano po raz pierwszy na początku ubiegłego stulecia, w 1825 r. W latach następnych, na podstawie obserwacji zaburzeń u chorych z nadczynnością tarczycy, sugerowano związek dysfunkcji tarczycy ze zmianami w układzie nerwowym. W 1936 r. dowiedziono, że gruczołowa część przysadki jest związana anatomicznie z podwzgórzem za pośrednictwem naczyń wrotnych, a w latach następnych określono miejsce tego łączenia, co po-

zwoliło na potwierdzenie hipotezy o istnieniu połączenia pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a dokrewnym [21, 22].

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Ich rola uwidacznia się szczególnie w okresie jego wzrastania i rozwoju. Regulują one bowiem syntezę białek, wywierają wpływ na przemianę tłuszczową, wpływają na kurczliwość i pobudliwość mięśni szkieletowych, a także na czynność mięśnia sercowego. Najważniejszą funkcją tarczycy płodowej jest stymulacja wzrostu i dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego. W okresie najwcześniejszym i najważniejszym dla rozwoju mózgu, tzn. od 8 do 16 tygodnia życia płodowego, przebiega on prawdopodobnie pod wpływem hormonów tarczycowych matki [23].

Prawidłowa funkcja osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej matki zależy od dostarczenia odpowiedniej ilości jodu, co jest istotne dla prawidłowego rozwoju intelektualnego dziecka [24–29].

Hormony tarczycy spełniają również bardzo ważną rolę w okresie okołoporodowym, a więc w momencie przystosowania organizmu płodu do życia pozałonowego. Głównym czynnikiem termoregulacji jest hormon tyreotropowy (TSH), którego stężenie we krwi wzrasta w pierwszych kilkunastu minutach po urodzeniu. Następnie stężenie to gwałtownie się obniża, by w trzeciej dobie osiągnąć poziom prawidłowy. Mniejsze wahania widoczne są w poziomie tyroksyny, który po 20% wzroście w pierwszych dniach po upływie tygodnia wraca do poziomu we krwi pępowinowej. Podobnie zachowuje się trójiodotyronina [30].

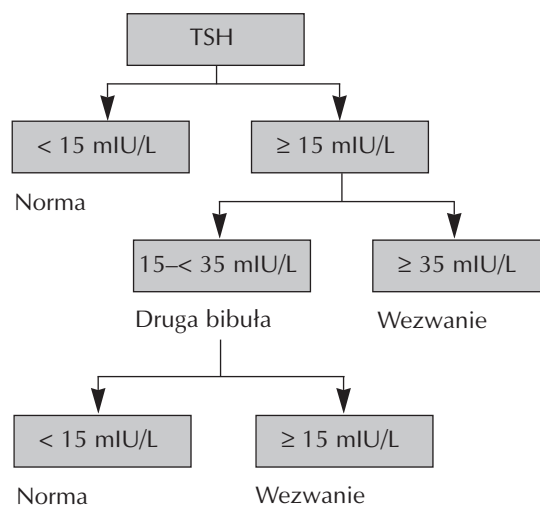
Po upływie tygodnia życia dziecka wykształca się sprzężenie zwrotne osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, a wkrótce potem uwalnianie TSH ustala się we własnym rytmie dobowym. Powyższe cechy biochemiczne czynności tarczycy noworodka zostały wykorzystane do wczesnej diagnostyki wrodzonej niedoczynności tarczycy [31–33].

Niedoczynność tarczycy, związana z niedoborem produkowanych przez nią hormonów w komórkach i tkankach ustroju, może być spowodowana zarówno brakiem, jak i niedorozwojem gruczołu tarczowego, a także zahamowaniem biosyntezy hormonów tarczycy. Występowanie tej jednostki chorobowej może być też związane z istniejącym w środowisku znacznym niedoborem jodu i wówczas dochodzi zwykle do pojawienia się powiększenia tarczycy, czyli wola [34, 35]. Niedoczynność tarczycy w okresie płodowym, noworodkowym i niemowlęcym jest jedną z przyczyn zaburzeń dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego i w naturalnym przebiegu choroby prowadzi do ciężkiego upośledzenia fizycznego i umysłowego. Objawy kliniczne pojawiają się dopiero po okresie krytycznym dla roz-

woju mózgu, stąd też niezwykle ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie choroby. Noworodek klinicznie przedstawia niewielkie odchylenia od normy, a wystąpienie typowych objawów zależy od stopnia deficytu hormonów tarczycy, rodzaju wady anatomicznej i wieku płodu, w którym niedobór hormonów tarczycy wystąpił. [33, 34, 36].

O prawidłowej czynności tarczycy informuje poziom tyroksyny we krwi oraz stężenie hormonu tyreotropowego, wydzielanego przez przysadkę. Częstość występowania wrodzonej niedoczynności tarczycy określa się jako 1 przypadek na 4000 zdrowych noworodków. Tak znaczna częstość oraz bardzo dobre wyniki wczesnie wprowadzonego leczenia zastępczego tyroksyną stały się motorem opracowania metody badania przesiewowego u noworodków, pozwalającej na wykrycie tego schorzenia. Na początku lat siedemdziesiątych pojawiły się metody radioimmunologiczne, pozwalające na określenie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) oraz tyroksyny (T_4) w kropli krwi na bibule [37–39]. Obecnie stosowane są metody nieizotopowe i w Polsce do określenia poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) w badaniu przesiewowym używana jest metoda luminometryczna.

Postępowanie w badaniu przesiewowym w kierunku wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy przedstawiono na rycinie 4. Punktem odcięcia jest poziom hormonu tyreotropowego (TSH), wynoszący 15 mIU/L. Uzyskanie wyniku pomiędzy 15 a 30 mIU/L kwalifikuje do powtórnego badania w kropli krwi na bibule (tzw. druga bibuła). W przypadku wartości TSH równej bądź przekraczającej 30 mIU/L następuje wezwanie dziecka do Poradni Endokrynologicznej i przeprowadzenie postępowania diagnostycznego, przedstawionego w postaci algorytmu na rycinie 5. Algorytm został opracowany w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży



Ryc. 4. Schemat postępowania w przesiewie hipotyreozy

3–6 doba życia

oznaczenie poziomu TSH w kropli krwi u każdego noworodka (badanie przesiewowe w kierunku wnt) wykonywane w Pracowni Badań Przesiewowych

TELEGRAFICZNE WEZWANIE DZIECKA DO PORADNI ENDOKRYNOLOGICZNEJ
W PRZYPADKU WARTOŚCI **TSH POWYŻEJ 15 μ U/ml**

7–14 doba życia

surowica: fT3, fT4, TSH, Tg, TBG, TPO, TRAb (u dzieci matek z chorobą autoimmunizacyjną tarczycy)
badania obrazowe: scyntygrafia tarczycy (w dniu zgłoszenia się noworodka, przed włączeniem leczenia)
ultrasonografia tarczycy
badania radiologiczne: zdjęcie rtg kolana (ocena wieku kostnego)
ocena rozwoju: pomiary antropometryczne

WŁĄCZENIE LECZENIA TYROKSYNĄ W DNIU ZGŁOSZENIA SIĘ DZIECKA,
PO WCZEŚNIEJSZYM POBRANIU KRWI DO BADAŃ HORMONALNYCH

20–24 doba życia

surowica: fT4, TSH
badanie słuchu: audiometria obiektywna (EOAE – otoakustyczna emisja ślimakowa, ABR – potencjały z pnia mózgu)

2 miesiąc życia

surowica: fT4, TSH

3 miesiąc życia

surowica: fT4, TSH
do decyzji lekarza (w zależności od poprzednich wyników) – TPO, TRAb
ocena rozwoju: badanie antropometryczne
badanie psychologiczne
do decyzji lekarza: badanie neurologiczne, rehabilitacja ruchowa

6 miesiąc życia

surowica: fT4, TSH
do decyzji lekarza: TPO, TRAb
ocena rozwoju: badanie antropometryczne
badanie psychologiczne
do decyzji lekarza: badanie neurologiczne, rehabilitacja ruchowa

12 miesiąc życia

surowica: fT4, TSH
do decyzji lekarza: TPO, TRAb
badanie radiologiczne: zdjęcie rtg ręki lewej (ocena wieku kostnego)
ocena rozwoju: badanie antropometryczne
badanie psychologiczne
do decyzji lekarza: badanie neurologiczne, rehabilitacja ruchowa

Ryc. 5. Algorytm postępowania diagnostycznego u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy (wnt) w pierwszym roku życia

Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Wrodzona niedoczynność tarczycy występuje w populacji dziecięcej z częstością od 1:3500 do 1:4000 dzieci zdrowych. Hormony tarczycy są najważniejszym czynnikiem kontrolującym prawidłowość procesów metabolicznych, określających

neuropsychiczny i fizyczny rozwój dziecka od momentu zapłodnienia, a więc blisko 150–200 noworodków jest w naszym kraju narażonych na niedorozwój umysłowy, będący wynikiem nieprawidłowego działania gruczołu tarczowego. Dlatego też tak niezwykle ważne jest wczesne rozpoznanie i jak najszybsze wprowadzenie leczenia zastępczego syntetyczną tyroksyną. Wstępnie stosuje się

u noworodków donoszonych 10–14 µg/kg, a następnie dawkę uzależnia się od przyrostu masy ciała oraz stężenia fT_4 lub T_4 w surowicy krwi [30].

Do grupy chorób pochodzenia pierwotnie tarczycowego należą wrodzone zaburzenia anatomiczne, takie jak hipoplazja (niedorozwój gruczołu tarczowego), ektopia (tarczyca szczątkowa) i agenezja (*athyreosis* – całkowity brak tarczycy).

Dysgeneza tarczycy występuje sporadycznie i jest wykrywana w badaniach przesiewowych noworodków. Występuje ona w 80% wszystkich rodzajów wrodzonej niedoczynności tarczycy. Błędy hormonosyntezy tarczycowej występują u 10–15% noworodków z hipotyreozą. Są one przenoszone dziedzicznie, autosomalnie recesywnie. Stwierdzone jest powiększenie tarczycy, widoczne niejednokrotnie już przy urodzeniu dziecka. Wrodzona, przemijająca niedoczynność tarczycy, zaliczana do chorób z niedoboru jodu, może również być wywołana przez przeciwciała przeciw receptorom TSH lub blokujące cAMP, przechodzące od matki z chorobą autoimmunizacyjną do płodu. Tę postać niedoczynności tarczycy należy różnicować z trwałą jej postacią. Podwzgórzowo-przysadkowa niedoczynność tarczycy występuje wskutek wrodzonego niedoboru lub braku TSH w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki, w izolowanym rodzinnym deficycie TSH lub w sporadycznie występującym błędzie syntezy lub metabolizmu hormonu tyreotropowego. Częstość występowania tych zaburzeń wynosi od 1:60 000 do 1:140 000 noworodków.

Po przeprowadzonych badaniach potwierdzających przy pierwszej wizycie dziecka w Poradni Endokrynologicznej wrodzoną niedoczynność tarczycy, różnicuje się ją z przemijającą hipotyreozą, hipertyrotropinemią lub hipotyroksynemią, które zalicza się do zaburzeń z niedoboru jodu, i które również wymagają postępowania terapeutycznego ze względu na skutki w postaci opóźnienia rozwoju [40, 41].

Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy miało na celu wyeliminowanie skutków zaburzeń anatomicznych i biochemicznych gruczołu tarczowego, które nieleczone prowadzą do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Z roku na rok wezwanie pacjenta i wprowadzenie leczenia stawało się coraz wcześniejsze, aż osiągnięty został, uznany w 1993 r., światowy standard, tzn. drugi tydzień życia dziecka. Jak bowiem wykazały wyniki badań prowadzonych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Wielkiej Brytanii, wprowadzenie leczenia tyroksyną przed ukończeniem 30 dnia życia nie prowadzi do pełnego wyrównania rozwoju psychomotorycznego dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. Dlatego też czas rozpoznania i wprowadzenia leczenia ustalono na drugi tydzień życia. Wiek ten, jako najlepszy dla uzyskania normalizacji rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, określiły zalecenia ATA (American Thyroid Association) i ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology) w 1993 r. [42–46].

Zalecenia

1. Zarówno w przypadku fenylketonurii, jak i wrodzonej niedoczynności tarczycy konieczne jest maksymalne skrócenie czasu pomiędzy uzyskaniem wyniku a wprowadzeniem leczenia (leczenie winno być wprowadzone tak wcześnie, jak to możliwe).
2. W przypadku wątpliwości dotyczącej wystąpienia hiperfenylalaninemii bądź wrodzonej niedoczynności tarczycy, zaleca się lekarzowi rodzinnemu kontakt z Pracownią Przesiewową celem potwierdzenia wykonania badania przesiewowego.
3. Wydaje się też celowe, aby lekarz rodzinny udzielał rodzicom koniecznych informacji dotyczących powtórnych badań w kropli krwi na bibule.

Piśmiennictwo

1. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C i wsp. Preliminary report on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Pediatrics* 1975; 86: 670–674.
2. Bożkowska K i wsp. Ocena przydatności badań przesiewowych u noworodków w świetle 35 lat doświadczeń własnych. *Medycyna Wieku Rozw* 1999; III, 4: 529–557.
3. Guthrie R, Sussis A. A simple method for the detection of phenylketonuria in large population of newborn infants. *Pediatrics* 1968; 32: 338–393.
4. Tylek D, Ratajczak R, Zygmunt A i wsp. Badania przesiewowe wrodzonej niedomogi tarczycy w Polsce południowo-wschodniej, organizacja i wyniki. *Pam Sesji Endokr Pediatr* 1992: 5–11.
5. Ołtarzewski M. Badania przesiewowe noworodków w Polsce. *Nowa Medycyna* 1996; 14: 32–35.
6. Szymborski J, Ołtarzewski M, Sito A. Zmodyfikowany system badań przesiewowych noworodków w nowym porządku administracyjnym kraju. *Ped Pol* 1999; 6 (Suppl.): 128–130.

7. Tylek-Lemańska D, Szczepaniak B, Dziatkowiak H i wsp. Mass screening programme for Congenital Hypothyroidism in Southeastern Poland and positive effects of bar codes introduction. *J Ped Endocr Met* 1999; 12: 653–657.
8. Szczapa J. *Neonatologia*. Warszawa: PZWL; 2000: 518–519.
9. Nelson. *Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company; 1996: 329–333.
10. Węgleński P. *Genetyka molekularna*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1996: 448–449.
11. Mańkowski T i wsp. *Fenylketonuria, Rozpoznanie i leczenie nietypowych postaci*. Instytut Matki i Dziecka; 1992: 5–11.
12. Schulpis K, Papakonstantinou E, Tzamouranis J. Plasma leptin concentrations in phenylketonuria patients. *Horm Res* 2000; 53: 32–35.
13. Kubicka K, Kawalec W. *Pediatrics*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 1999: 180–181.
14. Mabry C, Reid C, Kuhn R. A source of error in phenylketonuria screening. *AJCP* 1988; 90,3: 279–283.
15. Cabalska B. *Fenylketonuria*. Warszawa: PZWL; 1987: 5–19.
16. Jaruzelska J. Analiza genu hydroksylazy fenylalaniny w diagnostyce fenylketonurii. *Post Biologii Komórki* 1989; 16: 165–175.
17. Tylek-Lemańska D, Kostyk E, Słuszniak A i wsp. Częstość występowania hiperfenylalaninemii w regionie Polski południowo-wschodniej w latach 1985–2000 na podstawie materiału Pracowni Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych. *Pediatrics Pol* 2002; LXXVII, 5: 373–379.
18. DiLella AG i wsp. Tight linkage between a splicing mutation and a specific DNA haplotype in phenylketonuria. *Nature* 1986; 322(6082): 799–803.
19. Hofman KJ i wsp. Phenylketonuria in U.S. blacks: molecular analysis of the phenylalanine hydroxylase gene. *Am J Human Genet* 1991; 48(4): 791–798.
20. Smith I, Lee P. *The hyperphenylalaninemias*. [w:] *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. 2000: 170–179.
21. Rybakowa M. Rola tarczycy we wczesnym rozwoju dziecka ze szczególnym uwzględnieniem stanów jej niedoczynności. *Med Prakt wyd. spec.* 1997; 3: 7–11.
22. Rybakowa M. Wpływ tarczycy na rozwój i czynność ośrodkowego układu nerwowego. *Endokryn Pol* 1979; XXX, 6: 501–509.
23. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072–1078.
24. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4, 1: 107–128.
25. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702–712.
26. Morral de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Roy F. *Feto-maternal thyroid hormone relationships in iodine deficiency: an experimental approach*. [w:] *Iodine deficiency in Europe – a continuing concern*. Ed. Delange F, Dunn JT, Glinoe D. New York: Plenum Press; 1993: 171–180.
27. Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1980; 96: 385–389.
28. La Franchi S. Newborn screening and thyroid disease in infancy. *J Pediatr* 1992; 119: 185–194.
29. Pharoah POD, Connolly K, Hetzel BS i wsp. Maternal thyroid function and motor competence in the child. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 76–80.
30. Rybakowa M. Choroby tarczycy u dzieci – zapobieganie i leczenie. *Klinika* 1997; 4, 5: 227–234.
31. Rybakowa M, Krawczyńska H. *Badania przesiewowe na wrodzoną niedoczynność tarczycy*. [w:] *Tyreologia wieku rozwojowego*. Red. Krawczyńska H. Warszawa: PZWL; 1992: 103–112.
32. Rybakowa M. *Choroby tarczycy*. [w:] *Pediatrics*. Red. Górnicki B, Dębiec B, Baszczyński J. Warszawa: PZWL; 1995: 667–671.
33. Rybakowa M. Efekty wczesnego leczenia zastępczego wrodzonej niedomogi tarczycy, rozpoznanej w masowych badaniach przesiewowych noworodków. *Przeegl Ped* 1997; 27, 2: 122–127.
34. Rybakowa M. Niedoczynność tarczycy u dzieci dawniej i dziś. *Med Prakt wyd. spec.* 1997; 3: 12–17.
35. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; 11: 1126–1129.
36. Rybakowa M. Wpływ tarczycy na rozwój i czynność ośrodkowego układu nerwowego. *Endokryn Pol* 1979; XXX, 6: 501–509.
37. Rybakowa M. Wykrywanie wrodzonej niedomogi tarczycy u noworodków. *Endokryn Pol* 1983; 34, 5: 289–293.
38. Torresani T, Qing Q, Illig R. Thyrotropin enzyme-immunoassay in dried blood spots: a spectrophotometric method for neonatal thyroid screening. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 199–203.
39. Torresani T, Scherz T. Neonatal thyroid screening by non-radioactive method: evaluation of thyrotropin time-resolved fluoroimmunoassay. *Clin Chem* 1986; 32: 1013–1016.
40. Delange F, Bourdoux P, Ketelbant-Balasse P i wsp. *Transient primary hypothyroidism in the newborn*. [w:] *Congenital Hypothyroidism*. Eds. Dussault JH, Walker P. Publ. New York; 1983: 275–301.
41. Calaciura F, Mendrola G, Distefano S i wsp. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 473–477.
42. Brook CGD. The consequences of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 431–432.
43. American Academy of Pediatrics: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203–1209.
44. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702–712.

45. Fisher D., Foley TP. Early treatment for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1989; 83: 785–789.
46. Salerno N, Di Maio S, Militerni R i wsp. Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 774–779.

Adres Autorów:

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii Collegium Medicum UJ
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków

Epidemie XXI wieku – otyłość i cukrzyca: prewencja i leczenie w wieku rozwojowym

Epidemics of XXI century – obesity and diabetes mellitus: prevention and treatment in children and adolescents

AGNIESZKA SZADKOWSKA, JERZY BODALSKI

Z Kliniki Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Bodalski

Streszczenie W ciągu ostatnich dziesięcioleci na całym świecie obserwuje się coraz częstsze występowanie nadwagi i otyłości w populacji wieku rozwojowego. Towarzyszy temu stały wzrost zapadalności na cukrzycę u dzieci i młodzieży. Częstość występowania tych schorzeń przybiera obecnie rozmiary epidemii. Powoduje to istotne problemy socjalne, ekonomiczne i medyczne. Obecnie każdy lekarz staje przed problemem leczenia osób otyłych oraz chorych na cukrzycę. Konieczne jest zatem poznanie zasad diagnostyki i leczenia tych schorzeń. W pracy przedstawiono postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci otyłych. Zwrócono szczególną uwagę na właściwą profilaktykę. Odpowiednio wczesne wdrożenie prewencji i leczenia otyłości spowodują zmniejszenie częstości występowania chorób układu krążenia, układu ruchu, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i chorób nowotworowych w populacji wieku dorosłego. Przedstawiając współczesne poglądy na leczenie cukrzycy u dzieci, zwrócono szczególną uwagę na prewencję ostrych i przewlekłych powikłań choroby. Prawidłowe postępowanie terapeutyczne na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, wspomagane współpracą z lecznictwem specjalistycznym, powinno zmniejszyć częstość występowania otyłości u dzieci oraz poprawić jakość opieki nad dzieckiem chorym na cukrzycę. Przyniesie to w przyszłości realne korzyści zdrowotne oraz ekonomiczne.

Słowa kluczowe: otyłość, cukrzyca, dzieci i młodzież.

Summary During the last decades overweight and obesity afflicts an ever greater number of children and adolescents all over the whole the world. It is accompanied by an increasing incidence of diabetes mellitus in childhood. The prevalence of these disorders is quite an epidemic, with social, economic and medical consequences. Nowadays all physicians treat patients with obesity and diabetes. In the paper the diagnostic and therapeutic rules were described. The prevention of obesity was emphasized (accentuated). The early prevention and correct treatment will diminish the prevalence of obesity-associated chronic diseases: cardiovascular diseases, hypertension, dyslipidemia, impaired glucose homeostasis, orthopedic disorders and neoplasm. In the presentation of diabetic children therapy principles much attention was paid to the prevention of acute and chronic complications. The proper primary medical care in the cooperation with specialised treatment should diminish the prevalence of overweight and obesity and improve quality of diabetes care. It implies future medical and economic benefits.

Key words: obesity, diabetes mellitus, children and adolescents.

W ciągu ostatnich 15 lat w większości krajów świata obserwuje się 2–3-krotny wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży. Obecnie nadwaga dotyczy 6–15% dzieci w Europie i 2,5–12% dzieci w Polsce (Oblacińska A, Wrocławska M, 1997; Smorczevska-Czupryńska B, Ustymowicz-Farbiszewska J, 2000). Spowodowane jest to zwiększonym spożywaniem pokarmów oraz mniejszą aktywnością fizyczną. Wraz ze wzrostem występowania otyłości zwiększa się częstość występowania chorób związanych z otyłością oraz przesunięcie czasu zachorowania na coraz młodszy wiek (Goran MI, Ball GD, 2002).

Równocześnie na całym świecie obserwuje się

w populacji w wieku rozwojowym znaczny wzrost zapadalności na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2 (McCarty D, Zimmet PZ, 1994, Rosenbloom AL, 2002). W Polsce, w okresie ostatnich 15 lat odnotowano w populacji dziecięcej 2–3-krotny wzrost współczynnika zapadalności na cukrzycę typu 1 i coraz częstsze rozpoznawanie cukrzycy typu 2 (Szadkowska A, Czerniawska E, 2003).

Obecnie każdy lekarz rodzinny staje przed problemem występowania otyłości u pacjentów w wieku rozwojowym. Również coraz częściej będzie miał pod swoją opieką dzieci i młodzież z cukrzycą. W wieku XXI otyłość i cukrzyca, przyjmują bowiem rozmiary epidemii.

Otyłość

Otyłość jest stanem patologicznego zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej, prowadzącym do upośledzenia czynności organizmu człowieka i zwiększenia ryzyka chorobowości i śmiertelności. Otyłość zwiększa ryzyko występowania: cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, kamicy pęcherzyka żółciowego, zadyszki, zespołu bezdechu sennego, choroby niedokrwiennej serca, choroby zwyrodnieniowej stawów, hiperurykemii, zespołu policystycznych jajników i chorób nowotworowych (Zahorska-Markiewicz B, 2002).

Rozpoznanie

U osób dorosłych otyłość rozpoznaje się, gdy procentowa zawartość tkanki tłuszczowej przekracza 30% należnej masy ciała u kobiet i 25% u mężczyzn. U dzieci zawartość tkanki tłuszczowej jest zależna od wieku i płci. W celu dokładnego oznaczenia zawartości tłuszczu w organizmie można zastosować metody bioimpedancji elektrycznej, podwójnej absorpcjometrii DXA czy tomografii komputerowej. Jednakże dla codziennej praktyki wystarczające jest oznaczenie wskaźnika masy ciała (Body Mass Index – BMI). U dorosłych nadwagę rozpoznaje się wtedy, gdy BMI wynosi 25–29,9 kg/m², zaś otyłość – gdy BMI ≥ 30 kg/m². Jednakże u dzieci do oceny stopnia nadmiaru masy ciała należy zastosować siatki centylowe. Według WHO, nadwagę rozpoznaje się wtedy, gdy BMI mieści się między 85–95 percentylem, zaś otyłość – jeżeli przekracza 95 percentyl. Według niektórych autorów, nadwagę rozpoznaje się wtedy, gdy BMI przekracza 90 percentyl, a otyłość – 97 percentyl. U młodszych dzieci stosuje się wskaźnik Cole'a: (masa rzeczywista badanego dziecka)/(średnia wysokość dla wieku badanego dziecka (wartość rzeczywista wysokości dziecka x średnia masa ciała dla wieku badanego dziecka) x 100). Wartości 90–109 są prawidłowe, 110–119 wskazują na nadwagę (otyłość I°), 120–139 na otyłość II°, ≥ 140 – otyłość III° (Czekalski S, Krzyżańska-Świnarska B, 2000).

U ponad 95% dzieci otyłych występuje **otyłość prosta** (pierwotna), spowodowana dodatnim bilansem energetycznym (nadmiarem pokarmu w stosunku do wydatków na metabolizm podstawowy, wysiłkowy i termogenezę). U podłoża otyłości prostej leżą czynniki środowiskowe: nadmierne spożywanie pokarmów, mała aktywność ruchowa, które nakładają się na predyspozycję genetyczną do otyłości (Klish WJ, 1999). W przypadku otyłości prostej u dzieci obserwuje się prawidłowy lub wyższy wzrost i pokwitanie o czasie lub przyspieszone (Lange A, Starostecka E, 2001). W badaniu fizykalnym można stwier-

dzić bladoróżowe rozstępy na skórze oraz dość często płaskostopie i koślawość kolan.

Otyłość wtórna występuje w przebiegu endokrynopatii (niedoczynność tarczycy, choroba i zespół Cushinga, PCOS, niedobór hormonów wzrostu, rzekoma niedoczynność przytarczyc, hipogonadyzm), zespołów uwarunkowanych genetycznie (Pradera-Williego, Lawrence'a-Moona-Biedle'a, Turnera, Klinefeltera), w przebiegu stosowania niektórych leków (kortykosteroidy, pochodne fenotiazyny, przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, cyproheptydyna, insulina, pochodne sulfonilomocznika, beta-adrenolityki) oraz w wyniku uszkodzenia podwzgórza (Komorowski J, 1996).

Diagnostyka

W przypadku wystąpienia otyłości lub nadwagi należy przeprowadzić następujące postępowanie diagnostyczne:

- Wywiad dotyczący: chorób towarzyszących, stylu życia, stosowanych leków, przebiegu otyłości, występowania w rodzinie chorób skojarzonych z otyłością.
- Badanie fizykalne z pomiarem wzrostu i masy ciała, obwodu talii i bioder, ciśnienia tętniczego oraz oceną stadium pokwitania.
- Badania dodatkowe: glikemia na czczo i ewentualnie OGTT, lipidogram, TSH, fT4, wiek kostny.
- Ocena stopnia otyłości.

Jeżeli rozpoznaje się nadwagę lub niewielką otyłość pierwotną bez obciążającego wywiadu rodzinnego, bez odchyień w badaniach dodatkowych i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym – diagnostykę można zakończyć. Jeżeli stwierdza się bardziej nasiloną otyłość, nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, nadciśnienie tętnicze, podejrzenie otyłości wtórnej – konieczna jest dalsza diagnostyka specjalistyczna. Niedobór wzrostu poniżej 2 odchyień standardowych lub zwolnienie tempa wzrastania wskazywać mogą na zaburzenia endokrynologiczne, opóźnienie rozwoju umysłowego i dysmorfia – na zespoły uwarunkowane genetyczne, zaś objawy neurologiczne, zwolnienie wzrostu, zaburzenia wegetatywne – na choroby podwzgórza. Pojawienie się zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz objawy insulinooporności wskazują na konieczność rozszerzenia diagnostyki diabetologicznej.

Terapia

Profilaktyka jest łatwiejsza i tańsza niż leczenie i z tego powodu leczenie otyłości w pierwszej kolejności powinno być ukierunkowane na profilaktykę.

Prewencja populacyjna:

- promowanie „zdrowego stylu życia”,

- promowanie aktywności fizycznej, edukacja żywieniowa w szkołach,
- prawidłowa informacja na etykietach produktów spożywczych,
- odpowiednie reklamy produktów spożywczych, zwłaszcza dla dzieci,
- promowanie spędzania mniejszej liczby godzin przed telewizorem i/lub komputerem.

Prewencja indywidualna (dla osób z obciążającym wywiadem rodzinnym i zaczynającą się nadwagą, w zaburzeniach endokrynologicznych, cukrzyca) polega na informowaniu o zagrożeniu otyłością, prawidłowym sposobie odżywiania i odpowiedniej aktywności fizycznej.

Z powodu coraz częściej występującej otyłości prewencję oraz leczenie dzieci z nadwagą lub niepokwitaną, niezbyt nasiloną otyłością prostą powinien prowadzić lekarz podstawowej opieki zdrowotnej. Dzieci nie reagujące na leczenie wdrożone na poziomie POZ oraz pacjenci z powikłaną otyłością II stopnia, z bardziej nasiloną otyłością (III stopnia) oraz z otyłością wtórną muszą trafić do leczenia specjalistycznego.

Leczenie to powinien prowadzić zespół terapeutyczny: lekarz, psycholog, dietetyk i rehabilitant. W pierwszej kolejności należy zacząć od wypracowania i utrwalenia nowych zachowań. Konieczne są porady psychologiczne, gdyż otyłość często wiąże się z zaburzeniami w sferze emocjonalnej, brakiem poczucia własnej wartości. Problem otyłości bardzo często jest problemem rodzinnym i z tego powodu terapią behawioralną powinna być objęta cała rodzina (Klish WJ, 1999). Drugim elementem leczenia jest dieta o obniżonej kaloryczności, suplementowana witaminami i mikroelementami. W zależności od wieku dziecka odpowiednio modyfikuje się ją ilościowo i jakościowo. Wskazane jest ustalenie z dietetykiem optymalnej diety dla indywidualnego pacjenta. Najlepsze efekty diety redukującej uzyskuje się jedynie w przypadku równoczesnego zwiększenia aktywności fizycznej pacjenta. Ćwiczenia fizyczne nie tylko zwiększają ujemny bilans energetyczny, ale przede wszystkim umożliwiają zachowanie

beztłuszczowej masy ciała. Program ćwiczeń fizycznych również powinien być opracowany indywidualnie dla każdego pacjenta. Należy stopniowo zwiększać aktywność fizyczną dziecka. Ćwiczenia powinny odbywać się minimum 3–5 razy w tygodniu i trwać co najmniej 30 minut, do uzyskania minimum 50–70% maksymalnej częstości akcji serca. Zalecane są głównie ćwiczenia aerobowe: spacer, biegi, jazda na rowerze, pływanie, gry zespołowe itp. (Andersen RE, 2000)

Wprowadzanie farmakoterapii w leczeniu dzieci i młodzieży z otyłością jest bardzo zindywidualizowane, gdyż obecnie żadne leki nie są rekomendowane dla dzieci. Prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem: sibutraminy, orlistatu, efedryny z kofeiną, metforminy.

Chirurgiczne leczenie otyłości (plastyka żołądka, gastric bypass) rozważa się jedynie w skrajnej otyłości, przy obciążającym wywiadzie i braku redukcji masy ciała przy leczeniu zachowawczym.

Otyłość jest jedną z przyczyn wystąpienia insulinooporności, która przy braku możliwości kompensacyjnego zwiększenia sekrecji insuliny prowadzi do wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzyca typu 2. Otyłość, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i miażdżyca wchodzi w skład zespołu insulinooporności, coraz częściej rozpoznawanego w populacji wieku rozwojowego.

Cukrzyca

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym, o wieloczynnikowej etiologii, charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej. Do zaburzeń tych prowadzi defekt wydzielania i/lub działania insuliny. Wraz z postępem wiedzy modyfikuje się podejście do rozpoznawania i leczenia tej choroby. W 1998 r. Komitet Ekspertów ds. Klasyfikacji i Diagnostyki Cukrzyca Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zmienił kryteria rozpoznawania cukrzyca (tab. 1)

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne cukrzyca *

	Nieprawidłowa glikemia na czczo	Cukrzyca
Stężenie glukozy w osoczu na czczo – mg/dl (mmol/l)	≥ 110 do < 126 (≥ 6,1 do < 7,0)	≥ 126 (≥ 7,0)
Stężenie glukozy w osoczu 2 h po doustnym obciążeniu glukozą – mg/dl (mmol/l)	–	≥ 200 (≥ 11,1)

* Jeśli nie występują objawy kliniczne, rozpoznanie można ustalić tylko na podstawie stwierdzenia znamiennej hiperglikemii w co najmniej 2 niezależnych badaniach.

Tabela 2. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy

<p>Typ 1 (zniszczenie komórek β, zwykle prowadzące do bezwzględnej niedoboru insuliny)</p> <ul style="list-style-type: none"> – autoimmunizacyjny – samoistny
<p>Typ 2 (zakres zaburzeń: od przewagi insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny do przewagi defektu wydzielania z insulinoopornością)</p>
<p>Cukrzyca ciężarnych (ujawniona lub rozpoznana w czasie ciąży nietolerancja glukozy)</p>
<p>Inne określone typy</p> <ul style="list-style-type: none"> – defekty genetyczne czynności komórek beta – defekty genetyczne działania insuliny – choroby trzustki – endokrynopatie – zakażenia – rzadkie postaci cukrzycy wywołane przez proces immunologiczny – leki lub inne substancje chemiczne – inne zespoły genetyczne czasem związane z cukrzycą

i jej klasyfikację (tab. 2) (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

W populacji wieku rozwojowego w krajach europejskich dominuje cukrzyca typu 1. Jednakże ze względu na rosnącą częstość występowania otyłości i mniejszą aktywność fizyczną również wśród młodzieży coraz częściej pojawia się cukrzyca typu 2. Sporadycznie obserwuje się inne typy cukrzycy.

Rozpoznawanie

Kryteria diagnostyczne u dzieci są takie same, jak u dorosłych (tab. 1). Rozpoznanie cukrzycy typu 1 zwykle nie sprawia problemów. U młodych pacjentów zazwyczaj obserwuje się charakterystyczne objawy kliniczne: zwiększone pragnienie, wzmożoną diurezę, zaburzenia łaknienia z utratą masy ciała. Jednakże czasami te objawy mogą być niezbyt precyzyjnie zaobserwowane i werbalizowane przez rodziców. Z tego powodu zgłoszenie jednego z objawów charakterystycznych dla cukrzycy powinno skłaniać lekarza do przeprowadzenia wnikliwego wywiadu w kierunku występowania pozostałych objawów. W przypadku wątpliwości oznaczenie glikemii przy użyciu glukometru wystarcza do wstępnego wykluczenia czy potwierdzenia diagnozy. Jeżeli cukrzyca rozwija się powoli lub występują mniej typowe objawy (np. w cukrzycy typu 2) mogą wystąpić trudności diagnostyczne. Z tego powodu u osób z podejrzeniem cukrzycy lub u dzieci z grup dużego ryzyka rozwoju cukrzycy (otyłość, rodzinne obciążenie cukrzycą) należy wykonać następujące badania: przygodne oznaczenie poziomu glikemii we krwi (glikozuria), odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), test doustnego obciążenia glukozą (ISPAD Consensus Guidelines 2000).

Terapia

Celem leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą jest:

- 1) umożliwienie im prawidłowego rozwoju fizycznego i psychicznego,
- 2) profilaktyka ostrych i przewlekłych powikłań choroby,
- 3) zapewnienie dziecku i jego rodzinie dobrej jakości życia.

Zrealizowanie tych celów jest możliwe jedynie w przypadku zapewnienia pacjentom jak najlepszego wyrównania metabolicznego choroby, czyli utrzymywania przewlekłego stanu okołonormoglikemii (wartości glikemii zbliżonych do poziomów prawidłowych). Jest to możliwe tylko dzięki prowadzeniu kompleksowego leczenia. Rodzaj prowadzonej terapii zależy od typu cukrzycy, wieku pacjenta, jego potrzeb i predyspozycji. Składają się na nią substytucja insuliny lub stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, monitorowanie glikemii, dieta, trening fizyczny, profilaktyka ostrych i przewlekłych powikłań choroby. Biorąc pod uwagę złożoność terapii oraz konieczność przejęcia codziennych obowiązków leczniczych przez samego chorego i/lub jego rodziców bądź opiekunów, niezbędna jest odpowiednia edukacja zdrowotna, która staje się podstawą prawidłowego leczenia pacjenta z cukrzycą.

Zgodnie z wytycznymi International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD): „od pierwszego dnia po ustaleniu rozpoznania cukrzycy dziecko lub nastolatek, a także jego rodzina, powinni znajdować się pod opieką zespołu specjalistów, którzy mają doświadczenie i rozumieją zarówno potrzeby diabetologiczne, jak i pediatryczne”. W skład odpowiednio przygotowanego, specjalistycznego, wielodyscyplinarnego zespołu diabetologicznego powinni wchodzić:

- 1) lekarz pediatra ze specjalizacją w zakresie diabetologii lub endokrynologii,
- 2) pielęgniarka przeszkolona w zakresie diabetologii dziecięcej lub edukator,
- 3) dietetyk pediatryczny,
- 4) psycholog lub psychiatra z doświadczeniem pediatrycznym oraz w opiece nad dziećmi chorymi na cukrzycę,
- 5) pracownik socjalny.

Zespół diabetologiczny powinien sprawować pełną, **specjalistyczną** opieką szpitalną oraz ambulatoryjną nad dziećmi i młodzieżą chorą na cukrzycę w danym rejonie. Powinien współpracować z lekarzami rodzinnymi, którzy nadal sprawują pełną opiekę pediatryczną nad pacjentami z cukrzycą i udzielają im pomocy w nagłych przypadkach. Lekarz rodzinny powinien również kontrolować zgłaszanie się pacjenta na wizyty kontrolne w specjalistycznej poradni diabetologicznej.

Leczenie farmakologiczne

Cukrzyca typu 1

Z powodu bezwzględnego niedoboru insuliny, obecnie powszechną formą terapii cukrzycy typu 1 jest stała substytucja insuliny. Do leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 powinno się używać się jedynie insuliny humanizowanych, gdyż insuliny te są słabo immunogenne. Główna klasyfikacja preparatów insuliny jest dokonywana według długości czasu ich działania po wstrzyknięciu podskórnym (tab. 3).

Obecnie stosuje się kilka schematów podawania insuliny. Są one ciągle modyfikowane i udoskonalane, jednakże żaden z nich nie naśladuje w pełni fizjologicznego rytmu sekrecji insuliny. Z tego powodu wybór metody jest dostosowywany do wieku pacjenta, czasu trwania choroby, jego stylu życia (plan zajęć szkolnych, aktywność fizyczna, rozkład posiłków) oraz do jego preferencji. Poza okresem remisji choroby, insulinę podaje się minimum dwa razy dziennie (Otto Buczkowska E, 2000).

Najczęściej stosowane schematy insulinoterapii:

1. Metoda konwencjonalna

- a) dwie iniekcje mieszaniny insuliny krótko działającej i o przedłużonym działaniu, w indywidualnie dobranych proporcjach, podawane rano i przed kolacją,
- b) trzy iniekcje insuliny – rano mieszanina insuliny krótko działającej i o przedłużonym działaniu, przed kolacją – insulina krótko działająca, a przed snem – insulina o przedłużonym czasie działania,

2. Intensywna insulinoterapia

- a) metoda wielokrotnych wstrzyknięć – polega na 3–4-krotnych iniekcjach insuliny krótko działającej bądź analogu insuliny o krótkim czasie działania oraz jednym bądź dwóch wstrzyknięciach insuliny o przedłużonym czasie działania lub insuliny długo działającej,
- b) ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej – polega na podawaniu stałej lub zmiennej podstawowej dawki insuliny oraz „bolusów” przed posiłkami.

Zalety konwencjonalnej insulinoterapii to zwykle tylko dwu-, trzykrotne wstrzykiwanie insuliny oraz możliwość rzadszego badania poziomów glikemii. Skuteczność tej metody wiąże się jednakże z koniecznością prowadzenia bardzo systematycznego trybu życia. Wskazane jest spożywanie posiłków o ściśle ustalonych porach, o stałej ilości węglowodanów. To sprawia, że terapia konwencjonalna zalecana jest w leczeniu młodszych dzieci, u których łatwiejsze jest przestrzeganie tych reguł. Metoda ta jest również skuteczna u pacjentów mających stabilny przebieg choroby, u których niewielkie odstępstwa od zasad są wyrównywane resztkowym wydzielaniem insuliny endogennej. Następną grupą, u której prowadzi się leczenie konwencjonalne, są chorzy nie akceptujący innej formy terapii.

Główną zaletą metody intensywnej insulinoterapii

Tabela 3. Preparaty insuliny i profile ich działania

Rodzaj insuliny	Początek działania (h)	Szczyt działania (h)	Czas działania (h)
Analogi szybko działające	0,15–0,35	1–3	3–5
Insuliny krótko działające	0,5–1	2–4	5–8
Insuliny o pośrednim czasie działania			
Semi-lente	1–2	4–10	8–16
Izofanowa (NPH)	2–4	4–12	12–24
Insulina cynkowa – lente	3–4	6–15	18–24
Insuliny długo działające			
Ultralente	4–8	12–24	20–30
Analog	2–4	brak	24

terapii jest prowadzenie bardziej swobodnego trybu życia, wynikające z możliwości kilkakrotnej w ciągu dnia korekty dawki insuliny. Prowadzenie tej metody terapii jest zależne od właściwego doboru dawki insuliny do potrzeb pacjenta. Z tego powodu konieczna jest bardzo dokładnie prowadzona samokontrola, oparta na częstych pomiarach glikemii w ciągu dnia. Pacjent lub jego opiekunowie powinni dokładnie rozumieć zasady insulinoterapii oraz znać dynamikę działania insuliny, podstawy żywienia opierające się na systemie liczenia wymienników węglowodanowych, a także umieć modyfikować dawkę insuliny w zależności od poziomu glikemii, planowanego posiłku i aktywności fizycznej. Metodę wielokrotnych wstrzyknięć stosuje się głównie u dzieci starszych i młodzieży. Alternatywną metodą intensywnej insulinoterapii jest ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu specjalnej pompy insulinowej, podającej przez całą dobę krótko działającą insulinę za pomocą umieszczonego pod skórą cewnika, wymienianego co 2–3 dni (ISPAD Consensus Guidelines, 2000).

W populacji wieku rozwojowego ta forma terapii jest polecana u małych dzieci i pacjentów z przewlekłe źle wyrównaną metabolicznie cukrzycą. Szczególną jej zaletą u małych dzieci jest możliwość częstego modyfikowania dawek insuliny zgodnie z aktualnymi potrzebami dziecka, bez konieczności dokonywania dodatkowych zastrzyków (Pańkowska E, Lipka M, 2003). Głównym ograniczeniem stosowania pomp insulinowych w Polsce jest ich cena (6000–15 500 PLN) oraz wysokie koszty oprzyrządowania (ok. 400–600 PLN miesięcznie).

Cukrzyca typu 2

Do niedawna uważano, że cukrzyca typu 2 występuje niemal wyłącznie u osób dorosłych i jej leczenie jest domeną internistów. W ostatnich latach wzrasta częstość występowania cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży w krajach europejskich. Wzrost ten może być spowodowany nasilaniem się otyłości oraz spadkiem aktywności fizycznej w populacji wieku rozwojowego. Również w Polsce coraz częściej rozpoznaje się cukrzycę typu 2 w tej grupie wiekowej. Jednakże w wielu przypadkach, w momencie rozpoznania choroby stwierdza się również współwystępowanie jej przewlekłych powikłań naczyniowych. Wskazuje to na fakt, że choroba została rozpoznana zbyt późno. Z tego powodu bardzo ważne jest skierowanie uwagi pediatrów na problem występowania zaburzeń tolerancji węglowodanów oraz cukrzycy typu 2 u dzieci, zwłaszcza obciążonych czynnikami ryzyka. W przypadku stwierdzenia cukrzycy należy wdrożyć leczenie umożliwiające uzyskanie normoglikemii. Obecnie brak jest standardów leczenia cukrzycy typu 2 u dzie-

ci. Dlatego też stosuje się podobny sposób postępowania terapeutycznego, jak u osób dorosłych. W wielu przypadkach terapia może być ograniczona do zastosowania diety niskokalorycznej i zwiększenia aktywności fizycznej. W razie braku skuteczności takiego leczenia konieczne jest dołączenie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podobnie jak u osób dorosłych, stosuje się pochodne biguanidów (metforminę), pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynedionów i ewentualnie inhibitory α -glukozydazy.

U młodzieży z cukrzycą typu 2 występuje zwykle otyłość, co może wskazywać na dominującą insulinoporność i współtowarzyszącą hiperinsulinemię. Z tego powodu właściwe wydaje się rozpoczęcie leczenia od zastosowania leków poprawiających insulinowrażliwość: metforminy czy pochodnych tiazolidynedionów. Inhibitory α -glukozydazy, które zmniejszają jelitowe wchłanianie węglowodanów i zapobiegają hiperglikemii poposiłkowej, również znalazły zastosowanie w leczeniu tego typu cukrzycy. Obecnie sprawdza się skuteczność zastosowania stymulujących insulinosekrecję pochodnych sulfonilomocznika w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2. Są one wskazane u osób z tym typem cukrzycy, ale bez towarzyszącej otyłości. Jeżeli mimo podawania leków doustnych nie uzyskuje się dobrej kontroli metabolicznej, należy wprowadzić do leczenia insulinę (Otto Buczkowska E, 2003).

Samokontrola glikemii

Samokontrola, oparta na oznaczaniu poziomu glikemii w krwi włosniczkowej za pomocą glukometru w warunkach ambulatoryjnych, jest podstawą prawidłowego leczenia pacjenta z cukrzycą. Obecnie każde dziecko z cukrzycą powinno mieć własny glukometr. Częstość wykonywanych pomiarów jest zależna od typu cukrzycy, metody insulinoterapii, wieku dziecka i stabilności cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą typu 1 poziom glikemii powinien być badany rutynowo przed głównymi posiłkami i przed snem. Ponadto należy okresowo badać stężenie glukozy we krwi po posiłkach w różnych porach dnia, a także w nocy, aby otrzymać profil glikemii w ciągu całej doby. Konieczne jest częste kontrolowanie glikemii podczas dodatkowej choroby, przy podejrzeniu hipoglikemii lub hiperglikemii, po epizodzie hipoglikemii, po zmianie dawek insuliny, przy złym samopoczuciu, a także w związku z wysiłkiem fizycznym. W przypadku wystąpienia hiperglikemii (> 16 mmol/l), dodatkowej choroby i złego samopoczucia pacjenta należy ponadto ocenić poziom ciał ketonowych w moczu za pomocą pasków testowych. Pacjenci z cukrzycą typu 2 również powinni minimum kilka razy w ciągu tygodnia badać poziom glikemii lub glikozurii. Powinni oznaczać glikemię nie tylko przed posiłka-

mi, ale 1–2 godziny po nich. W okresie modyfikacji leczenia, przy dodatkowych chorobach czy złym samopoczuciu, częstość wykonywania badań powinna wzrosnąć do kilku razy dziennie. Wyniki glikemii i glikozurii powinny być notowane w dzienniczku samokontroli i być podstawą oceny sposobu leczenia.

Leczenie dietetyczne

Żywnienie dziecka chorego na cukrzycę jest bardzo ważnym elementem terapii. Obecnie odstępuje się od terminu „dieta cukrzycowa”, uważając, że dieta pacjenta z cukrzycą powinna być zgodna ze zdrowym sposobem żywienia, w którym wyróżnia się pewne produkty zalecane oraz produkty, które należy ograniczać. Ustalając dietę dla dziecka, należy poznać sposób żywienia całej rodziny, starając się go jedynie modyfikować zgodnie z zasadami żywienia w cukrzycy.

Insulina wpływa bezpośrednio głównie na gospodarkę węglowodanową i z tego powodu określanie ilości i jakości spożywanych węglowodanów jest ważne w utrzymywaniu prawidłowej wartości glikemii. Dawkując insulinę, uwzględnia się ilość spożywanych węglowodanów. W celu ułatwienia przeliczeń wprowadzono system wymienników węglowodanowych. Za jeden wymiennik węglowodanowy uznaje się taką ilość produktu spożywczego, która zawiera w sobie 10 g węglowodanów (bez błonnika). System ten, z podanymi tabelami wymienników węglowodanowych, umożliwia łatwe komponowanie posiłków z różnych składników.

U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 zwykle stwierdza się nadwagę lub otyłość. Z tego powodu leczenie dietetyczne jest podstawą terapii. Często leczenie zawężone jest do zastosowania tzw. diety redukującej, czyli niskokalorycznej. Celem zastosowania tej diety jest dostarczenie organizmowi mniejszej liczby kalorii, niż jej wydatek, co wraz z odpowiednim wysiłkiem fizycznym sprzyja zredukowaniu masy ciała i wyrównaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Dla każdego pacjenta indywidualnie oblicza się zapotrzebowanie kaloryczne i tak ustala zalecenia dietetyczne, aby zostały one zaakceptowane i stosowane przez pacjenta. Ogranicza się spożywanie węglowodanów prostych oraz tłuszczów, zwłaszcza pochodzenia zwierzęcego. Zaleca się spożywanie świeżych warzyw i owoców. Wskazane jest ważenie spożywanych produktów i liczenie kalorii.

Wysiłek fizyczny

Wysiłek fizyczny jest następnym ważnym elementem leczenia pacjenta z cukrzycą. Zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę przez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, a także przez zwiększone przyswajanie glukozy przez tkanki.

W ten sposób nie tylko poprawia sprawność ruchową chorego, ale także sprzyja lepszemu wyrównaniu metabolicznemu choroby. U pacjentów z cukrzycą typu 2 sprzyja redukcji masy ciała.

Edukacja zdrowotna

Wyniki badań wskazujące, że intensywna edukacja chorych wraz z zapewnieniem im stałej opieki specjalistycznej znacznie zmniejszyła częstość występowania ostrych i przewlekłych powikłań cukrzycy dowodzą słuszności opinii, wyrażonej w latach dwudziestych XX w. przez doktora Elliota Joslina, że: „Chorzy na cukrzycę, którzy więcej wiedzą, żyją najdłużej”. Dlatego też edukacja zdrowotna jest obecnie jednym z głównych elementów leczenia cukrzycy. Wraz z rozszerzeniem możliwości kontroli ambulatoryjnej stężenia glukozy we krwi zwiększył się udział pacjenta w procesie leczenia. Z tego powodu pacjent oraz jego rodzina muszą być dobrze wyedukowani w zakresie samokontroli cukrzycy. Edukacja powinna rozpocząć się w momencie zachorowania dziecka na cukrzycę. Program musi być dostosowany do potrzeb pacjenta i uwzględniać jego możliwości intelektualne. Przeszkolenie wstępne obejmuje podstawowe wiadomości na temat cukrzycy, sposobu leczenia (insulinoterapia, doustne leki przeciwcukrzycowe) oraz profilaktyki i postępowania w ostrych powikłaniach choroby. Podczas następnych miesięcy pacjent poszerza swą wiedzę dotyczącą metod leczenia, żywienia, adaptacji dawek leków, postępowania w przypadku dodatkowych chorób, podróży, późnych powikłań choroby itp. (Otto Buczkowska E, 2000).

Powikłania cukrzycy

Najważniejszym problemem dotyczącym pacjentów z cukrzycą jest występowanie powikłań choroby. W celu zapobiegania wystąpieniu ostrych powikłań cukrzycy należy odpowiednio przeszkolić pacjenta i jego opiekunów. Dziecko i jego rodzice muszą znać przyczyny hipoglikemii, jak i kwasicy ketonowej, ich wstępne objawy oraz sposób postępowania we wczesnym okresie ostrych powikłań. O ile dzięki postępowaniu i lepszemu opiece diabetologicznej ostre powikłania obserwuje się rzadziej, to powikłania przewlekłe stanowią obecnie główny problem terapeutyczny. Profilaktyka występowania i rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy polega na uzyskaniu przewlekłego dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz wykonywaniu badań przesiewowych w celu wykrycia wczesnych objawów mikroangiopatii (retinopatii, nefropatii i neuropatii) oraz makroangiopatii (DCCT, 1995).

Badaniem przesiewowym w kierunku retinopatii może być ocena dna oka za pomocą oftalmoskopu, wykonana przez doświadczonego okulistę po farmakologicznym rozszerzeniu źrenicy. Jednakże tradycyjne badanie oftalmoskopowe może nie być wystarczające do rozpoznania wczesnych zmian cukrzycowych. Zaleca się wykonanie zdjęcia fundus kamerą, ewentualnie wykonanie fluoroangiografii w celu bardziej wnikliwej oceny dna oka oraz biomikroskopię dla zbadania przedniego odcinka gałki ocznej. Badaniem przesiewowym w kierunku nefropatii jest ocena albuminurii, bowiem wczesnym objawem nefropatii cukrzycowej jest mikroalbuminuria, czyli wydalanie albumin z moczem w zakresie 20–200 µg/min. Jednym z czynników ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej jest nadciśnienie tętnicze. Z tego powodu podczas każdej wizyty w poradni należy mierzyć wartość ciśnienia tętniczego.

Klinicznie jawna neuropatia cukrzycowa u dzieci występuje rzadko. Może dotyczyć autonomicznego lub somatycznego obwodowego układu nerwowego. Ocena kliniczna powinna obejmować: badanie czucia wibracji i czucia powierzchniowego, badanie odruchów ze ścięgna Achillesa oraz testy układu naczyniowo-sercowego.

Makroangiopatia zwykle nie ujawnia się w dzieciństwie, jednak może się już rozpocząć. Choroba dużych naczyń jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów dorosłych chorych na cukrzycę.

Rozwój mikroangiopatii, jak i makroangiopatii można ograniczyć przez: poprawę wyrównania

metabolicznego cukrzycy, kontrolę ciśnienia tętniczego, kontrolę gospodarki lipidowej, powstrzymanie się od palenia papierosów, utrzymywanie aktywności fizycznej (ISPAD Consensus Guidelines, 2000; Otto Buczkowska E, 2000).

Podsumowanie

Mimo postępów terapeutycznych, obecnie nie jest możliwe wyleczenie cukrzycy, a stosowane leczenie jest niedoskonałe. Nadal istnieje zagrożenie wystąpieniem przewlekłych powikłań naczyniowych, które są główną przyczyną kalektwa, niezdolności do pracy i przedwczesnej śmierci chorych, zwłaszcza tych, u których cukrzyca ujawniła się w okresie dzieciństwa. Stanowi to dostateczny powód, dla którego programowym celem opieki lekarskiej nad dziećmi i młodzieżą chorą na cukrzycę jest zapobieganie wystąpieniu i rozwojowi przewlekłych powikłań choroby.

Mamy jednakże możliwość zmniejszenia częstości występowania większej epidemii – otyłości. Powstał projekt Narodowego Programu Zapobiegania i Leczenia Otyłości, mający na celu ocenę epidemiologiczną problemu, ocenę kosztów ekonomicznych i leczniczych leczenia otyłości oraz jej profilaktykę i leczenie (Czekalski S, Krzyżanowska-Swiniarska B, 2000). Główna walka z tą „plagą XXI wieku” na poziomie profilaktyki i wczesnego leczenia powinna być przede wszystkim domeną lekarzy rodzinnych.

Piśmiennictwo

1. Oblacińska A, Wrocławska M, Woynarowska B. Częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji w wieku szkolnym w Polsce oraz opieka zdrowotna nad uczniami z tymi zaburzeniami. *Ped Pol* 1997; 3: 241–245.
2. Smorzewska-Czupryńska B, Ustymowicz-Farbiszewska J, Karczewski J. Ocena występowania nadwagi i otyłości u dzieci szkół podstawowych Białegostoku i okolic. *Przegl Pediatr* 2000; 30: 303–306.
3. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 88: 1417–1427.
4. McCarty D, Zimmet PZ. Diabetes 1994 to 2010, Global Estimates and Projections 1994, Bayer A. G. Leverkusen. Melbourne: International Diabetes Institute; 1994.
5. Szadkowska A, Czerniawska E, Bodalski J. Zapadalność na cukrzycę wśród dzieci regionu łódzkiego w latach 1983–2000. *Przegl Ped* 2003; 33: 173–176.
6. Rosenbloom AL. Increasing incidence of type 2 diabetes in children and adolescents: treatment considerations. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 209–221.
7. Zahorska-Markiewicz B. *Otyłość, Poradnik dla lekarzy*. Kraków: Arch-Plus; 2002.
8. Klish WJ. Otyłość w dzieciństwie. *Pediatrics po Dyplomie* 1999; 3: 35–38.
9. Czekalski S, Krzyżanowska-Swiniarska B, Lewiński A i wsp. Narodowy Program Zapobiegania i Leczenia Otyłości. *Endokrynol Pol* 2000; 51: 591–616.
10. Lange A, Starostecka E, Graliński JS. Otyłość dziecięca. *Klinika Pediatr* 2001; 9: 295–297.
11. Pawlikowski M. *Zarys endokrynologii klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996: 244–253.
12. Andersen RE. Przeciwdziałanie otyłości: regularne ćwiczenia czy aktywny styl życia. *Medycyna po Dyplomie* 2000; 9: 195–202.
13. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003; 107: 1448–1453.
14. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.

15. ISPAD Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Peter G. F. Swift, ISPAD Guidelines 2000, Zeist.
16. Pańkowska E, Lipka M, Szybowska A. Insulinoterapia i osobiste pompy insulinowej w praktyce pediatrycznej. *Przegl Pediatr* 2003; 33: 165–172.
17. Otto Buczkowska E. Cukrzyca typu 2 w populacji rozwojowej. *Przegl Ped* 2003; 33: 122–127.
18. Otto Buczkowska E. *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Wrocław: Urban & Partner; 2000.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703–1710.

Adres Autorów:

Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Sporna 36/50

91-738 Łódź

Zaburzenia gospodarki lipidowej w populacji rozwojowej – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie

Disorders of lipid metabolism in children and adolescents – etiopathogenesis, diagnosis and treatment

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki, Poradnia Diabetologiczna w Katowicach

Streszczenie Stężenie lipidów i lipoprotein w osoczu jest wynikiem złożonych procesów metabolicznych, zachodzących pod wpływem wielu czynników genetycznych i środowiskowych (np. diety). Od 2 roku życia aż do 19 roku życia zarówno średni, jak i szczytowy poziom pozostaje relatywnie stały.

U ludzi poziom cholesterolu w osoczu jest najniższy podczas życia wewnątrzmacicznego. Poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL wzrasta gwałtownie w pierwszym tygodniu życia. Dane epidemiologiczne, patologiczne, metaboliczne i genetyczne wskazują, że wczesne zmiany miażdżycowe pojawiają się już w młodości. Różne czynniki ryzyka zarówno lipidowe (wysoki poziom LDL i VLDL, niski poziom HDL) i nielipidowe (nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie papierosów) mają wpływ na rozwój tych zmian.

Zaburzenia metabolizmu lipidów u dzieci i młodzieży mogą być wtórne i towarzyszyć innym schorzeniom, jak: zespół nerczycowy, wewnątrzwątrobowa cholestaza, cukrzyca i inne. Zaburzenia lipidowe mogą mieć charakter pierwotny, jak np. rodzinna hipercholesterolemia.

Słowa kluczowe: wtórne zaburzenia metabolizmu lipidów, wrodzone zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, cukrzyca, zespół nerczycowy, rodzinna hipercholesterolemia, nieprawidłowy profil lipidów, przedwczesna choroba niedokrwienna serca (ChNS).

Summary The plasma lipid and lipoprotein levels result from the complex metabolic processes that are under control of a number of genetic and environmental (eg, dietary) influences. After the age of 2 years, the mean and the extreme percentiles remain relatively constant up to the age of 19 years.

Human plasma cholesterol levels are lowest during intrauterine life. The plasma total and LDL cholesterol levels increase rapidly in the first week of life.

Considerable epidemiologic data indicate that the early atherosclerotic lesions begin in youth. A variety lipid (high LDL and VLDL, low HDL) and non lipid (high blood pressure, obesity, cigarette smoking) risk factors are associated with the development of such lesions.

The disorders of lipid metabolism in children and adolescents can be secondary and associated with other illnesses, including nephrotic syndrome, obstructive liver disease, diabetes mellitus and others. Lipid disorders can also be primary as familial hypercholesterolemia.

Key words: secondary disorders of lipid metabolism, hereditary disorders of lipid metabolism, adipositas, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, familial hypercholesterolaemia, abnormal lipid profile, premature coronary heart disease (CHD).

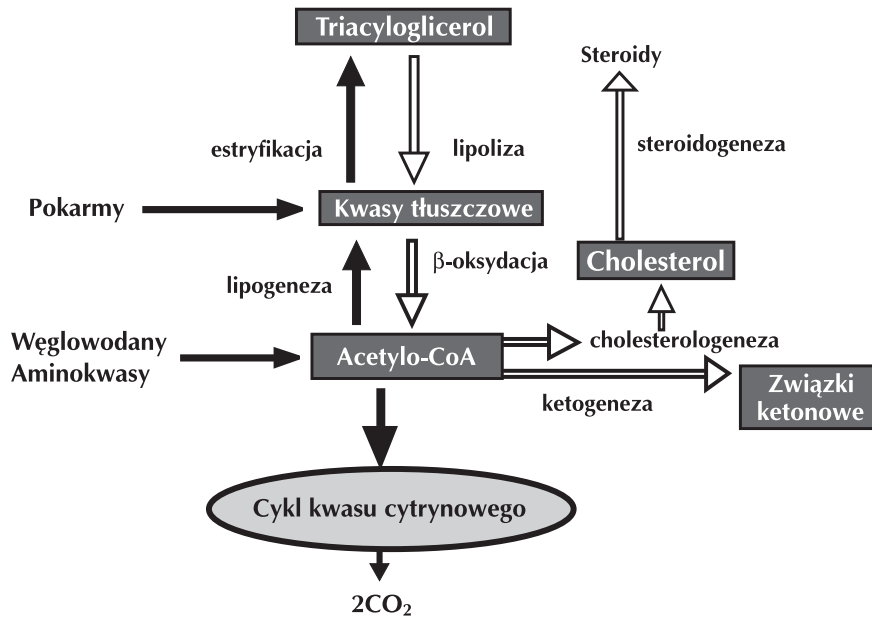
Lipidy są ważnymi składnikami pokarmów nie tylko ze względu na ich wartość energetyczną, ale także dlatego, że zawarte są w nich rozpuszczalne w tłuszczach witaminy oraz niezbędne egzogenne kwasy tłuszczowe.

W organizmie tłuszcze służą nie tylko jako źródło energii, ale są bardzo ważnymi składnikami tkanki nerwowej, wchodzi w skład osłon mielinowych włókien nerwowych, a także błon komórkowych. Lipidy dzieli się na:

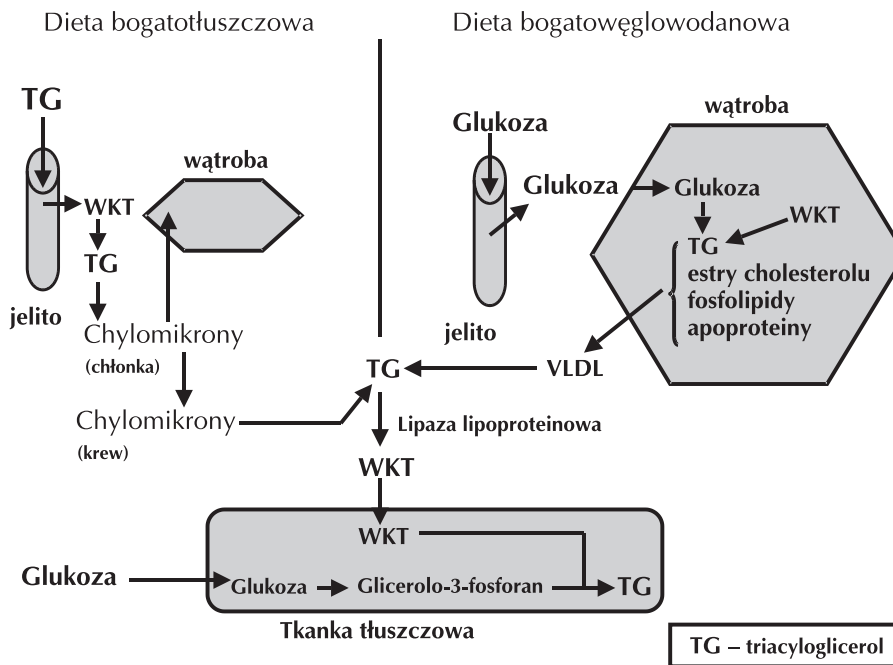
- lipidy proste,
- lipidy złożone,
- prekursorzy i pochodne lipidów.

Acyloglicerole stanowią większość lipidów organizmu. Zmagazynowane w tkance tłuszczowej triacyloglicerole (triglicerydy) stanowią główny rezerwuar energetyczny organizmu. Są one estrami glicerolu z kwasami tłuszczowymi. W tkankach znajdują się również acyloglicerole częściowe, w których glicerol zestyfikowany jest z jednym (mono-) lub dwoma (diacyloglicerole) kwasami tłuszczowymi.

Głównymi składnikami lipidowymi błon są fosfolipidy. Istotnym składnikiem tkanki nerwowej są glikolipidy. Ważne funkcje w organizmie pełnią steroidy. Lipidy są także źródłem wolnych ro-



Ryc. 1. Schemat metabolizmu kwasów tłuszczowych i główne produkty końcowe



Ryc. 2. Źródła pochodzenia triacylogliceroli

dników tlenowych, które powstają w procesie peroksydacji lipidów.

Kwasy tłuszczowe częściowo pochodzą z pożywienia (egzogenne kwasy tłuszczowe) i niektóre z nich są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, bowiem z nich pochodzą związki, takie jak: prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny, drugą grupę stanowią kwasy tłuszczowe endogenne, powstające w procesie lipogenezy (ryc. 1).

Źródłem egzogennych kwasów tłuszczowych są tłuszcze pokarmowe. Z lipidów po strawieniu powstają monoacyloglicerole i kwasy tłuszczowe. W komórkach jelitowych zachodzi resynteza lipidów, które po połączeniu z białkiem są wy-

dzielane w formie lipoprotein (chylomikronów) początkowo do układu chłonnego, a następnie do krwiobiegu (ryc. 2). Zawarte w chylomikronach triacyloglicerole metabolizowane są w tkankach pozawątrobowych, przy udziale lipazy lipoproteinowej, która hydrolizuje triacyloglicerol, uwalniając kwasy tłuszczowe.

Triacyloglicerol tkanki tłuszczowej stanowi zasadniczą rezerwę energetyczną organizmu. W miarę potrzeb organizmu dochodzi do jego hydrolizy, a kwasy tłuszczowe uwalniane są do krwiobiegu jako wolne kwasy tłuszczowe (WKT). Wychwytywane są one przez tkanki i estryfikowane do acylogliceroli lub utleniane jako źródło energetyczne.

Triacyloglicerol jest głównym lipidem chylomikronów i VLDL, podczas gdy cholesterol i fosfolipidy są dominującymi składnikami lipidowymi LDL i HDL.

Katabolizm acylogliceroli rozpoczyna się od hydrolizy (lipolizy), w której w obecności lipazy dochodzi do ich rozszczepienia na kwasy tłuszczowe i glicerol. Proces ten zachodzi głównie w tkance tłuszczowej. Uwolnione w wyniku lipolizy wolne kwasy tłuszczowe dostają się do osocza, gdzie łączą się z albuminą, tworząc rozpuszczalne w wodzie lipoproteiny.

Źródłem endogennych kwasów tłuszczowych jest glukoza, z której powstają one w procesie lipogenezy. Głównym budulcem endogennych kwasów tłuszczowych jest acetylo-CoA, który w toku dalszych przemian staje się dostępny do tworzenia malonylo-CoA, co jest początkowym etapem w syntezie endogennych kwasów tłuszczowych. Lipogeneza jest determinowana potrzebami organizmu, w regulacji tej biorą także udział czynniki hormonalne, w tym insulina.

Kwasy tłuszczowe są transportowane we krwi jako wolne kwasy tłuszczowe (WKT), tzn. występujące w stanie niezestryfikowanym. Następnie wolne kwasy tłuszczowe wychwytywane są przez tkanki i tam utleniane lub ponownie estryfikowane.

Kwasy tłuszczowe, aby mogły być metabolizowane, muszą zostać zaktywowane, tzn. z udziałem ATP zostać zmienione w aktywny metabolit. W obecności ATP i koenzymu A dochodzi do przemiany „wolnego kwasu tłuszczowego” w „aktywny kwas tłuszczowy” (acylo-CoA), przy udziale syntetazy acylo-CoA. Kolejnym etapem przemian jest β -oksydacja kwasów tłuszczowych. W pewnych warunkach metabolicznych, związanych z dużym natężeniem utleniania kwasów tłuszczowych, wątroba wytwarza znaczne ilości związków ketonowych. Zużytkowanie glicerolu zależy od obecności kinazy glicerolowej, obecnej między innymi w wątrobie i nerkach.

Zachodzące w wątrobie procesy są źródłem lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), które powstają z nadwyżki triacyloglicerolu, powstającego w procesie lipogenezy oraz podaży wolnych kwasów tłuszczowych (ryc. 2). Ten triacyloglicerol ulega przemianom podobnym do tych z chylomikronów. W wątrobie zachodzi również ketogeneza, tzn. tworzenie związków ketonowych z wolnych kwasów tłuszczowych, związki te transportowane są do tkanek pozawątrobowych, gdzie wykorzystywane są również jako źródło energii.

Transport i magazynowanie lipidów

Lipidy są na ogół nierozpuszczalne w wodzie, zawierają bowiem węglowodory (tzn. grupy nie-

polarne). Aby możliwy był transport nierozpuszczalnych w wodzie lipidów, dochodzi do ich asocjacji (triacylogliceroli i estrów cholesterolu) z amfipatycznymi lipidami (fosfolipidami i cholesterolem) oraz z białkami, powstają mieszające się z wodą lipoproteiny.

Lipidy są więc transportowane w osoczu jako lipoproteiny. Zależnie od różnic gęstości, lipoproteiny można podzielić na frakcje (ryc.3).

Frakcje lipoproteinowe o określonych gęstościach spełniają określone funkcje fizjologiczne.

Poza WKT zidentyfikowano 4 główne grupy lipoprotein o ważnym znaczeniu fizjologicznym:

- chylomikrony, powstające z wchłanianych w jelicie triacylogliceroli,
- lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL lub pre- β -lipoproteiny), pochodzące z wątroby i spełniające funkcję eksportera triacylogliceroli z tego narządu,
- lipoproteiny o małej gęstości (LDL lub β -lipoproteiny), będące przedstawicielem końcowych produktów katabolizmu VLDL oraz
- lipoproteiny o dużej gęstości (HDL lub α -lipoproteiny), biorące udział w metabolizmie VLDL i chylomikronów, a także w przemianie cholesterolu.

Osocze poziomy lipidów i lipoprotein są wynikiem złożonych procesów metabolicznych, które znajdują się pod wpływem wielu czynników genetycznych i środowiskowych (np. diety). Od 2 aż do 19 roku życia zarówno ich średni, jak i szczytowy poziom pozostaje relatywnie stały, chociaż w okresie dojrzewania następuje przejściowe obniżenie się poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL oraz trwały wzrost poziomu triglicerydów. Cholesterol spełnia w organizmie wiele funkcji – jest prekursorem wszystkich innych steroidów, w procesach patologicznych uczestniczy w powstawaniu miażdżycy.

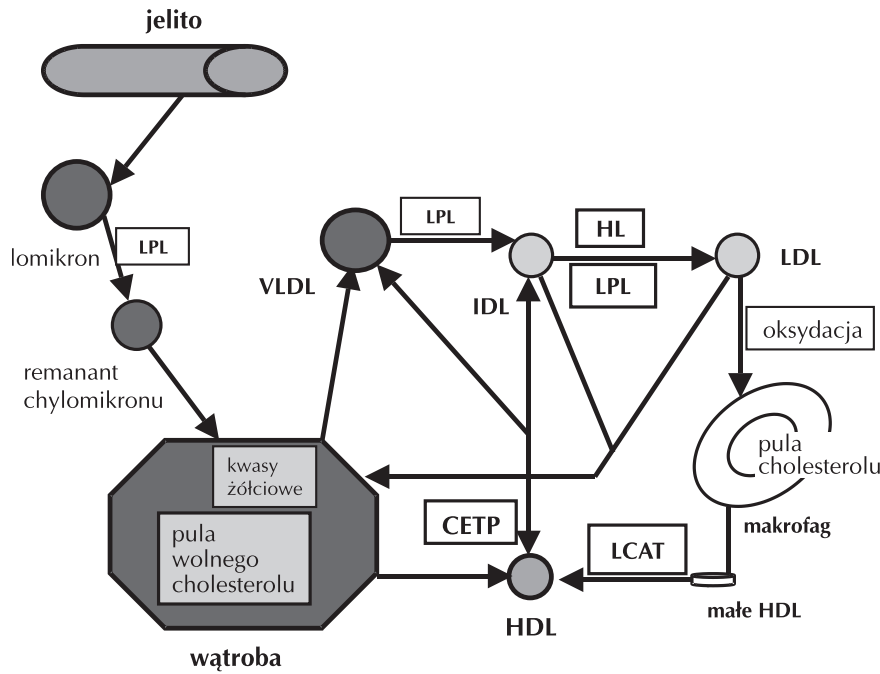
Dane epidemiologiczne wskazują, że zmiany miażdżycowe mogą pojawić się już we wczesnej młodości, czemu sprzyjają różne czynniki ryzyka, związane zarówno ze zmianami metabolizmu lipidów (wysoki poziom LDL i VLDL, niski poziom HDL), jak i inne (nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie papierosów), które mają wpływ na rozwój tych zmian [1–5].

Przy ocenie wskaźników zagrożenia rozwojem procesu miażdżycowego uwagę zwracać należy nie tylko na stężenie LDL, ale w równym stopniu na stężenie VLDL oraz HDL.

Niezależnie od różnic patogenetycznych i biochemicznych, zaburzenia metabolizmu lipidów mają podobne konsekwencje kliniczne, tzn. są przyczyną odkładania się lipidów w różnych tkankach, a także odgrywają zasadniczą rolę w występowaniu wczesnej arteriosklerozy.

Zaburzenia metabolizmu lipidów mogą być **pierwotne lub wtórne**.

Ryc. 3. Lipoproteiny



LPL – lipaza lipoproteinowa; LCAT – acylotransferaza lecytyno-cholesterolowa; CETP – swoiste białko transportujące; HL – lipaza wątrobowa;

Lipoproteiny: chylomikrony; VLDL (pre- β -lipoproteiny) lipoproteiny o bardzo małej gęstości; IDL – lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL (β -lipoproteiny) lipoproteiny o małej gęstości; HDL (α -lipoproteiny) – lipoproteiny o dużej gęstości;

Trzy główne szlaki metabolizmu lipoprotein:

- transport tłuszczów egzogennych (z przewodu pokarmowego) triacyloglicerole–chylomikrony–remananty chylomikronów
- transport tłuszczów endogennych (z wątroby) VLDL-IDL-LDL – oksydacja – makrofag (fagocytoza)
- odwrócony transport cholesterolu przenoszenie estrów cholesterolu HDL do VLDL, IDL i LDL, skąd estry cholesterolu są internalizowane do wątroby

Wśród przyczyn wtórnej hiperlipidemii i hiperlipoproteinemii u dzieci i młodych dorosłych wymienić należy:

- Przyczyny egzogenne, takie jak: alkohol, steroidy anaboliczne, leki antykoncepcyjne i inne.
- Schorzenia endokryne i metaboliczne, jak: cukrzyca, porfiria, hipopituitarizm, hipotyreozyzm, lipodystrofia.
- Choroby spichrzeniowe.
- Schorzenia nerek – przewlekła niewydolność nerek, zespół hemolityczno-mocznicowy czy zespół nerczycowy.
- Schorzenia wątroby, jak: wewnątrzwątrobowa cholestaza, wrodzona atrezja dróg żółciowych, zapalenie wątroby.
- oraz szereg innych, jak: ciąża, jadłowstręt psychiczny, idiopatyczna hiperkalcemia, zespół

Klinefeltera, progeria, toczeń rumieniowaty czy zespół Wernera.

Wśród genetycznie uwarunkowanych zaburzeń metabolizmu lipidów występujących u dzieci i młodzieży wyróżnić można trzy zasadnicze grupy:

- Metaboliczne zaburzenia z hiperlipoproteinemią.
- Zaburzenia metabolizmu lipidów i lipoprotein skojarzone z normalnym poziomem lipidów.
- Metaboliczne zaburzenia z hipolipoproteinemią.

Wczesna diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych ma zasadnicze znaczenie dla prewencji powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Obecnie dostępne badania diagnostyczne pozwalają na stosunkowo łatwą ocenę profilu lipidów w osoczu. Rutynowo wykonywane są ozna-

czenia poziomu cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji, poziomu triacylogliceroli, przy czym frakcję LDL cholesterolu można obliczyć ze wzoru Friedewalda, przydatne może być także obliczanie wskaźnika aterogenego. Inne badania, w tym oznaczanie poziomu apolipoprotein, a zwłaszcza takie specjalistyczne badania, jak identyfikacja podklas lipoprotein, określanie aktywności lipazy lipoproteinowej, lipazy wątrobowej, aktywności receptorów LDL czy identyfikacja znaczników genetycznych, mogą być prowadzone tylko w specjalistycznych laboratoriach [6].

W grupie **dyslipidemii wtórnych** na szczególną uwagę w populacji rozwojowej zasługują:

- **Otyłość**, wiąże się ona z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej [7, 8]. Należy o tym pamiętać, ponieważ stanowi to bardzo istotny czynnik ryzyka dla wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych, a w konsekwencji schorzeń układu sercowo-naczyniowego już w populacji rozwojowej. Zmiany w profilu lipidów manifestują się głównie zwiększeniem stężenia lipoprotein o dużej zawartości triacylogliceroli oraz obniżeniem frakcji HDL cholesterolu. Charakterystyczna konstelacja zaburzeń lipidowych, występująca w otyłości, określana bywa mianem „dyslipidemii aterogennej”, spotyka się ją bowiem często u osób z przedwczesną chorobą wieńcową. Osoby z dyslipidemią aterogenną cechuje otyłość, zwłaszcza otyłość trzewna, insulinooporność oraz mała aktywność fizyczna.

Pamiętać należy, że zespół metaboliczny [3–5, 9–16] coraz częściej stwierdzany jest również u młodocianych osób.

Wśród przyczyn **wtórnej hiperlipidemii i hiperlipoproteinemii** u dzieci i młodych dorosłych ważne miejsce zajmują schorzenia endokrynne i metaboliczne, w tym np. cukrzyca, zarówno typu 1, jak i inne typy cukrzycy.

- Terminem „cukrzyca” (diabetes mellitus) obejmuje się grupę chorób metabolicznych, charakteryzujących się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, będącym wynikiem defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Insulina pobudza lipogenezę w tkance tłuszczowej:
 - dostarczając acetylo-CoA i NADPH niezbędnych do syntezy kwasów tłuszczowych,
 - podtrzymując normalną aktywność karboksylazy acetylo-CoA, katalizującej konwersję acetylo-CoA do malonylo-CoA oraz
 - dostarczając glicerolu niezbędnego do syntezy triacylogliceroli.

Długotrwała hiperglikemia, niezależnie od jej etiologii, wiąże się z dysfunkcją, uszkodzeniem i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Hiperglikemia bowiem uszkadza śródbłó-

nek naczyń i może odgrywać rolę w hipoksji tkankowej [17, 18].

Zaburzenia gospodarki lipidowej zależą głównie od stopnia niedoboru insuliny.

- **W cukrzycy typu 1**, nawet przy prawidłowym stężeniu lipidów, występują zmiany jakościowe lipoprotein, a mianowicie zwiększenie wskaźnika cholesterol/lecytyna w osoczu oraz we frakcjach VLDL i LDL (jest to indeks ryzyka choroby wieńcowej).

W cukrzycy typu 1 zasadnicze znaczenie dla zagrożenia wystąpieniem zaburzeń metabolizmu lipidów ma stopień metabolicznego wyrównania cukrzycy. Dla kontroli tego wyrównania, obok wskaźników oceny homeostazy glukozy (glikemia, poziom hemoglobiny glikowanej), konieczne jest również monitorowanie metabolizmu lipidów [19–29]. Okresowo przeprowadzane badania winny obejmować pełny profil lipidowy, w tym oznaczanie poziomu cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji, poziomu triacylogliceroli, ważne jest również oznaczanie poziomu apolipoprotein Apo-A i Apo-B oraz Lp(a). W niewyrównanej cukrzycy zwiększa się zwykle stężenie triacylogliceroli, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i VLDL, a także apolipoprotein, stężenie cholesterolu HDL, głównie HDL₂, jest zwykle obniżone. W małych cząsteczkach VLDL wykazano zwiększoną zawartość estrów cholesterolu i fosfolipidów. We frakcjach LDL i HDL dochodzi do zwiększenia zawartości triacylogliceroli oraz do zmniejszenia zawartości estrów cholesterolu. Zmiany te są nieodwracalne, nie cofają się wraz z poprawą wyrównania cukrzycy.

Zaburzenia lipidowe widoczne są zwłaszcza w cukrzycy powikłanej nefropatią lub jeśli towarzyszą jej inne endokrynopatie [21].

- **Cukrzyca typu 2** występuje głównie u osób dorosłych, ale w tej chwili już wiadomo, że cukrzyca inna niż typu 1 (wcześnie ujawniająca się cukrzyca typu 2 czy cukrzyca typu MODY) w populacji rozwojowej występuje częściej niż się to wcześniej sądziło.

Cukrzyca typu 2 jest bardzo często skojarzona z występowaniem zaburzeń metabolizmu lipidów [21, 30]. Wiąże się to zarówno z czynnikami etiopatogenetycznymi tego typu cukrzycy, a więc insulinoopornością i hiperinsulinemią, otyłością a także zwykle stosunkowo długim, a czasem nawet bardzo długim okresem utrzymywania się nierozpoznanej hiperglikemii. Insulinooporność jest ważnym czynnikiem patogenetycznym zaburzeń gospodarki lipidowej w cukrzycy [31, 32].

Wykazano dodatnią korelację między insulinoopornością a poziomem HDL i apo A-I, natomiast ujemną między insulinoopornością a stężeniem triacylogliceroli i VLDL.

Głównymi zaburzeniami w cukrzycy typu 2 jest zwiększenie stężenia triacylogliceroli i zmniejszenie stężenia HDL cholesterolu. Ponadto można też wykazać: zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, zwiększenie poziomu apo B, apo C-III, zmniejszenie poziomu apo A-1.

Stopień wyrównania ma tu mniejsze znaczenie niż w cukrzycy typu 1. Zmianom ilościowym towarzyszą też jakościowe zmiany w strukturze lipoprotein.

Występują one również u osób normolipemicznych, są nieodwracalne, niezależne od stopnia wyrównania cukrzycy. W cukrzycy typu MODY stopień zaburzeń metabolizmu lipidów zależy od rodzaju defektu genetycznego. Dyslipidemia jest jednym z istotnych czynników patogenetycznych przewlekłych powikłań cukrzycy [33]. Należy też przypomnieć o toksycznym działaniu tych zaburzeń na sekrecję komórek β trzustki, co jest jedną z przyczyn narastania insulinozależności u chorych na cukrzycę typu 2.

– **Schorzenia nerek**, w tym przewlekła niewydolność nerek, zespół hemolityczno-mocznicowy czy zespół nerczycowy mogą również prowadzić do zaburzeń homeostazy lipidów [34, 35].

U dzieci zespół nerczycowy jest schorzeniem dość częstym, przy czym zwykle jest to tzw. idiopatyczna postać choroby, spowodowana patologią kłębuszka nerkowego. Zespół nerczycowy może też być wtórny w stosunku do szeregu schorzeń.

Warunkiem rozpoznania jest białkomocz (z przewagą albumin) przekraczający 50 mg/kg m.c./24 h. W zespole tym, obok specyficznych zaburzeń gospodarki białkowej, występują również zaburzenia lipidowe. W osoczu stwierdza się podwyższone stężenia cholesterolu, triacylogliceroli i lipoprotein. Charakterystyczną nieprawidłowością jest podwyższenie frakcji VLDL i LDL cholesterolu [36].

– **Schorzenia wątroby**, jak wewnątrzwątrobowa cholestaza, wrodzona atrezja dróg żółciowych, zapalenie wątroby są również stanami, w których dojść może do poważnych zaburzeń metabolizmu lipidów.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia gospodarki lipidowej

• Metaboliczne zaburzenia przebiegające z hiperlipoproteinemią.

Wśród genetycznie uwarunkowanych zaburzeń u dzieci i młodzieży najczęściej występującym jest **rodzinna hipercholesterolemia (FH)** – Familial hypercholesterolemia), która należy do grupy zaburzeń związanych z za-

burzeniem metabolizmu LDL i przebiega z towarzyszącą hiperlipoproteinemią [37].

LDL metabolizowane są za pośrednictwem receptora LDL (apo-B-100, E). W rodzinnej hipercholesterolemii występuje wada tych receptorów. Zaburzenie to dziedziczy się autosomalnie dominująco.

Heterozygoty FH mają dwu- lub trzykrotnie podwyższony poziom cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu, homozygoty mają te poziomy podwyższone pięć-sześciokrotnie. U pacjentów z FH poziom cholesterolu HDL jest często poniżej normy. FH ujawnia się we wczesnym dzieciństwie.

Ponieważ istnieje dodatnia korelacja pomiędzy występowaniem miażdżycy naczyń wieńcowych a stężeniem LDL w osoczu, konieczna jest możliwie najwcześniejsza diagnostyka i leczenie tych zaburzeń [38–40].

Zmiany miażdżycowe u homozygot ujawniają się przed okresem dojrzewania, choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego zwykle występują w drugiej dekadzie życia, ale mogą pojawić się wcześniej, nawet w 6 roku życia. Głównym czynnikiem decydującym, w jakim okresie życia nastąpi rozwój choroby niedokrwiennej serca ChNS (coronary heart disease) i prawdopodobieństwo przedwczesnej śmierci, jest receptor LDL, tzn. brak receptora lub jego defekt.

Heterozygotyczni pacjenci w pierwszej dekadzie życia nie wykazują objawów klinicznych, 10–15% heterozygot w drugiej dekadzie życia rozwija pełny obraz choroby. Początek choroby niedokrwiennej serca u heterozygot FH występuje około 20 lat wcześniej niż u pozostałej części populacji.

• Metaboliczne zaburzenia z towarzyszącą **hipolipoproteinemią**.

– Niedobór β -lipoprotein (LDL) w osoczu jest to rzadkie schorzenie wrodzone, dziedziczące się autosomalnie recesywnie, występuje w wieku niemowlęcym, głównie u chłopców.

Może przebiegać jako abetalipoproteineemia, wówczas na skutek wady syntezy apolipoproteiny B dochodzi do spichrzania acylogliceroli zarówno w ścianie jelit, jak i w wątrobie. W obrazie klinicznym stwierdza się zaburzenia wchłaniania tłuszczów, hipolipidemię, ataksję mózdkową, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki. Jest zespołem o niepomyślnym rokowaniu. Jeśli stężenie LDL jest obniżone, ale tworzenie chylomikronów zachodzi, stan ten określa się mianem hipobetalipoproteinemii, w większości przypadków nie obserwuje się wówczas klinicznych objawów choroby, a rokowanie jest dobre.

Tabela 1. Ocena wartości cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu u młodocianych osób z grup wysokiego ryzyka

Akceptowany poziom cholesterolu całkowitego	< 170 mg/dl	LDL < 110 mg/dl
Wartości graniczne cholesterolu całkowitego	170–199 mg/dl	LDL 110–129 mg/dl
Wysoki poziom cholesterolu całkowitego	≥ 200 mg/dl	LDL ≥ 130 mg/dl

- Wrodzone zaburzenia przebiegające z lipoproteinemią mogą manifestować się również deficytem HDL.
- Metaboliczne zaburzenia metabolizmu lipidów i lipoprotein z **prawidłowym poziomem lipidów** są rzadko występującymi zaburzeniami.

Leczenie zaburzeń metabolizmu lipidów zależy od ich etiopatogenezy. W przypadku zaburzeń wtórnych najbardziej skuteczne jest usunięcie pierwotnej przyczyny, nie zawsze jednak jest to możliwe, wobec czego konieczne jest wdrożenie terapii. W pierwszej kolejności jest to zwykle leczenie dietetyczne, czasem konieczna jest farmakoterapia.

W zaburzeniach uwarunkowanych genetycznie postępowanie terapeutyczne zależy od rodzaju defektu [41–47]. Obok leczenia dietetycznego stosowana jest farmakoterapia, przy czym wskazania do takiego leczenia znacznie się rozszerzyły w związku z wprowadzeniem leków nowej generacji.

W rodzinnej hipercholesterolemii dzieci mają podwyższony poziom cholesterolu i LDL w surowicy oraz predyspozycje do wczesnego występowania choroby niedokrwiennej serca (premature coronary heart disease).

Leczenie winno zmierzać do obniżenia poziomu cholesterolu i LDL cholesterolu, jeśli to moż-

liwe – do granic zbliżonych do normy. W tabeli 1 zestawiono ocenę wartości cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu dla młodocianych osób z grup wysokiego ryzyka.

Leczenie FH rozpoczyna się w dzieciństwie, wówczas osiągnąć można długotrwałe obniżenie stężenia cholesterolu i zmniejszenie ryzyka wczesnego wystąpienia ChNS. Konieczne jest kontynuowanie leczenia przez wiele lat, musi więc ono być efektywne, ale i bezpieczne. Brak zadowalających efektów farmakoterapii wymaga zastosowania różnych niefarmakologicznych sposobów terapii, wśród nich stosowana jest powtarzana wymiana osocza, a także zabiegi chirurgiczne, takie jak: połączenia żyły wrotnej z żyłą główną (*portacaval shunt*), połączenia między odcinkami jelita (*ilial bypass*) i wreszcie najbardziej radykalna metoda – przeszczep wątroby. Przyszłościowym leczeniem wydaje się terapia genowa.

Na zakończenie przypomnieć należy, że dyslipidemie, niezależnie od ich przyczyny, stanowią niezależny czynnik ryzyka dla rozwoju procesów miażdżycowych już we wczesnych okresach życia, a co za tym idzie – zmian w układzie sercowo-naczyniowym i jako takie powinny być diagnozowane i leczone jak najwcześniej.

Piśmiennictwo

1. American Academy of Pediatrics, National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 515–584.
2. Kwiterovich PO. Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents. *Atherosclerosis* 1994; 108(Suppl.): S55–S71.
3. Raitakari OT i wsp. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. *Diabetologia* 1995; 38: 1042.
4. Rönnemaa T, Knip M, Lautala P, Viikari J, Uhari M, i wsp. Serum insulin and other cardiovascular risk indicators in children, adolescents and young adults. *Ann Med* 1991; 23: 67–72.
5. Smoak CG, Burke GL, Webber LS i wsp. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 364–372.
6. Tatoń J. *Taktyka ograniczania aterogennego wpływu cukrzycy: podejście wieloczynnikowe*. [w:] *Cukrzyca a choroby serca*. Czech A, Tatoń J (red). Bielsko-Biała: α-medica press; 2000: 27–63.
7. Jarosz Chobot P, Otto Buczkowska E, Polańska J. Nadwaga – problem w praktyce pediatrycznej. Część I. Otyłość jako czynnik ryzyka dla wystąpienia zaburzeń metabolicznych. *Przegl Lek* 2001; 58, 10: 1–7.
8. Monti LD, i wsp. Insulin regulation of glucose turnover and lipid levels in obese children with fasting normoinsulinemia. *Diabetologia* 1995; 38: 739.
9. Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997; 13: 795.
10. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 1996; 39: 1489–1497.
11. Chen W, Bao W, Begum S i wsp. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of Syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects. *Diabetes* 2000; 49: 1042–1048.

12. Legido A, Sarria A, Bueno M i wsp. Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal girls. *Clin Pediatr* 1987; 26: 310–315.
13. Legido A, Sarria A, Bueno M i wsp.: Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 440–446.
14. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr* 1999; 135: 451–457.
15. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: The National Heart, Lung and Blood Institute, Growth and Health Study. *J Pediatr* 1999; 135: 458–464.
16. Otto Buczkowska E. Wrodzone zespoły insulinooporności – w druku.
17. Hunt JV, Bottoms MA, Clare K i wsp. Glucose oxidation and low-density lipoprotein-induced macrophage ceroid accumulation: possible implications for diabetic atherosclerosis. *Biochemical Journal* 1994; 300: 243–249.
18. Otto Buczkowska E. Kompendium wiedzy o cukrzycy. Bielsko-Biała: α -medica press; 2003.
19. Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T i wsp. Control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med*. 1999; 16: 598–604.
20. Attia N, Touzani A, Lahrchi M i wsp. Response of apolipoprotein AIV and lipoproteins to glycaemic control in young people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 242–247.
21. Czech A. *Dyslipidemia u osób z cukrzycą: rodzaje i leczenie*. [w:] *Cukrzyca a choroby serca*. Czech A, Tator J (red.). Bielsko-Biała: α -medica press; 2000: 193–204.
22. Głowińska B, Urban M, Koput A i wsp. Ocena stężenia lipoproteiny (a), apolipoproteiny A-1 oraz apolipoproteiny B u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetol Pol* 1998; 4: 288–292.
23. Kahri J, Groop P-H, Elliot T i wsp. Plasma cholesteryl ester transfer protein and its relationship to plasma lipoproteins and apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM patients with microalbuminuria and clinical nephropathy. *Diabetes* 1994; 17: 412–419.
24. Kobbah M, Proos L, Tuvemo T, Vessby B. Serum lipoproteins and apolipoproteins in children during the first five years of diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 418(Suppl.): 11–14.
25. Krawczuk-Rybak M, Urban M. Wpływ współistniejącej otyłości na zachowanie się wskaźników gospodarki lipidowej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Diabetol Pol* 1992; 2: 132–135.
26. Levitsky LL, Scanu AM, Gould SH. Lipoprotein (a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 283–287.
27. Pac-Kożuchowska E, Szewczyk L, Witkowski D. Zachowanie się stężeń lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2002; 8: 23–27.
28. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 886–894.
29. Verrotti A, Chiarelli F, Morgese G. Influence of puberty on lipids and lipoprotein profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32: 102–105.
30. Matthews D.R., Wallace T.M.: Children with type 2 diabetes: The risks of complications. *Horm Res* 2002; 57(Suppl. 1): 34–39.
31. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45: 1201–1210.
32. Shafrir E, Raz I. Diabetes: mellitus or lipidus? *Diabetologia* 2002; 46: 433–440.
33. Webster M.W., Scott R.S. What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet* 1997; 350(Suppl.1): S23–S28.
34. Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1, in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: 621–626.
35. Roth KS, Amaker BH, Chan JCM. Zespół nerczycowy: etiopatogeneza i leczenie. *Pediatrics in Review* wydanie polskie. *Pediatra po Dyplomie* 2003; 7(2): 20–34.
36. De Saint-van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA i wsp. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int* 1998; 53: 994–1001.
37. Benduch M, Otto Buczkowska E. Wrodzone zaburzenia gospodarki lipidowej w populacji rozwojowej - etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* (w druku).
38. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C i wsp. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999; 137: 410–418.
39. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT i wsp. Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. *Circulation* 1999; 99: 1678–1684.
40. Strinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA i wsp. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991; 84: 160–167.
41. de Jong S i wsp. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
42. DISC Collaborative Research Group: The efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL-cholesterol: The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *JAMA* 1995; 273: 1429–1435.
43. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr* 1998; 133: 35–40.

44. Polonsky SM, Bellet PS, Sprecher DL. Primary hyperlipidemia in a pediatric population: classification and effect of dietary treatment. *Pediatrics* 1993; 91: 92–96.
45. Sinzinger H, Schmid P, Pirich Ch i wsp. Treatment of hypercholesterolaemia in children. *Lancet* 1992; 340: 548–549.
46. Stein AE, Illingsworth DR, Kwiterovich PO Jr, i wsp. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. A controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 137–144.
47. Tammi A, Rönnemaa T, Valsta L i wsp. Dietary plant sterols alter the serum plant sterol concentration but not the cholesterol precursor sterol concentrations in young children (The STRIP Study). *J Nutr* 2001; 131: 1942–1945.

Adres Autorki:
ul. Jasnogórska 16/21
44-100 Gliwice

Zasady pielęgnacji noworodków i niemowląt chroniące przed rozwojem wrodzonego zwichnięcia stawu biodrowego

Proper nursing of newborn and babies as prophylactics of congenital dysplasia of the hip

TOMASZ KARSKI, MARTA TARCZYŃSKA, JAROSŁAW KAŁAKUCKI, JACEK KARSKI, MAREK OKOŃSKI

Z Katedry i Kliniki Ortopedii Dziecięcej i Rehabilitacji Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Karski

Streszczenie Autorzy analizując materiał z ostatnich dwudziestu lat, wskazują na zwiększającą się w ostatnim 10-leciu liczbę dzieci leczonych z powodu podwichnięcia i zwichnięcia stawu biodrowego. Analizując dane epidemiologiczne podają objawy charakterystyczne dla wady biodra w zależności od jej postaci, stopnia zaawansowania i wieku dziecka oraz wskazują na niebezpieczeństwa wynikające z nieprawidłowej pielęgnacji noworodków i niemowląt. Autorzy przestrzegają, że jedynie stała pozycja zgięciowo-odwiedzeniowa bioder w okresie noworodkowym i niemowlęcym jest warunkiem prawidłowego ich rozwoju.

Słowa kluczowe: dysplazja biodra, podwichnięcie i zwichnięcie stawów biodrowych, pielęgnacja zgięciowo-odwiedzeniowa noworodka i niemowlęcia.

Summary The article describes the epidemiology of developmental dysplasia of the hip, subluxation and luxation of hip joints, and nursing of newborns and babies in flexion and abduction of hip joints.

Key words: developmental dysplasia of the hip, subluxation and luxation of hip joints, nursing of newborns and babies in flexion and abduction of hip joints.

Wstęp

W ostatnich latach zwiększyła się liczba dzieci zgłaszających się do naszego ośrodka z dysplazją, podwichnięciem i zwichnięciem stawu biodrowego (Karski T, Ostrowski J, 1999) (patrz: Materiał kliniczny). Jakże mogą być przyczyny tego zjawiska, gdy prawie u wszystkich noworodków pierwotna jest dysplazja, a podwichnięcie i zwichnięcie rozwija się w sytuacji braku leczenia lub przy nieprawidłowym leczeniu? Zdaniem autorów powodem tego zjawiska jest w dużej mierze wadliwa pielęgnacja noworodków i niemowląt. Skąd ta tendencja? Taka sytuacja ma związek z „transformacją ustrojową” i ujawnieniem się „wolności we wszystkich zachowaniach społecznych i zawodowych”. Nastąpiło odejście od tradycyjnych form pielęgnacji i wychowania dziecka na korzyść rozwoju „form nowoczesnych” – często błędnych i antyfizjologicznych. Jest to dodatkowo potęgowane przez publikacje w „kolorowych” czasopismach i w niektórych pozycjach popularnonaukowych, nieświadomie zalecających błędne zasady pielęgnacji, w tym no-

szczenie dzieci „twarzą do przodu” bez odwiedzenia bioder. Taka pielęgnacja jest podstawowym czynnikiem destabilizacji stawów biodrowych (Tarczyńska M, 1995; Wośko I, 1992).

Dziecko powinno być pielęgnowane w pozycji na brzuszku, w ułożeniu na miękkim, płaskim podłożu, oczywiście z jednoczesną kontrolą okolicy ust i nosa (Skadberg BT, Morlid I, 1998; Karski T, 1992). Dla prawidłowego rozwoju bioder niekorzystne jest układanie noworodka i niemowlęcia w pozycji na boku, zaś pozycja na plecach powinna być zalecana jedynie w godzinach nocnych (Skadberg BT, Morlid I, 1998). Dziecko zawsze powinno być noszone „twarzą do matki”, „twarzą do ojca”, nie zaś „twarzą do miasta”. Taka pielęgnacja zapewnia stałe, maksymalne odwiedzenie bioder w okresie noworodkowym i niemowlęcym, co jest warunkiem ich prawidłowego rozwoju. Nie bagatelizując czynników patologicznych, jak „zespół przykurczów” (Artz T, Levine D, 1975; Mau H, 1965; Tarczyńska M, Karski T, 1998; Walsh J, Morrissey R, 1998), genetyczna wiotkość (Cheng J, Chan P, 1991; Wynne-Davies R, 1970), rodzinne występowanie wady (Wynne-Davies R, 1970; Żebrowski



a)



b)

Ryc. 1a, b. Prawidłowa pielęgnacja dziecka

W, 1976), wpływy neurogenne (Mau H, 1965) – które wymagają specjalnej diagnostyki i leczenia – poprawna pielęgnacja jest rozstrzygająca dla losu stawu biodrowego (Carter C, Wilkinson J, 1964; Heikkila E, 1984).

Dzieci przyjmowane do naszego ośrodka z dysplazją, podwichnięciem i zwichnięciem stawu biodrowego wymagają leczenia wyciągowego, gipsowego, aparатовego lub operacyjnego. Leczenie zaawansowanej wady jest zawsze długie i trudne. Naraża wszystkich członków rodziny na niepokój i stres. Bywa że wyniki leczenia nie są korzystne.

Praktyczna informacja o dysplazji stawu biodrowego

Wieloletnie doświadczenia wskazują, że są dwa typy wrodzonej dysplazji biodra.

1. **Dysplazja w zespole wiotkości** (Carter C, Wilkinson J, 1964; Forst J, Forst C, 1997) (wiotkość: genetyczna, hormonalna, neurogenna) – u dzieci tych należy poszukiwać niestabilności biodra. Zakres wszystkich ruchów w stawach biodrowych jest duży, w tym szczególnie zwiększona jest rotacja wewnętrzna, co jest istotną cechą świadczącą o dużym stopniu dysplazji biodra. U dzieci tych także odwiedzenie jest duże i może to mylić lekarza oceniającego stawy biodrowe noworodka lub niemowlęcia (w podręcznikach ortopedii podane jest, iż odwiedzenie w dysplazji zawsze

jest małe) (Żuk T, Dziak A, 1983; Dega W, Senger A, 1996). Dla pełnej diagnostyki u dzieci tych konieczne jest badanie sonograficzne lub rentgenowskie. Występowanie tego typu wady waha się w granicach 12–15% wśród wszystkich przypadków dysplazji stawu biodrowego, a leczenie dysplazji w tej grupie chorych jest trudne i długie.

2. **Dysplazja w „zespole przykurczów”** – u tych dzieci obserwuje się ograniczenie odwodzenia biodra (częściej lewego), zwiększające się wraz z wiekiem dziecka, jego złe scentrowanie, a także inne objawy opisywane przez ortopedów (Mau, Karski, Tarczyńska), neurologów (Hay, Pilcher) i ginekologów (King). Do objawów tych należy: plagiocephalia (skośno-głowie), kręcz szyi, skośne ustawienie miednicy, przykurcz odwiedzeniowy biodra (zazwyczaj prawego), przykurcz przywiedzeniowy biodra (zazwyczaj lewego), przemijająca skolioza niemowlęca, deformacje stóp. Dysplazja w „zespole przykurczów” występuje w około 85% wszystkich przypadków dysplazji stawu biodrowego i dotyczy częściej strony lewej (ok. 80% przypadków). Wymaga ona leczenia za pomocą aparatów odwodzących oraz odpowiedniej pielęgnacji. Leczenie jest krótsze i łatwiejsze niż w pierwszym typie wady.

Objawy kliniczne różnią się także zasadniczo w zależności od wieku dziecka. Cechą dysplazji biodra noworodka jest wiotkość (wpływ relaksyny i estrogenów) i objaw Barlowa. U niemowląt



Ryc. 2. Dziecko 6-miesięczne. Dotychczas brak prawidłowej pielęgnacji. Obecnie konieczne leczenie wyciągowe



a)



b)



c)

Ryc. 3a, 3b, 3c

3a) Dziecko 8-letnie (hist. chor. 931219), nigdy nie było prawidłowo pielęgnowane. Dotychczas nie było leczone. Wrodzone zwichnięcie obu stawów biodrowych

3b) Dziecko 8-letnie (hist. chor. 931219). Po operacji biodra lewego

3c) Dziecko 8-letnie (hist. chor. 931219). Po operacji obu bioder

zaś ograniczenie odwodzenia stawu biodrowego po stronie wady, zagłębienie pachwiny po stronie dysplazji (często wyprzenia skóry), skrócenie brzozy pośladkowo-udowej u dziecka leżącego na brzuchu i mniejsza aktywność kończyny po stronie dysplazji biodra. Asymetria fałdów udowych nie jest natomiast objawem charakterystycznym.

W przypadku decentracji stawu biodrowego do powyższych objawów dołączy: objaw Ortolani, skrócenie długości względnej kończyny po

stronie wady, zmiana konturów bioder, dodatni objaw kolankowy. U dziecka chodzącego wystąpi objaw Trendelenburga i Duchenne'a.

Czas rozpoczęcia leczenia

Leczenie powinno być rozpoczęte w pierwszym tygodniu życia dziecka (Karski T, 1991), o czym mówili między innymi: Ortolani, Stahelli,



a)



b)

Ryc. 4a, b. Nieprawidłowa pielęgnacja dziecka

Dega, Piątkowski, Wośko, Garlicki, Szulc, Król. Jako ostatni nieprzekraczalny czas rozpoznania i rozpoczęcia leczenia dysplazji biodra określa się na 3 tydzień życia dziecka (Bjerkreim I, 1974), nie zaś jak kiedyś na 2–4 miesiąc życia (Barlow T, 1962; Szulc W, 1980). Stąd konieczność badania w Poradni Preluksacyjnej jeszcze w okresie noworodkowym, a następnie wizyty kontrolne: w przypadku bioder zdrowych w 4, 7 i 12 miesiącu życia, zaś w przypadku stwierdzenia niedorozwoju stawu biodrowego w terminie wyznaczonym przez lekarza (Okoński M, Karski T, 1992; Sośniarz A, Maj S, 1988). W pierwszych 7 miesiącach życia dziecka badanie kliniczne powinno być połączone z badaniem sonograficznym (Zwierzchowski H, 1986; Zwierzchowski H, Synder M, 1994). Podczas badania kontrolnego pod koniec pierwszego roku życia dziecka konieczna jest ocena kliniczna, zaś dodatkowo ocena rentgenowska w przypadkach, kiedy dziecko wymagało wcześniejszego leczenia.

Formy zaopatrzenia ortopedycznego stosowane w leczeniu wrodzonej dysplazji biodra majtki Weickerta i pieluszkę Frejki stosujemy u niemowląt. Szelki Pavlika wskazane są w przypadku bioder zagrożonych niestabilnością. Przy stosowaniu powyższego zaopatrzenia ortopedycznego konieczna jest abdukcja przez odpowiednią pielęgnację (twarzą do matki) lub układanie dziecka na brzuchu ze stałą kontrolą ust, oczu i nosa. Nasz Ośrodek ten typ zaopatrzenia stosuje do 5–7 mie-

siąca życia dziecka. Szyję Koszli (rozwórka Koszli) stosujemy w doleczaniu dysplazji biodra po 7 miesiącu życia dziecka, aparat Jordana-Hohmanna u dzieci w trzecim kolejnym etapie leczenia, po uprzednim leczeniu wyciągowym i opatrunku gipsowym. Klin odwodzący do chodzenia stosujemy zaś w leczeniu resztkowej dysplazji biodra u dzieci chodzących, a także po operacjach wrodzonego zwichnięcia biodra, po uprzednim leczeniu gipsowym i rehabilitacyjnym (Karski T, 1988).

Materiał Kliniki

Liczba niemowląt z wrodzonym zwichnięciem i podwichnięciem bioder leczonych wyciągiem ponad głowę – „over-head”:

lata	1982–1983	– 62 niemowląt
	1987–1988	– 67 niemowląt
	1992–1993	– 58 niemowląt
	1997–1998	– 89 niemowląt

Powyższe cyfry nie obejmują dzieci z wrodzoną dysplazją biodra leczonych w naszych poradniach, a jedynie dzieci hospitalizowane z wrodzonym podwichnięciem i zwichnięciem. Wzrasta też liczba dzieci operowanych z powodu wrodzonego zwichnięcia bioder, co przedstawia się następująco:

1998 r.	– 59 dzieci
2000 r.	– 72 dzieci
2002 r.	– 92 dzieci

Wnioski

1. Wrodzoną dysplazję biodra należy rozpoznać, a leczenie rozpocząć w pierwszym, najpóźniej trzecim tygodniu życia dziecka.
2. Konieczne jest zróżnicowanie dysplazji w zespole wiotkości i w „zespole przykurczów” oraz różnicowanie objawów zależnych od stopnia zaawansowania wady i wieku dziecka.
3. Każde dziecko, nawet w sytuacji bioder prawidłowych, powinno być kontrolowane ortopedycznie 4–5 razy w ciągu pierwszego roku życia.
4. Badania sonograficzne można wykonywać w okresie od urodzenia do 7 miesiąca życia.
5. Badanie rentgenowskie należy wykonać około 11–12 miesiąca życia.
6. Wszystkie dzieci wymagają pielęgnacji zgięcio-wo-odwiedzeniowej bioder, a noworodek oczekuje spokoju, ciepła, piersi matki i snu.
7. Szczególnie uważnie należy obserwować dzieci z porodów wcześniaczych, ponieważ u nich bardzo często pojawiają się dysfunkcje centralnego układu nerwowego, te zaś przyczyniają się do nieprawidłowego rozwoju i dysplazji biodra.
8. Tylko wspólna troska o los bioder lekarzy – neonatologów, lekarzy rodzinnych, pediatrów, ortopedów i neurologów – przyniesie sukcesy profilaktyczne i terapeutyczne.

Piśmiennictwo

1. Karski T, Ostrowski J, Karski J, Gil L, Długosz M, Tarczyńska M, Madej J. *Epidemiologia wrodzonej dysplazji biodra na podstawie analizy materiału Kliniki Ortopedii Dziecięcej w Lublinie w latach 1970–1997*. Lublin: Alma Mater; 1999, 1/30: 114–117.
2. Tarczyńska M. Wrodzona dysplazja biodra u dzieci. Uwarunkowania socjologiczne i psychologiczne rozpoznawania wady w okresie przedklinicznym. Referat wygłoszony na posiedzeniu Oddziału Lubelskiego PTOiTr, luty 1995.
3. Wośko IP. *Sytuacja opóźnień i zaniedbań w profilaktyce i leczeniu wrodzonej dysplazji stawów biodrowych u dzieci*. Materiały naukowe I Sympozium Sekcji Ortopedii Dziecięcej PTOiTr, grudzień 1991. Lublin: Folium; 1992: 8–12.
4. Skadberg BT, Morild I, Markestad T. Abandoning prone sleeping: effect on the risk of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 340–343.
5. Karski T. *Badania dzieci w oddziałach noworodkowych Lublina – realizacja celów diagnostycznych, profilaktycznych i szkoleniowych*. Materiały naukowe I Sympozium Sekcji Ortopedii Dziecięcej PTOiTr, grudzień 1991. Lublin: Folium; 1992: 34–38.
6. Artz TD, Levine DB, Lim WN, Salvati A, Wilson PD. Neonatal diagnosis, treatment and related factors of congenital dislocation of the hip. *Clin Orthop* 1975; 110: 112.
7. Mau H. Zur Entstehung und Bauchliegebehandlung der sogenannten Suglingskoliose und der Hüftdysplasie im Rahmen des „Siebener-Syndroms”. *Z Orthop* 1965; 100, 4: 471–485.
8. Tarczyńska M, Karski T. Wrodzona dysplazja biodra. Czynniki płodowe, noworodkowe i wczesnoniemowlęce wpływające na powstawanie wady. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1998; supl. 3: 39–41.
9. Walsh JJ, Morrissy RT. Torticollis and hip dislocation. *J Pediatr Orthop* 1998; 18(2): 219–221.
10. Cheng JCY, Chan PS. Joint laxity in Children. *J Pediatr Orthop* 1991; 6(11): 752–756.
11. Wynne-Davies R. Acetabular dysplasia and familiar joint laxity: two ethiological factors in congenital dislocation of the hip. A review of 589 patients and their families. *J Bone Jt Surg* 1970; 52-B: 704–716.
12. Żebrowski W. Dziedziczność jako czynnik etiologiczny wrodzonego zwichnięcia stawu biodrowego. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1976; 51, 6: 647–651.
13. Carter CO, Wilkinson JA. Genetic and environmental factors in the etiology of congenital dislocation of the hip. *Clin Orthop* 1964; 56: 179–193.
14. Heikkilä E. Congenital dislocation of the hip in Finland. An epidemiologic analysis of 1035 cases. *Acta Orthop Scand* 1984; 55: 125–129.
15. Forst J, Forst C, Forst R, Heller KD. Pathogenetic relevance of the pregnancy hormone relaxin to inborn hip instability. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 116, 4: 209–212.
16. Żuk T, Dziak A, Gusta A. *Podstawy ortopedii*. Warszawa: PZWL; 1983: 99–107.
17. Dega W, Senger A. *Wrodzona dysplazja biodra*. [w:] *Ortopedia i rehabilitacja*. Dega W (red.). Warszawa: PZWL; 1996: 224–268.
18. Bjerkreim I. Congenital dislocation of the hip joint in Norway. *Acta Orthop Scand* 1974; Suppl. 157.
19. Barlow TG. Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. *J Bone Jt Surg* 1962; 44B(2): 292–301.
20. Szulc W.: Współczesne poglądy na zagadnienie profilaktyki, rozpoznawania i zachowawczego leczenia wrodzonego niedorozwoju stawu biodrowego. *Terapia i Leki* 1980; (VIII)XXX, 4: 136–144.
21. Okoński M, Karski T, Gil L, Karski J. Diagnostyka kliniczna i sonograficzna dysplazji stawów biodrowych u niemowląt. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1992; 57 (supl. 3): 113–114.

22. Sośniarz A, Maj S. Wczesne wykrywanie wrodzonej dysplazji biodra z wykonaniem badania ultrasonograficznego. *Pol Tyg Lek* 1988; 43: 1473–1475.
23. Zwierzchowski H. Znaczenie ultrasonografii w rozpoznawaniu i leczeniu stanów przedzwichnięciowych stawu biodrowego u niemowląt. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1986; 51: 81.
24. Zwierzchowski H, Synder M, Garncarek P. *Ultrasonografia dziecięcego stawu biodrowego*. Lublin: Folium; 1994.
25. Karski T. Wczesne leczenie wrodzonej dysplazji stawu biodrowego. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1988; LIII, 2: 91–102.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Ortopedii Dziecięcej i Rehabilitacji AM w Lublinie
Dziecięcy Szpital Kliniczny im Prof. Antoniego Gębali
ul. Chodźki 2
20-093 Lublin

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – omówienie i komentarz do obowiązującej klasyfikacji

Juvenile idiopathic arthritis – discussion and commentary to current the classification

JACEK POSTĘPSKI, EWA TUSZKIEWICZ-MISZTAL

Z Kliniki Chorób Płuc i Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Tuskiewicz-Misztal

Streszczenie W pracy przedstawiono i omówiono aktualnie obowiązujące: definicję i podział młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (mizs). Pacjenci chorzy na mizs stanowią grupę bardzo niejednorodną klinicznie, laboratoryjnie, jak również pod względem leżących u podstaw schorzenia mechanizmów patogenetycznych. Jest to przyczyną trudności w sformułowaniu przejrzystych i jednoznacznych kryteriów diagnostycznych oraz prawidłowego stosowania ich w codziennej praktyce.

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, klasyfikacja.

Summary The study presents and discusses the current definition and classification of juvenile idiopathic arthritis (J.I.A.). Patients suffering from J.I.A. constitute a very heterogeneous group from the clinical and laboratory point of view, as well as in terms of pathogenetic mechanisms which underlie the disease. Hence the difficulties in specifying clear and unequivocal diagnostic criteria and their correct application in everyday clinical practice.
Key words: juvenile idiopathic arthritis, classification.

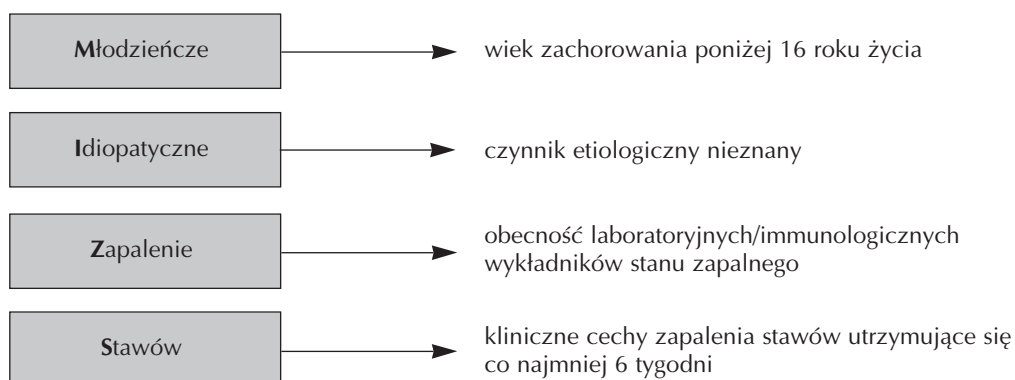
Młodzieńcze przewlekłe arthropatie u dzieci stanowią grupę schorzeń niezwykle zróżnicowaną klinicznie i patogenetycznie. Sprawiają one wiele trudności diagnostycznych i problemów terapeutycznych. Heterogenność omawianej grupy schorzeń, stale rozszerzającą się wiedzę na temat ich etiopatogenezy, różne i wciąż zmieniające się doświadczenia terapeutyczne są przyczyną podejmowania coraz to nowych prób klasyfikacji młodzieńcych zapaleń stawów. Kolejne klasyfikacje w różny sposób podchodzą do roli czynnika reumatoidalnego w patogenezie zapaleń stawów u dzieci.

Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ACR) stosuje nazwę młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (Juvenile Rheumatoid Arthritis) [1], w czym można odczytać intencje autorów zastosowania patogenetycznej i nomenklaturowej analogii do reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. Autorzy tej nomenklatury wydają się nie brać pod uwagę faktu, że około 80% dzieci z przewlekłymi zapaleniami stawów to pacjenci seronegatywni, czyli tacy, u których nie wykrywamy obecności czynnika reumatoidalnego (RF).

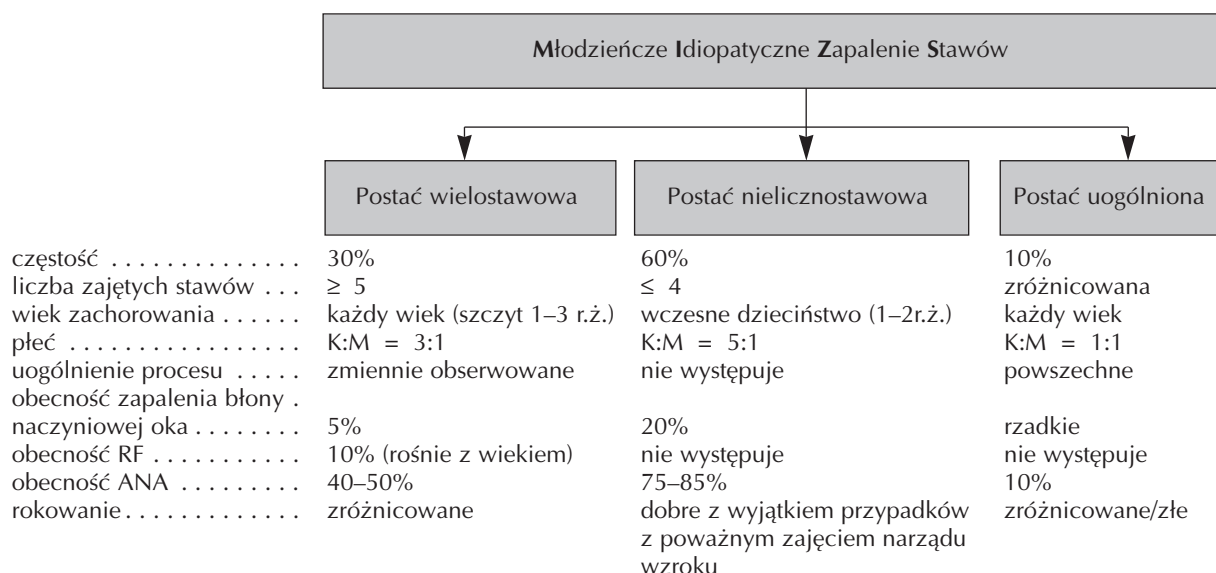
Inaczej do problemu obecności lub nieobecności RF u dzieci podchodzą eksperci zrzeszeni w Europejskiej Lidze Towarzystw Reumatologicznych – European League Against Rheumatism

(EULAR) [2]. W kolejnych klasyfikacjach proponowanych przez EULAR, podkreślano przewlekły charakter obserwowanych objawów, a rolę obecności/nieobecności RF sprowadzono do wyodrębnienia spośród młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów postaci z zapaleniem wielu stawów i obecnością RF i bez niego. Próbą syntezy obu równolegle funkcjonujących systemów myślenia i klasyfikacji młodzieńcych zapaleń stawów była klasyfikacja zaproponowana przez międzynarodowy zespół ekspertów – Międzynarodową Ligę Towarzystw Reumatologicznych (International League of Associations for Rheumatology – ILAR). Na podstawie już istniejących systemów klasyfikacyjnych, ILAR w Durbanie w 1997 r. zaproponował nowy podział młodzieńcych zapaleń stawów [3]. Ta klasyfikacja mimo głosów krytyki obowiązuje nadal.

Arbitralnie ustalono, że reumatolodzy-pediatrzy zajmować będą się zapaleniami stawów u pacjentów do 16 roku życia. Za granicę uznania *przewlekłości* procesu zapalnego przyjęto 6 tygodni trwania objawów. Eksperci podkreślają, że mimo, iż wiele wiemy o patogenezie procesu autoimmunologicznego/zapalnego, to nie udało się i prawdopodobnie nie uda się ustalić jednego czynnika etiologicznego. Fakt ten znalazł odbicie w przyjętej i obowiązującej obecnie nazwie –



Ryc. 1. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – definicja



Ryc. 2. Podstawowe cechy kliniczne mizs w zależności od głównych typów początku choroby.

młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (mizs) [3] (ryc. 1.) Zaakceptowano istniejący dotychczas w obu klasyfikacjach podział na trzy postaci: *uogólnioną, wielostawową i nielicznostawową* (ryc. 2). Pacjenta można zakwalifikować do jednej z grup po upływie 6 miesięcy trwania choroby.

Wyodrębnione zostało młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien. Dla pacjentów, którzy spełniają kryteria rozpoznania więcej niż jednej grupy lub nie spełniają kryteriów żadnej z wydzielonych grup stworzono kategorię **inne**. Szczegółową klasyfikację ILAR sformułowaną w Durbanie 1997 r. przedstawia tabela 1.

W najmniejszym stopniu zmiany klasyfikacyjne dotyczyły postaci uogólnionej mizs. Na podkreślenie zasługuje fakt, że mimo, iż w tej postaci odczyn/zapalenie stawów zazwyczaj nie wysuwa się na plan pierwszy, a nawet początkowo może być nieobecne, to postać ta jest klasyfikowana pod ogólnym „szyldelem” zapaleń stawów.

Tabela 1. Podział młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wg ILAR – Durban 1997 r. [3]

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:

1. Postać uogólniona
2. Postać nielicznostawowa
 - przetrwiała (persistent)
 - rozszerzająca (extendet)
3. Postać wielostawowa
 - seropozytywna RF (+)
 - seronegatywna RF (-)
4. Łuszczycowe zapalenie stawów
5. Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien
6. Inne zapalenia stawów

Podstawowym kryterium rozpoznania jest obecność potwierdzonych obserwacją lekarską stanów gorączkowych o hektycznej krzywej zapisu z towarzyszącymi i dominującymi w obrazie klinicznym wykładnikami klinicznymi uogólnienia procesu: powiększeniem wątroby i śledziony,

jak również powiększeniem węzłów chłonnych, niejednokrotnie z zapalnym odczynem ze strony osierdzia, w badaniach dodatkowych obecność bardzo wysokich wykładników zapalenia, najczęściej przy nieobecności czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Ta postać, jak zresztą każda następna, przed postawieniem ostatecznego rozpoznania wymaga odrzucenia długiej tzw. listy wykluczeń. I tak spośród najczęstszych jednostek chorobowych, które należy odrzucić w procesie diagnostyki różnicowej, powinniśmy pod uwagę wziąć w pierwszej kolejności posocznicę, ale również procesy rozrostowe: białaczki i chłoniaki, zespół hiper IgD, rzut gorączki śródziemnomorskiej. Jakkolwiek w tej postaci mizs, w dalszym ciągu pierwsze miejsce zajmują glikokortykoidy stosowane w pulsach bądź przewlekłe, to jednak zastosowanie ich musi być poprzedzone wnikliwą analizą stanu i bezwzględny wykluczeniem możliwości obecności procesu rozrostowego [4, 5].

Gdy u pacjenta obserwujemy zapalenie wielu stawów, szczególnej wagi nabiera fakt obecności bądź nieobecności RF. Stanowi on kryterium podziału tych pacjentów na dwie grupy. W grupie zapalenia wielostawowego z obecnym RF dominują dziewczęta najczęściej kilkunastoletnie, u których immunologiczny proces zapalny szczególnie chętnie zajmuje nadgarstki i drobne stawy rąk i stóp. Analizując profil antygenów zgodności tkankowej tej grupy pacjentów, stwierdzono, że częściej niż u innych występuje u nich antygen HLA DR4, co poza zespołem objawów klinicznych w sposób szczególnie upodabnia tę grupę pacjentów do pacjentów seropozytywnych (RF dodatnich) – dorosłych. Pacjenci seropozytywni stanowią wśród dzieci jedynie 10–15% wszystkich pacjentów. Gdy RF jest nieobecny, a pacjent ma zajętych wiele stawów, rozpoznajemy postać seronegatywną (RF nieobecny).

Mizs o początku wielostawowym rozpoznajemy po wcześniejszym wykluczeniu pozostałych postaci mizs, reaktywnego zapalenia stawów, zapaleń stawów w przebiegu infekcji, np. boreliowej czy mikoplazmowej, reakcji toksycznych i alergicznych, poszczepiennych czy polekowych. W diagnostyce różnicowej pod uwagę należy brać również artropatię w przebiegu nowotworów czy w przebiegu innych zapalnych chorób tkanki łącznej. Ze znacznie rzadszych przyczyn artropatii wymienić należy towarzyszące chorobom o podłożu immunologicznym, a nie zaliczanym do układowych chorób tkanki łącznej, np. sarkoidozę czy gorączkę śródziemnomorską. Nie można pominąć fibromialgii [4, 5].

Cechą charakterystyczną zapaleń stawów u dzieci jest występowanie rzadko lub wcale nieobserwowanych u dorosłych postaci nieliczno-, a nawet jednostawowych. Tę grupę pacjentów

eksperci ILAR, co jest nowością, dzielą na dwie podgrupy. Kryterium podziału stanowi liczba objętych procesem chorobowym stawów po 6 miesiącach trwania choroby. Jeśli od początku choroby zajęte procesem zapalnym są te same stawy rozpoznajemy *postać o początku nielicznostawowym przetrwałą*. Jeśli proces zapalny po 6 miesiącach trwania choroby zajął, poza dotychczasowymi dodatkowe stawy, w stosunku do początku choroby, rozpoznajemy *postać o początku nielicznostawowym rozszerzającą*.

Sytuacja, gdy proces zapalny dotyczy tylko jednego stawu zobowiązuje nas do wzięcia pod uwagę w diagnostyce różnicowej w pierwszej kolejności urazu, jak również zapalnego procesu swoistego (gruźliczego) czy nieswoistego procesu rozrostowego, jak również reaktywnego zapalenia stawów. Rzadką przyczyną bólową/zapalną w wieku młodzieńczym są krystalopatie.

W obowiązującej klasyfikacji nową wysoką rangę otrzymał dodatni wywiad rodzinny, obejmujący krewnych pierwszego stopnia, dotyczący łuszczycy. Fakt obecności łuszczycy krewnych pierwszego stopnia jest jednym z kryteriów kwalifikujących pacjentów do grupy młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (jednocześnie dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy dyskwalifikuje pacjentów z kolejnej grupy – mizs z zajęciem ścięgien). Poza wywiadem wśród cech klinicznych za kryteria kwalifikujące do tej grupy uznano obecność zapalenia palców (*dactylitis*) i typowych zmian paznokci. Oczywiście młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów rozpoznajemy również wtedy, gdy u tego samego pacjenta stwierdzimy obecność zapalenia stawów i pełnoobjawowej łuszczycy. Obecność RF jest kryterium wykluczającym [3].

Kolejna wydzielona w Durbanie nowa grupa zapaleń stawów to mizs z towarzyszącym zapaleniem ścięgien. Poza zapaleniem stawów i towarzyszącym zapaleniem ścięgien rangę kryteriów diagnostycznych uzyskały tu: 1) tkliwość bólu stawów krzyżowo-biodrowych i/lub ból kręgosłupa o charakterze zapalnym; 2) obecność antygenu HLA B27; 3) dodatni wywiad rodzinny dotyczący krewnych pierwszego lub drugiego stopnia dotyczący obecności chorób związanych z obecnością HLA B27; 4) ostre zapalenie błony naczyniowej oka i 5) początek choroby powyżej 8 roku życia u chłopca. Jak powyżej nadmieniono obecność łuszczycy stanowi kryterium wykluczające. W tej grupie pacjentów obok zapalenia ścięgien obserwujemy zwykle symetryczne zapalenie dużych lub małych stawów, przebiegające pod postacią nieliczno- lub wielostawową. Wyrażna jest tendencja do częstego zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa. Często towarzyszą objawy nieswoistego zapalenia jelit [3].

Ostatnią wyodrębnioną grupą są tzw. *inne zapalenia stawów*. Zaliczamy tu pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów żadnej z wymienionej powyżej grup lub spełniają kryteria kilku z nich [3].

Sformułowanie powyżej przytoczonej klasyfikacji postawiło sobie za cel wyodrębnienie bardziej jednolitych klinicznie i patogenetycznie grup pacjentów, co ułatwiłoby znacznie porozumiewanie się reumatologów z różnych krajów między sobą, jak również pozwalało na dialog między klinicystami i badaczami. Kilkuletnie funkcjonowanie przytoczonych kryteriów ILAR Durban 1997 przynosi pierwsze komentarze. Coraz częściej słychać głosy krytyki. Przeciwni-

cy tej klasyfikacji zwracają uwagę, że znaczny odsetek pacjentów dotychczas klasyfikowanych w innych grupach (wg wcześniejszych klasyfikacji) dzisiaj jesteśmy zmuszeni zaszeregować do grupy najgorzej zdefiniowanej *innych zapaleń stawów*. Należy się spodziewać, że obowiązujące kryteria doczekają się wkrótce kolejnej rewizji [6–8].

Wydaje się, że w przyszłej, nowej klasyfikacji jeszcze wyraźniej mogą zostać wyodrębnione postaci nielicznostawowe, a zwłaszcza jednostawowe. Należy również się spodziewać wyodrębnienia „nowych” podgrup klasyfikacyjnych zapaleń stawów.

Piśmiennictwo

1. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC i wsp. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274–281.
2. European League Against Rheumatism (EULAR): *Nomenclature and classification of arthritis in children*. Bulletin 4. Basel, National Zeitung Ag, 1977.
3. Petty RE, Southwood TR, Baum J i wsp. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatology* 1998; 25: 1991–1995.
4. Cassidy JT, Petty RE. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*. [w:] *Textbook of pediatric rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE (Eds.). WB Saunders Company; 2001: 218–321.
5. Romicka AM, Musiej-Nowakowska E, Szymańska-Jagiełło W. Młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów. *Reumatologia* 2000; 38(supl.):13–20.
6. Cleary AG, Sills JA, Davidson JE. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatology* 2000; 27: 1568–1572.
7. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatology* 2000; 27: 1069–1072.
8. Romicka A. Postępy w reumatologii wieku rozwojowego. *Med Prakt Ped* 2003; 2(26): 175–179.

Adres Autorów:

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii AM w Lublinie
Dziecięcy Szpital Kliniczny
ul. W. Chodźki 2
20-093 Lublin

Najczęstsze błędy diagnostyczne w onkologii dziecięcej

The most frequent diagnostic errors in children hematology and oncology

ALICJA CHYBICKA, BERNARDA KAZANOWSKA

Z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka

Streszczenie Chorobą nowotworową może być dotknięte dziecko w każdym wieku. W Polsce odnotowuje się około 1300 nowych zachorowań na nowotwory rocznie. Guzy lite stanowią około 50%, pozostałą część białaczki i chłoniaki. Zasadniczym celem leczenia nowotworów u dzieci jest uzyskanie trwałej remisji i dobrej jakości życia. Osiąga się średnio 60% wyleczeń, w niektórych chorobach wyleczalność sięga nawet do 90%. Współczesna terapia nowotworów jest kompleksowa. Uwzględnia leczenie chirurgiczne, chemioterapię oraz radioterapię. Terapia powinna odbywać się w odpowiednio do tego przygotowanych centrach onkologicznych. W ostatnich latach znacznie poprawiła się organizacja leczenia guzów litych u dzieci w naszym kraju. Od 1992 r. działa Polska Pediatryczna Grupa Guzów Litych, której celem jest udoskonalanie przyjętych strategii terapeutycznych na podstawie wspólnie gromadzonych danych o chorych, stałą wymianę wzajemnych doświadczeń i szybką weryfikację programów. Uzyskany znaczący postęp w leczeniu nowotworów u dzieci można by zwiększyć, gdyby pacjenci wcześniej trafiali do onkologów. Późne rozpoznania są przyczyną gorszych wyników w porównaniu z krajami zachodnimi. Czujność onkologiczna lekarza pierwszego kontaktu nakazuje analizę dolegliwości częstych w wieku dziecięcym, a wczesne podejrzenie nowotworu sformułowane przez lekarza jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym.

Słowa kluczowe: nowotwory, błędy, dzieci.

Summary Cancer could occur in any age of childhood. There are 1300 new cases of cancer in childhood noticed every year. There are 50% of solid tumors and 50% of leukemias and lymphomas observed in childhood. General aim of cancer therapy is to obtain complete remission and long term cure. The cure rate is rather high – 60% in all cancer types, in some of them even 90%. Currently cancer therapy is multidisciplinary and consisted of chemotherapy, surgery and radiotherapy. The therapy should be conducted only in specialised, well – equipped cancer centers. Since 1992 exists the Polish Pediatric Solid Tumours Study Group. The main aim of the group is optimisation of cancer diagnostic procedures and therapy. There is no doubt that we could obtain better results in cancer therapy if the diagnosis of cancer was quicker. Delay in diagnosis and therapy could be the main reason of slightly worst therapy results in Poland in comparison to western countries and USA. The most important risk factor seems to be oncological susceptibillity and very quick introduction of diagnostic procedure coconducted by family doctor.

Key words: cancer, errors, children.

Chorobą nowotworową może być dotknięte dziecko w każdym wieku, również noworodek i niemowlę. W Polsce odnotowuje się około 1300 nowych zachorowań na nowotwory rocznie. Guzy lite stanowią około 50% nowotworów u dzieci, pozostałą część białaczki i chłoniaki. Nowotwory dziecięce są kolejną po urazach, zatruciach i wypadkach przyczyną zgonów u dzieci powyżej pierwszego roku życia. Zasadniczym celem leczenia nowotworów u dzieci jest uzyskanie u chorego trwałej remisji i wyleczenia (większość w około 60%, wyleczalność niektórych sięga 90%). Przewiduje się, iż w pierwszej dekadzie bieżącego stulecia jedna osoba spośród 900 dorosłych między 18 a 44 rokiem życia będzie

ozdrowieńcem z choroby nowotworowej przebytej w dzieciństwie.

Współczesna terapia nowotworów jest kompleksowa i uwzględnia leczenie chirurgiczne, chemioterapię (często przed- i pooperacyjną, zwykle wielomiesięczną) oraz radioterapię.

Terapia powinna się odbywać w odpowiednio do tego przygotowanych centrach onkologicznych, dysponujących wielospecjalistyczną kadrą, aparaturą diagnostyczną i leczniczą, zasobem leków podstawowych (cytostatyki) i wspomagających (preparaty krwiopochodne, immunoglobuliny, czynniki krwiotwórcze). Nieobojętne są właściwe warunki lokalowe, ograniczające możliwość zakażenia i zapewniające dziecku stałą obecność matki.

O kolejności zastosowania chemioterapii, chirurgicznego opracowania nowotworu i radioterapii decyduje typ nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego, jego chemiowrażliwość i promienioczułość.

W zakresie diagnostyki onkologicznej wprowadzono nowoczesne metody badań obrazowych: rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, badania scyntygraficzne, dokładnie oceniające lokalizację i stopień rozprzestrzenienia nowotworu. Diagnostykę poszerzono o badania cytogenetyczne, immunologiczne i biomolekularne. Wprowadzono metody identyfikacji komórek nowotworowych przy użyciu metod immunobiologicznych, w tym wieloparametrycznej cytometrii przepływowej, techniki biologii molekularnej (PCR, west-blot, south-blot) w celu stwierdzenia anomalii genetycznych (obecność

n-myc, p53). Mikrośiatki DNA, czyli mikroprocesory DNA, w połączeniu ze skomplikowanym oprogramowaniem komputerowym pozwalają na określenie ekspresji genów nowotworu i potrafią wykrywać różnice molekularne pomiędzy dwoma identycznie wyglądającymi nowotworami.

Wprowadzono badania markerów nowotworowych (CEA, beta HCG, AFP, CA125), pozwalające na wczesne rozpoznanie i monitorowanie leczenia nowotworów. Rutynowo wprowadzono techniki badania stanu układu odpornościowego u dzieci chorych na nowotwór, w tym badania komórek immunokompetentnych, cytokin, cząstek adhezyjnych, apoptozy.

Wprowadzona w ostatnich latach wysokodawkowana chemioterapia, wspomagana przeszczepieniem autologicznego szpiku kostnego, a ostatnio komórkami macierzystymi z krwi obwodowej, stworzyła nadzieję na wyleczenie u chorych z dużymi czynnikami ryzyka i zaawansowaną chorobą nowotworową.

Znacznie poprawiła się organizacja leczenia guzów litych u dzieci w naszym kraju. Od 1992 r. działa Polska Grupa ds. Leczenia Guzów Litych u Dzieci. Należą do niej Kliniki Akademii Medycznych w Bydgoszczy, Gdańsku, Krakowie, Lublinie, Poznaniu, Warszawie i Wrocławiu oraz Klinika Onkologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Grupa obejmuje wspólnymi programami leczniczymi guzy Wilmsa, mięsaki tkanek miękkich, zwojaki współczulne, guzy kości i wątroby oraz guzy centralnego systemu nerwowego. Celem działania Grupy jest udoskonalanie przyjętych programów leczniczych na podstawie dużej liczby wspólnie gromadzonych danych o chorych poprzez stałą wymianę wzajemnych doświadczeń i szybką weryfikację programów.

Uzyskany w ostatnich latach znaczący postęp w leczeniu nowotworów u dzieci, wyrażający się wzrostem odsetka uzyskiwanych remisji całkowi-



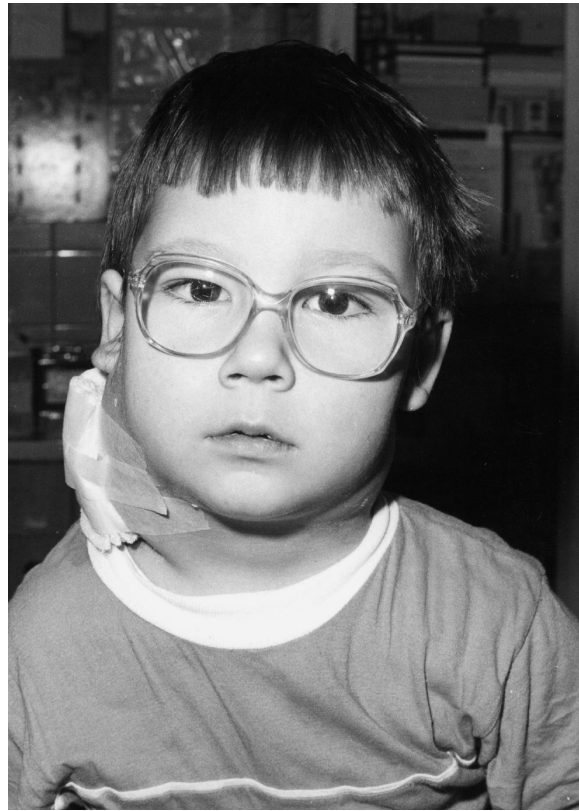
Fot. 1. Niemowlę z brzusznią lokalizacją nowotworu



Fot. 2. Dziecko z guzem kości



Fot. 3. Rtg guza kości ramiennej



Fot. 4.

tych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych oraz zwiększeniem liczby trwałych wyleczeń, można by zwiększyć, gdyby pacjenci wcześniej trafiali do onkologów. Lekarz rodzinny, który przyjmuje rocznie około 500 dzieci, może w swojej życiowej praktyce spotkać 2 nowe zachorowania na nowotwór.

Nowotwory rozwijają się z zasady podstępnie i nawet w zaawansowanym procesie nowotworowym często stan ogólny dziecka jest dobry. Wymaga to zachowania czujności onkologicznej przez lekarzy pierwszego kontaktu. Niezbędne są staranne badania fizykalne, obejmujące całego małego pacjenta. Niedopuszczalne jest rozpoznawanie guzów zlokalizowanych w jamie brzusznej dopiero wtedy, gdy powodują deformację brzucha i widoczne są gołym okiem; rozpoznawanie guzów śródpiersia wtedy, gdy dochodzi do objawów uciskowych, duszności, zespołu żyły czarnej górnej itp.

Jakie mogą być objawy nowotworu?

Jest on podstępny, często skąpoobjawowy lub bezobjawowy.

Najczęstsze objawy to: OBECNOŚĆ GUZA, któremu towarzyszy:

1. gorączka,
2. ból,
3. uporczywy kaszel,
4. objawy neurologiczne,
5. złamanie kości (patologiczne).

Jaka powinna być diagnostyka guza litego u dzieci?

- wywiad,
- staranne badanie fizykalne,
- RTG,
- morfologia krwi obwodowej,
- USG,
- TK,
- MRI.

Przypadek 1. Chłopiec I. 4 (B.K.) (fot. 4)

X 1992 – powiększony węzeł chłonny po stronie prawej (4 cm)

Dgn.: angina – erytromycyna
zapalenie węzła chłonnego – gentamycyna
guz powiększał się nadal, był bolesny
Szpital rejonowy – syntarpen

I 1993 – zmiana po drugiej stronie, średnica 10 cm
wycinek – *Lymphadenitis chronica* z sugestią powtórnego badania

BAC – niespecyficzny proces zapalny

II 1993 – *Lymphoma malignum B*

Czas od objawów do rozpoznania 3 miesiące.

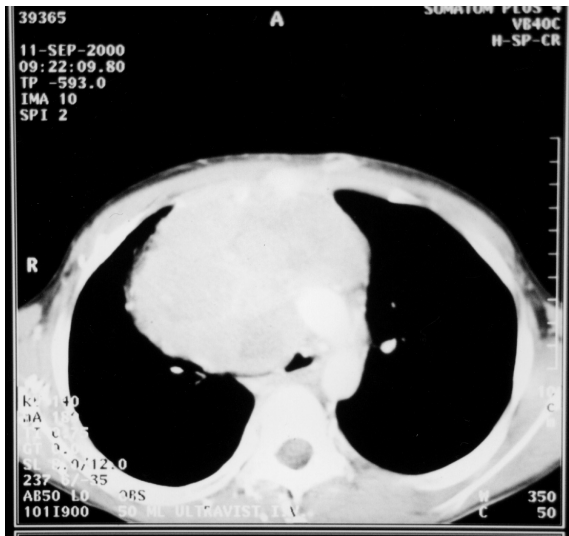
Przypadek 2. Chłopiec I. 10 (S.N.)

W wywiadzie – częste infekcje górnych dróg oddechowych

IV–VI 1999 – przewlekła infekcja, gorsze samopoczucie, gorączka

VII 1999 – duszność

Szpital rejonowy



Fot. 5. Guz śródpiersia

rtg klatki piersiowej – płyn w jamie opłucnowej, przesunięcie śródpiersia na stronę lewą
 Dgn.: ropień
 drenowano jamę opłucnową
 antybiotyki, hydrokortyzon
 stan ogólny poprawił się, duszność zmniejszyła się (sterydy!!!)
 terapię prowadzono przez miesiąc (!!!)
 VIII 1999 – CT klatki piersiowej – olbrzymi guz śródpiersia, przemieszczający oskrzele i tchawicę
 objawy zespołu żyły głównej górnej
 Dgn.: *Lymphoma malignum*
 w rozsiałym stopniu zaawansowania
 Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 4 miesiące.

Przypadek 3. Chłopiec I. 15 (A.L.)

Od 3–4 miesięcy zmiana mowy – mowa nosowa

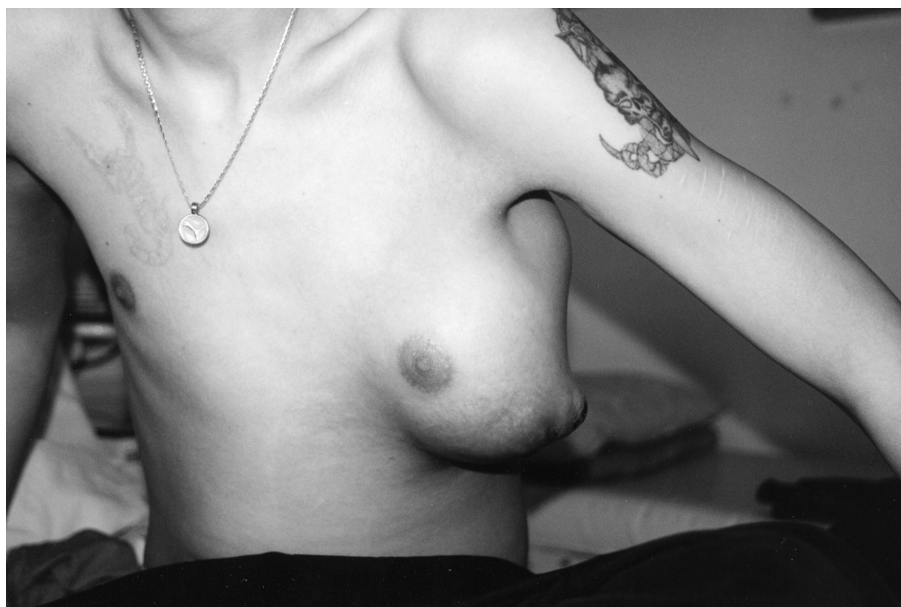
zlecono obserwację – bez badania fizykalnego
 katar, trudności w oddychaniu – syntarpen
 łatwe męczenie się – skierowanie do laryngologa
 zapalenie zatok – gentamycyna
 narastanie osłabienia w trakcie 7-tygodniowej obserwacji
 konsultacja w szpitalu – rtg zatok – bez zmian
 brak pełnego badania laryngologicznego
 matka sama zgłosiła się do oddziału laryngologicznego
 migdałki boczne prawidłowe, symetryczne, czyste
 migdałek III powiększony
 usunięcie
 Dgn.: *Lymphoma malignum B*
 Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 3 miesiące.

Przypadek 4. Chłopiec I. 19 (S.N.)

IV 1999 – Rtg klatki piersiowej do badań wojskowych
 bez objawów klinicznych
 poszerzenie cienia śródpiersia!
 podejrzenie wady serca – wykluczono wadę
 skierowany do szpitala wojskowego – obserwacja
 XI 1999 – tomografia klatki piersiowej
 guz śródpiersia – większy
 odroczone zabieg z powodu szczepienia HBV
 VII 2000 – progresja – torakotomia
 Dgn.: ziarnica złośliwa
 Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 15 miesięcy.

Przypadek 5. Chłopiec I. 17 (R.K.)

VIII 1999 – guzek okolicy 5 żebra po stronie prawej
 obserwacja
 narastanie wielkości guza (fot. 6)
 wycinek



Fot. 6.



Fot. 7.

6 tygodni oczekiwano na wynik histopatologiczny!!!

Dgn.: PNET/guz Askina

Przypadek 6. Chłopiec l. 16 (G.N.)

X 1992 – częstomocz, również 2–3 x w nocy
I 1993 – bóle podbrzusza i okolicy nerek
dwukrotnie badany chirurgicznie – wykluczono
zapalenie wyrostka robaczkowego

gorączka, sporadyczne wymioty
nieżyt górnych dróg oddechowych
antybiotyki

II 1992 – niewydolność nerek – hemodializa
guz gruczołu krokowego, zajmujący całą miednicę (fot. 7)

Dgn.: *Rhabdomyosarcoma*

Czas od pierwszych objawów do rozpoznania: 4 miesiące!!!

Przypadek 7. Chłopiec l. 15 (W.N.)

VIII 1994 – okresowe bóle spoczynkowe uda lewego, promieniujące do kolana, stany podgorączkowe

obserwacja

X 1994 – bóle nocne, promieniujące do lewego biodra i kolana

Majamił, penicylina 10 dni

brak poprawy, utrudnione chodzenie

Debecylina

przestał chodzić

XII 1994 – ostry ból z przykurczem zgięciowym w stawach biodrowych i kolanowym

Szpital rejonowy – *Coxitis rheumatica sin. in obs.*
niesteroidowe leki przeciwzapalne

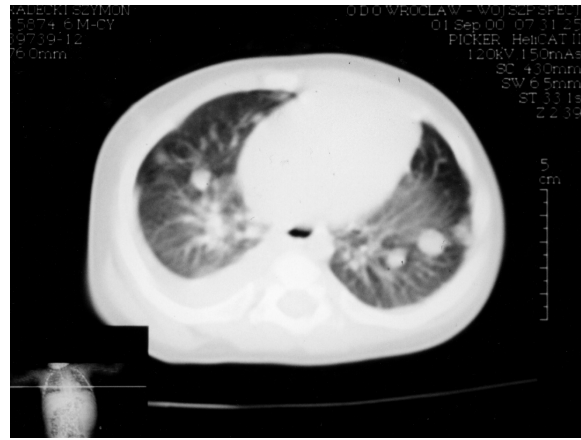
I 1995 – brak poprawy, guz okolicy biodrowej lewej, gorączka

OB: 120/130, fosfataza alkaliczna 2x, LDH 4x

Radiologicznie – liczne ogniska osteolityczne w kości miednicy

zajęcie stropu panewki do szczytu kości biodrowej

Ultrasonograficznie – w podbrzuszu widoczny olbrzymi guz lity



Fot. 8.

NMR – guz talerza kości biodrowej 20 x 13 x 16 cm, niszczenie kości
naciekanie mięśnia lędźwiowo-biodrowego lewego

Dgn.: *Ewing sarcoma*

Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 7 miesięcy.

Przypadek 8. Dziewczyna l. 18 (P.N.)

VIII 1998 – nawracające, okresowe bóle tylnej części lewego uda, promieniujące do pośladka

Dgn.: zespół ogona końskiego – Tegretol

w kilkakrotnej kontroli neurologicznej stan prawidłowy

wielokrotnie zgłaszała się do lekarzy z powodu bólu

V 1999 – po raz pierwszy obrazowanie – NMR – w kanale kręgowym L5/S1 guz zewnątrzoponowy 7 x 4 cm, z naciekaniem kości krzyżowej, operacja tylko odbarczająca

Dgn.: PNET

Czas od objawów do rozpoznania 11 miesięcy.

Przypadek 9. Chłopiec 5 miesięcy (R.N.)

zmiana zabarwienia moczu

lekarz w rejonie uspokoił matkę, że barwa moczu uzależniona jest od spożywanych soków

tydzień później według relacji matki brzuch niesymetryczny

bez badań obrazowych – usg

tydzień później mocz ciemnobrunatny

usg – guz nerki

Dgn.: Guz Wilmsa, przerzuty do płuc (fot. 8)

Przypadek 10. Dziewczynka l. 12. (D.N.)

III 1998 – po zeskoczeniu z drzewa ból lewej kończyny, obrzęk tej okolicy

rtg – obraz nieprawidłowy

IX 1998 – usunięto zmianę z kości, histopatologicznie – torbiel aneurysmatyczna

po zabiegu opatrunek gipsowy na 3–4 miesiące

V 1999 – usunięto torbiel, ubytek wypełniono przeszczepami kostnymi allogenicznymi

wynik histopatologiczny?

VI 1999 – szybko rosnąca zmiana na przedniej powierzchni kości piszczelowej

bóle nocne

wyłyżeczkowano, wypełniono cementem kostnym

Dgn.: *Osteosarcoma*

Nie brano pod uwagę, że na podłożu zmiany łagodnej rozwinie się nowotwór złośliwy (fot. 9)

IX 1999 – masywny wzrost guza, dolegliwości bólowe

biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Dgn.: *Fibrohistiocytopoma malignum*

Czas od objawów do rozpoznania 18 miesięcy.

Przypadek 11. Chłopiec I. 13 (B.R.)

II 1995 – ból wysiłkowy kończyny dolnej prawej w okolicy stawu biodrowego, utykanie

postępowanie miejscowe – maść przeciwzapalna bóle nocne

maść Mobilat

V 1995 – złamanie patologiczne podkrętarzowe prawej kości udowej w czasie podbiegania do autobusu

VI 1995 – Oddział chirurgiczny rejonowy – rozpoznano złamanie patologiczne z przemieszczeniem – wyciąg kamaszkowy

Oddział ortopedyczny – stwierdzono nacieki tkanek miękkich w okolicy złamania oraz liczne ubytki osteolityczne w obrębie odłamów

wyłyżeczkowano nacieki w obrębie złamania patologicznego

ubytki wypełniono cementem chirurgicznym

odłamy złamania operowano – osteometalozynoz

Dgn.: *Ewing sarcoma*

Przypadek 12. Chłopiec I. 18 (S.G.)

VII 1994 – uraz – ból kolana prawego, widoczny guz zewnętrznie zdłutowano

kość – histopatologicznie – bez komórek nowotworowych

obserwacja w poradni

nasilenie bólu, rana nie goiła się

utrata apetytu spadek masy ciała

stany podgorączkowe

I 1995 – wznova miejscowa, zmiana guzowata przynasady bliższej kości piszczelowej prawej po stronie prawej

Radiologicznie – zatarcie utkanka kostnego z narastaniem okostnej

Angiografia – w 1/3 bliższej podudzia prawego patologiczne unaczynienie guza z licznymi przetokami tętniczo-żylnymi

Tomografia – guz przynasady bliższej kości piszczelowej prawej

Chirurgicznie – nacieki nowotworowy obejmujący cały mięsień zginacz długi podudzia wycięto cały nacieczony mięsień!!!

ubytek kostny uzupełniono mrożonym plastrem gąbczastym (fot. 10)



Fot. 9.

Dgn.: *Ewing sarcoma*

Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 6 miesięcy.

Przypadek 13. Dziewczynka I. 14 (Ś.M.)

I 1993 – uraz okolicy stawu kolanowego lewego – obrzęk kolana

Dgn.: wysiękowe zapalenie stawu

tutor gipsowy na 3 tygodnie

II 1993 – narastający obrzęk lewego kolana

punkcja – płyn jałowy, cytologicznie zapalny

III 1993 – artrotomia, pobrano maziówkę, łąkotkę i ciało Hoffy

Dgn.: *Synovitis chronica fibrinosa*

Linkomycyna

w 18 dniu zdjęto tutor gipsowy z powodu narastania obrzęku kolana

nakłucie stawu kolanowego – krew

Radiologicznie – w obrębie nasady dalszej kości udowej lewej liza tkanki kostnej z przerwaniem ciągłości korówek, z odczynem okostnowym

amputacja kończyny ze wskazań życiowych (fot. 11)

KRWOTOK

uszkodzona procesem nowotworowym ściana tętnicy

Dgn.: *Osteosarcoma*

2 miesiące bez zdjęcia radiologicznego.

Przypadek 14. Chłopiec I. 17 (K.N.)

II 1999 – uraz na lekcji wychowania fizycznego dolegliwości bólowe, obrzęk podudzia

po 3 dniach badanie chirurgiczne

opatrunek gipsowy do pachwiny – bez zdjęcia radiologicznego



Fot. 10.

opatrunek zdjęto z powodu narastania bólu
 leczenie objawowe – maść przeciwzapalna, leki przeciwbólowe
 Szpital rejonowy – obrzęk kończyny, ucieplona, twarda
 zastosowano okłady z riwanolu, wyciąg ambulatoryjne leczenie miejscowe, antybiotyki
 Dgn.: zapalenie żył
 narastanie obrzęku kończyny, osłabienie, ubytek masy ciała ok. 10 kg, gorączka
 IX 1999 – rtg kończyny – podejrzenie guza guz masywny, o długości 20 cm w tkankach miękkich, z destrukcją kości
 różnica w obwodach kończyn 9 cm
 IX 1999 – Dgn.: *Osteosarcoma*
 Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 7 miesięcy
 Próba wykonania zabiegu oszczędzającego nieudana
 pęczek naczyniowy wciągnięty w guz
AMPUTACJA KOŃCZYN



Fot. 11.

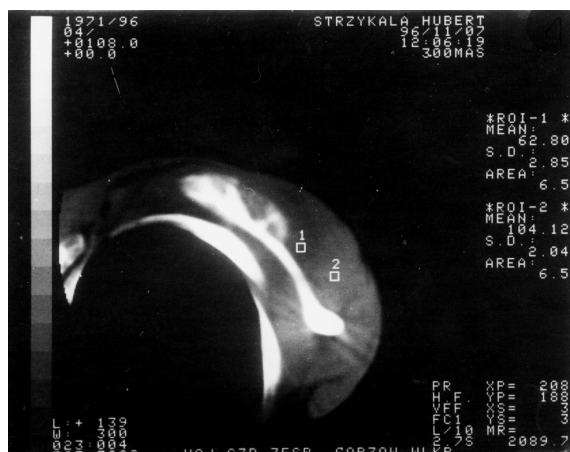
Przypadek 15. Chłopiec I.9 (S.H) (fot. 12)
 II 1999 – ból w stawie ramieniowym prawym
 leczenie objawowe – chłopiec uprawiał tenis w klubie sportowym
 III 1999 – narastanie dolegliwości bólowych nadal leczenie przeciwbólowe
 V 1999 – bóle nocne
 brak wykonania zdjęcia rtg
 VI 1999 – obrzęk stawu barkowego
 Zgrubienie nad łopatką prawą (fot. 12)
 VII 1999 – rtg stawu – podejrzenie zmiany w główce kości ramieniowej
 VIII 1999 – wycinek z tkanek miękkich okolicy nadłopatkowej
 CT klatki piersiowej i stawu barkowego – guz tkanek miękkich, destrukcja kości ramieniowej

i obojczyka, zajęcie stawu barkowego prawego (fot. 13)
 Dgn: *Rhabdomyosarcoma*
 Czas od pierwszych objawów do rozpoznania – 7 miesięcy.

Przypadek 16. Dziewczynka I.17 (KKB.) (fot. 14, 15)
 IX 01 – ból w stawie biodrowym, po wysiłku
 Zlecono leczenie objawowe, przeciwbólowe w okresie 1,5 miesiąca
 Dziewczynka oglądana przez kilku lekarzy
 Narastanie dolegliwości bólowych
 XII 01 – pojawienie się bólu spoczynkowego
 Utykanie przechodzące w trudności w poruszaniu się



Fot. 12.



Fot. 13.



Fot. 14.



Fot. 15.

Brak badania specjalistycznego ortopedycznego
 Brak zdjęcia radiologicznego
 Nadal leczenie przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne
 II 02 – rodzice zwrócili uwagę na asymetrię pośladków (fot. 14)
 III 02 – gorączka, ból przy każdym poruszaniu się
 Zaburzenia dyzuryczne, zaparcia
 IV 02 – usg miednicy – podejrzenie guza
 CT miednicy – guz tkanek miękkich i naciekaniem mięśni pośladka i kości miednicy (fot. 15)
 Dgn : *Rhabdomyosarcoma alveolare*
 Czas od pierwszych objawów do rozpoznania 8 miesięcy

Podsumowanie

Późne rozpoznanie jest przyczyną gorszych wyników leczenia nowotworów w Polsce w porównaniu z krajami zachodnimi.

Przyczyny późnych rozpoznań nowotworów u dzieci:

- mała częstość występowania w porównaniu z populacją dorosłych,

- różnorodność histologiczna, wielorakość lokalizacji,
- nietypowe wczesne objawy choroby – ogólne lub zależne od lokalizacji,
- niewykonanie badań obrazowych (zdjęcie rtg, usg),
- długi czas oczekiwania na rozpoznanie histopatologiczne,
- kierowanie dziecka do jednostek nie posiadających możliwości szybkiej, kompleksowej diagnostyki:
 - TK,
 - MRI,
 - izotopowej,
 - badania histologiczne, histochemiczne, cytogenetyczne, biomolekularne (specyficzne markery nowotworowe).

Czułość onkologiczna lekarza pierwszego kontaktu nakazuje analizę dolegliwości częstych w wieku dziecięcym.

Które spośród banalnych objawów u dzieci mogą nasuwać podejrzenie nowotworu?

- bóle kostne
 - powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, (ewolucyjny charakter limfadenopatii),
 - przedłużające się, niewyjaśnione gorączki (ponad 2 tygodnie nieuzasadnione badaniem klinicznym),
 - wymioty (ranne, z bólem głowy),
 - guzowate obrzmienia tkanek i narządów,
 - zaparcia, zaburzenia mikcji,
 - niesymetryczność objawów.
- Wczesne podejrzenie sformułowane przez lekarza pierwszego kontaktu jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym.

Piśmiennictwo

1. Radwańska U. Guzy lite u dzieci. *Służba Zdrowia* 1995; 38.
2. Stephenson J. Laboratorium oparte o techniki mikroprocesorowe obiecuje postęp w definiowaniu i rozpoznawaniu nowotworów. *JAMA* 2000; 2, 3: 167–169 (wyd. polskie).
3. *Pediatrics*. T. 1 i 2 pod red. B. Górnickiego. Warszawa: PZWL; 1995.
4. Dworkin PH. *Pediatrics*. Wyd. polskie pod red. J. Pellara. Wrocław: Urban & Partner; 1993.
5. Stockman JA. *Vademecum diagnostyki różnicowej w pediatrii*. Warszawa; 1993.
6. *Vademecum pediatrii* pod red. B. Górnickiego. Warszawa; 1993.
7. *Principles and practice oncology*. Ed. by Pizzo, Poplack. Philadelphia; 2002.
8. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Ed. by De Vita. Philadelphia; 2001.
9. Armitage JO. *High-Dose Cancer Therapy*. Philadelphia; 2000.
10. *Principles and practice of the biologic therapy of cancer*. Ed. by SA Rosenberg. Philadelphia; 2000.
11. *Clinical Oncology*. Philip Rubin. Philadelphia; 2001.

Adres Auterek:

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku,
Onkologii i Hematologii Dziecięcej
AM we Wrocławiu
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Rola lekarza rodzinnego w onkologii i hematologii dziecięcej

The role of family doctor in children hematology and oncology

ALICJA CHYBICKA

Z Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka

Streszczenie W pracy przedstawiono rolę lekarza rodzinnego w onkologii i hematologii dziecięcej, która sprowadza się do stosowania medycznej profilaktyki pierwotnej, wczesnego rozpoznawania chorób nowotworowych u dzieci, a także kontynuacji rozpoczętego w ośrodku specjalistycznym leczenia przeciwnowotworowego. W ostatnich latach przeważająca część nowotworów u dzieci stała się uleczalna (większość w około 70%, wyleczalność niektórych sięga 90%). Obecnie na każdy tysiąc osób w wieku 20 lat przypada jeden pacjent wyleczony z nowotworu w dzieciństwie. Postępy w leczeniu chorób nowotworowych warunkują osiągnięcia w dziedzinie badań podstawowych, metod diagnostycznych, epidemiologii oraz metod leczenia.

Słowa kluczowe: lekarz rodzinny, nowotwory, dzieci.

Summary This data presents the role of family doctor in children hematology and oncology, which is concerned to primary medical prophylaxis, early diagnosis and continuation of specialistic therapy. Currently most of cancers in childhood can be cured (cure rate 70–90%). Nowadays one person out of 1000 adults is cured from cancer in childhood. Progress in cancer therapy has been made because of great successes of basic science, diagnostic procedures and modern therapy.

Key words: family doctor, cancer, children.

Wstęp

Rola lekarza rodzinnego w onkologii i hematologii dziecięcej sprowadza się do stosowania medycznej profilaktyki pierwotnej i wtórnej, czyli zorganizowanego i celowego działania, którego celem jest:

- 1) zmniejszenie ryzyka wystąpienia tych schorzeń przez zmniejszenie narażenia na szkodliwe czynniki środowiska,
- 2) wczesne rozpoznawanie.

Chorobą nowotworową może być dotknięte dziecko w każdym wieku, również noworodek i niemowlę. W Polsce odnotowuje się około 1300 nowych zachorowań na nowotwory rocznie, co stanowi 10–15 zachorowań na milion dzieci. Guzy łagodne stanowią około 50% nowotworów u dzieci, pozostałe 50% to schorzenia rozrostowe układu krwiotwórczego (białaczki i chłoniaki).

Nowotwory dziecięce są drugą po zatruciach i wypadkach przyczyną zgonów u dzieci powyżej pierwszego roku życia. Do lekarza rodzinnego powinno należeć krzewienie wiedzy o zachowaniach prozdrowotnych, stanowiących istotny

element profilaktyki chorób układu krwiotwórczego i nowotworów u dzieci. Na zachowania prozdrowotne mają wpływ z jednej strony wiedza prozdrowotna i jej wykorzystanie w życiu codziennym, z drugiej zaś – efektywne motywowanie. Należy zadbać, aby wiedza przekazywana dziecku dostosowana była do jego wieku, potrzeb, postaw i umiejętności.

Powinna ona obejmować następujące zasady: 1) prawidłowego żywienia, 2) fizjologicznego, racjonalnego trybu życia, 3) unikania narażenia na czynniki toksyczne obecne w środowisku.

Rozwój cywilizacji spowodował, że w środowisku otaczającym dziecko znajdują się liczne środki toksyczne dla organizmu. Układ krwiotwórczy dziecka ze względu na odrębności anatomiczne, morfologiczne, enzymatyczne i czynnościowe jest w porównaniu z układem krwiotwórczym dorosłych bardziej wrażliwy na oddziaływanie czynników środowiskowych. Zarówno czynniki fizyczne, chemiczne, jak i biologiczne mogą działać na dziecko w każdym okresie życia, także przed urodzeniem dziecka, w czasie życia płodowego, a nawet przed zapłodnieniem.

Negatywna reakcja układu hematopoetycznego na czynniki środowiskowe może wyrazić się pojawieniem niedokrwistości, szczyki krwotocznej lub choroby rozrostowej układu krwiotwórczego. Szkodliwości cywilizacyjne mogą także być przyczyną mutacji genetycznych, wywołujących pojawienie się nowotworu.

Profilaktyka powinna obejmować unikanie narażenia na czynniki fizyczne, takie jak promieniowanie jonizujące. Wykazano, że diagnostyczne badanie radiologiczne, wykonane u kobiety w ciąży, zwiększa ryzyko wystąpienia dziecięcych nowotworów. Ryzyko to jest zależne od dawki promieniowania i liczby ekspozycji.

Badania epidemiologiczne wykazują również, że zmienne pole elektromagnetyczne o niskiej częstotliwości, które emitują np. linie wysokiego napięcia, mogą mieć wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego, szpik kostny i karcynogenezę.

Profilaktyka zachorowania na nowotwory skóry obejmuje zmniejszoną ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe.

W miarę możliwości należy także ograniczyć narażenie na środki chemiczne, które mogą oddziaływać w środowisku zawodowym (matki w ciąży). Należy ograniczyć ekspozycję dzieci oraz matek będących w ciąży na środki stosowane w gospodarstwie domowym, pestycydy, dym z kadzideł i farby do włosów. Należy ograniczyć podawanie leków, w tym: aromatycznych pochodnych benzenu, substancji chloroorganicznych, pochodnych kwasu fenoksyoctowego, antybiotyków mielosupresyjnych.

Ważne jest także zmniejszenie ekspozycji na czynniki biologiczne, takie jak: wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki. Przyjmuje się, że wirusy odgrywają decydującą rolę w około 10–30% nowotworów złośliwych człowieka. Nie ma stuprocentowych dowodów, że są one jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za transformację złośliwą komórki. Pomimo tego przesłanki te stwarzają możliwość profilaktyki przez zastosowanie swoistych szczepionek przeciwko niektórym wirusom onkogennym. W ostatnich latach wprowadzono szczepienia przeciwko wirusowi HPV-brodawczaka.

Nieobojętne są właściwe warunki lokalowe dziecka – suche i niezagrzybione, ograniczające możliwość zakażenia i zapewniające dziecku stałą obecność matki. Ważna jest dbałość o stan psychiczny dziecka. Wśród poszukiwanych czynników psychosomatycznych w powstawaniu choroby nowotworowej znajdują się czynniki takie jak: tendencje represywne, poczucie beznadziejności, stany depresyjne, utrata obiektu, kryzys życiowy i inne.

Dane epidemiologiczne wskazują na skuteczność profilaktyki pierwotnej głównie w wyniku

zwalczania palenia tytoniu (raki płuca, krtani, jamy ustnej, gardła). Innym przykładem sukcesów w zakresie **profilaktyki pierwotnej** jest obniżenie zachorowalności na czerniaka złośliwego w wyniku zachowań zdrowotnych (zmniejszenie intensywności opalania).

W zakresie **profilaktyki wtórnej** udowodniono korzystny wpływ organizowanych badań przesiewowych (skriningowych) na zmniejszenie się umieralności chorych na raka szyjki macicy i raka sutka oraz dla raka żołądka w populacyjnym badaniu przesiewowym w Japonii.

Wczesne wykrywanie nowotworów związane jest w dużym stopniu z wiedzą społeczeństwa o nowotworach i zachowaniami zdrowotnymi społeczeństwa. Znajomość wczesnych objawów nowotworów złośliwych, samokontrola (skóra, jama ustna, piersi) i zgłaszanie się z dzieckiem na kontrolne badania profilaktyczne (np. badania cytologiczno-ginekologiczne, mammografia u dziewcząt) umożliwiają wczesne wykrycie nowotworów złośliwych. Wczesna wykrywalność oznacza rozpoznanie choroby w fazie najbardziej nadającej się do leczenia, a więc zanim wystąpią objawy, które skłaniają chorego do zwrócenia się o pomoc.

Zasadniczym celem leczenia nowotworów u dzieci jest uzyskanie u chorego trwałej remisji, a następnie wyleczenia. Wokół choroby nowotworowej narosło szereg mitów, uprzedzeń i niesłusznych wyobrażeń. Przeważająca część nowotworów u dzieci stała się uleczalna (większość w około 70%, wyleczalność niektórych sięga 90%). Obecnie na każdy tysiąc osób w wieku 20 lat przypada jeden pacjent wyleczony z nowotworu w dzieciństwie. Postępy w leczeniu chorób nowotworowych warunkują osiągnięcia w dziedzinie badań podstawowych, metod diagnostycznych, epidemiologii oraz metod leczenia.

Postęp w diagnostyce onkologicznej

W zakresie diagnostyki onkologicznej wprowadzono nowoczesne metody badań obrazowych: rezonans magnetyczny, tomografię komputerową (spiralną, trójwymiarową), badania scyntygraficzne dokładnie oceniające lokalizację i stopień rozprzestrzenienia nowotworu. Diagnostykę poszerzono o badania cytogenetyczne, immunologiczne i biomolekularne. Wprowadzono metody identyfikacji komórek nowotworowych przy użyciu metod immunobiologicznych, w tym wieloparametrycznej cytometrii przepływowej, techniki biologii molekularnej (PCR, FISH, west-blot, south-blot) w celu stwierdzenia anomalii genetycznych (obecność *n-myc*, p 53). Mikrosiatki DNA, czyli mikroprocesory DNA, w połączeniu ze skomplikowanym oprogramowaniem kompu-

terowym pozwalają na określenie ekspresji genów nowotworu i potrafią wykrywać różnice molekularne pomiędzy dwoma identycznie wyglądającymi nowotworami. Wprowadzono badania markerów nowotworowych (CEA, beta HCG, AFP, CA125), pozwalające na wczesne rozpoznanie i monitorowanie leczenia nowotworów. Rutynowo wprowadzono techniki badania stanu układu odpornościowego u dzieci chorych na nowotwór, w tym badania komórek immunokompetentnych, cytokin, cząstek adhezyjnych, apoptozy.

Postęp w leczeniu

Współczesna terapia nowotworów jest kompleksowa i uwzględnia leczenie chirurgiczne, chemioterapię (często przed- i pooperacyjną, zwykle wielomiesięczną) oraz radioterapię. Guzy lite tworzą wczesnie przerzuty, co sprawia, że chorzy kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub napromienienia ogniska pierwotnego, a następnie chemioterapii. W nowotworach układu krwiotwórczego podstawą leczenia pozostaje chemioterapia skojarzona z radioterapią.

Terapia powinna się odbywać w odpowiednio do tego przygotowanych centrach onkologicznych, dysponujących wielospecjalistyczną kadrą, aparaturą diagnostyczną i leczniczą, zasobem leków podstawowych (cytostatyki) i wspomagających (preparaty krwiopochodne, immunoglobuliny, czynniki krwiotwórcze, środki przeciwwymiotne i przeciwbólowe). Nieobojętne są właściwe warunki lokalowe (najlepiej 1 sala, 1 dziecko, jeden węzeł sanitarny), ograniczające możliwość zakażenia i zapewniające dziecku stałą obecność matki.

Postęp w leczeniu chirurgicznym

Do XX wieku istniała tylko jedna metoda leczenia, polegająca na chirurgicznym usunięciu nowotworu. Pierwsze operacje chirurgiczne wykonano w Egipcie. Zabiegi chirurgiczne podejmowano zazwyczaj intuicyjnie, opierając się na makroskopowym wyglądzie i lokalizacji guza, niestety bez określenia rodzaju nowotworu (bez badań mikroskopowych) i jego rzeczywistego zasięgu (brak technik obrazowania). Okryły się one złą sławą. Stwierdzenie, że „rak boi się noża” powstało właśnie jako efekt tych niewłaściwych zabiegów operacyjnych, wykonywanych często u chorych ze zbyt zaawansowanym nowotworem. Te nieradykalne mikroskopowo zabiegi kończyły się niejednokrotnie rozsianiem nowotworu, czasem doprowadzały do okaleczenia chorego (np. odjęcia kończyny), a wielokrotnie kończyły się śmiercią dziecka.

W ostatnich latach w zakresie leczenia chirurgicznego nowotworów u dzieci wprowadzono wiele udoskonaleń. Postęp dokonał się w jakości zabiegów operacyjnych, które przeprowadza się w radykalny onkologicznie sposób, jednocześnie unikając w miarę możliwości zabiegów okaleczających. Pomocna w tym jest chemioterapia przedoperacyjna, mająca na celu zmniejszenie masy guza i uczynienie go łatwiejszym do zoperowania. W chwili obecnej przeprowadza się zabiegi rekonstrukcyjne (np. kończyn dolnych) oraz zabiegi mikrochirurgiczne, a także korygujące operacje plastyczne.

Postęp w radioterapii

Radioterapia jako nowoczesna dziedzina rozwinęła się na początku lat trzydziestych XX wieku wraz z upowszechnieniem leczenia nowotworów radem. Rad stosowano śródtkankowo albo śródjamowo, dawkę promieniowania obliczano na podstawie wzorów matematycznych. Zastosowanie radu, którego ilość określano w miligramach i gramach, stopniowo wzrastało w miarę coraz lepszej znajomości ochrony radiologicznej.

Stosowana pierwotnie radioterapia za pomocą aparatów rentgenowskich wiązała się ze znacznymi objawami miejscowymi. Wprowadzenie w latach 80. telegammaterapii i brachyterapii stanowiło kolejny krok do zwiększenia efektywności naświetlań wraz ze zmniejszeniem działań niepożądanych. Sztucznie wytwarzane izotopy promieniotwórcze zostały wprowadzone do lecznictwa w latach 50. Były to: cez-137 i kobalt-60, emitujące bardziej przenikliwe promieniowanie gamma o energiach 1,17 i 1,33 MeV. Pozwoliło to na podawanie wyższej dawki promieniowania na guzy położone głębiej oraz zmniejszenie dawki pochłoniętej przez tkankę kostną. Dalszy postęp techniczny umożliwił prowadzenie radioterapii obrotowej. Źródło promieniowania, obracając się wokół chorego, koncentruje wysoką dawkę w obrębie guza, z równoczesnym zmniejszeniem ekspozycji tkanek zdrowych. Nowoczesne przyspieszacze cząstek wytwarzają wiązki promieniowania jonizującego o wysokiej energii. Obecnie najczęściej stosowane są przyspieszacze liniowe, w których wiązka elektronów jest przyspieszona do wysokich energii w synchronicznie zmieniającym się polu magnetycznym. Rozwój radioterapii pozwolił na poprawę wyników leczenia nowotworów wrażliwych na promieniowanie.

Postęp w chemioterapii

Era chemioterapii rozpoczęła się w latach czterdziestych ubiegłego stulecia, kiedy to po raz

pierwszy zastosowano nitrogranulogen. W 1948 r. Farber wprowadził aminopterynę, antagonistę kwasu foliowego, do leczenia białaczek. Od tej pory do leczenia nowotworów wprowadzono wiele leków cytostatycznych (6-MP, Ara-C, MTX, Cy, alkaloidy *vinca rosea*).

Opracowanie schematów obejmujących kojarzenie kilku leków w miejsce uprzednio stosowanej monoterapii stanowiło kolejny istotny postęp w leczeniu chemicznym. Początkowo wprowadzono pojedyncze chemioterapeutyki, następnie łączono je w zestawy.

Poznanie cytokinetyki komórek nowotworowych stworzyło racjonalną podstawę intensywnej, skojarzonej chemioterapii nowotworów. Dowiedziano, że istnieją fundamentalne różnice między potencjałem proliferacyjnym komórek nowotworowych i prawidłowych. Ułożone w wielolekowe programy cytostatyki oddziałują na komórkę nowotworową w sposób dopasowany do fazy cyklu komórkowego, przemyślany i przetestowany wcześniej w badaniach przedklinicznych tak, aby uzyskać największą skuteczność i najmniejsze oddziaływanie na zdrowe tkanki i komórki. Leczenie to wywołuje jednak znaczne działania niepożądane na zdrowe tkanki i komórki, między innymi aplazję szpiku, uszkodzenia wielonarządowe: wątroby, nerek, serca, centralnego układu nerwowego.

Uzyskano także poprawę w zapobieganiu tym skutkom. W leczeniu wspomagającym wprowadzono leki cytoprotekcyjne (Ethyol-amifostyna), czynniki wzrostu (EPO, G-CSF, GM-CSF), kardioprotektory (Kardioksan) i uroprotektory (Uromiteksan). Wykazano skuteczność czynników wzrostu w zwalczaniu aplazji szpiku po chemio- i radioterapii: G-CSF, GM-CSF i EPO. G-CSF oraz GM-CSF poprawiają funkcję dojrzałych granulocytów, zwiększają ich zdolności bójcze. Stymulują ich proliferację, różnicowanie i uwalnianie ze szpiku do krwi obwodowej. Mają także wpływ na apoptozę, czyli zaprogramowaną śmierć neutrofilów. EPO stymuluje komórki linii erytropoetycznej, a w ostatnich latach TPO i MGDF. Coraz bardziej popularna staje się terapia osłaniająca zdrowe komórki lekami, takimi jak: Amifostyna, Cardioxan, Uromiteksan.

Megachemioterapia z następowym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych

Wprowadzona w ostatnim 20-leciu procedura transplantacji komórek hematopoetycznych autologicznych i allogenicznych znacznie zwiększyła

odsetek wyleczeń i stworzyła nadzieję u chorych z dużymi czynnikami ryzyka i zaawansowaną chorobą.

Eksperymentalną alternatywę stanowić może allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych od częściowo zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnego (z zastosowaniem T-deplecji) w celu wywołania efektu tzw. graft versus tumour z następową terapią komórkami NK, CIK (cytokine-induced killer cells) lub komórkami z transfekowanym genem dla IL-2.

Wśród perspektyw leczenia nowotworów u dzieci rozpatruje się nowe leki, wpływ na apoptozę, wpływ na angiogenezę, immunoterapię, terapię genową.

Nowe leki

Corocznie testuje się wiele nowych leków przeciwnowotworowych. Przydatność kliniczną wykazuje jedynie 1/1000 nowych, testowanych na ponad 120 liniach komórek nowotworowych, chemioterapeutyków. W ostatnim okresie wprowadzono do kliniki onkologicznej wiele nowych leków, do których należą: Gemcytabina, Taxol, Pegaginasza, 2 CDA (dwuchlorodezoksyadenozyna), liposomalna forma doksorubicyny. Zastosowanie znajdują związki ułatwiające przełamanie oporności komórek nowotworowych na cytostatyki, np. BSO – pochodna butioniny, obniżająca stężenie glutationu w komórce guza, substancji odpowiedzialnej za oporność na leki alkilujące. Doniesienia z USA przedstawiają wyższą skuteczność chemioterapii za pomocą kombinacji BSO i melfalanu, niż samego melfalanu w leczeniu nerwiaka złośliwego zarodkowego – *neuroblastoma*.

Wpływ na apoptozę

Jednym z istotnych mechanizmów ułatwiających nowotworzenie i progresję nowotworu jest zaburzenie apoptozy, czyli genetycznie zaprogramowanej śmierci komórkowej, zjawiska pozwalającego na naturalne usuwanie komórek starzejących się, zbędnych lub zmienionych patologicznie. W regulacji apoptozy biorą udział geny *bcl-2*, *bax*, *p53*. Zwiększenie podatności komórki na apoptozę powoduje zwiększona ekspresja onkogenu *p53*. Utrata z jakiegokolwiek przyczyny zdolności uszkodzonej i/lub zdewiowanej genetycznie komórki nowotworowej do umierania (supresja apoptozy) prowadzi do nagromadzenia się komórek, które w normalnych warunkach byłyby wyeliminowane. W leczeniu nowotworów istnieje możliwość stosowania zestawów leków wpływających na apoptozę.

Angiogeneza

Kluczem do utrzymania wzrostu nowotworów pod kontrolą może być zahamowanie tworzenia się nowych naczyń krwionośnych. W 1994 r. Michael O'Reilly wyizolował jeden z najsilniejszych inhibitorów angiogenezy – angiostatynę.

Immunoterapia

Immunoterapia obejmuje leczenie przy użyciu przeciwciał monoklonalnych, cytokin, cząstek adhezyjnych, leków hamujących angiogenezę i szczepionek przeciwnowotworowych.

Przeciwciała monoklonalne

Zastosowano je w latach 70. Łączono je z substancjami radioaktywnymi, toksynami, lekami, cytokinami i enzymami. Stosowano różne ich formy z dimeryzacją domeny (sFV₂), koniugacją chemiczną, pojedynczym łańcuchem oraz podwójnym przeciwciałem. Leczenie to cechuje dość duża specyficzność, ale także immunogenność. Jest ono skuteczne w zwalczaniu drobnych przerzutów nowotworowych.

Cytokiny

Doniesienia z piśmiennictwa wykazały znaczący, choć wymagający jeszcze wielu dociekań udział sieci cytokinowej w patogenezie i prognozowaniu chorób nowotworowych u dzieci. Działanie cytokin opiera się na stymulacji własnej odporności gospodarza, stymulacji komórek NK, limfocytów cytotoksycznych CTL, a także zwiększeniu wydzielania innych cytokin, efektem czego jest pobudzenie sieci cytokinowej. Dużą nadzieję wiąże się z zastosowaniem cytokin hamujących, np. IL-10 i IL-12 w przypadkach, gdy niezbędne jest zahamowanie cytokiny odpowiedzialnej za proliferację klonu nowotworowego. IL-12 jest aktualnie uważana za cytokinę przyszłości w leczeniu nowotworów u dzieci. Oddziałuje ona na subpopulację limfocytów Th0, bowiem posiada właściwości immunomodulacyjne i przeciwnowotworowe.

W leczeniu zastosowano liczne cytokiny, interferony alfa, beta, gamma, czynnik martwicy nowotworów, interleukiny 2, 4 i 6. Niektóre z tych cytokin znalazły na stałe miejsce w leczeniu nowotworów, np. IFN-alfa – raka jasnokomórkowego nerek i czerniaka złośliwego.

Cząstki adhezyjne

Cząstki adhezyjne są to białka powierzchniowe, opisane po raz pierwszy w 1988 r. Ich odkrycie rzuciło nowe światło na zrozumienie nie-

których procesów patofizjologicznych. Odgrywają one ważną rolę w wielu procesach biologicznych. Stwierdzono ich współdziałanie w tworzeniu przerzutów nowotworowych.

W terapii rozważa się możliwość zablokowania cząsteczek adhezyjnych (np. CD-44), co powinno zapobiec tworzeniu się przerzutów. Terapia antyadhezyjna może odbywać się przy użyciu przeciwciał monoklonalnych, leków antyadhezyjnych (kortykosteroidy, cytostatyki), rozpuszczalnych receptorów cząstek adhezyjnych, węglowodanów złożonych – sialyl – Lewis X. Terapia ta musi jednak, co nie jest łatwe, spełnić następujące warunki poza działaniem antyadhezyjnym: specyficzność (wywoływanie tylko pożądanej adhezji) i bezpieczeństwo.

Terapia genowa

W ostatnich latach wykazano, że u podłoża nowotworów zarówno u dorosłych, jak i dzieci leży defekt genetyczny, który może być nabyty lub wrodzony. Terapia genowa chorób nowotworowych polega na skutecznej ingerencji w spaczony genom komórki nowotworowej, co pozwala odwrócić powstałe zmiany genetyczne, nie dopuszczając do rozwoju nowotworu lub hamując toczący się proces nowotworowy.

W chwili obecnej znane są następujące metody terapii genowej:

1. **korekcyjna** – polegająca na korekcji nieprawidłowego genu przez celowaną rekombinację lub transfer genu leczniczego do zajętej komórki,
2. **substytucyjna** – polegająca na wszczepieniu do komórki brakującego genu,
3. **hamująca** – polegająca na hamowaniu funkcji genu odpowiedzialnego za nowotworzenie przez antysensowne oligonukleotydy,
4. **immunoterapia genowa** – polegająca na pobudzeniu własnego układu odpornościowego i chorego na nowotwór przez wszczepienie do komórki nowotworowej lub komórki macierzystej CD34⁺ z krwi obwodowej, np. genów dla cytokin IL-2, IL-12, czy interferonu gamma.

Transferu genu leczniczego do komórki nowotworowej można dokonać za pomocą metod: biologicznej, chemicznej i fizycznej.

W **metodzie biologicznej** wykorzystuje się wektory wirusowe, którymi mogą być retrowirusy, wirusy związane z grupą adeno, adenowirusy, wirusy episomalne, poxwirusy i herpeswirus. **Metodę fizyczną** stanowią celowane mikroiniekcje, podawane do komórki nowotworowej. W **metodzie chemicznej** wykorzystuje się, między innymi, liposomy.

Inną metodą wpływu na geny są syntetyczne

oligonukleotydy, tzw. antysensy. Oligonukleotydy stanowią komplementarny do budowy genu fragment DNA. Za ich pomocą można dokonać hamowania genu na różnych poziomach: sam gen, jego przekaźnik – mRNA lub produkt genu.

Przykład skutecznej terapii genowej. W 1984 r. przeszczepiono po raz pierwszy gen *ADA* u 4-letniej dziewczynki, chorej na zespół wrodzonego niedoboru odporności, uzyskując ustąpienie cech tego zespołu. Podjęto też próby u chorych na hemofilie i inne wrodzone zespoły niedoborów odpornościowych.

Defekt genetyczny w schorzeniach nowotworowych jest złożony i najczęściej dotyczy wielu genów. Istnieje jednak wciąż jeszcze wiele niedoskonałości technicznych, na pokonanie których trzeba

czasu. Podjęto próby ingerencji genetycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, u których obserwuje się defekt chromosomalny (translokacja *bcr/abl* pomiędzy chromosomem 9 i 21).

Antysensy znalazły zastosowanie w oczyszczaniu autologicznego szpiku kostnego z komórek nowotworowych przed ich przeszczepieniem. Istnieje nadzieja, że jej wprowadzenie zastąpi aktualnie stosowane, wykazujące wiele działań niepożądanych, metody leczenia nowotworów: ciężkie, często okaleczające zabiegi chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię.

Wszystkie stosowane eksperymentalnie nowe metody, o których była mowa, rodzą nadzieję na poprawę wyników w leczeniu nowotworów u dzieci.

Piśmiennictwo

1. Jarosińska D. *Środowiskowe zagrożenia w Polsce – wybrane zagadnienia*. Sosnowiec; 2001.
2. Kolbek P. Biuletyn statystyczny Ochrony Zdrowia Województwa Dolnośląskiego 2001. Wrocław: Europrint; 2002.
3. Coker AL. Active and passive tobacco smoking, high risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Prev Detect* 2002; 26, 2: 121–128.
4. Michener CM i wsp. Genomic and proteomics application of novel technology to early detection and prevention of cancer. *Cancer Prev Detect* 2002; 26, 2: 249–255.
5. Franco E.L Evidence-based policy recommendations on cancer screening and prevention. *Cancer Prev Detect* 2002; 26, 2: 350–361.
6. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Warszawa; 2001.
7. Wiecker TS. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study on 1812 kindergarten children. *Cancer* 2003; 97: 628–638.
8. Vourlekis JS, Szabo E. Predicting success in cancer prevention trials. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 178–179.
9. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Ed. by De Vita. Philadelphia; 2001.
10. *Principles and practice of the biologic therapy of cancer*. Ed. by SA Rosenberg. Philadelphia Clinical Oncology; 2000.
11. Bey P. Future trends in oncology. *Supp Cancer Ther* 2000; 8: 98–101.
12. Gastl G, Herman T, Steuer I i wsp. Angiogenesis as target for tumor treatment. *Oncology* 1997; 54: 177–184.
13. Pizzo, Polack. *Principles in pediatric oncology*. 2002.
14. Siegl M, Evens R. Postępy w tomografii komputerowej. *JAMA PL* 1999; 1, 9: 623–625.
15. Smith JA, Goldspiel BR. Cancer gene therapy – update. *J Oncol Pharm Practice* 1999; 1, 5: 7–21.
16. Thorne Paul S, Squire JA. Molecular genetics in the diagnosis and prognosis of solid pediatric tumors. *Pediatr Develop Pathol* 1998; 1: 337–365.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku,
Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Rola podstawowej opieki zdrowotnej w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych u dzieci

The role of general practitioner in the diagnostic process and treatment of cancer in children

BEATA ZALEWSKA-SZEWCZYK, JERZY BODALSKI

Z Kliniki Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Bodalski

Streszczenie Nowoczesne metody leczenia, oparte na skojarzonej terapii chemicznej, chirurgicznej i radioterapii, znacznie poprawiły rokowanie w złośliwych nowotworach u dzieci. Ocenia się, że ponad 70% dzieci z tym schorzeniem ma szansę na całkowite wyleczenie.

Zasadniczym czynnikiem rokowniczym, wpływającym na wyniki leczenia, jest wyjściowe zaawansowanie choroby nowotworowej, zależne między innymi od czasu jej trwania. Choroby nowotworowe w wieku dziecięcym występują stosunkowo rzadko, w Polsce notuje się około 1100–1300 nowych zachorowań rocznie. Lekarz pierwszego kontaktu w swoim życiu zawodowym spotka przeciętnie jedno lub dwoje dzieci z tym schorzeniem. Jest to prawdopodobnie jedna z przyczyn problemów i pomyłek diagnostycznych, które prowadzą do opóźnienia rozpoznania choroby nowotworowej w tej grupie wiekowej.

W pracy przedstawiamy 5 szczególnie dramatycznych przypadków dzieci, u których doszło do opóźnionego rozpoznania choroby nowotworowej. Były to różne rodzaje nowotworów: zwojak zarodkowy współczulny, niezaradczy chłoniak złośliwy, guz mózgu oraz ostra białaczka limfoblastyczna. Dzieci te były hospitalizowane w naszej Klinice w latach 1999–2002.

Analiza przedstawionych przypadków wskazuje na zasadniczą rolę lekarza pierwszego kontaktu w diagnostyce chorób nowotworowych u dzieci, jak również na pilną potrzebę propagowania zagadnień onkologii dziecięcej wśród lekarzy innych specjalności.

Słowa kluczowe: choroba nowotworowa, dzieci, pomyłki diagnostyczne.

Summary Current methods of treatment as chemo- and X-ray therapy and surgery significantly improved the prognosis in cancer in children; more than 70 per cent of them can reach the complete recovery. The prognosis in cancer depends on the progression at the time of diagnosis. Neoplastic disease occurs rarely in children population; in Poland about 1100–1300 new cases in a year are observed. General Practitioner can get in touch with one or two cases of cancer in children in his whole medical career. This is probably one of the reasons of problems and mistakes, which can delay the diagnosis.

In the report 5 significantly dramatical cases of cancer in children, where the disease was recognised late, are presented (neuroblastoma, lymphoma, cerebral tumour and acute lymphoblastic leukemia). Children were treated in our Department in the years 1999–2002.

The analysis points to the very important role of General Practitioner in the diagnostic procedures of cancer disease in children and indicates the necessity of propagation the problems of children oncology among the other specialists.

Key words: cancer, children, diagnostic errors.

W przebiegu ostatniego dwudziestolecia nastąpił gwałtowny przełom w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci, zarówno w leczeniu białaczek, jak i guzów litych. Obecnie u blisko 70% dzieci możliwe jest osiągnięcie całkowitego wyleczenia z choroby nowotworowej. U podłoża tego postępu leży wiele czynników, wśród których należy wymienić (Kowalczyk JR, Dudkiewicz E 1999; Steuber CP, Nesbit ME Jr, 1997; Gutjahr P 1999):

– stworzenie wielośrodkowych grup badaw-

czych, dzięki czemu stało się możliwe prowadzenie wspólnych, często randomizowanych programów leczniczych, obejmujących duże grupy pacjentów, wprowadzenie nowych elementów terapeutycznych i wzajemną wymianę doświadczeń;

– wypracowanie jednolitej strategii leczniczej dla poszczególnych nowotworów wieku dziecięcego, opartej na jednoznacznie sformułowanych kryteriach diagnostycznych i terapeutycznych;

Tabela 1. Wyniki leczenia (przeżycie wolne od zdarzenia EFS) w wybranych nowotworach wieku dziecięcego, w zależności od stadium zaawansowania w chwili rozpoznania

Guz Wilmsa	Rhabdomyosarcoma	NHL NB	NHL B
stadium I 92% stadium II (węzły -) 84% stadium II (węzły +) 78% stadium III 67% stadium IV 56%	stadium I + II 91% stadium III 62% stadium IV 38%	stadium I + II 100% stadium III 49% stadium IV 56%	stadium I + II 94% stadium III 49% stadium IV 56%

Tabela 2. Czas podwojenia wybranych nowotworów (wg U. Bode, G. Fleischack)

< 30 dni	30–70 dni	> 70 dni
chłoniak Burkitta nieziarnicze chłoniaki złośliwe rak jądra mięsak Ewinga rak kosmówkowy guz Wilmsa (subklinicznie) gruczolakorak sutka	chłoniak Hodgkina osteosarcoma fibrosarcoma	rak drobnokomórkowy rak płaskonabłonkowy gruczolakorak płuc gruczolakorak jelita gruczolakorak sutka (zaawansowany)

- wprowadzenie skojarzonej terapii, składającej się z leczenia chemicznego, chirurgicznego i radioterapii. Coraz większą rolę zaczęła odgrywać wielolekowa chemioterapia, stosowana również jako pierwszy element leczenia (chemioterapia przedoperacyjna), co w wielu przypadkach umożliwiło redukcję masy guza i tym samym ułatwiło wykonanie zabiegów radykalnych;
- współpraca między lekarzami różnych specjalności (pediatrami, chirurgami, neurochirurgami, radioterapeutami i radiologami), którzy bezpośrednio zajmują się dzieckiem z chorobą nowotworową;
- wprowadzenie nowych metod leczenia i nowych leków przeciwnowotworowych, np.: terapia genowa, immunoterapia, leki hamujące angiogenezę, pochodne kwasu retinowego.

Należy zwrócić uwagę, że strategia leczenia nowotworów wieku dziecięcego, a zwłaszcza guzów litych, różni się w swoich założeniach od strategii leczenia nowotworów u ludzi dorosłych. Wynika to przede wszystkim z faktu, że u dzieci występują nowotwory o odmiennym charakterze, różniące się biologicznie od nowotworów ludzi dorosłych (Gutjahr P 1999).

Mimo ogromnego postępu w diagnostyce i leczeniu oraz rzeczywistej poprawy wyników leczenia schorzenia nowotworowe wieku dziecięcego stanowią istotny problem kliniczny. Nadal stanowią drugą pod względem częstości przyczynę zgonów u dzieci w wieku poniemowlęcym.

Wyniki leczenia nowotworów w jednoznaczny sposób zależą od zaawansowania choroby w chwili rozpoznania (tab. 1). Jednym z bole-

nych problemów onkologii dziecięcej jest nadal notowane w naszym kraju opóźnienie rozpoznawania choroby nowotworowej, co oddała w czasie wdrożenie prawidłowego leczenia, przyczynia się do większego zaawansowania choroby i pogarsza rokowanie (Kowalczyk JR, Dudkiewicz E 1999).

Własne doświadczenia kliniczne skłoniły nas do przedstawienia tej tematyki szerokiemu środowisku lekarzy pierwszego kontaktu. Prezentacja obejmuje kilka szczególnie dramatycznych przypadków dzieci z chorobą nowotworową, które były hospitalizowane w Klinice Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w ciągu ostatnich 3 lat.

Przypadek 1. (D.K. nr historii choroby 2424/2000). Sześcioletnia dziewczynka z niedoborem masy ciała < 10 centyla (wg słów matki zawsze była szczupła, ostatnio schudła ok. 3 kg); dotychczas poważnie nie chorująca, zaczęła uskarżać się na bóle podczas wchodzenia po schodach. Została hospitalizowana w rejonowym oddziale ortopedycznym dla dorosłych, gdzie rozpoznano patologiczne, kompresyjne złamanie kręgu L1. Nie przeprowadzono dalszej diagnostyki, po zaopatrzeniu w gorset ortopedyczny została przekazana do referencyjnego oddziału ortopedii dziecięcej, gdzie przebywała przez 3 tygodnie. W tym czasie dolegliwości nasiliły się, pojawiły się bóle kończyn, miednicy i zuchwy. Obserwowano stopniowe pogarszanie się wskaźników morfologii krwi. Nie wykonano badania radiologicznego klatki piersiowej i ultrasonografii jamy brzusznej. Wykonano badania radiologiczne kręgosłupa, czaszki i miednicy. Wykonano



Ryc. 1. Neuroblastoma u 6-letniej dziewczynki i widoczne naciekanie kręgu lędźwiowego



Ryc. 2. Guz o charakterze chłoniaka T-komórkowego u 3-letniego chłopca

biopsję ogniska w obrębie panewki stawu biodrowego, uzyskano rozpoznanie histopatologiczne: nowotwór złośliwy, prawdopodobnie neuroblastoma. Po miesiącu od pojawienia się niepokojących objawów dziewczynkę przekazano do oddziału onkologii dziecięcej z rozpoznaniem: rozsiały nowotwór złośliwy o nieznanym pierwotnej lokalizacji. Rozpoznanie ostateczne: zwojak zarodkowy współczulny lewego nadnercza (ryc. 1), IV stadium zaawansowania klinicznego (liczne przerzuty do kości i szpiku kostnego).

Przypadek 2. (D.K. nr historii choroby 8726/2000). Dwunastoletni chłopiec, dotychczas zdrowy, zaczął zgłaszać bóle głowy, z towarzyszącymi wymiotami, objawy te były szczególnie nasilone w godzinach porannych. Towarzyszyły im nieznaczne bóle w nabrzuszu, chłopiec w ciągu 2 miesięcy schudł około 6 kg. Był diagnozowany w kierunku choroby wrzodowej, początkowo w warunkach poz, następnie w szpitalu rejonowym na oddziale pediatricznym. Dwukrotnie wykonywano u niego gastroskopię, która nie wskazywała na patologię ze strony układu pokarmowego. Ponieważ dolegliwości nasilały się i całkowicie uniemożliwiały mu normalne funkcjonowanie, po 6 miesiącach został przekazany do referencyjnego oddziału pediatricznego, gdzie wykonano badanie CT głowy i rozpoznano guz o średnicy 4 cm, zlokalizowany w obrębie robaka mózdzku. Rozpoznanie ostateczne: rdzeniak.

Przypadek 3. (K.G. nr historii choroby 8407/2000). Trzyletni chłopiec z zaniedbanego środowiska, zgłosił się z powodu uporczywego kaszlu do lekarza rejonowego, który rozpoznał zapalenie oskrzeli i zlecił antybiotyki. Po dwóch dniach ojciec dziecka zaobserwował obrzęk twarzy i podejrzewając alergię na lek, ponownie zgłosił się do poradni. W czasie wizyty doszło do zatrzymania akcji serca i oddechu, po skutecznej reanimacji dziecko zostało przyjęte na oddział in-

tensywnej opieki medycznej. Stwierdzono wówczas: masywne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podżuchwowych, w pakietach zmieniających zarys szyi; hepatomegalię do linii pępka; splenomegalię do talerza kości biodrowej; guz śródpiersia o wymiarach 4 x 6 x 7 cm (ryc. 2). Dziecko prawdopodobnie nie zostało zbadane podczas pierwszej wizyty. Rozpoznanie ostateczne: nieziarniczy chłoniak złośliwy, T-komórkowy, w III stadium zaawansowania klinicznego.

Przypadek 4. (K.W. nr historii choroby 354). Blisko trzyletni chłopiec, dotychczas zdrowy i prawidłowo się rozwijający, zaczął uskarżać się na bóle brzucha, stracił apetyt, rodzice zaobserwowali utratę masy ciała około 1,5 kg. W czasie trzech miesięcy był z tego powodu kilkakrotnie u pediatry, dwukrotnie rozpoznano infekcję górnych dróg oddechowych i zalecono antybiotyki. Po 3 miesiącach w czasie kąpieli rodzice zauważyli guz brzucha, zniekształcający powłoki. Wielkość guza przedstawiono na rycinie 3. Mimo że



Ryc. 3. Guz o charakterze neuroblastoma, przemieszczający wątrobę u 2,5-letniego chłopca

dziecko uskarżało się na bóle brzucha, w trakcie kilku wizyt pediatra nie zbadał tej okolicy. Rozpoznanie ostateczne: zwojak zarodkowy współczulny, IV stadium zaawansowania klinicznego, z przerzutami do szpiku i wysiękiem nowotworowym do jamy opłucnej.

Przypadek 5. (A.P. nr historii choroby 1894/2000). Pięcioletnia dziewczynka zgłosiła się do lekarza poz z powodu gorączki do 39°C, uporczywego kaszlu, bladeści powłok skórnych, utraty apetytu, Matka zwracała uwagę na obecność wybroczyn i podbiegnięć krwawych na kończynach dolnych. Innych odchyłeń w badaniu przedmiotowym nie odnotowano. W zalecanej morfologii krwi stwierdzono następujące wartości: Hb 6,2 g/dl, Ery 2 033 000/mm³, Htk 19%, MCHC 33%, Leu 4400/mm³ (rozmasz: pałeczkowate 2%, neutrofile 10%, limfocyty 80%, monocyty 8%), płytki krwi 20 000/mm³. Rozpoznano niedokrwistość z niedoboru żelaza i zalecono suplementację żelaza i kwas foliowy. Dzięki zapobiegliwości matki dziecko zostało skierowane przez innego lekarza na oddział onkologiczny, gdzie w mielogramie stwierdzono całkowite przekształcenie blastyczne. Rozpoznanie ostateczne: ostra białaczka limfoblastyczna.

Dyskusja: Przyczyny zbyt późnego rozpoznania nowotworów wieku dziecięcego mogą być różnorodne (Gutjahr P 1999; Bode U, Fleischack G 1999).

- Jedną z nich może być rodzaj i charakter nowotworów dziecięcych. Blisko 50% stanowią nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki i chłoniaki o dużym stopniu złośliwości). Wśród guzów litych dominują guzy mózgu, zlokalizowane zwłaszcza podnamiotowo; w dalszej kolejności – mięsaki. Większość nowotworów dziecięcych charakteryzuje się szybką proliferacją. Okres podwojenia tych nowotworów wynosi kilka tygodni (tab. 2). Wywiad w nowotworach wieku dziecięcego jest krótki, nawet kilkudniowy.
- Objawy wstępne choroby nowotworowej są często niespecyficzne i dyskretne. Mogą być niezauważone lub lekceważone przez rodzinę pacjenta, niekiedy też bagatelizowane przez lekarza.
- Istotną przyczyną pomyłek diagnostycznych jest sporadyczność występowania nowotworów u dzieci. W Polsce notuje się rocznie około 1100–1300 nowych zachorowań. Częstość nowotworów wieku dziecięcego wynosi 105–130/1000 000 dzieci poniżej 15 roku życia. Lekarz pierwszego kontaktu w swoim życiu zawodowym zetknie się przeciętnie z 1–2 przypadkami nowotworu u dzieci.
- W niektórych przypadkach można zaobserwować u rodziców dziecka, ale również i u lekarzy lęk przed postawieniem rozpoznania

choroby nowotworowej. Do świadomości dopuszcza się możliwość obecności nowotworu, ale odracza się diagnostykę w tym kierunku, najpierw poszukując innych przyczyn obserwowanych objawów, w przekonaniu, że choroba nowotworowa nie może dotknąć małego dziecka.

Te wszystkie czynniki składać się mogą na niewłaściwe prowadzenie postępowania diagnostycznego i tym samym oddalać w czasie rozpoczęcie właściwego leczenia. W tej sytuacji konieczne jest wzmożenie czujności onkologicznej lekarzy pierwszego kontaktu.

Niepokój powinny wzbudzać objawy, które nie pasują do obrazu choroby, np. infekcji lub niedokrwistości. Często sama niedokrwistość ma charakter wtórny i jest jedynie przejawem innej choroby. Ponadto w szczególności należy poświęcić uwagę:

- widocznym lub wyczuwalnym palpacyjnie zniekształceniom, guzom w różnych okolicach ciała, asymetrii w wyglądzie kończyn, tułowia i innych okolic;
- pogłębionej diagnostyki wymaga utrzymujące się powiększenie węzłów chłonnych, zwłaszcza, jeśli są one twarde i niebolesne;
- zlokalizowane dolegliwości bólowe, utrzymujące się ponad dwa tygodnie, wymagają wnikliwego poszukiwania ich przyczyny, łącznie z podstawową diagnostyką obrazową. Dotyczy to zwłaszcza bólów ze strony układu ruchu;
- nawracające, niepoddające się leczeniu infekcje dolnych dróg oddechowych; utrzymujący się kaszel, chrypka są wskazaniem do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej;
- objawy ciasnoty śródczaszkowej – poranne bóle głowy i wymioty często są przypisywane schorzeniu układu pokarmowego. Drgawki, utrata przytomności, powiększenie obwodu głowy u niemowląt powinny być wyczerpująco wyjaśnione;
- utrata masy ciała u dzieci jest powodem do wdrożenia wnikliwej diagnostyki;
- krwawienie z układu moczowo-płciowego lub przewodu pokarmowego są wskazaniem do pogłębionej diagnostyki w warunkach szpitalnych;
- podobnie należy wyjaśnić przyczynę skazy krwotocznej;
- niepokój lekarza może budzić zmiana zachowania dziecka – narastające zmęczenie, niechęć do zabawy, niekiedy zachowania agresywne lub dziwaczne.

Jak wspomniano we wstępie, zaawansowanie choroby nowotworowej ma ogromne znaczenie dla rokowania i powodzenia leczenia. Przekłada się również na takie aspekty, jak agresywność te-

rapii przeciwnowotworowej, możliwość wykonania zabiegów oszczędzających z zachowaniem narządów i stopień powikłań leczenia (Lange B, O'Neill 1999).

Opisane przypadki skłaniają do refleksji. Po dokładnej analizie można wysnuć jeden wniosek

– o powodzeniu leczenia choroby nowotworowej decyduje w dużej mierze lekarz pierwszego kontaktu. Od jego umiejętności zawodowych i intuicji lekarskiej zależy, w jakim stadium zaawansowania choroby dziecko z nowotworem zostanie skierowane do specjalistycznej opieki.

Piśmiennictwo

1. Kowalczyk JR, Dudkiewicz E. Częstość występowania nowotworów złośliwych u dzieci w Polsce i możliwości wczesnego rozpoznania. *Przegl Ped* 1999; 29, 3: 199–202.
2. Steuber CP, Nesbit ME Jr. *Clinical assesment and differential diagnosis of the child with suspected cancer*. W: *Principles and practice of pediatric oncology*. Red. Pizzo PA, Poplack DG. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
3. Gutjahr P. *Allgemeine Aspekte der Therapie*. W: *Krebs bei Kinder und Jugendlichen*. Köln: Deutsches Ärzte-Verlag; 1999.
4. Bode U, Fleischack G. *Zytostatische substanzen*. W: *Krebs bei Kinder und Jugendlichen*. Köln: Deutsches Ärzte-Verlag; 1999.
5. Lange B, O'Neill i wsp. *Oncologic emergencies*. W: *Principles and practice of pediatric oncology*. Red. Pizzo PA, Poplack DG. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.

Adres Autorów:

Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Sporna 36/50

91-738 Łódź

Wysiłkowe nietrzymanie moczu u kobiet

Urinary stress incontinence in women

WIEŚŁAWA BEDNAREK, NORBERT STACHOWICZ, JAN KOTARSKI

Z I Katedry i Kliniki Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jan Kotarski

Streszczenie Nietrzymanie moczu jest jedną z najbardziej powszechnych chorób przewlekłych u kobiet. Autorzy w artykule opisują patogenezę i odmiany tej choroby. Zajmują się również farmakologicznymi i operacyjnymi metodami leczenia tego schorzenia.

Słowa kluczowe: nietrzymanie moczu, operacje pętlowe, TVT.

Summary Urinary incontinence is one of the most common chronic diseases in women. Authors describe type and pathogenesis of this illness. In the paper the authors also describe methods of pharmacological and surgical treatment.

Key words: urinary incontinence, surgical procedures, sling procedures, TVT.

Nietrzymanie moczu (NM), według definicji International Continence Society (ICS), określane jest jako wykazany w sposób obiektywny brak kontroli nad oddawaniem moczu. Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób u kobiet, a częstość jego występowania szacuje się, według różnych autorów, na 15 do 60% [1, 12]. Choroba ta nie jest poważnym kalectwem, ale w sposób istotny pogarsza komfort życia, odsuwając często kobietę od życia zawodowego, towarzyskiego, a nawet rodzinnego.

Różnorodność przyczyn nietrzymania moczu powoduje, że jest to problem wielospecjalistyczny. Chorzy z pierwszymi objawami nietrzymania moczu zgłaszają się do lekarzy rodzinnych i poradni geriatrycznych. Na lekarzach pierwszego kontaktu spoczywa obowiązek wstępnego zdiagnozowania chorych, zapoznania ich z możliwościami leczenia i dalszego, często specjalistycznego pokierowania procesem diagnostyczno-lecznym.

Ważnym elementem diagnostycznym jest wywiad, który pozwala zaplanować postępowanie diagnostyczne. Wykorzystuje się różnego rodzaju kwestionariusze, pomagające ustalić rozpoznanie i różnicować WNM i nietrzymanie z parcia. Istotnym uzupełnieniem wywiadu jest ocena karty mikcji pacjentki, która traktowana może być jako czynnik weryfikujący i obiektywizujący dane uzyskane przy wywiadzie. W badaniach dodatkowych należy uwzględnić analizę moczu, a w uzasadnionych przypadkach posiew moczu i określenie antybiotykooporności bakterii, ponieważ infekcje

dróg moczowych często manifestują się nietrzymaniem moczu. Obiektywną ocenę stopnia nietrzymania moczu, a także ocenę skuteczności leczenia zachowawczego i operacyjnego może dać jednogodzinny test podpaskowy. Powszechnie stosowana w rozpoznaniu WNM, a także prognozowaniu wyników leczenia operacyjnego, jest próba Bonneya. Za najlepszy test, oceniający czynność dolnych dróg moczowych, jest uznawane badanie urodynamiczne, składające się z: cystometrii, profilometrii cewkowej, uroflowmetrii. Nie wszystkie pacjentki wymagają tego badania.

Za wskazania do tego typu oceny uważa się niezadowolające efekty leczenia zachowawczego i planowanie operacji, szczególnie w przypadkach nawrotów nietrzymania moczu. Uzupełnieniem badania klinicznego może być obrazowanie układu moczowego: urografia, cystografia mikcyjna, ultrasonografia przezpochwowa oraz rezonans magnetyczny.

Patogeneza nietrzymania moczu jest bardzo złożona, dlatego występuje wiele postaci tej choroby. Uwzględniając rodzaje i przyczyny nietrzymania moczu, podział NM według ICS przedstawia się następująco:

I. nagłące nietrzymanie moczu (NNM)

- nadaktywność mięśnia wypieracza,
- niska podatność ścian pęcherza moczowego;

II. wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM)

- nadmierna ruchomość szyi pęcherza,
- niewydolność mechanizmu zwieraczaowego;

III. nietrzymanie moczu z przepełnienia

- niedoczynność mięśnia wypieracza,
- przeszkoda w odpływie;

IV. nietrzymanie moczu pozazwieraczowe

- przetoki,
- wady rozwojowe.

Nagłace nietrzymanie moczu (NNM) (urge incontinence) jest mimowolnym popuszczaniem moczu pod wpływem przymusowego parcia i obiektywnie może być rozpoznane jedynie podczas cystometrycznego testu prowokacyjnego. Najczęściej spowodowane jest to niestabilnością wypieracza lub jego nadmierną pobudliwością. Zaburzenie funkcji mięśniówki gładkiej pęcherza moczowego jest przyczyną niestabilności wypieracza, zaś jego nadmierna pobudliwość może wynikać z czynnościowej niewydolności łuku odruchowego kierującego mikcją.

Mieszana postać nietrzymania moczu charakteryzuje nietrzymanie, w którym współlistnieje komponent wysiłkowy oraz parcie nagłace. W przypadku, gdy daje się wyróżnić dominację jednej grupy objawów, rozpoznaje się wysiłkowe nietrzymanie moczu z niestabilnością wypieracza lub nagłace nietrzymanie moczu z komponentą wysiłkowego nietrzymania moczu

Nietrzymanie moczu z przepełnienia występuje na skutek upośledzonej kurczliwości wypieracza oraz zaburzeń czucia wewnątrzpęcherzowego oraz przy braku prawidłowego odruchu inicjacji mikcji. W takich przypadkach dochodzi do nadmiernego wypełnienia pęcherza moczowego i w konsekwencji do nietrzymania moczu z przepełnienia. Zjawisko to często towarzyszy uszkodzeniom CUN w przebiegu stwardnienia rozsianego, polineuropatii cukrzycowej, przepuklinie jądra miażdżystego krążka międzykręgowego z uszkodzeniem dróg nerwowych. Nietrzymanie moczu z przepełnienia może wystąpić po zabiegach z powodu WNM i jest skutkiem nadmiernej ewolucji cewki moczowej [10, 12].

Najczęstszą postacią NM jest **wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM) (genuine stress incontinence)**, w którym mimowolne wyciekanie moczu (bez uczucia parcia) spowodowane jest wzrostem ciśnienia wewnątrz jamy brzusznej bez wzrostu ciśnienia wypieracza. Do nietrzymania moczu dochodzi wówczas, gdy maksymalne ciśnienie śródcewkowe jest niższe niż ciśnienie śródpęcherzowe (ciśnienie zamknięcia cewki jest ujemne).

WNM można podzielić według zaawansowania objawów na następujące stopnie:

- I – popuszczanie moczu występuje tylko w wyniku znacznego i gwałtownego wzrostu ciśnienia śródbrzusznego,
- II – bezwiedne oddawanie moczu następuje podczas umiarkowanego wzrostu ciśnienia śródbrzusznego, np. podczas podskakiwa-

nia, wchodzenia po schodach, lekkiej pracy fizycznej,

- III – wypływanie moczu ma miejsce w czasie leżenia, stania, chodzenia.

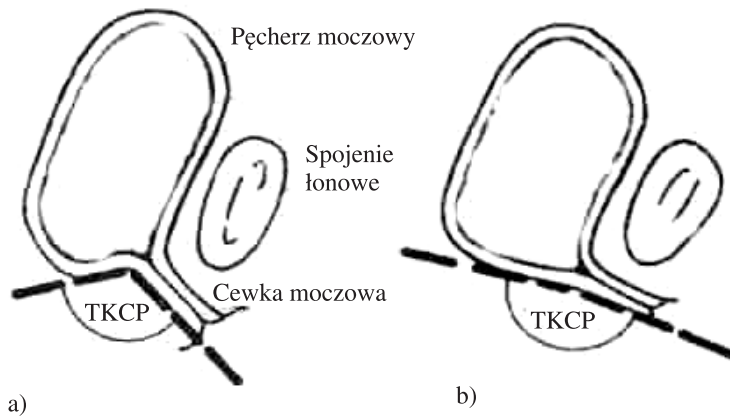
Dla utrzymania moczu podstawowe znaczenie ma prawidłowe funkcjonowanie mechanizmów przenoszących wzrastające ciśnienie śródbrzusne na połączenie cewkowo-pęcherzowe oraz bliższy odcinek cewki moczowej [5]. Zapobieganie wypływu moczu podczas wzrostu ciśnienia śródbrzusznego zależy od prawidłowych stosunków anatomicznych w obrębie aparatu podporowego narządów miednicy małej. Defekty w tkankach podtrzymujących, które aktywnie i biernie stabilizują i zamykają cewkę bezpośrednio, wpływają na wystąpienie WNM. Przyjmuje się, że zaburzenia w składzie tkanki łącznej, głównie kolagenu i elastyny, odpowiedzialne są za niewydolność struktur otaczających pochwę, która odgrywa istotną rolę w mechanizmie trzymania moczu. Zwłaszcza funkcja statyczna pochwy, polegająca na zapewnieniu strukturalnego podparcia szyi pęcherza i bliższego odcinka cewki moczowej, jest najważniejsza w utrzymaniu moczu.

Przywrócenie prawidłowych zależności anatomiczno-funkcjonalnych dolnej części układu moczowo-płciowego umożliwia prawidłową funkcję pęcherza moczowego i cewki moczowej zarówno u pacjentek z WNM, jak i w niestabilności wypieracza [7].

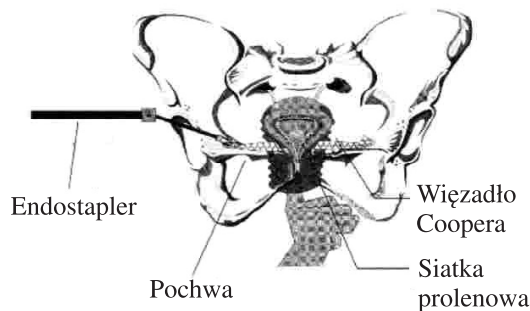
Leczenie zachowawcze u kobiet z nietrzymaniem moczu powinno być zawsze proponowane jako alternatywne do leczenia operacyjnego. Farmakoterapia z fizykoterapią i psychoterapią może przynieść poprawę nawet u 2/3 chorych w średnio zaawansowanych postaciach choroby.

Kwalifikowanie chorych z WNM do leczenia operacyjnego powinno odbywać się po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod postępowania zachowawczego. Najmniejszy stopień inwazyjności zapewniają farmakoterapia, ćwiczenia mięśni Kegla, stosowanie krążków pochwowych oraz terapia behawioralna. Brak poprawy po zastosowaniu kinezyterapii i farmakoterapii zmusza do postępowania zabiegowego. Poszukuje się ciągle nowych technik operacyjnych, ponieważ wyniki leczenia często odbiegają od oczekiwań. Operacje stają się bezpieczniejsze, prostsze oraz bardziej ekonomiczne. W utrwaleniu wyników leczenia operacyjnego istotną rolę odgrywają zabiegi rehabilitacyjne, farmakoterapia oraz hormonalna terapia zastępcza, poprzedzające i uzupełniające po zabiegu.

Podstawowym celem leczenia operacyjnego w przypadkach wysiłkowego nietrzymania moczu jest poprawa stosunków anatomicznych między narządami miednicy mniejszej przez rekonstrukcję tylnego kąta pęcherzowo-cewkowego (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat przedstawiający tylny kąt pęcherzowo-cewkowy u pacjentki z prawidłowym trzymaniem moczu (a) oraz z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (b)



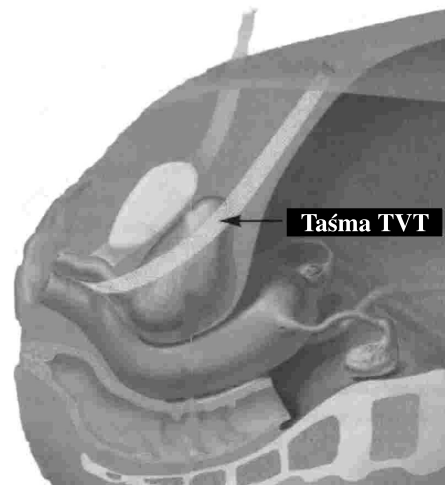
Ryc. 2. Schematyczne przedstawienie operacji sposobem Burcha

Stabilizację szyi pęcherza moczowego i poprawę funkcji zwieracza cewki moczowej można uzyskać, wybierając operację drogą pochwową, brzusznią, załonową lub zabieg endoskopowy.

Operacje wykonywane w leczeniu WNM można podzielić na dwie zasadnicze grupy:

- 1 – **operacje podpierające**, przywracające prawidłowe stosunki anatomiczne w obrębie przepony miednicy, szczególnie poprzez plastykę przedniej i tylnej ściany pochwy, jak również korygujące podparcie narządów moczowo-płciowych i zapewniające ich repozycję w miednicy,
- 2 – **operacje podwieszające**, poprawiające elementy podwieszające macicę, pęcherz moczowy i cewkę moczową.

Najczęściej wykonywaną operacją pochwową, zaliczaną do pierwszej grupy, jest plastyka przedniej ściany pochwy (anterior colporrhaphy). Ten typ operacji znalazł szczególnie zastosowanie w przypadkach WNM występujących łącznie z obniżeniem przedniej ściany pochwy. Przywrócenie prawidłowej topografii przedniej ściany pochwy nie zawsze koryguje tylny kąt pęcherzowo-cewkowy, stąd mała skuteczność tej metody leczenia. Przyczyny nawrotów nietrzymania moczu po tego rodzaju zabiegach należy upatrywać w tworzeniu blizn łącznotkankowych, które zaburzą funkcję mięśni dna miednicy. Utrata ela-



Ryc. 3. Schematyczne przedstawienie ułożenia taśmy TVT po zabiegu

styczności pochwy na skutek jej zbliźnowacenia powoduje przewagę działania silniejszych mięśni dźwigaczy odbytu nad mięśniami łonowo-guzicznymi i pociągania cewki moczowej ku tyłowi, przez co traci ona podstawowy mechanizm zamykający.

Z chirurgicznego punktu widzenia wyróżnia się dwa typy wysiłkowego nietrzymania moczu:

1. **w następstwie nadmiernej mobilności połączenia cewkowo-pęcherzowego, przy prawidłowej funkcji zwieracza cewki,**
2. **uszkodzenia i niewydolność cewki moczowej.**

Sposoby leczenia operacyjnego stosowane w nadmiernej ruchomości cewki moczowej na przełomie kilkunastu lat ulegały ciągłym modyfikacjom, od otwartego załonowego podwieszenia szyi pęcherza do technik operacyjnych wykonywanych od strony pochwy.

W operacjach z dostępu nadłonowego istotą jest podciągnięcie szyi pęcherza moczowego i połączenie szwami okolicy okołocewkowej z okostną tylnej powierzchni kości łonowych lub więzadłami biodrowo-grzebieniowymi. Otwarta uretropeksja załonowa obejmuje operacje Mar-

shalla, Marchettiego i Krantza oraz operacje sposobem Burcha. Największą skuteczność i najlepsze wyniki odległe dają zabiegi kolposuspensji do więzadeł Coopera [3] (ryc. 2). Przy współistnieniu obniżenia ścian pochwy operacja powinna być uzupełniona plastyką pochwy i krocza. Skuteczność operacji Burcha zależy od stanu tkanek w okolicy okołocewkowej. Zbliżnowacenia i zwłóknienia okołocewkowe ograniczają znacznie efektywność operacji, a także mogą być przyczyną uszkodzenia cewki i pęcherza podczas zabiegu.

W podjęciu decyzji o zastosowaniu operacji pętlowej ważne jest rozpoznanie hiperobilności cewki moczowej lub niewydolności mięśnia zwieracza [4, 9]. Pętlowe podwieszenia cewki moczowej wprowadzone zostały w leczeniu nietrzymania moczu na początku tego stulecia i przechodziły różne modyfikacje. Polegały one na odmiennych sposobach przeprowadzania pętli i ich mocowaniu, ale również na wykorzystywaniu różnych materiałów używanych do uniesienia cewki moczowej. Od kilku lat dużą popularnością cieszy się opracowana przez Ulmstena i wsp. nowa, małoinwazyjna, beznapięciowa operacja TVT (tension free vaginal tape), z użyciem taśmy proleptycznej [11] (ryc. 3). Skuteczność operacji TVT zależy od dokładnej diagnostyki, braku objawów infekcji oraz od prawidłowo przeprowadzonego znieczulenia. Zabieg może być skojarzony z innymi operacjami ginekologicznymi, takimi jak: wycięcie macicy drogą brzuszną i pochwową, z operacjami plastycznymi pochwy i krocza.

W przypadkach nieskutecznego leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu operacjami kolposuspensji bądź zabiegami pętlowymi stosowane jest ostrzykiwanie cewki moczowej kolagenem, teflonem, autologiczną tkanką tłuszczową.

Najlepsze wyniki leczenia nietrzymania moczu uzyskuje się w przypadku pierwszego zabie-

gu, powtórny jest zazwyczaj mniej skuteczny i obciążony większym ryzykiem powikłań. W przypadkach nawrotów niekontrolowanego wypływu moczu po leczeniu operacyjnym powinna być przeprowadzona wnikliwa analiza powikłań, diagnostyka różnicowa w oparciu o badania urodynamiczne.

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia pierwszego zabiegu jest zazwyczaj niewłaściwa kwalifikacja i leczenie operacyjne kobiet z nadmierną reaktywnością mięśnia wypieracza. Ten rodzaj zaburzeń kontroli oddawania moczu jest przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego. Leczenie mieszanych postaci nietrzymania moczu, w których występuje zarówno wysiłkowe nietrzymanie moczu, jak i nadmierna reaktywność wypieracza, jest bardzo trudne. Wybierając ryzyko leczenia operacyjnego w takich przypadkach pacjentka powinna być poinformowana o ewentualnym nasileniu objawów naglącego parcia po operacji i następowym leczeniu farmakologicznym. Mało skuteczne, a wręcz przeciwwskazane, są zabiegi operacyjne w przypadkach neurogennych przyczyn nietrzymania moczu i nietrzymania moczu z przepętnienia.

W nietrzymaniu moczu wywołanym uszkodzeniem układu nerwowego w następstwie stwardnienia rozsianego, wad rozwojowych rdzenia kręgowego czy po urazach najlepsze wyniki daje implantacja sztucznego zwieracza, aczkolwiek wiele jest doniesień o dobrych wynikach leczenia podwieszeniem pętłą. Zabieg przecięcia zwieracza cewki moczowej w postaciach spastycznych, występujących po urazach kręgosłupa i rdzenia kręgowego, może przynieść zadowalające efekty. U kobiet z wadami rozwojowymi układu moczowo-płciowego uszkodzenia pooperacyjne, popromienne i pozapalne problemy zaburzeń kontroli oddawania moczu stanowią bardzo trudny problem kliniczny.

Piśmiennictwo

1. Abrams A i wsp. *Incontinence. 1st International Consultation on Incontinence. Monaco 1998*. Health Publication Ltd.; 1999.
2. Blaivas G i wsp. Stress incontinence classification and surgical approach. *J Urol* 1988; 139: 7276.
3. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Coopers ligament for correction of stress incontinence cystocele and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 281.
4. Cross CA i wsp. Our experience with pubovaginal slings in patients with stress urinary incontinence. *J Urol* 1998; 159: 1195.
5. De Lancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713–1723.
6. Feyerherl J i wsp. Long-term results after Burch colposuspension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 647.
7. Gosling JA. Structure of the lower urinary tract and pelvic fluor. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 12: 285–295.
8. Jolleys JV. Reported prevalence of urinary incontinence in women general practice. *Br Med J* 1988; 296: 1300.
9. Morgan JE i wsp. The Marlex sling operation for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: a 16-year review. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 224.
10. Rechberger T i wsp. *Nietrzymanie moczu u kobiet. Diagnostyka i leczenie*. Red. Rechberger T, Jakowicki JA. Lublin: Wyd. Bifolium; 2001.

11. Ulmsten U i wsp. A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1998; 9: 210–213.
12. Yarnell JW i wsp. The prevalence and severity of urinary incontinence in women. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 71–73.

Adres Autorów:

I Katedra i Klinika Ginekologii
Akademia Medyczna w Lublinie
ul. Staszica 16
20-081 Lublin

Andropauzalne aspekty starzenia się mężczyzn jako problem medycyny rodzinnej XXI wieku

Andropausal aspects of aging of men as a problem of family medicine in XXI century

MAREK MĘDRAŚ¹, EWA ANITA JANKOWSKA²

¹ Z Katedry i Kliniki Endokrynologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

² Z Zakładu Antropologii Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Paweł Bergman

Streszczenie Odnotowane w skali światowej zjawisko wydłużania się życia człowieka powoduje, że dolegliwości andropauzalne stają się problemem dla coraz większej liczby mężczyzn. Na zespół objawów andropauzalnych składają się 3 główne grupy dolegliwości: 1) objawy dotyczące sfery psychiki, 2) objawy związane z życiem seksualnym oraz 3) dolegliwości somato-vegetatywne. Andropauza jest częstym zjawiskiem, także w polskiej populacji, a problem ten dotyczy około 7, 29 i 48% mężczyzn w wieku odpowiednio 40–49, 50–59 i 60–79 lat. Istnieje coraz więcej danych o związkach pomiędzy deficytem testosteronu, DHEAS i IGF-1 u mężczyzn po 50 roku życia a występowaniem zespołu andropauzalnego. Jednak wciąż nie ma konsensusu co do celowości, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hormonalnej terapii zastępczej u starzejących się mężczyzn. Ponieważ objawy andropauzalne mogą maskować inne choroby (i odwrotnie), diagnozując pacjenta w kierunku schorzeń somatycznych (zwłaszcza po 50 roku życia), należy wziąć pod uwagę możliwość występowania zespołu andropauzalnego.

Słowa kluczowe: starzenie się mężczyzn, andropauza, hormony, skala objawów andropauzalnych.

Summary Phenomenon of expanding human lifespan observed the world-wide results in the significant increase of men suffering from andropausal symptoms. There are 3 main groups of these symptoms: 1) psychological symptoms, 2) sexual symptoms and 3) somato-vegetative symptoms. Andropause is a quite common phenomenon, also in Poland, as this syndrome occurred in about 7%, 29% and 48% of men aged 40–49, 50–59 and 60–79 years, respectively. There is an increasing number of data on the relationships between the hormonal deficiencies (testosterone, DHEAS, IGF-1) in men aged 50 and over, and the occurrence of andropausal syndrome. However, there is no consensus on the usefulness, effectiveness and safety of hormonal replacement therapy in aging men. As andropausal symptoms can resemble other illnesses, it is advisable to take into account the occurrence of andropause when diagnosing the male patients aged 50 and over.

Key words: male aging, andropause, hormones, andropausal symptoms' scale.

Koncepcja **andropauzy** (męskiego klimakterium) pojawiła się w medycynie na początku XX wieku. Wcześniej problem ten praktycznie nie istniał, m.in. dlatego, że dopiero 3 ostatnie pokolenia mężczyzn miały szansę dożyć 50 roku życia. W ostatnich latach jesteśmy świadkami wydłużania się ludzkiego życia i nieuchronnego starzenia się społeczeństw. Zjawisko to obserwuje się także w Polsce. Według GUS, prognozowana długość dalszego życia 45-letnich Polaków (mężczyzn) w 1990 r. wynosiła 26 lat, a 10 lat później – 27,9 lat (*Mały rocznik statystyczny Polski*, 2001). Jednocześnie stwierdza się niekorzystne zmiany w zakresie struktury demograficznej polskiego społeczeństwa – zmniejszaniu się liczby młodych mężczyzn towarzyszy wzrost odsetka

ludzi starszych. Szacuje się, że w okresie 2000–2030 w Polsce odsetek chłopców w wieku do 17 roku życia zmaleje z 25,4 do 19,2%, a jednocześnie zwiększy się niemal dwukrotnie odsetek mężczyzn w wieku 65 lat i starszych (z 9,6 do 17,7%) (*Mały rocznik statystyczny Polski*, 2001).

Odnotowane w skali światowej zjawisko wydłużania się życia człowieka powoduje, że dolegliwości andropauzalne stają się problemem dla coraz większej liczby mężczyzn (Lamberts SWJ, van der Beld i wsp, 1997; Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Perry HM 3rd, 1999; Mędraś M, Jankowska E, 1999). Dotykają one mężczyzn już nawet w piątej dekadzie życia, tym samym istotnie pogarszając jakość życia tych mężczyzn, od których nadal oczekuje się pełnej aktywności za-

wodowej. Dlatego zjawisko andropauzy staje się nie tylko ważnym problemem klinicznym, ale również społecznym, mającym ważne implikacje także dla lekarzy rodzinnych, u których w pierwszej kolejności szukają pomocy (jeśli w ogóle) mężczyźni z problemami **wieku średniego** (Lamberts SWJ, van der Beld i wsp, 1997; Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Perry HM 3rd, 1999; Mędraś M, Jankowska E, 1999).

Obecnie rosnącemu zainteresowaniu problemem andropauzy towarzyszy chaos w stosowanej terminologii; wciąż brakuje precyzyjnych i powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznawania zespołu objawów andropauzalnych (Mędraś M, Jankowska E, 1999; Comhaire FH, 2000). **Andropauzę** definiuje się jako zespół objawów występujących u mężczyzn po 50. roku życia, do których należą dolegliwości dotyczące sfery psychiki, życia płciowego i objawy somato-wegetatywne, współistniejące ze zmniejszonym wydzielaniem hormonów, tj. testosteronu, dehydro-epiandrosteronu (DHEA), hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), melatoniny, którym towarzyszą niekorzystne zmiany biochemiczne.

Określenie **andropauza** jest często krytykowane i negowane, gdyż, będąc nieprecyzyjną kalką językową kobiecej menopauzy, nie tylko nie odzwierciedla, ale wręcz fałszuje istotę zjawisk biologicznych zachodzących u starzejących się mężczyzn (Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Perry HM 3rd, 1999; Mędraś M, Jankowska E, 1999; Comhaire FH, 2000; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000). U mężczyzn nie dochodzi do nagłego i nieodwracalnego ustania funkcji hormonalnych ani reprodukcyjnych, a funkcje egzo- i endokrynną jąder mogą być zachowane u mężczyzn aż do późnej starości (Comhaire FH, 2000; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000; Kaufman JM, Vermeulen A, 1997; Tenover JL, 1999). Podczas andropauzy u wielu mężczyzn ujawniają się klinicznie zaburzenia w zakresie funkcjonowania wymienionych struktur endokrynnych (m.in. osi podwzgórze–przysadka–jądra), które są niczym innym jak odzwierciedleniem procesów inwolucji obejmujących te narządy i rozpoczynają się już pod koniec trzeciej dekady życia mężczyzn (a nie – jak mogłoby się wydawać – około 50 roku życia) (Mędraś M, Jankowska E, 1999; Comhaire FH, 2000; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000; Kaufman JM, Vermeulen A, 1997; Tenover JL, 1999). Należy więc podkreślić, że andropauza *sensu stricto*, w znaczeniu analogicznym do kobiecej menopauzy, równoznaczna z gwałtownym wygaśnięciem funkcji rozrodczych i względnie nagłym wystąpieniem u mężczyzn objawów związanych z niedoborem przede wszystkim testosteronu, w rzeczywistości nie istnieje. Pojęcie to można jednak

stosować przy pełnej świadomości tego, co ono rzeczywiście oznacza.

W 1999 r. Heinemann i wsp. zaproponowali nową skalę do oceny występowania i nasilenia objawów andropauzalnych u starzejących się mężczyzn (*The Aging Males' Symptoms' Rating Scale – AMSRS*) (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999). Na podstawie wyników badań populacyjnych, stosując analizę składowych głównych, autorzy spośród podstawowych 17 objawów andropauzalnych wyodrębnili 3 główne grupy dolegliwości: 1) objawy dotyczące sfery psychiki, 2) objawy związane z życiem seksualnym oraz 3) objawy somato-wegetatywne (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999; Comhaire FH, 2000).

Do **objawów dotyczących sfery psychiki** zaliczono: 1) obniżony nastrój i/lub częste wahania nastroju; 2) poczucie zniechęcenia do dalszego życia; 3) nadmierną nerwowość i wewnętrzne napięcie; 4) nadmierną drażliwość, łatwe irytowanie się bez wyraźnej przyczyny; 5) nieuzasadniony niepokój, lęk bez wyraźnej przyczyny (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999). Na zespół **objawów somato-wegetatywnych** złożyły się: 1) bóle stawów i mięśni; 2) osłabienie i zmniejszona siła mięśniowa; 3) pocenie się (odczuwane jako nadmierne), niezwiązane z wysiłkiem fizycznym lub wysoką temperaturą otoczenia (również tzw. *uderzenia gorąca* i tzw. *zlewne poty*); 4) problemy z zaśnięciem, budzenie się w środku nocy bądź nad ranem; 5) zwiększona potrzeba snu w ciągu dnia, uczucie senności w ciągu dnia; 6) pogorszenie ogólnego samopoczucia i poczucia życiowej pomyślności; 7) wyczerpanie i zmniejszenie ogólnej energii życiowej (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999). Zespół **objawów dotyczących sfery życia seksualnego** tworzyły: 1) zmniejszona potencja; 2) zmniejszona częstość porannych erekcji; 3) zmniejszenie libido oraz aktywności seksualnej; 4) rozrzedzenie zarostu na twarzy; 5) poczucie, że najlepszy okres życia już minął (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999).

Podstawowym założeniem stworzonej skali AMSRS jest fakt, że nasilenie poszczególnych dolegliwości każdy pacjent określa samodzielnie w skali analogowej od 1 (brak dolegliwości) poprzez 2, 3, 4 aż do 5 (największe natężenie dolegliwości) (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999). Nasilenie objawów w każdej z 3 wyodrębnionych grup jest określane na podstawie sumy punktów przyznanych poszczególnym objawom wchodzącym w skład danej grupy dolegliwości jako: 1) nasilenie minimalne (lub brak objawów w ogóle), 2) nasilenie niewielkie, 3) nasilenie umiarkowane oraz 4) nasilenie duże (tab. 1) (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999). Zespół objawów andropauzalnych można rozpo-

znać jako pewny, jeśli nasilenie objawów andropauzalnych w obrębie wszystkich 3 głównych grup jest co najmniej umiarkowane, natomiast zespół andropauzalny należy uznać za wysoce prawdopodobny u tych mężczyzn, u których nasilenie objawów andropauzalnych w obrębie 2 głównych grup jest co najmniej umiarkowane (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999).

Polską wersję skali AMSRS zastosowano także wśród mężczyzn, mieszkańców Wrocławia, i na jej podstawie, stosując kryteria Heinemanna LAJ, Zimmermanna T i wsp. (1999), określono częstość występowania oraz nasilenie objawów składających się na zespół andropauzalny w badanej populacji (Jankowska EA, 2002). Wykazano, że wśród mężczyzn wrocławskich wszystkie dolegliwości, składające się na zespół andropauzalny, wyraźnie nasilały się z wiekiem, a korelacje pomiędzy objawami związanymi ze sferą życia płciowego a wiekiem były najsilniejsze spośród wszystkich analizowanych zależności (Jankowska EA, 2002). Wśród mężczyzn wrocławskich w wieku 32–39, 40–49, 50–59 i 60–79 lat objawy andropauzalne dotyczące sfery psychiki o umiarkowanym nasileniu stwierdzono odpowiednio u: 0, 8, 15 i 13% badanych, zaś te o dużym nasileniu – odpowiednio u: 0, 2, 5 i 10% mężczyzn (Jankowska EA, 2002). W tych samych kolejnych grupach wiekowych objawy andropauzalne związane z życiem seksualnym o umiarkowanym nasileniu obserwowano u: 2, 9, 25 i 10% badanych, zaś te o dużym nasileniu – odpowiednio u: 0, 3, 15 i 58% mężczyzn (Jankowska EA, 2002). Z kolei dolegliwości andropauzalne somato-vegetatywne o umiarkowanym nasileniu odnotowano u: 0, 8, 26 i 39% badanych, a objawy o dużym nasileniu – odpowiednio u: 0, 0, 2 i 12% mężczyzn (w tych samych ww. grupach wiekowych) (Jankowska EA, 2002).

Stosując kryteria Heinemanna i wsp. wśród mężczyzn, mieszkańców Wrocławia w wieku 32–39, 40–49, 50–59 i 60–79 lat, pewny zespół objawów andropauzalnych rozpoznano odpowiednio u: 0, 2, 1, 10, 4 i 21,7% badanych, a prawdopodobny zespół andropauzalny stwierdzono u kolejnych: 0, 4, 8, 18, 7 i 26,5% mężczyzn (w tych samych ww. grupach wiekowych) (Jankowska EA, 2002). Łącznie problem andropauzy dotyczył 0, 6, 9, 29, 1 i 48,2% zdrowych mężczyzn, mieszkańców Wrocławia w wieku odpowiednio 32–39, 40–49, 50–59 i 60–79 lat (Jankowska EA, 2002). Przedstawione dane dowodzą, że andropauza w polskim społeczeństwie nie jest bynajmniej zjawiskiem marginalnym, a tym samym mężczyźni z zespołem andropauzalnym stanowią znaczny odsetek wszystkich pacjentów (a zwłaszcza tych powyżej 50. roku życia) zgłaszających się do lekarzy rodzinnych.

Istotne znaczenie w procesie starzenia się

mężczyzn odgrywają procesy inwolucyjne w obrębie obwodowych gruczołów wydzielania wewnętrznego (*i.e.* jądra, nadnercza, tarczyca, części przysadki produkujące hormon wzrostu i melatoninę) oraz jednocześnie struktury ośrodkowe (*i.e.* podwzgórze i inne struktury mózgowia), sterujące i synchronizujące pracę narządów endokrynnych (Lamberts SWJ, van der Beld i wsp, 1997; Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Perry HM 3rd, 1999; Mędraś M, Jankowska E, 1999; Comhaire FH, 2000; Zgliczyński S, 2000; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000). U mężczyzn wkraczających w okres **klimakterium** stwierdza się deficyt testosteronu, DHEA, hormonu wzrostu oraz IGF-1, a według niektórych autorów także melatoniny (i innych związków). Ponadto u starzejących się mężczyzn odnotowuje się najczęściej zwiększoną z wiekiem sekrecję gonadotropin oraz SHBG (ang. *sex hormone-binding globulin*), a według niektórych autorów także estrogenów (Lamberts SWJ, van der Beld i wsp, 1997; Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Perry HM 3rd, 1999; Mędraś M, Jankowska E, 1999; Zgliczyński S, 2000; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000).

Zmiany hormonalne stwierdzane u starzejących się mężczyzn są indywidualnie zróżnicowane (Vermeulen A, 1991; Tenover JL, 1999). Dlatego czasami andropauzalna andropenia gonadalno-nadnerczowa pojawia się znacznie wcześniej niż przed 50. rokiem życia, a z drugiej strony – niektórzy mężczyźni zachowują profil hormonalny typowy dla młodych osób aż do późnej starości (Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Vermeulen A, 1991; Tenover JL, 1999; Ravaglia G, Forti P i wsp, 1995). Między innymi Ravaglia G, Forti P i wsp. (1995) nie wykazali zmian w stężeniach testosteronu całkowitego i gonadotropin aż do 9. dekady życia mężczyzn.

Zmiany w gospodarce hormonalnej, związane z procesem starzenia się mężczyzn, są z jednej strony uwarunkowane genetycznie, ale w istotnym stopniu zależą także od czynników psychospołecznych (przewlekły stres, stany depresyjne itp.), skrajnie dużej bądź małej masy ciała, zawartości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie, stylu i trybu życia oraz związanych z nimi palenia tytoniu, nadużywania alkoholu, stosowania innych używek, przyjmowania określonych leków (Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000). Sugeruje się, że tempo redukcji z wiekiem ogólnoustrojowej puli testosteronu, DHEA i IGF-1 może różnić się zależnie od badanej populacji (Vermeulen A, 1991; Mędraś M, Jankowska EA i wsp, 2000; Mędraś M, Rogucka E i wsp, 1999).

W populacji mężczyzn wrocławskich odnotowano redukcję z wiekiem stężeń testosteronu wolnego w surowicy o 4,8% podczas kolejnych 5 lat,

IGF-1 – o 5,0%/5 lat, a DHEAS – o 8,6%/5 lat (przy czym ujemna korelacja pomiędzy stężeniem DHEAS w surowicy a wiekiem była najsilniejsza spośród wszystkich analizowanych zmian z wiekiem stężeń hormonów w surowicy) (Jankowska EA, 2002; Jankowska EA, Szklarska A i wsp, 2003). Pomiedzy badanymi w wieku 32–34 lata a najstarszą grupą wiekową (75–79 lat) wykazano zmniejszenie poziomu DHEAS o 77,3%, a IGF-1 o 44,9%; pomiedzy mężczyznami w wieku 32–34 lat a badanymi w wieku 70–74 lat redukcja stężenia testosteronu wolnego w surowicy wyniosła 38,2% (Jankowska EA, 2002; Jankowska EA, Szklarska A i wsp, 2003). Odnotowano słabą ujemną korelację stężenia estradiolu w surowicy z wiekiem oraz słabą dodatnią korelację stężenia lutropiny w surowicy z wiekiem (Jankowska EA, 2002; Jankowska EA, Szklarska A i wsp, 2003). W procesie starzenia się mężczyzn wrocławskich obserwowano jednocześnie wzrost poziomu SHBG w surowicy (o 11,7%/5 lat) (Jankowska EA, 2002; Jankowska EA, Szklarska A i wsp, 2003). Wśród badanych mężczyzn, mieszkańców Wrocławia, nie stwierdzono zmian z wiekiem stężeń testosteronu całkowitego w surowicy ani stosunku stężeń testosteron całkowity/estradiol (Jankowska EA, 2002; Jankowska EA, Szklarska A i wsp, 2003).

Obserwowane zmiany w gospodarce hormonalnej mężczyzn w procesie starzenia się pociągają za sobą kaskadę ogólnoustrojowych zmian w pozostałych narządach i układach oraz wpływają na ogólną sprawność psychofizyczną mężczyzn (Lamberts SWJ, van der Beld i wsp, 1997, Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Mędraś M, Jankowska E, 1999; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000). Jak dotąd istnieją nieliczne badania, oceniające jaki jest rzeczywisty wpływ deficytu, skądinąd fizjologicznego, androgenów gonadalnych, nadnerczowych i innych hormonów na pogorszenie jakości życia mężczyzn, ocenianej w sferze dolegliwości somato-vegetatywnych, objawów dotyczących sfery psychiki oraz tych związanych z życiem płciowym (Lamberts SWJ, van der Beld i wsp, 1997, Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Vermeulen A, 1991; Vermeulen A, 2000).

W badaniach obserwacyjnych w populacji mężczyzn wrocławskich stwierdzono m.in., że

stężenie DHEAS w surowicy było ujemnie skorelowane z nasileniem wszystkich objawów składających się na zespół andropauzalny, najsilniej zaś z objawami dotyczącymi sfery psychiki wśród badanych mężczyzn (Jankowska EA, 2002). Niedobór testosteronu wolnego towarzyszył przede wszystkim częstszym i bardziej nasilonym dolegliwościom andropauzalnym związanym ze sferą życia seksualnego (Jankowska EA, 2002). Najniższe stężenia DHEAS i IGF-1 stwierdzono głównie u mężczyzn, u których objawy somato-vegetatywne występowały z największym nasileniem (Jankowska EA, 2002). W grupie mężczyzn, u których rozpoznano pewny zespół andropauzalny, w porównaniu z badanymi bez tego zespołu, stwierdzono obniżone stężenia następujących hormonów w surowicy: DHEAS, testosteronu wolnego, IGF-1 i estradiolu surowicy oraz redukcję wartości stosunku stężeń testosteron całkowity/lutropina (Jankowska EA, 2002).

Rozpoznanie zespołu andropauzalnego czasem bywa kłopotliwe. Objawy andropauzalne mogą z jednej strony maskować inne choroby i odwrotnie – diagnozując pacjenta w kierunku schorzeń somatycznych, czasem możemy mieć do czynienia w rzeczywistości z zespołem andropauzalnym (Morales A, Heaton JPW i wsp, 2000; Comhaire FH, 2000). Lekarz rodzinny powinien być świadomy możliwości występowania zespołu andropauzalnego u mężczyzn (zwłaszcza po 50. roku życia), a w przypadku istnienia dużego prawdopodobieństwa tego zespołu warto wesprzeć się oznaczeniem stężeń w surowicy podstawowych hormonów, uznawanych za endokrynologiczne wskaźniki **andropauzy** (tj. testosteronu wolnego, DHEAS i IGF-1). Wciąż nie ma konsensusu co do celowości, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hormonalnej terapii zastępczej u starzejących się mężczyzn. Należy mieć nadzieję, że wyniki trwających, wieloosrodkowych badań klinicznych ostatecznie wykażą, czy farmakologiczne uzupełnianie deficytu testosteronu, dehydroepiandrosteronu czy hormonu wzrostu u starzejących się mężczyzn przynosi wymierne korzyści zdrowotne i czy jest bezpieczne (m.in. w kontekście działania ww. hormonów na gruczoł krokowy i gospodarkę lipidową mężczyzn).

Tabela 1. Wartości punktacji skali AMSRS w kolejnych kategoriach określających nasilenie objawów andropauzalnych, analizowanych w obrębie trzech głównych grup (Heinemann LAJ, Zimmermann T i wsp, 1999)

Grupy objawów andropauzalnych	Nasilenie minimalne (lub brak objawów)	Nasilenie niewielkie	Nasilenie umiarkowane	Nasilenie duże
Objawy dotyczące sfery psychiki	0–5 pkt.	6–8 pkt.	9–11 pkt.	≥12 pkt.
Objawy dotyczące sfery życia seksualnego	0–5 pkt.	6–7 pkt.	8–10 pkt.	≥11 pkt.
Objawy somato-vegetatywne	0–8 pkt.	9–12 pkt.	13–18 pkt.	≥19 pkt.

Piśmiennictwo

1. *Mały Rocznik Statystyczny Polski* (wydanie III). Warszawa: Zakład Wydawnictw Statystycznych; 2001.
2. Lamberts SWJ, van der Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419–424.
3. Morales A, Heaton JPW, Carson CC 3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163: 705–712.
4. Perry HM 3rd. The endocrinology of aging. *Clin Chem* 1999; 45: 1369–1376.
5. Mędraś M, Jankowska E. 'O zdrowe starzenie się mężczyzn' – aspekty hormonalne. *Pol Merk Lek* 1999; 6: 208–210.
6. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 2000; 38: 655–662.
7. Zgliczyński S. *Starzenie się – wyzwaniem ludzkości na nowe tysiąclecie*. IV Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. Warszawa, 10.12–11.12.2000. Streszczenia referatów: 7–19.
8. Vermeulen A. Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221–224.
9. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000; 34: 5–15.
10. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 289–309.
11. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 1999; 22: 300–306.
12. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *The Aging Male* 1999; 2: 105–114.
13. Jankowska EA. *Występowanie zespołu andropauzalnego a stan hormonalny mężczyzn, mieszkańców Wrocławia* (rozprawa doktorska). Wrocław: Biblioteka AM; 2002.
14. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Scali RC, Boschi F, Pratelli L, Pizzoferrato A, Gasbarrini G. Hormonal changes in male subjects over ninety. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1995; 71: 133–139.
15. Mędraś M, Jankowska EA, Rogucka E, Łopuszańska M. The effects of sex steroids and some elements of lifestyle on the normal variation of bone mineral content in younger versus older healthy Polish males. *The Aging Male* 2000; 3: 65–74.
16. Mędraś M, Rogucka E, Jankowska E. Age-related changes of total and free testosterone levels among Polish adult males. *Med Sci Monit* 1999; 5: 1158–1162.
17. Jankowska EA, Szklarska A, Łopuszańska M, Mędraś M. Czy wiek i wykształcenie są determinantami parametrów hormonalnych uznawanych za endokrynologiczne wskaźniki andropauzy? *Pol Merk Lek* 2003 (w druku).

Adres I Autora:

Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Bóle stawów w praktyce lekarza rodzinnego

Arthralgias in Family Doctor's Practice

ZBIGNIEW ARTIUCHA¹, ANDRZEJ KAZIMIERZ WARDYN^{1, 2}, KATARZYNA ŻYCIŃSKA^{1, 2}

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Ostrowski

² Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Kazimierz Wardyn

Streszczenie Bóle stawów są częstym objawem zgłaszanym przez pacjentów odbywających wizytę u lekarza pierwszego kontaktu. Celem tego artykułu jest opracowanie racjonalnego postępowania z osobami mającymi te dolegliwości, identyfikacja czynników ryzyka, epidemiologii schorzenia, zaprezentowanie właściwej diagnostyki różnicowej i skutecznego postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: bóle stawów, przyczyny, diagnostyka, leczenie.

Summary Arthralgias in GP's practice are common problem. The goal of this article is to identify a rational, efficacious, and ideally cost-effective approach to the patient presenting the arthralgias. The background for this article, especially the subthemes including the clinical syndromes, their epidemiology, diagnosis and treatment, and their socioeconomic impacts, have been a subject of recent reviews and monographs.

Key words: arthralgias, diagnostic and therapeutic management.

Lekarz rodzinny w swojej codziennej praktyce spotyka się z określeniem „reumatyzm” lub „ból stawu” i musi dokonać zróżnicowania, czy jest to obraz układowej choroby narządu ruchu czy też procesu zwyrodnieniowego lub inwolucyjnego, czy też skutek przebytych urazów komunikacyjnych, sportowych, konsekwencji przeciążeń w miejscu pracy, a może zespołu stresu pourazowego lub zespołu przewlekłego zmęczenia [3, 9, 10, 15, 17, 19].

Słowa reumatyzm, artretyzm, rwa kulszowa, dyskopatia, bóle kości i stawów, bóle mięśni są synonimami patologii narządu ruchu manifestującej się bólem jedno- lub wielostawowym występującym samoistnie lub przy wykonywaniu różnych czynności [4].

Narząd ruchu w odróżnieniu od pozostałych układów składa się z wielu elementów wzajemnie uzupełniających się i współpracujących oraz zapewniających wykonanie różnych zadań, tj. ruch, chód, postawa itp. Manifestacja bólowa nie zawsze świadczy, że dany element układu ruchu jest przyczyną bólu, często okazuje się, że jest to jedynie odbicie procesu toczącego się w innym miejscu, a obecny ból jest informacją, że dotychczasowa kompensacja przekroczyła pewien próg tolerancji i wskazuje, że w narządzie ruchu toczy się proces patologiczny. Lekarz rodzinny staje wobec problemu – czy jest to choroba układowa

narządu ruchu czy też obraz fizjologicznego starzenia się.

W naszym doniesieniu pragniemy przybliżyć problem diagnostyki patologii narządu ruchu w badaniu jego niesprawności, wskazać kolejność postępowania oraz podać wytyczne dla konsultacji specjalistycznej.

Postępowanie diagnostyczne w patologii narządu ruchu obejmuje:

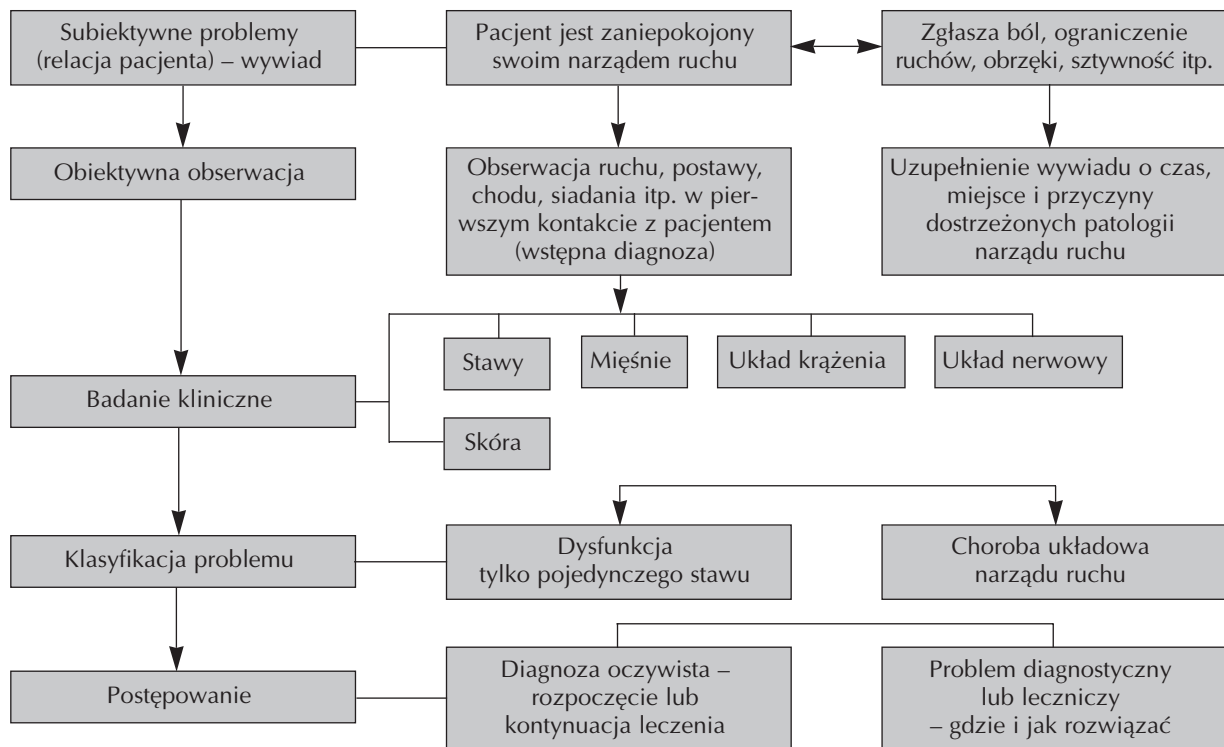
1. Subiektywne problemy pacjenta.
2. Obiektywną obserwację.
3. Badanie kliniczne.

Badanie kliniczne pozwala na stwierdzenie następujących patologii:

- a) nieprawidłowości chodu,
- b) nieprawidłowości postawy,
- c) obecności przykurczów lub zeszywnień stawów,
- d) zniekształcenia,
- e) obrzęków kończyn,
- f) stanu skóry,
- g) stanu mięśni.

4. Klasyfikację problemu.
5. Postępowanie.

Mając postawioną diagnozę niekiedy należy uzupełnić ją badaniami obrazowymi lub laboratoryjnymi [6, 18]. Zlecając badania obrazowe (rtg i usg), należy pamiętać o symetrycznym obrazowaniu poszczególnych struktur i dokładnym



przedstawieniu problemu klinicznego w załączonym skierowaniu.

Diagnostyka laboratoryjna potwierdza lub modyfikuje rozpoznanie poprzez ocenę stanu aktywności zapalnej i immunologicznej. Należy jednak pamiętać, że stosowanie leków immunosupresyjnych może dać nieprawidłowy wynik testu immunologicznego.

Po zakończeniu procesu diagnostycznego podejmujemy decyzję o postępowaniu terapeutycznym zachowawczym (leczenie farmakologiczne i rehabilitacyjne) lub operacyjnym.

W leczeniu farmakologicznym [7, 12, 18] mamy do dyspozycji:

1. niesteroidowe leki przeciwzapalne,
2. glikokortykosteroidy,
3. leki immunosupresyjne i modyfikujące proces zapalny,
4. leki chondroprotektoryjne,
5. leki stosowane w hiperurykemii,
6. leki stosowane w leczeniu osteoporozy.

Jednostki chorobowe, w przypadku których należy skorzystać z konsultacji specjalistycznej (reumatologicznej), to:

1. Układowe choroby zapalne tkanki łącznej – RZS, SLE.
2. Układowe zapalenia naczyń (ziarniniakowatość Wegenera, guzkowe zapalenie tętnic).
3. Zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa, tj. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów.
4. Ciężkie choroby zwyrodnieniowe stawów kolanowych i biodrowych.
5. Choroby metaboliczne stawów i kości, tj. osteoporoza, choroba Pageta itp.
6. Dna o ciężkim przebiegu.
7. Niewyjaśnione odchylenia w testach immunologicznych.
8. Utrzymujące się mimo leczenia bóle i obrzęki stawów trwające powyżej 6 tygodni.
9. Zmiany stawowe kwalifikujące się do zabiegów operacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Anderson RB i wsp. Wstępne postępowanie diagnostyczne u dorosłych z ostrymi objawami ze strony układu ruchu: *Med Prakt* 1998; 1: 5–16; wyd. spec.
2. Bąk S. *Postawa ciała – jej wady i leczenie*. Warszawa: PZWL; 1965.
3. Biliński P i wsp. *Obrażenia narządu ruchu. Dekada kości i stawów 2000*. Kraków; 2000: 127–165.
4. Bruhl W. *Zasady różnicowania podstawowych jednostek reumatologicznych i wytyczne ich leczenia. Schorzenia reumatyczne*. Warszawa: CRS; 1967: 51–58.
5. Buckup K. *Testy kliniczne w badaniu kości, stawów i mięśni*. Warszawa: PZWL; 1998.
6. Callegari PE i wsp. Badania laboratoryjne w reumatologii. *Medycyna po Dyplomie* 2000; 4(5): 25–33.

7. Conn D i wsp. Monitorowanie leczenia farmakologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów. *Med Prakt* 1998; 1: 47–59; wyd. spec.
8. Dega W. *Ortopedia i rehabilitacja*. Warszawa: PZWL; 1984.
9. Dobrogowski J i wsp. Ból u chorych w podeszłym wieku. *Terapia* 2002; 12: 26–31.
10. Dzik A. *Zamknięte uszkodzenia tkanek miękkich narządu ruchu*. Warszawa: PZWL; 1985.
11. Filipowicz-Sosnowska A. Koncepcja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. *Terapia* 1998; 11: 28–32.
12. Hartwig W. *Leczenie kortykosterydami*. Warszawa: PZWL; 1971.
13. Kilar J i wsp. *Leczenie ruchem, ocena postawy ciała, chodu i koordynacja ruchowa*. Kraków; 1996.
14. Kramer J. *Ortopedia – ogólna patofizjologia narządów podporowych i narządu ruchu*. Warszawa: Springer PWN; 1997: 50–64.
15. Kreczko R. *Urazy kończyn dolnych*. Warszawa: PZWL; 1982.
16. Luft S. *Leczenie farmakologiczne w reumatologii*. Warszawa: PZWL; 1996.
17. Maskiewicz S., Zimmermann-Górska I. *Reumatologia*. Warszawa: PZWL; 1995.
18. Małydk H. *Metody klinicznego badania stawów. Patomorfologia stawów*. Red. E. Małydk. Warszawa: PZWL; 1991: 34–39.
19. Małydk E, Wagner T. *Patomorfologia stawów*. PZWL; 1991.

Adres | Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii
i Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Strategia postępowania przeciwbólowego w chorobach układu ruchu

Management of musculoskeletal pain syndromes

LESZEK SZCZEPAŃSKI

Z Katedry i Kliniki Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Leszek Szczepański

Streszczenie Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia przeciwbólowego chorób układu ruchu należy ustalić, jaki charakter dolegliwości kryje się za określeniem „ból”, czas trwania bólu, okoliczności jego pojawiania i nasilania się, lokalizację bólu i źródła bólu oraz przyczynę i patomechanizm bólu. Każdy pacjent powinien być dokładnie zbadany przedmiotowo. Podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie można traktować rutynowo. W każdym przypadku należy zastanowić się nad celowością ich stosowania. „Klasyczne” NLPZ u osób starszych i obciążonych ryzykiem choroby wrzodowej należy stosować łącznie z inhibitorami pompy protonowej. Polecane jest stosowanie koksycybów i preferencyjnych inhibitorów COX₂. W wielu przypadkach zamiast NLPZ bardziej celowe jest zastosowanie analgetyków lub słabych opioidów. W przypadkach bólu miejscowego stosowanie NLPZ i innych środków działających ogólnie jest zwykle nieuzasadnione. Iniekcja kortykosteroidów, fizykoterapia, kinezyterapia, środki podawane przezskórną są zwykle najlepszym rozwiązaniem. Podawanie NLPZ w postaci iniekcji lub czopków jest rzadko uzasadnione. Należy pamiętać o okresach półtrwania leku i zabezpieczyć chorego odpowiednim stężeniem leku w organizmie przez cały okres trwania bólu. Nie należy stosować jednocześnie 2 lub więcej leków z grupy NLPZ, można natomiast do leku z tej grupy dodać analgetyk. Należy zawsze ocenić udział komponenty psychosomatycznej w mechanizmie leczonego zespołu bólowego, a w uzasadnionych przypadkach podać leki z grupy trójcyklicznych antydepresantów lub inhibitorów receptorów serotoniny. Przy uporczywych bólach o dużym natężeniu nie należy zwlekać z zastosowaniem opioidów. Dla części zespołów bólowych układu ruchu najlepszym sposobem walki z bólem jest zabieg operacyjny.

Słowa kluczowe: układ ruchu, ból, niesteroidowe leki przeciwzapalne, analgetyki.

Summary The choice of methods of management of pain syndromes must be based on the clinical features of the pain. The differentiation must be done between pain and some kinds of discomfort in musculoskeletal system (paresthesia, swelling, stiffness, etc.). Lasting, localisation, sources, cause and pathomechanism of the pain should be determined. Careful physical examination is crucial for the diagnosis and treatment. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are administered routinely in the great majority of musculoskeletal pain syndromes. Nevertheless in many cases there is no need of NSAIDs treatment. Many local pain syndromes can be treated by local methods of treatment: injections of corticosteroids, physiotherapy, heat or kriotherapy, immobilisation etc. Administration of nonselective NSAIDs is connected with high risk of peptic ulcer, perforations and haemorrhage. It is recommended to administrate omeprazol or other inhibitors of proton pump during the treatment with classical NSAIDs of older patients and the patients with the history of peptic ulcer. Another recommended choice is treating by preferential (meloxicame, nabumetone, nimesulide) or selective (celecoxib, rofecoxib) inhibitors of cyclooxygenase₂ (COX₂). In many cases there is no need to treat with NSAIDs and analgetic drug (acetaminophen, tramadol) can be used. The risk of peptic ulcer is equal for oral and parenteral administration of NSAIDs. Treatment with NSAIDs must be based on the knowledge of the half life of the drug. During the whole time of the pain adequate concentration of analgetic drug or NSAID have to be maintained. Only one NSAID can be administered; concomitant treatment by analgetic drug is permitted. Psychosomatic aspects of the pain must be considered in all cases of pain syndromes even if somatic cause of pain is well recognised. In the cases of severe persistent pain the treatment with opioids must be started. In some cases the best results of the treatment can be achieved surgically.

Key words: musculoskeletal system, pain, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Skarga na ból odczuwany w układzie ruchu to jeden z najczęstszych objawów zgłaszanych przez chorych lekarzom pierwszego kontaktu. Zgodnie z wynikami naszych badań ankietowych, około 30% dorosłych chorych, leczonych

przez lekarzy rodzinnych, podaje te dolegliwości [1].

Część przyczyn i mechanizmów zespołów bólowych układu ruchu jest łatwa do rozpoznania, w wielu jednak przyczyny bólu nie można ustalić

lub też pozostaje ona w sferze mniej czy bardziej uzasadnionych domysłów. Niezależnie jednak od rozpoznania, najczęściej stosowany schemat ich leczenia pozostaje taki sam. W asortymencie środków stosowanych przez lekarzy w różnych postaciach „reumatyzmu” na pierwszym miejscu pozostają niezmiennie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Często bywają podawane w iniekcjach – prawdopodobnie dla „wzmocnienia” siły działania lub/i wywołania wrażenia na chorym. Niewystarczający efekt przeciwbólowy takiego leczenia bywa niejednokrotnie podstawą zaordynowania drugiego, a czasem i dalszych leków z tej grupy. Leczenie to jest często uzupełniane środkami stosowanymi zewnętrznymi i różnymi formami fizykoterapii, a czasem również środkami rozluźniającymi napięcie mięśniowe lub kortykosteroidami. Ponieważ schemat ten jest wspólny dla zdecydowanej większości, jeśli nie dla wszystkich zespołów bólowych układu ruchu, szczegółowa analiza przyczyn i mechanizmów bólu uważana bywa przez lekarzy za zbędną stratę czasu [2].

W przeważającej części takich przypadków, w wyniku naturalnego przebiegu zespołu bólowego i działania NLPZ dochodzi do złagodzenia lub ustąpienia bólu, co utwierdza lekarza w poczuciu słuszności postępowania. Jednakże u licznych chorych postępowanie lekarskie według opisanego schematu jest bądź niepotrzebne i narażające na skutki uboczne, bądź też niewystarczające i nieodpowiednie. Nieoparte na dokładnej, analitycznej ocenie charakteru i pochodzenia zgłaszanych dolegliwości decyzje lekarskie rzadko bywają trafne. Przyswojenie sobie proponowanego algorytmu postępowania lekarskiego powinno stać się narzędziem ułatwiającym właściwe podejście do leczenia zespołów bólowych układu ruchu [2].

W algorytmie tym na początku należy zaproponować:

1. Ustal, co chory rozumie przez określenie „ból”

Nie należy rezygnować z docieklivosti, jeśli pacjent „ucieka” od odpowiedzi, mówiąc np. „po prostu boli”. Dodatkowe pytanie w rodzaju: „czy boli tak, jak kiedy pan się uderzył” pozwoli choremu na pełną analizę zgłaszanych dolegliwości. Często okazuje się, że jest to raczej dyskomfort („tak mnie nudzi po nogach”), parestezje, bolesne skurcze mięśni szkieletowych, poczucie sztywności kończyn, poczucie rozpierania i podobne nieprzyjemne odczucia [3]. W takich wypadkach zastosowanie analgetyków i NLPZ rzadko znajduje uzasadnienie.

2. Określ uporczywość (czas trwania) bólu

Jest to druga cecha, o której powinniśmy zdobyć pełne informacje. Część chorych kwituje takie

pytanie krótkim stwierdzeniem: „stale boli”. W takich wypadkach należy zadać dodatkowe pytania w rodzaju: „gdzie odczuwa pan ból w tej chwili” lub „czy boli podczas snu”. Niejednokrotnie dowiadujemy się wtedy, że obecnie ani w nocy nie boli. Co więcej, może okazać się, że boli tylko w określonych okolicznościach, np. podczas chodzenia, podczas pewnych często wykonywanych ruchów lub tylko w nocy i pierwszych godzinach po przebudzeniu. Informacje takie pozwolą na właściwe zaplanowanie leczenia, szczególnie dawkowanie leków działających przeciwbólowo.

3. Określ okoliczności pojawienia i nasilenia bólu

Są to cechy kliniczne bólu o znaczeniu nie mniejszym od uporczywości. Informacje o okolicznościach posiadają nie tylko znaczenie diagnostyczne, ale mogą być wyznacznikami postępowania lekarskiego [2, 4]. Części okoliczności można unikać, do innych dostosować tak podawanie analgetyku lub NLPZ, by szczyt działania tych leków przypadł na okresy największego bólu. Należy też unikać stosowania analgetyków w okresach bezbólowych.

4. Oceń lokalizację bólu

W razie skarg na uogólnione bóle w układzie ruchu należy uściślić, czy rzeczywiście we wszystkich regionach kończyn i tułowia chory odczuwa samoistne bóle. W praktyce takie przypadki są rzadkie. Najczęściej „wszystko boli” to skargi na bóle wielomiejscowe, których źródła udaje się określić. W przypadku bólu miejscowego określenie źródła bólu bywa kluczem do właściwego postępowania lekarskiego [50].

Miejsce, w którym ból powstaje, jest zwykle wielokrotnie mniejsze od regionu bolesnego. Ból w przypadku łokcia tenisisty jest odczuwany zwykle w całym przedramieniu, a źródło bólu daje się pokryć opuszką palca. W koksartrozie źródło bólu leży w stawie, ale ból jest zwykle odczuwany w pachwinie, całym udzie i kolanie. Skierowanie miejscowych form terapii na źródło bólu często leży u podstawy skuteczności leczenia.

5. Przeanalizuj patomechanizm bólu

Mechanizm bólu w części przypadków bywa złożony. W zniszczonym nadal aktualnym zapalnym procesem reumatoidalnym stawie kolanowym mechanizm bólu może polegać na:

- 1) napięciu torebki stawowej przez rozpierający ją płyn wysiękowy,
- 2) działaniu mediatorów zapalenia, takich jak: prostaglandyny, bradykinina czy substancja P,
- 3) zaburzeniach hemodynamicznych w środowisku zapalnym,
- 4) niszczeniu i załamywaniu się beleczek kostnych w zniszczonych nasadach kostnych,

- 5) drażnieniu podczas ruchu zakończeń nerwowych (np. okostnej) nierównymi brzegami zniszczonych nasad kostnych,
- 6) naprężaniu torebki stawowej, więzadeł i mięśni podczas ruchu w niestabilnym stawie,
- 7) dołączeniu się wtórnych nasilających ból zmian zwyrodnieniowych,
- 8) dołączeniu się psychosomatycznej komponenty bólu (powstaniu wtórnego zespołu fibromialgii).

Chociaż zwykle mamy do czynienia ze złożonym mechanizmem bólu, to często jedna czy dwie przyczyny są dominujące. Odbarczająca punkcja stawu może przynieść radykalną poprawę. W innych wypadkach główną metodą postępowania przeciwbólowego może okazać się użycie stabilizatora stawu, odciążenie czy unikanie pewnych ruchów.

6. Nie podejmuj decyzji terapeutycznych bez dokładnego zbadania

W większości zespołów bólowych układu ruchu rozpoznanie można ustalić bez udziału badań pomocniczych, a jedynie na podstawie szczegółowego wywiadu i dokładnego badania przedmiotowego. Nie będzie mógł leczyć racjonalnie lekarz, który nie zbada chorego. Zdarza się nierzadko, że chory nie otrzymuje polecenia rozzebrania się. Badaniem wykrywamy źródła bólu, bez badania przedmiotowego nie można rozpoznać zapaleń ścięgien, uszkodzeń przyczepów (entezopatii), zespołu bólu mięśniowo-powięziowego czy zespołu fibromialgii.

7. Zastanów się, czy w badanym przypadku konieczne będzie stosowanie środków działających ogólnie

W licznych przypadkach ból jest miejscowy, a źródło bólu niewielkie, czasem punktowe. Terapia ograniczona do miejscowych aplikacji środków leczniczych jest w tych przypadkach najlepszym wyborem. Wiele z takich zespołów bólowych poddaje się miejscowemu leczeniu kortykosteroidami. Iniekcja kortykosteroidu do podrażnionego zapalnie przyczepu mięśnia szkieletowego okazuje się niejednokrotnie najbardziej efektywną, a jednocześnie bezpieczną metodą leczenia [6]. Stosowanie ciepła lub krioterapii oraz różne formy terapii mogą okazać się skuteczniejsze w zwalczaniu bólu od stosowanych ogólnie NLPZ.

8. Pamiętaj o przyczynie bólu

W niektórych chorobach układu ruchu, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów i innych chorobach z autoagresji, nie znamy sposobów przeciwdziałania przyczynie choroby. Nawet jednak w tych przypadkach można prowadzić profilaktykę bólu przez unikanie przyczyn pro-

wokujących jego powstawanie i nasilanie się, za pomocą na przykład odciążania kończyny, a także stosować środki hamujące procesy immunologiczne i rozwój ziarniny zapalnej [5, 7, 8]. Większość zespołów bólowych układu ruchu powstaje bądź nasila się w wyniku powtarzanych mikrourazów, rzadziej przetrwałych przeciążeń i pojedynczych urazów. Wszystkie te czynniki można i należy eliminować. Bez usunięcia tych przyczyn efekt leczniczy będzie niepełny i krótkotrwały.

9. Zastanów się, czy podanie NLPZ jest celowe

Stosowanie tych leków jest niewątpliwie nadużywane. NLPZ bywają stosowane zamiast diagnozy i racjonalnego podejścia do leczenia chorego. Niekiedy tłumiąc ból, przyczynić się można do zaniku odruchu obronnego, chroniącego przed przeciążeniem podrażnionych elementów układu ruchu. Bywa że w krótkotrwałych, ostrych zespołach bólowych po kilku dniach terapii z użyciem NLPZ celowość dalszego leczenia zanika, niemniej często chory nadal stosuje te leki zgodnie z zaleceniem lekarskim lub też dlatego, że otrzymał w aptece większą dawkę tego środka.

Zdarza się, że chorym na reumatoidalne zapalenie stawów zaleca się przyjmowanie NLPZ ze względu na samo istnienie tej choroby, a nie z potrzeby tłumienia bólu i objawów zapalenia. Są przesłanki, z których wynika, że hamowanie NLPZ wytwarzania prostaglandyn przyczynia się do nasilania mechanizmów immunologicznych tego przewlekłego procesu zapalnego. W okresach remisji przebieg tej choroby jest najczęściej bezbólowy albo też bóle pojawiają się sporadycznie i mają niewielkie natężenie. Stałe przyjmowanie NLPZ jest w tych przypadkach nieuzasadnione.

Podobnie nieuzasadnione jest zastosowanie NLPZ w przypadkach ostrego bólu dolnego odcinka kręgosłupa, który daje się eliminować odpowiednim ułożeniem kręgosłupa (np. utrzymaniem lordozy lędźwiowej). Drobne zmiany miejscowe (entezopatie, zapalenie ścięgien, artrozy nielicznych małych stawów itp.) rzadko bywają wskazaniem do zastosowania NLPZ. Znaczna część przypadków zespołu fibromialgii nie uzyskuje złagodzenia bólu podczas leczenia NLPZ.

10. Zastosuj najbezpieczniejszą farmakoterapię bólu

Największym zagrożeniem stosowania NLPZ jest groźba owróżdzenia żołądka, rzadziej dwunastnicy z jego powikłaniami: perforacją i krwawieniem. „Klasyczne”, znane od co najmniej kilkunastu lat, NLPZ można zastosować tylko w przypadkach nieobarczonych ryzykiem choroby wrzodowej; u osób młodszych, bez choroby

wrzodowej w wywiadzie, bez chorób wyniszczających, bez zaburzeń krzepnięcia krwi i nieleczonej choroby serca. Należy unikać stosowania środków przeciwwkrzepliwymi lub antyagregacyjnymi [9, 10]. We wszystkich pozostałych przypadkach należy podjąć jedną z trzech opcji działania:

1. Zastosowanie preferencyjnych inhibitorów COX₂ – cyklooksygenazy 2 (meloksykam, nabumeton lub nimesulid). Za jeszcze lepszy wybór uważa się zastosowanie selektywnych inhibitorów COX₂ (celekoksyb, rofekoksyb).
2. Równoczesne zastosowanie środków przeciwwrzodowych: inhibitorów pompy protonowej (omeprazol lub inne tej grupy) albo mizoprostolu [11].
3. Zamiast NLPZ zastosowanie prostych anelgetyków, jak acetaminofen (paracetamol) lub słabych opioidów (tramadol).

11. Nie zapominaj o anelgetykach i nie zniechęcaj się do nich

W wielu zespołach bólowych układu ruchu, nawet tych, które przebiegają z elementami procesu zapalnego, równie skuteczne albo nawet skuteczniejsze od NLPZ mogą się okazać anelgetyki [12]. W leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów są one stosowane przez lekarzy amerykańskich prawie równie często jak NLPZ. Dostosowania paracetamolu zniechęcają lekarzy: dostępność leku bez recepty z następową powszechnością stosowania i na ogół niepełna kontrola bólu w dotychczasowym doświadczeniu chorego. Słaby efekt przeciwbólowy tego leku jest najczęściej wynikiem niewłaściwego, niepełnego dawkowania. Trzeba pamiętać, że paracetamol jest bezpieczny w dawce do 4000 mg i że działanie leku trwa tylko kilka godzin. Dawkowanie 3 x 1 tabl. po 300 mg jest na ogół niewystarczające, a ponadto pozostają okresy bez działania leku. Chory oczekuje pełnego zabezpieczenia przed bólem, dlatego nabiera przekonania o nieskuteczności leku, nie podejrzewając, że nawroty dolegliwości są skutkiem niewłaściwego dawkowania.

Słaby opioid – tramadol jest lekiem bezpiecznym, niewywołującym uzależnienia i na ogół dobrze znoszonym. U części chorych w początkowym okresie stosowania może wywołać nudności, wymioty, zawroty głowy i złe samopoczucie. Należy zawsze uprzedzić chorego o prawdopodobieństwie tych objawów i poinformować, że są one zwykle przejściowe. Lecząc tramadolem, należy pamiętać o stosunkowo krótkim czasie półtrwania leku w organizmie i zabezpieczyć chorego na cały okres trwania bólu. Dobrym rozwiązaniem mogą być formy leku o przedłużonym działaniu. Jeśli w sytuacji niepełnej kontroli bólu u chorego leczonego NLPZ decydujemy się na wzmocnienie działania przeciwbólowego drugim

środkiem farmaceutycznym, nigdy nie powinien być to lek tej samej grupy. Nie osiągniemy tą drogą spodziewanego wyniku, a zwiększymy zagrożenie objawami ubocznymi. Dlatego najlepszym rozwiązaniem tej sytuacji jest zastosowanie – dożadne lub stałe – paracetamolu lub tramadolu.

12. Dawkuj NLPZ w sposób zabezpieczający działanie leku przez cały okres trwania bólu

Nie znając okresów półtrwania leku, niejednokrotnie zalecamy dawkowanie, które nie zabezpiecza działania przez cały okres trwania bólu [5, 11]. Diklofenak, ibuprofen czy ketoprofen są lekami o dość wysokiej skuteczności, ale ich okres działania jest krótki i wynosi około 3 godziny. Leki te zastosowane w iniekcji działają jeszcze krócej. „Seria” 10 iniekcji raz dziennie leku o krótkim okresie półtrwania, nie zabezpieczy przed całodobowym bólem. Podobnie krótki okres półtrwania wykazują te i wiele innych leków z grupy NLPZ podawanych w postaci czopków. Podając NLPZ w postaci iniekcji, skracamy nieco czas od chwili podania leku do momentu jego działania oraz w krótkim czasie uzyskujemy jego większe stężenie. Dlatego ta forma leku jest przydatna w leczeniu ostrych, krótkotrwałych bólów o dużym natężeniu. Jednakże większość zespołów bólowych ma charakter przewlekły i nie stanowi właściwego wskazania do iniekcji. Wybór czopków jest często podyktowany wiarą w mniejsze działanie wrzodotwórcze leku zastosowanego z ominięciem drogi doustnej. W istocie nieselektywny NLPZ stanowi zagrożenie chorobą wrzodową i jej powikłaniami niezależnie od drogi podania.

13. W leczeniu uporczywych bólów o dużym natężeniu nie zapominaj o opioidach

Część chorych z bólem nienowotworowym zlokalizowanym w układzie ruchu cierpi znacznie mimo zastosowania skojarzonego leczenia przeciwbólowego. W części tych przypadków jedynym wybawieniem z nękających dolegliwości mogłoby być zastosowanie leku o działaniu narkotycznym. Można zaryzykować twierdzenie, że wielu chorych cierpi tylko dlatego, że ich lekarze są sparaliżowani strachem przed zastosowaniem opiatów i uzależnieniem się chorego od tych leków. W rzeczywistości narkomania jest u chorych z nienowotworowymi bólami leczonych opiatami bardzo rzadka, a obawa przed nią nie może wstrzymywać nas przed ulżeniem choremu w cierpieniu [13].

14. W przypadkach bólu nocyceptywnego wywołanego zmianami somatycznymi oceń, czy i w jakim stopniu na ten rodzaj bólu nakłada się komponenta bólu psychogenego

Nawet w ciężkich uszkodzeniach tkanek układu ruchu, które są oczywistą przyczyną bólu, jego natężenie i częstość występowania mogą

w znacznym stopniu zależeć od współistnienia komponenty psychosomatycznej bólu. Stała miejscowa stymulacja bólowa u dużej części chorych przyczynia się do wytworzenia wtórnego zespołu fibromialgii, który może determinować natężenie i charakter dolegliwości bólowych [14]. Bóle psychogenne często nie reagują na stosowanie NLPZ. Lepszym wyborem leczniczym bywa zastosowanie leku z grupy trójcyklicznych antydepresantów lub grupy inhibitorów receptorów serotoninowych.

15. W przypadkach uporczywego bólu rozważ możliwości leczenia operacyjnego

Wiele zespołów bólowych układu ruchu można leczyć operacyjnie. Wśród asortymentu zabiegów można wymienić endoprotezy, synowektomie i tendosynowektomie, artrodezy, zabiegi roz-

luźniające cieść nadgarstka, stabilizujące kręgosłup, zabiegi na krążkach międzykręgowych i wiele innych. Dla znacznej części chorych zabiegi te są najlepszą opcją walki z bólem i najlepszym sposobem poprawy funkcji.

Ból jest objawem, ale jeśli trwa miesiącami lub dłużej staje się jakby odrębną chorobą o charakterystycznych cechach. Powoduje znaczne upośledzenie wydolności fizycznej, społecznej i zawodowej. Może prowadzić do depresji, bezsenności, utraty zdolności radzenia sobie w sytuacjach życiowych i uzależnienia od leków. Walka z bólem przewlekłym jest szczególnie trudna, a postępowanie lekarskie musi być kompleksowe, uwzględniające różne aspekty choroby. Przyswojenie sobie podstawowych zasad racjonalnego podejścia do terapii bólu jest niezbędnym warunkiem sukcesu terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Szczepański L, Piotrowski M, Chudzik D. Zespoły bólowe układu ruchu jako problem lekarza pierwszego kontaktu. *Reumatologia* 1996; 34(3): 376–381.
2. Szczepański L. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne bólu w układzie ruchu. *Reumatologia* 1996; 34(1): 39–46.
3. Gaston-Johansson F, Johansson G, Felldin R i wsp. A comparative study of pain description. Emotional discomfort and health perception in patients with chronic pain syndrome and rheumatoid arthritis. *Scand J Rehab Med* 1985; 17: 109–114.
4. Szczepański L. Reumatyzm tkanek miękkich. *Reumatologia* 2000; 38 (1): 96–100.
5. Kanner R. Pain Management Secrets. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc; 1997: 1–246.
6. Piotrowski M, Szczepański L, Dmoszyńska M. Leczenie chorób tkanek miękkich okołostawowych i zapaleń stawów iniekcjami octanu metyloprednizolonu i betamezonu – porównanie skuteczności i występowania miejscowych odczynów bólowych. *Reumatologia* 1998; 36(1): 78–80.
7. Creamer P. Ból w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów i jego leczenie. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 450–455.
8. Perrot S, Menkes Ch. Non-pharmacological Approaches to Pain in Osteoarthritis. *Available Options Drugs* 1996; 52(3): 21–26.
9. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–1565.
10. Chudzik D, Piotrowski M, Szczepański L. Podeszły wiek chorych reumatycznych, leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jako czynnik ryzyka zapalenia błony śluzowej żołądka. *Reumatologia* 1997; 35(4): 355–357.
11. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L i wsp. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727–734.
12. Brandt KD. The role of analgesics in the management of osteoarthritis pain. *Am J Therapeutics* 2000; 7(2): 75–90.
13. DelleMijn PLI. Opioids in non-cancer pain: a life-time sentence? *Eur J Pain* 2001; 5: 333–336.
14. Chudzik D, Szczepański L. Psychologiczne aspekty fibromialgii. *Reumatologia* 2000; 38(1): 100–106.

Adres Autora:
Katedra i Klinika Reumatologii AM
ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin

Wskazówki kwalifikacji do badania osteodensytometrycznego oraz do profilaktyki i leczenia osteoporozy

Some remarks about patients qualification to osteodensitometry and treatment of osteoporosis

LESZEK SZCZEPAŃSKI

Z Katedry i Kliniki Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Leszek Szczepański

Streszczenie Do badania densytometrycznego metodą DXA należy kierować wszystkie kobiety po 50. roku życia i wszystkich mężczyzn po 65. roku życia z niedowagą lub przynajmniej jednym istotnym czynnikiem ryzyka osteoporozy, wszystkie kobiety po 65. roku życia oraz wszystkie kobiety i wszystkich mężczyzn, którzy doznali złamania kości przy zadziałaniu niedużej siły naprężającej tkankę kostną. Najbardziej miarodajne jest badanie gęstości bliższej nasady kości udowej i szyjki kości udowej. Zwiększa wartość badania jednoczesna ocena gęstości kręgosłupa, ale trzeba pamiętać, że osteofity krawędzi trzonów kręgowych, częste w późniejszych grupach wiekowych, mogą maskować utratę gęstości kości. Badanie gęstości kości przedramienia należy traktować jako przesiewowe. Niski wynik tego badania wymaga weryfikacji w innych lokalizacjach. Niefarmakologiczne zasady profilaktyki osteoporozy powinny być stosowane przez całą populację osób starszych, ale szczególnie przestrzegane w przypadkach z niską gęstością kości i/lub czynnikami ryzyka. Stwierdzenie osteopenii u osoby obciążonej przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka upoważnia co najmniej do suplementacji solami wapnia i witaminą D. U osób z małą masą kostną i zagrożeniem złamaniami leczenie należy rozpocząć odpowiednio wcześniej, aby zminimalizować ryzyko znacznej utraty składników mineralnych i zwiększonego zagrożenia złamaniami.

Słowa kluczowe: osteoporoza, osteodensytometria, profilaktyka, leczenie.

Summary In all women over 50 and men over 65 having one or more relevant risk factors for osteoporosis the measurement of bone density must be done. Moreover the densitometry is indicated for all women and men with the history of bone fracture (with the exception of fractures after severe trauma). Recommended localisations of DXA bone densitometry are total hip and neck of femur. Additional evaluation of the density of spine makes the examination more valuable. However in the cases with osteophytes of the vertebral bodies low bone density can be masked and misdiagnosing can happened. The results of the examinations of the forearm, digits and heel must be confirmed by hip and spine densitometry.

The rules of nonpharmacological prevention of osteoporosis have to be known by every older person, but mainly by patients with high risk of osteoporosis. Supplementation of calcium and vitaminum C is recommended for all patients with osteopenia and one or more risk factors of osteoporosis. Special attention must be paid for early treatment of all patients with higher risk of bone fractures.

Key words: osteoporosis, bone densitometry, prevention, treatment.

Osteoporoza stanowi ostatnio przedmiot licznych publikacji i konferencji. Uzasadnieniem tego zainteresowania są wyniki badań epidemiologicznych. Notuje się bowiem stały wzrost zagrożenia osteoporozą i złamaniami, a zagrożenie to ciągle jest zbyt późno i zbyt rzadko rozpoznawane [1, 2]. Osteoporoza prowadzi do złamań kości u około 40% kobiet i 15% mężczyzn pochodzenia europejskiego, a powikłania te przynoszą ryzyko zgonu, cierpienia oraz poważne koszty społeczne i ekonomiczne [3, 4].

Wskazania do badania osteodensytometrycznego

Celowość skierowania na badanie osteodensytometryczne, wybór metody oceny gęstości kości i wybór regionu szkieletu, który powinien zostać zbadany, to codzienne problemy praktyki lekarskiej. Najwygodniejsze byłoby posiadanie tabel i schematów z informacjami, które w sposób jednoznaczny kierowałyby naszym postępowaniem. Nie posiadając klarownych, jednoznacznych reguł pozostajemy na co dzień z włas-

nymi wątpliwościami. Niestety trudno jest przyjąć jednolite, proste i jasne zalecenia i reguły postępowania. Jakość kości i podatność ich na złamanie zależą od wielu czynników, a każdy z tych czynników u poszczególnego chorego może występować z różnym natężeniem. Różny może być stopień i czas trwania niedowagi, braku aktywności fizycznej, przewlekłej choroby, leczenia kortykosteroidami itp. Dlatego każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie, zawsze w oparciu o wiedzę i doświadczenie lekarza. Proponowane są wprawdzie pewne wskaźniki tworzące progę postępowania, ale nie posiadają one większej przydatności praktycznej. Dla wyselekcjonowania z całej populacji osób, którym należałoby wykonać badanie osteodensytometryczne, zaproponowano prosty wskaźnik oparty na dwóch najważniejszych czynnikach ryzyka zmniejszenia gęstości kości: wieku i wadze ciała [5]. Propozycje użycia takiego wskaźnika zawierają jednak zawsze pewien margines – grupę osób o cechach pośrednich, dla których należy podjąć decyzje w oparciu o inne kryteria. Mechaniczne stosowanie takich uproszczonych kryteriów kryje również w sobie niebezpieczeństwo pominięcia osób stosunkowo młodych lub o prawidłowej bądź nadmiernej wadze, u których doszło do znacznego obniżenia gęstości kości w wyniku np. przewlekłej choroby czy cech genetycznych. Wskaźnik wiek/waga można traktować jako narzędzie ułatwiające decyzje, ale niezwalniające od indywidualnego podejścia do poszczególnych przypadków.

O podatności kości na złamanie decydują dwa czynniki: 1) ilościowy (gęstość), który można mierzyć i oceniać, oraz 2) jakościowy, na który składa się jakość tkanki organicznej kości (osteoidu), makrogeometria (w tym długość kości) i mikroarchitektura beleczek kostnych [6, 7]. Ocena czynnika jakościowego jest trudna, większość cech struktury kostnej pozostaje niezmiernalna. Czynnikiem ten podlega wpływom wewnątrzustrojowym, jak: cechy genetyczne, stany niedoborowe, działanie hormonów i wiele innych. Zaburzenia czynnika jakościowego mogą okazać się decydujące dla wytrzymałości kości, nawet przy prawidłowej jej gęstości. U chorych z kompresyjnymi złamaniami trzonów kręgowych gęstość kości mierzona w kręgosłupie czy w bliższej nasadzie kości udowej nie zawsze odpowiada kryteriom osteoporozy, będąc w części przypadków wyższa od granicznej wartości – 2,5 SD [8].

Współistnienie kilku pozostałych, jakościowych czynników ryzyka stwarza znacznie większe prawdopodobieństwo patologicznego złamania kości niż głęboki niedobór gęstości kości, określony badaniem densytometrycznym. Nie można więc opierać decyzji podjęcia leczenia osteoporozy wyłącznie na wyniku badania BMD.

Najpraktyczniejsze jest posługiwanie się łatwo dostępną „pod ręką” listą czynników ryzyka osteoporozy. Wyczerpująca lista czynników ryzyka byłaby bardzo długa i niepraktyczna w użyciu. Ponadto jedne czynniki ryzyka, jak niska waga ciała, mają duży wpływ na podatność kości na złamanie, a inne, jak picie kawy – mały lub problematyczny. Aby lista czynników ryzyka spełniała swoje praktyczne funkcje, musi być ograniczona do najważniejszych [4, 6, 7, 9]. Propozycję takiej listy zawiera tabela 1.

Tabela 1. Czynniki ryzyka osteoporozy

Lp.	Czynniki ryzyka osteoporozy
1.	Wcześniejsze złamanie patologiczne
2.	Genetyczne – złamanie patologiczne u matki
3.	Wczesna menopauza
4.	Niska waga (dla średniego wzrostu < 58 kg)
5.	Przewlekłe choroby i zaburzenia hormonalne
6.	Alkoholizm
7.	Przewlekła kortykoterapia
8.	Przewlekłe stosowanie niektórych innych leków (heparyna, preparaty przeciwdrgawkowe, metotreksat)
9.	Mała aktywność fizyczna
10.	Palenie papierosów

W opiniach ekspertów nie znalazła aprobaty propozycja wykonywania badania densytometrycznego kości w całej populacji kobiet po 50., a mężczyzn po 65. roku życia. Zwraca się uwagę na przewagę kosztów nad korzyściami takiego postępowania. Na przeszkodzie realizacji tej propozycji stoi także bardzo zróżnicowany stopień zaopatrzenia jednostek służby zdrowia w densytometri w różnych krajach świata [6, 9]. Aby jednak uniknąć opóźnienia w rozpoczęciu zapobiegania patologicznym złamaniami, należy proponować badania densytometryczne u każdej kobiety po 50. r.ż. i mężczyzny po 65. r.ż. z niedowagą lub jakimkolwiek innym z wymienionych czynników ryzyka osteoporozy, którego wpływ na metabolizm kości wydaje się znaczący. Ocenę istotności czynnika ryzyka można zilustrować przykładem reumatoidalnego zapalenia stawów. Jeśli choroba ta ujawniła się w ostatnich miesiącach czy nawet latach, ale przebiega łagodnie, nie należy oczekiwać jej wpływu na cały kościec. Wieloletni, aktywny przebieg prowadzi niemal nieuchronnie do osteoporozy.

Obowiązkowo na badanie gęstości kości skierować każdą kobietę, która ukończyła 65. rok życia, oraz każdą osobę niezależnie od płci, która doznała złamania po niewielkim urazie [6, 9–11].

Chociaż wyniki niektórych obserwacji nie dają podstaw do przyjęcia, że densytometryczne

monitorowanie poprawia współdziałanie chorego, to jednak wynik wskazujący na niewielką poprawę gęstości kości wydaje się pozytywnie motywować chorych do leczenia. Należy ich jednak uprzedzić, że fizjologicznie każdego roku tracimy część składników mineralnych naszych kości i samo zahamowanie tego spadku będzie należało traktować jako sygnał sukcesu terapeutycznego. Pacjent powinien być również powiadomiony, że nie jest celowe wykonywanie kontrolnych badań BMD częściej niż raz w roku, że powinny one być wykonywane w tym samym fragmencie kości, tym samym skanerem, oraz że nawet niewielki, stwierdzony po roku spadek gęstości kości nie przesądza o nieskuteczności leczenia, bowiem często dopiero w drugim roku leczenia notuje się wyraźny wzrost [6, 7, 9].

Wykrycie badaniem radiologicznym kompresyjnych złamań trzonów kręgowych jest wystarczającym dowodem rozpoznania osteoporozy niewymagającym potwierdzenia wynikiem badania densytometrycznego. Nie jest ono w tych przypadkach potrzebne dla celów diagnostycznych, ale jego wykonanie przyda się do śledzenia zmian gęstości kości jako wskaźnika skuteczności leczenia.

Wybór regionu kości do badania osteodensytometrycznego

Przyjęta przez WHO definicja osteoporozy, oparta na wyniku badania osteodensytometrycznego, przyjmuje, że jedyną oceną gęstości kości, na której można opierać rozpoznanie, jest badanie podwójną wiązką absorpcjometrii oznaczone skrótem DXA lub DEXA. Wynik T-score poniżej $-2,5$ SD odpowiada osteoporozie, wynik w granicach od $-1,0$ do $-2,5$ SD istotnie obniżonej gęstości kości, czyli osteopenii [12]. Definicja początkowo nie precyzowała, w którym odcinku kości należy dokonywać tych pomiarów.

Osteoporoza jest chorobą całego kości, należałoby więc oczekiwać, że pomiary gęstości kości dokonane w różnych odcinkach kości powinny być, jeśli nie identyczne, to przynajmniej bardzo zbliżone. Okazuje się jednak, że mogą one różnić się znacznie, a różnice te mogą nawet przekraczać $2,0$ SD. Oznacza to, że u tego samego chorego wynik badania gęstości kości przedramienia może np. upoważniać do rozpoznania według kryteriów WHO osteoporozę, a wynik badania gęstości kręgosłupa nie dawać nawet podstaw do rozpoznania osteopenii. Jeśli w badanej populacji odsetek rozpoznań osteoporozy na podstawie wyników badania gęstości zbudowanej, głównie ze struktury beleczkowatej szyjki kości udowej, zawiera się w przedziale 15–20%, to w tej samej grupie badanych odsetek rozpoznań

osteoporozy na podstawie oceny gęstości całej bliższej nasady kości udowej prawdopodobnie nie przekroczy 4%. W tej sytuacji powstało uzasadnione pytanie o wartość definicji osteoporozy opartej wyłącznie na wyniku badania BMD. Dlatego proponowana obecnie definicja nie opiera się na wartości badania BMD, określającego ogólnie osteoporozę jako stan zwiększonej podatności kości na złamania.

Lepiej wyposażone densytometry posiadają zdolność badania gęstości całego kości (Total Body Count), ale do wartości wyników tego badania nie opracowano norm. Nadaje się ono tylko do porównań i oceny dynamiki zmian gęstości kości u tej samej badanej osoby.

Ostatnio za najbardziej miarodajne przyjmuje się wyniki badania szyjki kości udowej i nasady bliższej kości udowej. Interpretując jednak wyniki badania całej nasady, należy mieć na uwadze, że wykazują one małą czułość i łatwo jest przeoczyć przypadki zagrożeń osteoporozą. Nowsze densytometry zostały wystandaryzowane w zakresie badania nasady bliższej kości udowej. Posługując się sprzętem diagnostycznym różnych firm, powinniśmy otrzymać taki sam wynik tego badania [8, 9].

Badanie każdego fragmentu kości przybliża naszą wiedzę o zagrożeniu złamaniem. Najlepiej informuje o zagrożeniu złamaniem danego regionu kości wykonanie badania gęstości tego regionu. Również badanie jakości kości metodą ultradźwięków poszerza naszą wiedzę o stopniu zagrożenia złamaniami [6, 9, 11].

Największe zagrożenie zdrowia spowodują złamania szyjki kości udowej i trzonów kręgowych. Złamanie szyjki prowadzi do zgonu u co 5. chorego w ciągu pierwszego roku po złamaniu [13]. Złamania trzonów kręgowych obarczone są mniejszą śmiertelnością, ale występują wielomiejscowo w sposób progresywny i powoduje ciężkie kalectwa. Dlatego najważniejszymi lokalizacjami dla badania gęstości kości są kręgosłup i kość udowa.

W Polsce cena takiego podwójnego badania densytometrycznego jest w przybliżeniu równa kosztowi miesięcznego leczenia osteoporozy. Dlatego we wszystkich przypadkach, w których oparte na innych czynnikach ryzyka wskazania do leczenia nie są oczywiste, należy przed podjęciem decyzji o leczeniu wykonać badania gęstości kręgosłupa i kości udowej. Postępowanie to jest ze względów praktycznych, jak i ekonomicznych głęboko uzasadnione.

Wielu chorych przedstawia badania gęstości kości przedramienia metodą DXA lub kości piętowej metodą sonograficzną, wykonane w ramach różnych akcji. Akcja w swoim założeniu społecznie potrzebna, ale trzeba pamiętać, że badania te należy traktować jako przesiewowe, które nale-

żałoby zweryfikować innymi badaniami. Gorzej jednak, że często wyłącznie na podstawie wyników tych badań przepisywane jest choremu długotrwałe, kosztowne leczenie. Ponadto inna część chorych, obarczona wieloma czynnikami ryzyka, a być może również małą gęstością kręgosłupa czy kości udowej, dowiadując się o dobrej gęstości kości przedramienia, zostaje niebezpiecznie „uspokojona” i nie otrzymuje właściwej porady i leków.

Interpretacji wyników badania gęstości kręgosłupa należy dokonywać ze szczególną uwagą i krytycyzmem. Wiarygodne są tylko wyniki badań takich kręgów, na których nie widać wyraźnych zmian wytwórczych – osteofitów [8, 14, 15]. W starszym wieku, w związku z rozwojem tych zmian, gęstość trzonów kręgowych wzrasta. W praktyce oznacza to, że aby uniknąć otrzymania mylących wyników, za celowe można uznać skierowanie na badania gęstości kości kręgosłupa kobiet, które nie przekroczyły 60. roku życia. W interpretacji wyników badania osób starszych należałoby uwzględnić wynik badania radiologicznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Badanie gęstości kręgosłupa ma największą wartość dla oceny zagrożenia złamaniami trzonów kręgowych u szczupłych kobiet w wieku 45–60 lat.

Wskazania do profilaktyki i leczenia osteoporozy

Rozpoznanie osteoporozy według kryteriów WHO (T-score < -2,5 SD) nie jest równoznaczne z wyznaczeniem progu interwencji leczniczej. Badanie densytometryczne dostarcza jednak obiektywnych, zmierzalnych i dających się porównać informacji o gęstości i masie kości. Znaczenie tego badania dobrze ilustruje uwaga zawarta w zaleceniach Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF) z roku 2000. „BMD określone metodą DXA w lokalizacji bliższego odcinka kości udowej ma w odniesieniu do przewidywania złamań kości podobną wartość, jak ciśnienie tętnicze do udaru mózgu, a znacznie większe niż stężenie cholesterolu do zawału serca”.

Profilaktyka osteoporozy to pojęcie traktowane odmiennie przez różnych ekspertów. Dla jednych profilaktyką jest każda farmakoterapia podjęta w okresie bezobjawowym, przed wystąpieniem patologicznych złamań. Dla innych jest to postępowanie lekarskie w przypadkach osteopenii. Leczeniem w tym ujęciu jest stosowanie leków w przypadkach z rozpoznaną osteoporozą według kryteriów WHO. Spotkać się można też z poglądem, że profilaktyką jest farmakoterapia ograniczona do leczenia substytucyjnego solami wapnia i witaminą D₃. Zastosowanie każdego innego leku jest w tym ujęciu leczeniem. Powstają

jednak pytania: czy hormonalna terapia zastępcza nie jest rodzajem leczenia substytucyjnego, a więc w tym rozumieniu tylko profilaktyką, i czy substytucyjne podawanie leków w innych chorobach, np. hormonów w zaburzeniach endokrynologicznych, nie jest leczeniem? Widać więc, że w odniesieniu do podawania środków farmakologicznych trudno jest wytyczyć wyraźną granicę pomiędzy profilaktyką a leczeniem osteoporozy. Racjonalniej jest chyba mówić o stosowaniu leków przeciw osteoporozie, bez rozróżnienia profilaktyki i leczenia.

Działaniami niewątpliwie zapobiegającymi osteoporozie są: zwiększenie aktywności fizycznej, poprawa niedoborów żywieniowych, przerwanie palenia papierosów, walka z alkoholizmem, unikanie picia dużych ilości kawy, unikanie przewlekłego stosowania leków wywołujących osteoporozę, w tym kortykosteroidów, stosowanie zróżnicowanej diety z uwzględnieniem potraw rybnych, picie mleka, przebywanie na słońcu. Wykazano, że wapń dostarczany z pożywieniem pokrywa tylko 50–60% zapotrzebowania mieszkańców Polski i w wielu przypadkach powinien być uzupełniany. Te elementy profilaktyki osteoporozy powinny obowiązywać wszystkich, niezależnie od zagrożenia czynnikami ryzyka i od wyniku badania gęstości kości. Szczególnie ważne jest jednak, aby znały je osoby o podwyższonym ryzyku złamań.

Lekarskie decyzje o podjęciu leczenia osteoporozy są najczęściej i najściślej związane z densytometrycznym wynikiem badania gęstości kości (BMD – Bone Mass Density). Za naturalną należy uznać tendencję lekarzy do upraszczania schematu własnych decyzji. Wyraża się ona w następującym algorytmie postępowania: podejrzenie osteoporozy → skierowanie na badanie osteodensytometryczne → wynik → decyzja. Jeśli uświadomimy sobie, jak wiele mamy metod oceny gęstości i jakości kości, w ilu miejscach kośćca można oceniać te parametry i jak sprzeczne bywają wyniki tych badań, staje się oczywiste, że choćby tylko z tych powodów opisany sposób myślenia i postępowania prowadzi do błędów.

Zgodnie z zaleceniem Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy, jedynym sposobem, na którym należy opierać decyzje o podjęciu profilaktyki i leczenia osteoporozy, jest określenie wskaźnika ryzyka bezwzględne, wyrażającego w procentach prawdopodobieństwo wystąpienia złamania w okresie najbliższych 10 lat. Zaletą obliczenia ryzyka bezwzględne jest uwzględnienie wszystkich czynników ryzyka osteoporozy oraz uzyskanie wiarygodnego wyniku. Wadami są: czasochłonne wyliczenia i konieczność posiadania informacji o tzw. ryzyku populacyjnym poszczególnych czynników ryzyka osteoporozy. Informacje takie nie zostały jak dotychczas

opracowane dla populacji polskiej. Wskaźnik ryzyka bezwzględne zagrożenia złamaniami nie znajduje więc zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej.

Podobnie jak brak jest prostego wzoru czy wskaźnika dla ustalenia wskazań do kierowania na badanie osteodensytometryczne, tak też nie ustalono ścisłych reguł podjęcia decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii. Zasadniczo przyjmuje się zasadę, że stwierdzenie osteopenii u osoby bez innego czynnika ryzyka nie upoważnia do przepisania leków przeciw osteoporozie. Jeden poważny czynnik ryzyka u osoby z osteopenią albo gęstość kości niższa od 2,5 SD, wykazaną w więcej niż jednej lokalizacji, można uznać za argument uzasadniający rozpoczęcie substytucyjnego podawania soli wapnia i witaminę D. Złamanie patologiczne oraz spłot większej liczby czynników ryzyka, szczególnie u osoby ze znacznie obniżoną gęstością kości, powinny być sygnałami o konieczności rozpoczęcia pełnej farmakoterapii.

Podjmując decyzję farmakoterapii osteoporozy, należy ocenić perspektywę dalszych losów chorego. 50-letnia kobieta z niewielkim obniżeniem gęstości kości, ale poważnymi czynnikami ryzyka, powinna być systematycznie leczona. Odwrotnie – u 95-letniej staruszki z osteoporozą,

pozostającej w domu, prawdopodobnie nie osiągniemy farmakoterapią odsunięcia groźby złamań. Bardziej racjonalnym podejściem wydaje się zabezpieczanie jej przed upadkami.

Chory ze znaczną kruchością kości powinien zostać poinformowany, że systematyczne leczenie nie chroni całkowicie przed patologicznymi złamaniami, zmniejsza tylko prawdopodobieństwo ich wystąpienia.

Najczęściej stosowaną grupą środków przeciwko osteoporozie są bisfosfoniany. W Polsce dostępne są: alendronian, rizedronian i etidronian. Kalcitonina szczególnie chętnie jest stosowana u osób z towarzyszącym bólem wywołanym kompresyjnymi złamaniami kręgow. Hormonalna terapia zastępcza wzmacnia kości i zapobiega złamaniom, ale korzyści i zagrożenia z jej stosowania są ostatnio przedmiotem poważnych kontrowersji. Selektywne inhibitory receptorów estrogenowych, których przedstawicielem jest raloksyfen, mają udowodnione działanie zmniejszające zagrożenie zmianami w osteoporozie pomenopauzalnej. Inne nowo wprowadzane do leczenia osteoporozy środki, jak sole strontu czy parathormon, nie są u nas dostępne. Problemy wyboru terapii osteoporozy przekraczają ramy tego opracowania.

Piśmiennictwo

1. Cooper C. Osteoporosis: an increasing public health problem. *Medicographia* 2002; 24(4): 277–284.
2. Charles H, Chesnut III MD. Osteoporosis, an underdiagnosed disease. *JAMA* 2002; 4(2): 158–159.
3. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C i wsp. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005–1010.
4. Brandi ML. Risk of fractures and their complications. *Medicographia* 2002; 24 (4): 297–302.
5. Koh LKH, Sedrine WB, Torralba TP i wsp. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 699–705.
6. Management of postmenopausal osteoporosis; position statement of North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9: 84–101.
7. Marcinkowska-Suchowierska E. Czynniki ryzyka osteoporozy. *Mag Med* 2001; 11: 21–30.
8. Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Fiter J i wsp. Usefulness of bone densitometry in postmenopausal women with clinically diagnosed vertebral fractures. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 73–75.
9. Badurski J. Raport o zasadach rozpoznawania osteoporozy i ryzyka złamań oraz ich leczenie. *Mag Med* 2001; 11: 4–19.
10. Standardy postępowania w osteoporozie. *Medycyna po Dyplomie* 2000; Wyd. Spec. Marzec 2000: 1–4.
11. Matusik H, Płudowski P, Ozonok W. *Densytometryczne metody oceny tkanki kostnej*. [W:] *Diagnostyka osteoporozy*. Lorenc RS (red.). Warszawa: Wyd. Osteoforum; 2000: 79–158.
12. Kanis JA, Gluer C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors. International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 192–202.
13. US Congress Office of Technology Assessment. *Hip Fracture Outcomes in People Age 50 and Over – Background Paper*. Publication OTA-BP-H-120. Washington DC: US Government Printing Office; 1994.
14. Dobosiewicz K, Czernicki K, Jędrzejewska A i wsp. Ocena relacji skaningu densytometrycznego kręgosłupa i przedramienia w diagnostyce osteoporozy u kobiet i mężczyzn. *Terapia* 2001; 11: 43–46.
15. Norlund A. Prevention of Osteoporosis – A Cost-effectiveness analysis regarding fractures. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(Suppl. 103): 42–45.

Adres Autora:
Katedra i Klinika Reumatologii AM
ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin

Starość w ocenie studentów Pomorskiej Akademii Medycznej

Old age perception by students of the Pomeranian Academy of Medicine

ALINA KĘDZIA¹, IRENA SZYMANOWSKA¹, ALEKSANDRA KŁADNA¹, BEATA KARAKIEWICZ²

¹ Z Zakładu Historii Medycyny i Etyki Lekarskiej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Aleksandra Kładna

² Z Samodzielnej Pracowni Pielęgniarstwa Rodzinnego Katedry Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Tadeusz Koziolec

Streszczenie Liczba ludności w wieku starym rośnie z roku na rok, a przy obniżającej się liczbie urodzeń powstaje „demograficzny wyż starości”, co nakazuje konieczność między innymi przygotowania kadr we wszystkich zawodach interdyscyplinarnie zajmujących się problemami gerontologicznymi. Wiodącą grupę zawodową stanowią lekarze, w związku z czym postanowiono poznać wiedzę i opinie studentów PAM o ludziach starych i procesie starzenia się.

Badaczy interesowały zagadnienia związane z problemami starzenia się, zbadanie opinii respondentów na temat zagadnień psychospołecznych związanych ze starością i sondaż stosunku studentów medycyny do zmian zachodzących w miarę upływu lat oraz miejsce człowieka starego w rodzinie i społeczeństwie. Fakt, iż grupę badaną stanowili studenci Akademii Medycznej pozwalał również na próbę oceny roli przyszłych pracowników ochrony zdrowia w starzejącym się społeczeństwie.

Słowa kluczowe: starość, ludzie starzy.

Summary The population of elderly people is growing consistently, and low birth rate creates a “demographic explosion of the elderly”. This situation requires, among others, preparation of personnel in all fields associated with gerontological problems. The first responders would be physicians, so we hoped to learn about the knowledge and attitudes of students of Pomeranian Academy of Medicine about elderly people and aging process. The authors were interested in problems associated with aging, psychosocial issues of old age and students’ attitudes towards age-related changes in society, and the place of elderly people in family and society. Because the studied group consisted of medical students, the conclusions allowed us to evaluate the role of medical care personnel in elderly population.

Key words: old age, elderly people.

Wstęp

Obecni studenci medycyny to w przyszłości, w dużej mierze, lekarze rodzinni, których przeważającą częścią pracy będzie troska o dobrą starość ich podopiecznych. W PAM w programie studiów nie ma wyodrębnionego działu kształcenia w zakresie geriatry i gerontologii, a treści te rozrzucone są w programach innych zagadnień klinicznych. By wyselekcjonować te treści do granic wiedzy stosowanej, studenci powinni posiadać właściwy, emocjonalny stosunek do starości i świadomość problemów, jakie ona niesie. W ramach tej wiedzy i świadomości powinni ocenić indywidualny wiek czynnościowy pacjenta, który wskazuje na traktowanie go jako człowieka starego. Mimo iż WHO określa początek wieku starego na 65 rok życia, to badając opinie studentów

zawyżono ten wiek do 70 roku życia jako granicę społecznie zauważanej starości.

Materiał i metody

Dla dokonania analizy oceny starości widzianej oczyma studentów PAM przebadano metodą ankietową 188 studentów I roku wydziału lekarskiego i stomatologii oraz 84 studentów VI roku wydziału lekarskiego. Badania przeprowadzono w tym samym roku wśród studentów I i VI roku, analizując ich stosunek do starości, wynikający z różnicy wieku, wiedzy i miejsca w społeczności studenckiej, a nie wpływu studiów na prezentowany pogląd. Różna liczebność grup nie wynika z selekcji respondentów, lecz z faktu, iż na VI roku pozostali studenci tylko wydziału lekarskiego.

Wybór pierwszego i ostatniego roku studiów podyktowany został próbą prześledzenia, jak te same zagadnienia podejmują studenci u progu studiów medycznych, mając lat 20–21 i kończący uczelnię w wieku 25–26 lat (ryc. 1).

Odwołując się do faktu, iż na Pomorskiej Akademii Medycznej nie funkcjonuje program nauczania geriatry i gerontologii oczekiwano ewentualnej zmiany oceny starości w wyniku dorastania ogólnozyciowego i poznawania ogólnozawodowej wiedzy lekarskiej.

Badania zostały przeprowadzone w tym samym roku, analizując równoległe opinie młodzieży akademickiej młodszej i starszej. Ankieta zawierała 19 pytań, z czego 2 miały charakter otwarty, 1 – półotwarty, a 16 było pytaniami zamkniętymi, w których respondent dokonywał wyboru kilku z podanych możliwości, ustalając kolejność zgodnie z indywidualną oceną.

Pracę badawczą przeprowadzili nauczyciele akademicy Zakładu Historii Medycyny i Etyki Lekarskiej PAM będący aktywnymi członkami Szczecińskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. Autorzy opracowania dziękują kole-

żankom mgr Ewie Ćmikiewicz i mgr Zofii Sierpińskiej za znaczną pomoc w obliczaniu wyników.

Wyniki i omówienie wyników

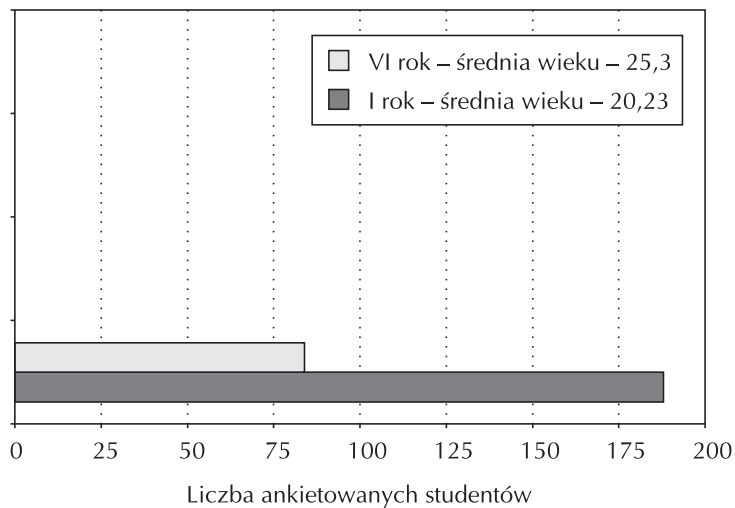
Przedstawienie wyników badania wymaga analizy odpowiedzi na poszczególne pytania. I tak na pytanie, czy zna Pan(i) ludzi w wieku starszym odpowiedzi obrazuje rycina 2.

Kolejne pytanie miało na celu ocenę, czy respondent jest w bliskim kontakcie emocjonalnym z osobami, których znajomość deklarował w poprzednim pytaniu. Wyniki ilustruje rycina 3.

Pytanie to miało charakter półotwarty, w którym studenci poszerzali odpowiedź o podanie stopnia pokrewieństwa bliskich osób starszych i wykazywali ich cechy najbardziej pozytywne i negatywne (dlaczego lubię tę osobę i co w niej mnie drażni). W większości byli to dziadkowie lub ich przyjaciele, nieraz dalsza rodzina – ciocie, wujkowie czy sąsiedzi. Podanych cech pozytywnych jest bardzo wiele i są tak piękne, że przytoczymy je wszystkie. Studenci napisali: „ko-

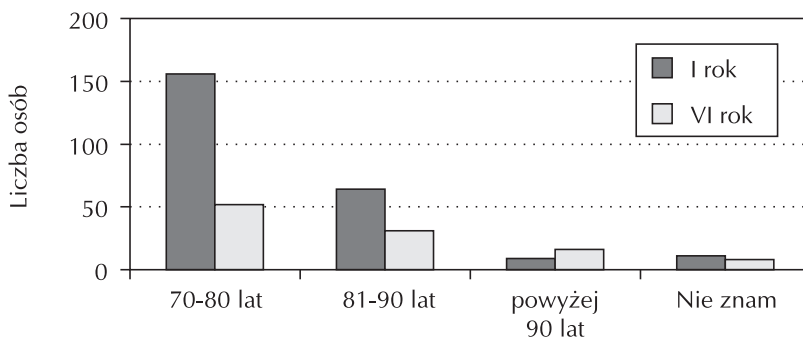
Charakterystyka badanej grupy

Ryc. 1

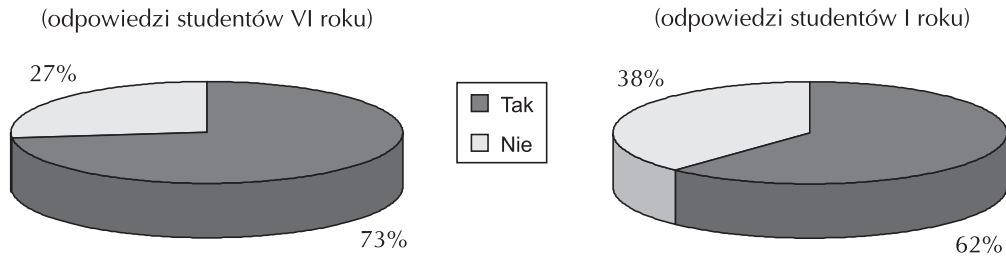


Czy zna Pan(i) ludzi w wieku:

Ryc. 2

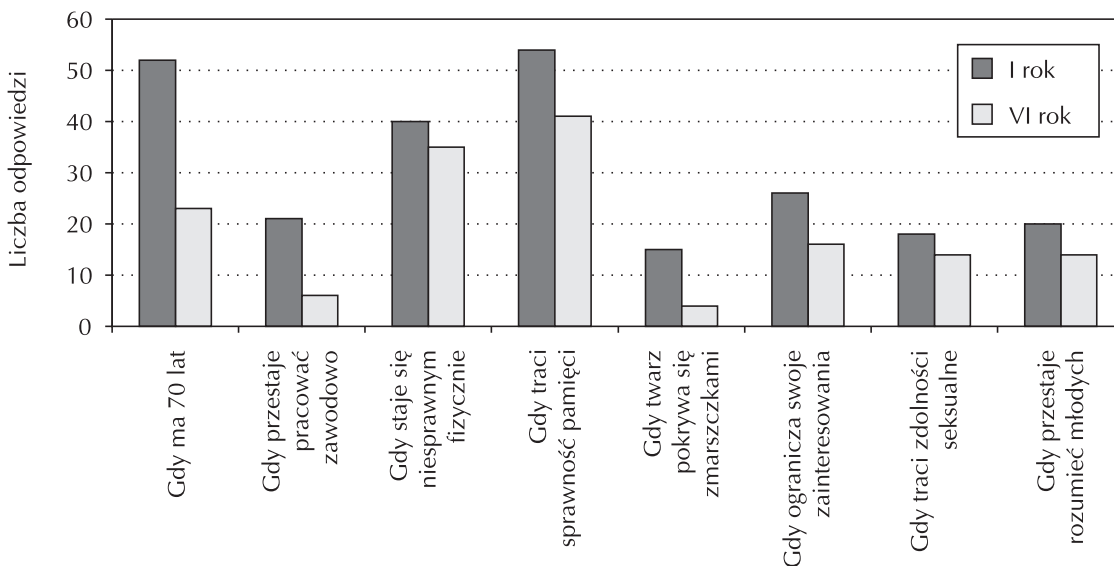


Czy jest Pan(i) w bliskim kontakcie emocjonalnym z tymi osobami



Ryc. 3

Kiedy człowiek staje się stary?



Ryc. 4

cham ich – wychowali mnie, dzięki nim miałam wspaiałe dzieciństwo, wysłuchają mnie zawsze, lubię ich za: pogodę ducha, za to, że są, za opiekuńczość, miłość, serdeczność, troskliwość, mądrość życiową, tolerancję, poczucie bezpieczeństwa, przywiązanie, obiektywizm, ciepło, serce, doświadczenie, atmosferę domu”. Z cech negatywnych wymieniali: brak obiektywizmu, sztywność poglądów, konserwatyzm, staroświeckość, tradycjonalizm, brak zrozumienia dla młodych, gadatliwość, drobiazgowość, chęć dominacji, zaborczość, nadmierną ciekawość, nadmierną religijność, brak higieny i wygląd. Aby zbadać, jakie cechy respondenci uznali za przejaw starości, zadano im pytanie: kiedy człowiek staje się starym? Wyniki przedstawia rycina 4.

Za pierwszą cechę starości studenci zarówno I, jak i VI roku uważają utratę sprawności pamięci, jako kolejne cechy wymieniali: niesprawność fizyczną i wiek 70 lat (2 i 3 miejsce), na 4 miejscu wszyscy badani wybrali ograniczenie zainteresowań jako dowód starzenia się. Natomiast za przestanie pracy zawodowej i nierozumienie lu-

dzi młodych wymieniane są na 5 i 6 miejscu przez obie badane grupy. Za najmniej znaczące w procesie postępowania starości uważają: utratę zdolności seksualnej i zmarszczki na twarzy.

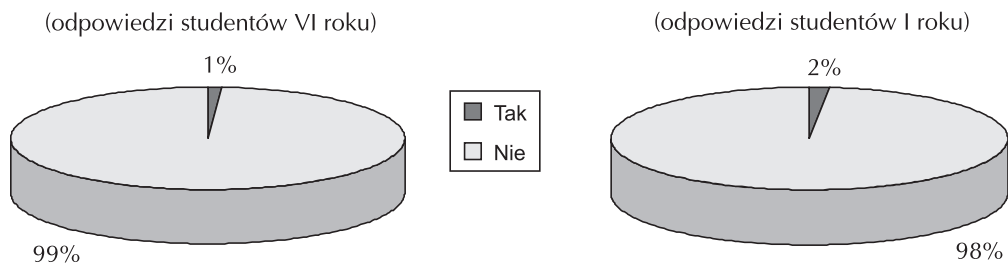
W jednej z ankiet znalazł się dopisek o treści: „młodość jest kwestią charakteru, a nie wieku” i ta jednostkowa wypowiedź znalazła potwierdzenie w odpowiedzi wszystkich badanych na kolejne pytanie: czy ludzie starzy są wszyscy tacy sami? (ryc. 5).

Spośród ogółu badanych w liczbie 272 osób – 268 odpowiedziało przecząco. 233 osoby spośród 272 badanych odpowiadając na kolejne pytanie, stwierdza, że mamy wpływ na proces starzenia się (ryc. 6).

Postępowanie procesu starzenia się uzależnione jest od trybu życia według studentów I roku, a aktywności fizycznej według studentów VI roku. Pozostałe cechy mające wpływ na proces starzenia się są nieco zróżnicowane w ocenie (ryc. 7).

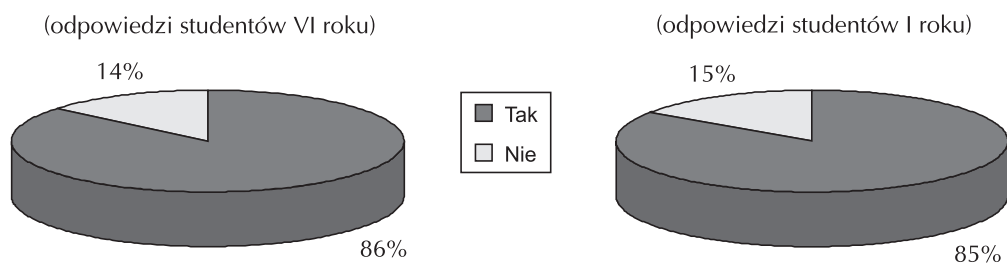
Z całej liczby badanych (272 osoby) 236 osób uważa, że do starości można być przygotowanym (ryc. 8).

Czy ludzie starzy są wszyscy tacy sami?



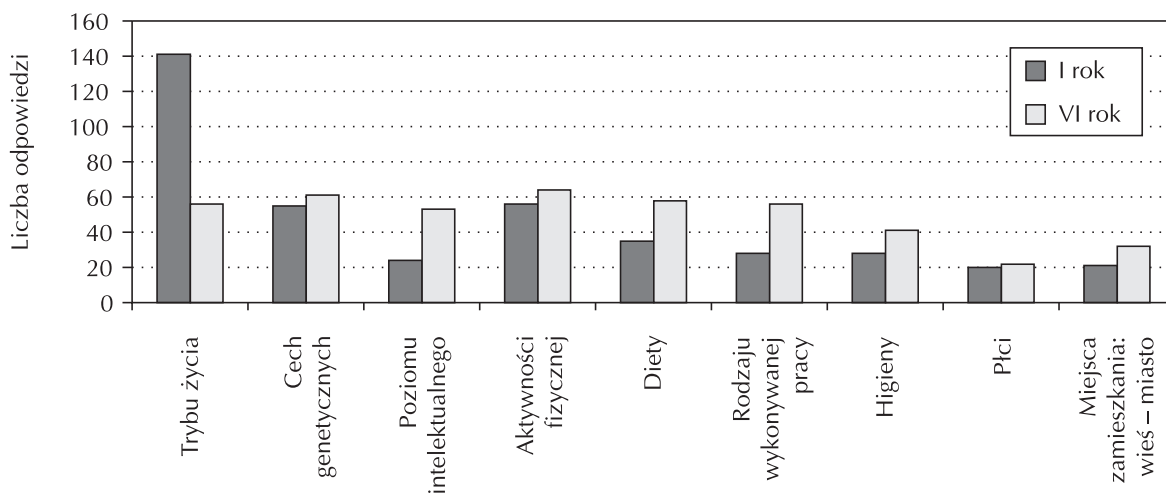
Ryc. 5

Czy mamy wpływ na proces starzenia się?



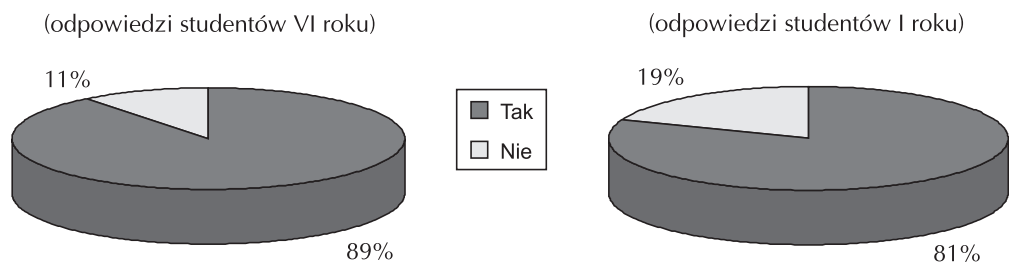
Ryc. 6

Od czego uzależnione jest postępowanie procesu starzenia?



Ryc. 7

Czy można być przygotowanym do starości?



Ryc. 8

Sekret dobrej starości widzą zarówno studenci I i VI roku w pogodnym nastawieniu do życia i samoakceptacji (1 i 2 miejsce). Zgodność opinii powiela się w ocenie kolejnych czynników mających wpływ na dobrą starość. Wyniki badań ilustruje rycina 9.

Kolejne pytania pozwalają ocenić badanych, jak widzą oni relacje ludzi starszych ze środowiskiem społecznym, w którym żyją.

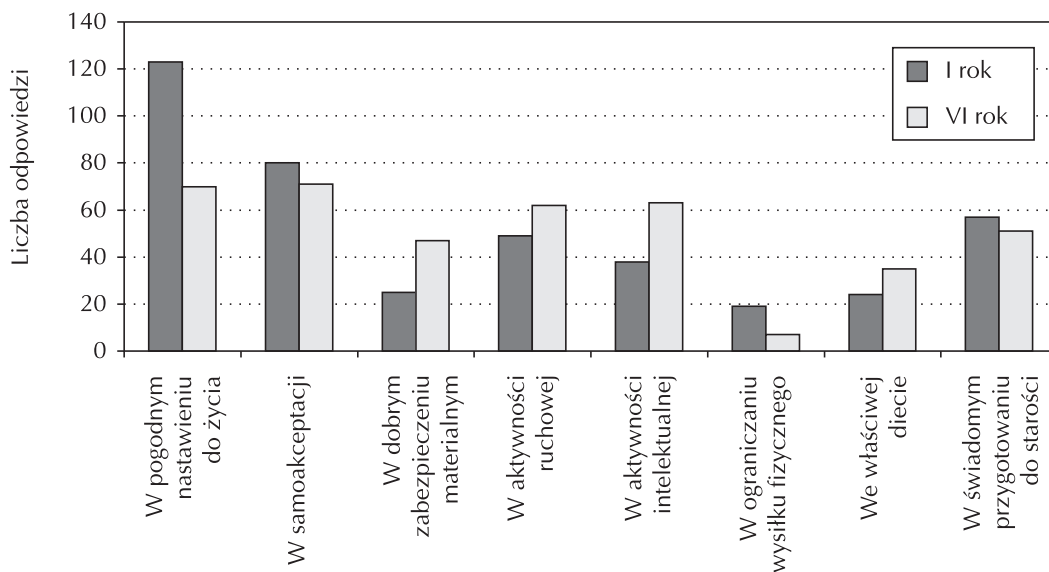
Na pytanie, czego oczekują od innych, ludzie starzy na pierwszym miejscu zgodnie odpowiadają wszyscy badani – ciepła i serdeczności, ciągłego towarzystwa, posłuszeństwa i pomocy materialnej (ryc. 10).

Zbieżne opinie dotyczą także odpowiedzi na

kolejne pytanie: co starzy ludzie mogą dać młodemu pokoleniu? Wszyscy badani na pierwszym miejscu stawiają: wiedzę, doświadczenie i miłość. Pozostałe relacje przedstawia rycina 11.

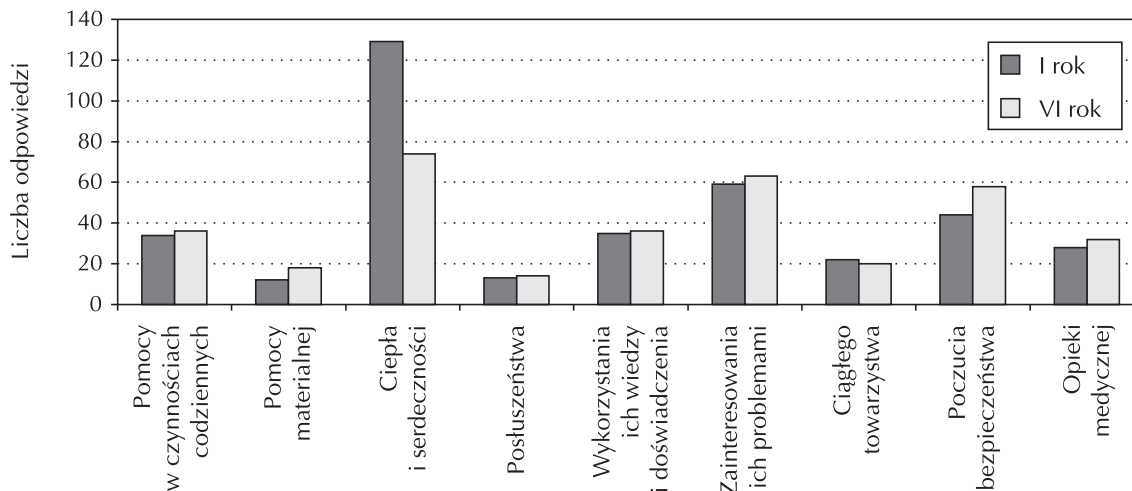
Interesujące odpowiedzi otrzymano na kolejne pytanie: kto powinien opiekować się seniorami? Wszyscy badani wymienili na pierwszym miejscu dzieci i rodzinę, w tym 23 odpowiedzi zaznaczają wyłączenie tej opieki bez udziału innych organizacji. Na drugim miejscu, także przez wszystkich pozostałych badanych (poza 23 osobami), wskazują rodzinną służbę zdrowia nad człowiekiem starym w jego środowisku domowym, na trzecim miejscu natomiast umieszczone zostały organizacje społeczne, takie jak: Polski

W czym tkwi sekret dobrej starości?



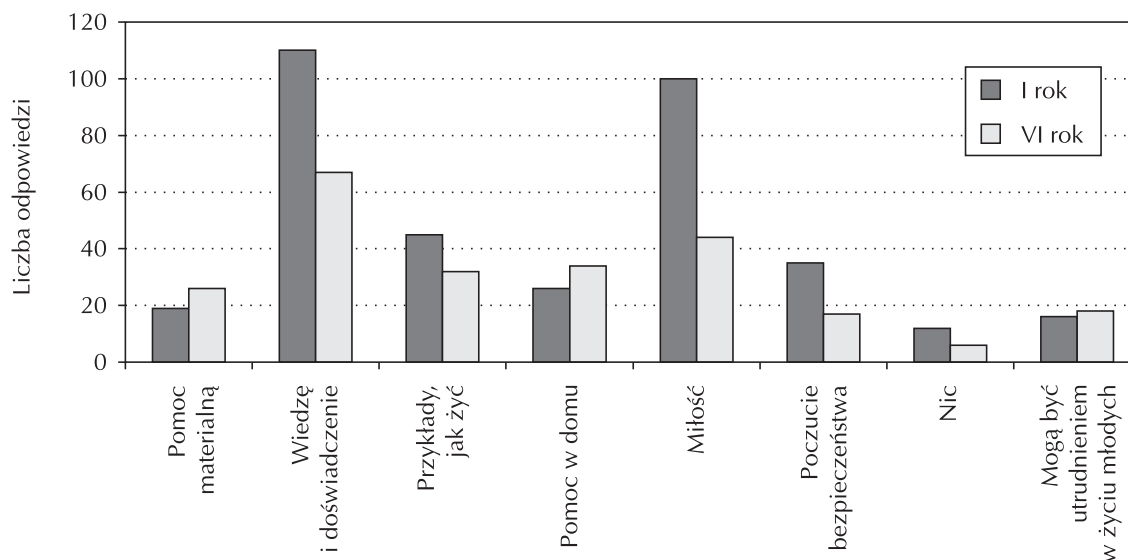
Ryc. 9

Czego ludzie starzy oczekują od innych?



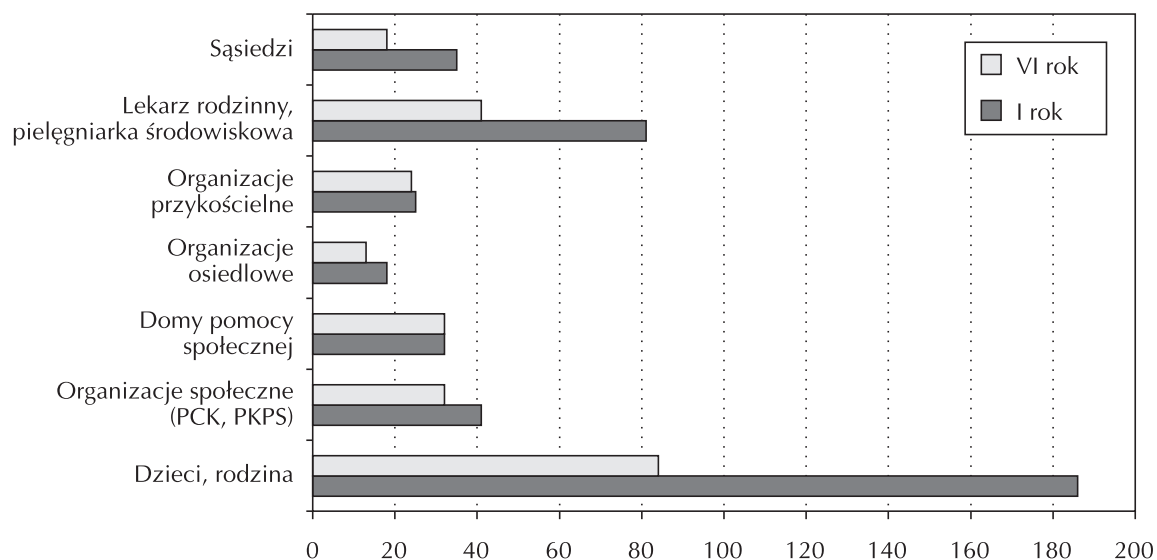
Ryc. 10

Co starsi mogą dać młodemu pokoleniu?



Ryc. 11

Kto powinien opiekować się człowiekiem starym?



Ryc. 12

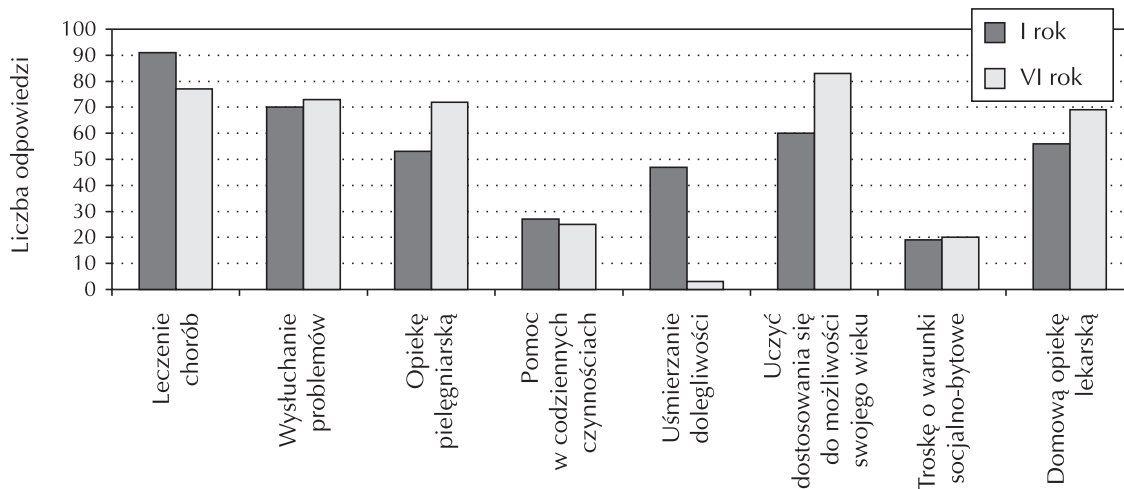
Czerwony Krzyż i Polski Komitet Pomocy Społecznej. Kolejne miejsca przedstawiono na rycinie 12.

Ocenę roli służby zdrowia badani mogli zawrzeć w odpowiedzi na pytanie: co pracownicy służby zdrowia mogą wносить do opieki nad człowiekiem starym? Tu uwidacznia się zdecydowana różnica poglądów między badanymi z I i VI roku. O ile młodsza młodzież uważa, że głównym celem służby zdrowia jest leczenie chorób, o tyle starsi „prawie lekarze” za obowiązek uważają naukę przystosowania do możliwości swojego wieku, ale potrzebę wysłuchania problemów ludzi

starszych wiekiem obie grupy badanych stawiają na drugim miejscu. Za najmniej ważne uznali potrzebę troski pracowników służby zdrowia o warunki socjalno-bytowe tych ludzi i, co zwraca uwagę, iż uśmierzenie dolegliwości związanych z wiekiem przez studentów VI roku umiejscowione zostało na ostatnim miejscu. Dane dotyczące tej kwestii prezentowane są dalej (ryc. 13).

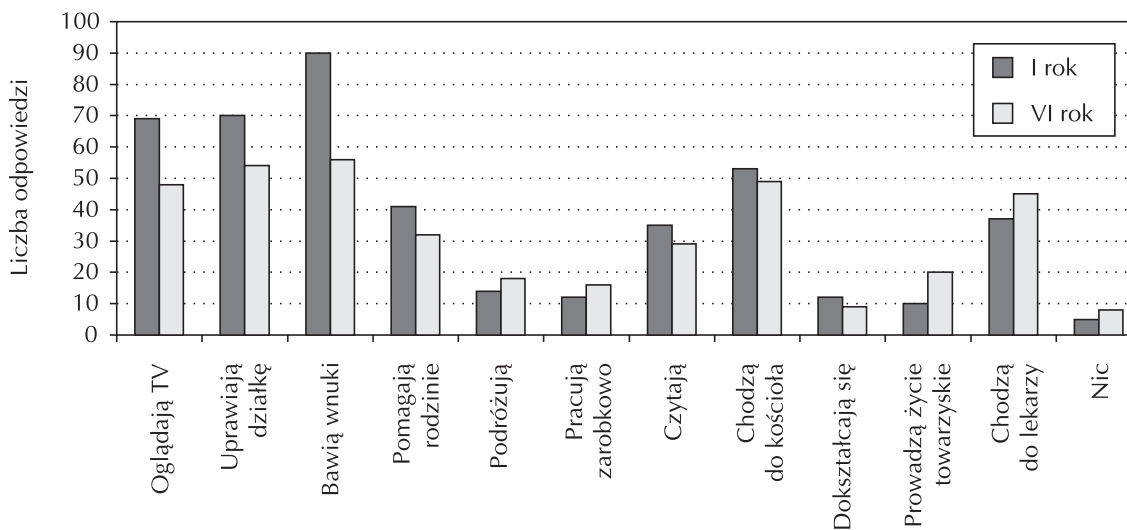
Kolejne dwa pytania pozwalają studentom ocenić aktywność emerytów. I tak uważają oni (obie grupy), iż przede wszystkim: bawią oni wnuki i uprawiają działki, oglądają TV i chodzą do kościoła, do lekarzy oraz pomagają rodzinie. Na dal-

Co pracownicy służby zdrowia mogą wносить do opieki nad człowiekiem w wieku starszym ?



Ryc. 13

Czym zajmują się najczęściej ludzie starszy na emeryturze?



Ryc. 14

szym miejscu stawiają podróże, pracę zarobkową, życie towarzyskie i dokształcanie – potwierdzają to graficznie przedstawione dane (ryc. 14).

Natomiast na pytanie, co mogliby robić emeryci – znów zgodnie badani odpowiedzieli, że przede wszystkim: podróżować, czytać, a jako ostatnie wskazane zajęcie widzą prowadzenie dzieciom domu. Jakie inne proponowane zajęcia wybrali badani ilustruje rycina 15.

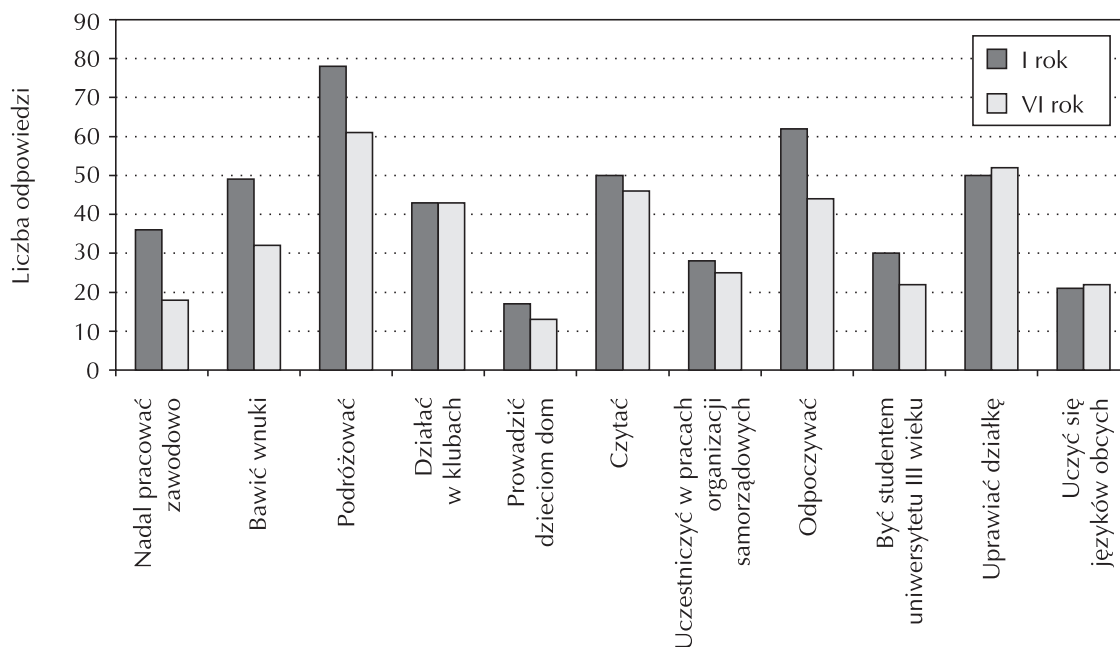
W jednym z końcowych pytań ankiety badający zaproponowali respondentom utożsamienie się z człowiekiem starym pytając, czego najbardziej obawialiby się w starości? Uwidaczniają się tu różnice w odpowiedziach studentów I i VI roku. I tak młodszy badani najbardziej obawialiby się samotności, natomiast starsi zniechęcenia i uzależnienia w życiu codziennym, samotność

stawiając na drugim miejscu. Zbliżone odpowiedzi obu grup dotyczą niesprawności umysłowej i zależności finansowej. Za najmniej niepokojące uznali: poczucie zbliżającego się kresu życia (I i VI rok na szóstym miejscu), wyglądu człowieka starego (siódme miejsce), a dla studentów I roku najmniej ważna jest także utrata sprawności seksualnej (ryc. 16).

Badając orientację młodzieży w ogólnych zagadnieniach gerontologii poproszono o wyjaśnienie pojęcia geriatryzmu. Dane procentowe dotyczące tej kwestii uwidocznione są dalej.

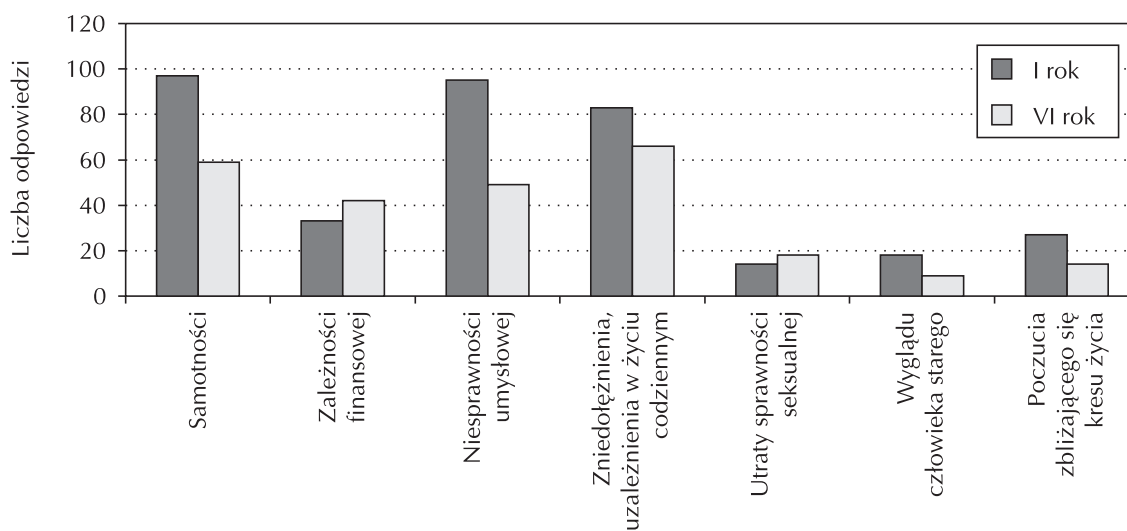
W odpowiedziach tych zwraca uwagę fakt, że 67 osób spośród 84 badanych studentów VI roku nie udzieliło odpowiedzi, natomiast pozostali w sposób niezdecydowany zaznaczyli kilka z możliwych odpowiedzi (ryc. 17).

Co mogliby robić ludzie starzy na emeryturze?



Ryc. 15

Czego najbardziej obawiałbym się w starości?



Ryc. 16

Podsumowując ankietę zadano badanym pytanie: czy w procesie studiów medycznych powinien znaleźć się przedmiot gerontologia z geriatrią? Odpowiedzi zobrazowano na rycynie 18.

Badanie zakończono proponując respondentom swobodne wypowiedzi na temat procesu starzenia się, starości i ludzi starych. Studenci I roku napisali m.in.: „w polskim społeczeństwie panuje «chory» stosunek do ludzi starych, konieczna jest edukacja i wychowanie już od szkoły podstawowej, samotność starszych to egoizm młodych, starość to kolejny etap życia, a nie jego kres”. Doj-

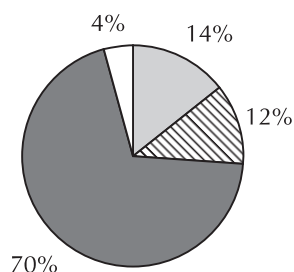
rzałe są także wypowiedzi studentów z VI roku: „widzę konieczność nauczania gerontologii również praktycznie, brak profilaktyki starości, medycyna nie rokuje poprawy, stosunek asystentów do ludzi starych!!!, małe zainteresowanie i bieda emerytów”.

Wnioski

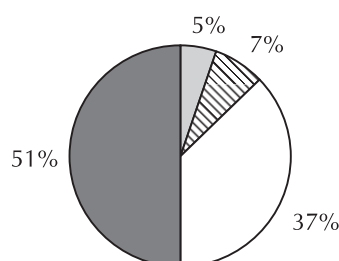
1. Starość w ocenie studentów I i VI roku jest bardzo zbieżna, a niewielkie różnice w osądach pozwalają na stwierdzenie, że okres ży-

Geriatryzm to:

(odpowiedzi studentów I roku)



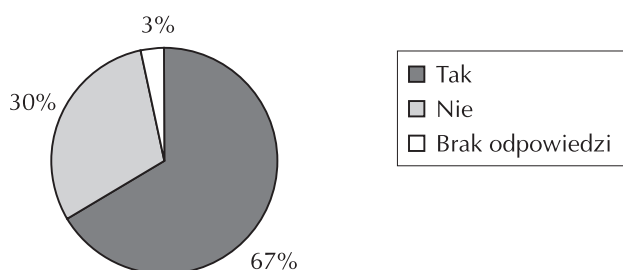
(odpowiedzi studentów VI roku)



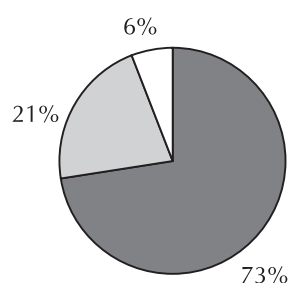
Ryc. 17

Czy w procesie studiów medycznych powinien znaleźć się przedmiot: gerontologia z geriatrią?

(odpowiedzi studentów I roku)



(odpowiedzi studentów VI roku)



Ryc. 18

cia między 20 a 25 rokiem nie wpływa na zmianę poglądów na problemy starości.

- Można jednak sądzić, iż mimo braku przedmiotu gerontologii w Pomorskiej Akademii Medycznej obowiązki pracowników ochrony zdrowia w stosunku do ludzi starszych wiekiem widzą zupełnie inaczej studenci I i VI roku. Zaczynający studia uważają, że najważniejszym celem jest leczenie chorób osób starszych, natomiast kończący studia uśmierzenie dolegliwości seniorów stawiają na ostatnim miejscu, uważając, że nauczanie podopiecznego dostosowania się do możli-

wości wieku starczego powinno być działaniem pierwszoplanowym.

- Z całości badania, jak i poszczególnych odpowiedzi na pytania zamknięte oraz wypowiedzi na pytania otwarte wyłania się konieczność wprowadzenia do programu studiów w PAM przedmiotu gerontologii z geriatrią.
- Autorzy badań widzą potrzebę ponownego przeprowadzenia badań tej samej grupy studentów na początku i końcu studiów, pozwoli to na ocenę zmian stosunku do problemów ludzi starych w rodzinie, społeczeństwie i w roli pacjentów.

Piśmiennictwo

- Balicka-Kozłowska H. *Konfrontacja wiedzy gerontologicznej z obserwacją własnego starzenia się*. Materiały pokonferencyjne z konferencji gerontologicznej „Przygotowanie do starości” pod red. M. Dziegielewskiej, Zakład Oświaty Dorosłych, Uniwersytet Łódzki; 1997.
- Dziegielewska M. (red.) *Przestrzeń życiowa i społeczna ludzi starych*. Łódź; 2000.
- Kropińska I. *Cele życiowe ludzi starych*. Materiały pokonferencyjne z konferencji gerontologicznej „Przygotowanie do starości” pod red. M. Dziegielewskiej, Zakład Oświaty Dorosłych, Uniwersytet Łódzki; 1997.
- Małecka B. *Wyobrażenie własnej starości a przygotowanie do niej*. Materiały pokonferencyjne z konferencji gerontologicznej „Przygotowanie do starości” pod red. M. Dziegielewskiej, Zakład Oświaty Dorosłych, Uniwersytet Łódzki; 1997.

5. Orzechowska G. *Czy mogę przygotować się do starości?* Materiały pokonferencyjne z konferencji gerontologicznej „Przygotowanie do starości” pod red. M. Dzięgielewskiej, Zakład Oświaty Dorosłych, Uniwersytet Łódzki; 1997.

Adres I Autorki:
Zakład Historii Medycyny i Etyki Lekarskiej
Pomorska Akademia Medyczna
ul. Rybacka 1
70-204 Szczecin

Otyłość i menopauzalny zespół metaboliczny – prawda czy mit?

Obesity and metabolic syndrome

ANDRZEJ MILEWICZ, URSZULA TWOROWSKA

Z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

Streszczenie Otyłość jest stanem patologicznego zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej. W zależności od jej dystrybucji, wyróżniamy otyłość typu brzusznej i pośladowo-udową. Pierwszy typ otyłości często współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami lipidowymi oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej z towarzyszącą insulinoopornością i hiperinsulinemią, które w konsekwencji prowadzą do rozwoju cukrzycy typu 2. Zespół tych zaburzeń metabolicznych określany jest jako zespół metaboliczny i stwarza zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej. W licznych badaniach wykazano, że kobiety w okresie klimakterium mają tendencję do przybierania na wadze, a zjawisku temu towarzyszy redystrybucja tkanki tłuszczowej z okolicy obwodowej do przestrzeni trzewnej. Patogeneza tego zjawiska jest wciąż przedmiotem wielu kontrowersji. Niemniej jednak otyłość trzewna u kobiet po menopauzie, ze wszystkimi jej konsekwencjami metabolicznymi, jest faktem i wymaga wdrożenia działań prewencyjnych, pierwotnie obejmujących zapobieganie nadwadze i otyłości, a wtórnie – leczenie nadciśnienia tętniczego, prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz leczenie zaburzeń lipidowych.

Słowa kluczowe: menopauza, otyłość brzuszna (wisceralna), zespół metaboliczny, insulinooporność.

Summary Obesity is defined as an excessive, pathological accumulation of adipose tissue. There are two types of obesity due to adipose tissue distribution: central (visceral) obesity and gluteal-femoral obesity. The first type is very often associated with hypertension, lipid and carbohydrate disturbances, insulin resistance and hyperinsulinemia and leads to type 2 diabetes development. Coexistence of these metabolic disturbances was considered to represent the so-called "metabolic syndrome", which has been shown to be associated with a particularly high risk of coronary heart disease. Many studies have shown that women in their midlife tend to gain weight with an alternation to visceral fat distribution. The aetiology of perimenopausal obesity is not fully known and it remains unclear. Nevertheless visceral obesity with all the metabolic consequences became fact and requires introduction of preventive actions. They should include overweight and obesity prevention as primary prevention and the secondary prevention should be based on blood pressure reduction in hypertensive women, adequate metabolic control of diabetes, and cholesterol reduction.

Key words: menopause, visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance.

Definicja otyłości i kryteria diagnostyczne u kobiet

Otyłość jest stanem patologicznego zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej, jest chorobą przewlekłą, bez tendencji do samoistnego ustępowania, w której zespół objawów uwarunkowany jest czynnikami zewnętrznymi, takimi jak: nieprawidłowe żywienie, mała aktywność fizyczna (związana z urbanizacją i motoryzacją), stresy, zaburzenia psychoemocjonalne, oraz wewnętrznymi: genetycznymi, metabolicznymi i regulacyjnymi (Zahorska-Markiewicz B, 2002). Rozpoznanie otyłości stawiamy na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI – body mass index). Jest to iloraz wagi (mierzonej w kilogramach) do kwadratu wzrostu (mierzonego w metrach). Wartości powyżej 25

kg/m² wskazują na nadwagę, natomiast powyżej 30 kg/m² – pozwalają na rozpoznanie otyłości. Metodą alternatywną jest pomiar procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Wartości powyżej 30% świadczą o otyłości.

Wyróżnia się dwa typy otyłości: **typ brzuszny** (centralny, wisceralny, trzewny, „jabłko”) oraz **typ pośladowo-udowy** („gruszka”). Do określenia typu otyłości przydatny jest stosunek obwodu talii do obwodu bioder (WHR – waist-to-hip ratio). Obwód talii (w centymetrach) mierzy się w połowie odległości między górnym grzebieniem kości biodrowej a dolnym brzegiem łuku żeberowego, natomiast obwód bioder – na wysokości krętarzy większych. Wartości WHR przekraczające 0,85 i/lub obwód talii powyżej 88 cm wskazują na otyłość brzuszną (Zahorska-Markiewicz B, 2002).

Zespół metaboliczny

Brzuszny typ otyłości często współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią (podwyższony poziom trójglicerydów, obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu), hiperurykemią oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, z towarzyszącą insulinoopornością i hiperinsulinemią, które w konsekwencji prowadzą do rozwoju cukrzycy typu 2 (Bjorntrop P, 1988; O'Doherty RO i wsp, 1997). Zespół tych zaburzeń metabolicznych określany jest jako zespół X, zespół W, zespół insulinooporności lub zespół metaboliczny (Reaven GM, 1988; Mogul HR, 2002). Kliniczne kryteria rozpoznania tego zespołu, ustalone przez WHO, przedstawia tabela 1. Występowanie tego zespołu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej (Lapidus L i wsp, 1984; Bjorntrop P, 1985).

Tabela 1. Kliniczna charakterystyka zespołu metabolicznego (wg WHO, 2001)

Parametr	Wartości
BMI	> 30 kg/m ²
WHR	> 0,85
Insulina	> 100 µl/ml
Glukoza	> 7,0 mmol/l
Trójglicerydy	> 1,7 mmol/l
Cholesterol HDL	< 1,0 mmol/l
Ciśnienie tętnicze	> 160/90 mm Hg

Zaburzenia metaboliczne w okresie klimakterium

W licznych badaniach wykazano, że kobiety w okresie klimakterium mają tendencję do przybierania na wadze (średni wzrost BMI o 2,5–5 kg/m², maksymalny w okresie okołomenopauzalnym), a zjawisku temu towarzyszy redystrybucja tkanki tłuszczowej z okolicy obwodowej do przestrzeni trzewnej, co znajduje odzwierciedlenie we wzroście WHR i obwodu talii. Konsekwencją kliniczną tych zmian jest rozwinięcie się otyłości trzewnej (Pasquali R i wsp, 1994; Gambacciani M i wsp, 1999; Guthrie JR i wsp, 1999).

Kontrowersyjne jest, czy nadmierny przybór wagi i redystrybucja tkanki tłuszczowej do obszaru wisceralnego wynikają jedynie ze zmian związanych z procesem przekwitania (spadek stężenia estrogenów, DHEAs, IGF-I, GH, zmiany w stężeniach neuropeptydów, zwłaszcza galaniny i NPY, odpowiedzialnych za regulację apetytu i sytości, zmiana aktywności współczulnego układu nerwowego i spadek podstawowej przemiany materii, czy również są związane z indywidualnymi różni-

camy w stylu życia (Milewicz i wsp, 2001). Część autorów podaje, że istnieje związek pomiędzy otyłością trzewną a wiekiem lub liczbą lat po menopauzie (Wang Q i wsp, 1994). Inni zwracają uwagę na związek z aktywnością fizyczną, zmianą nawyków żywieniowych czy położniczą przeszłością kobiet. Według nich, pierwszy poród w młodym wieku, przybór wagi w okresie ciąży, krótki okres karmienia piersią to czynniki ryzyka rozwoju otyłości pomenopauzalnej (Kirchengast i wsp, 1999). Ponadto ostatnio znaczącą rolę w patogenezie otyłości trzewnej i rozwoju współistniejących zaburzeń metabolicznych przypisuje się genom. Badania Deng i wsp. wykazały zależność między różnymi genotypami ER α a wielkością BMI. Genotyp pp częściej występuje u kobiet szczupłych, natomiast genotyp PP oraz Pp – u kobiet z wyższym BMI, i jednocześnie predysponuje je do zwiększonego przyrostu masy ciała w okresie pomenopauzalnym (Deng W i wsp, 2000). Opisywany był także polimorfizm kwaśnej fosfatazy (ACP1). U nosicieli allelu A ACP1 wykazano niższe stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów we krwi, co może sugerować ochronną rolę tego genotypu wobec ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego (Bottini i wsp, 2002). Mutacje genu dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej opisywane były u pacjentów z nadciśnieniem, a zwiększoną ekspresją i aktywnością tego enzymu stwierdzono u pacjentów z otyłością wisceralną (Steward i wsp, 2002).

Menopauzalny zespół metaboliczny

Występowanie otyłości trzewnej u kobiet po menopauzie prowadzi do powstania zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz innych konsekwencji metabolicznych, będących składowymi omówionego wyżej zespołu metabolicznego. Ważną składową tego zespołu jest insulinooporność. Jest to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek obwodowych (głównie mięśni szkieletowych, ale również tkanki tłuszczowej oraz wątroby) na działanie insuliny, w konsekwencji czego do utrzymania homeostazy procesów metabolicznych konieczne są nieprawidłowo wysokie stężenia insuliny w surowicy krwi. Podkreślić należy, że określenie to nie ogranicza się jedynie do zaburzeń metabolizmu glukozy, ale dotyczy wszystkich procesów zależnych od insuliny. Końcowe biologiczne efekty działania insuliny obejmują bowiem, oprócz regulacji liczby transporterów glukozy (glucose transporter – GLUT), aktywację enzymów biorących udział w syntezie glikogenu, lipidów i białek, jak również regulację syntezy DNA i transkrypcji genów (O'Doherty i wsp, 1997).

Wiele czynników może zmieniać działanie insuliny. W tym aspekcie dobrze poznana została

rola czynnika martwicy guza α (tumour necrosis factor α – TNF- α). Wiadomo, że TNF- α zwiększa stężenia krążących hormonów o przeciwnym działaniu w stosunku do insuliny, takich jak: glukagon, epinefryna czy glukokortykoidy. Ponadto wywiera on bezpośredni wpływ na ekspresję genów oraz zmianę fosforylacji białek. W aspekcie insulinooporności TNF- α zmniejsza ekspresję genów dla transportera glukozy (GLUT-4), substratu receptora insulinowego (IRS-1), oraz dla samego receptora insulinowego, a także redukuje znacząco zależną od insuliny fosforylację IRS-1, a w mniejszym stopniu także autofosforylację receptora insulinowego (Rosen i wsp, 1999). Innym czynnikiem modulującym działanie insuliny, mającym znaczenie zwłaszcza w otyłości, są wolne kwasy tłuszczowe (WKT). Zaobserwowano, że podwyższone stężenie WKT hamuje stymulowany przez insulinę obwodowy wychwyt glukozy. Wiąże się to z zależnym od kwasów tłuszczowych zahamowaniem transportu glukozy do komórek i/lub obniżeniem aktywności syntazy glikogenowej w mięśniach (O'Doherty i wsp, 1997). Na rozwój insulinooporności w okresie klimakterium ma również wpływ postępujący z wiekiem biologicznym spadek liczby receptorów insulinowych.

Do oceny insulinooporności służy wskaźnik HOMA (homeostasis model assessment), obliczony według wzoru: stężenie insuliny na czczo [uIU/ml] x stężenie glukozy na czczo [mmol/l]/22,5 (Matthews i wsp, 1985) oraz QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), wyliczony na podstawie wartości stężenia poziomu glukozy i insuliny na czczo: QUICKI = $1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$ (Katz i wsp, 2000).

Drugim istotnym zaburzeniem metabolicznym, towarzyszącym otyłości wisceralnej, jest dyslipidemia z podwyższonym stężeniem trójglicerydów powyżej 1,7 mmol/l i obniżonym stężeniem cholesterolu HDL poniżej 1,0 mmol/l. Jej rozwojowi sprzyjają zmiany hormonalne. Hormony płciowe wpływają na aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL), odpowiedzialnej za gromadzenie trójglicerydów w adipocytach. Progesteron stymuluje aktywność LPL w adipocytach obszaru pośladkowo-udowego (Xu i wsp, 1990). Natomiast estrogeny, pomimo stosunkowo niskiej ekspresji receptorów estrogenowych w tkance tłuszczowej, wpływają na aktywność LPL pośrednio, przez receptor glukokortykoidowy (Rebuffe-Scrive i wsp, 1985). Ponadto podkreśla się rolę czynnika genetycznego – allel A genu kwaśnej fosfatazy wydaje się mieć znaczenie ochronne przed rozwojem dyslipidemii w przebiegu otyłości wisceralnej (Steward i wsp, 2002).

Kolejną składową omawianego zespołu jest nadciśnienie tętnicze. Sprzyja mu retencja sodu, wynikająca ze zwiększonego jego wchłaniania w nerkach, zwiększona stymulacja współczulnego układu nerwowego, wzrost mięśniówki gładkiej na-

czyń oraz większa aktywność reninowa osocza w okresie pomenopauzalnym (Fisman i wsp, 2002).

Oprócz wymienionych powyżej mechanizmów patogenetycznych, na ryzyko negatywnych następstw zespołu metabolicznego wpływ mają również liczne czynniki środowiskowe: mała aktywność fizyczna, pozycja socjoekonomiczna, palenie papierosów, dieta i styl życia, jak również przedwczesna lub chirurgiczna menopauza (Gensini i wsp, 1998; Sclavo 2001; Irwin i wsp, 2002).

Kliniczne następstwa menopauzalnego zespołu metabolicznego

Fakt, że otyłość wykazuje na związek ze zwiększoną śmiertelnością, jest dość dobrze udokumentowany (Lew i wsp, 1979). Jak już podkreślano, otyłość centralna, a nawet nadwaga, prowadzą do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, hiperinsulinemii z insulinoopornością, a w konsekwencji do rozwoju cukrzycy typu 2. Pojawiają się również zaburzenia gospodarki lipidowej i nadciśnienie tętnicze. Wszystkie te czynniki stwarzają większe ryzyko rozwoju miażdżycy, i co za tym idzie – zapadalności na choroby układu krążenia; dotyczy to zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca i udarów mózgu, a śmiertelność z ich powodu sięga 30% kobiet (Bush i wsp, 1987).

Epidemiologia menopauzalnego zespołu metabolicznego

Według danych epidemiologicznych, problem otyłości pomenopauzalnej w Polsce dotyczy 39% mieszkanek wsi oraz 21% kobiet zamieszkujących w miastach. Nadciśnienie ma 40% kobiet w okresie klimakterium, zaburzenia tolerancji glukozy – 7%, natomiast cukrzyca typu 2 – to problem prawie 5% kobiet po menopauzie. Hipercholesterolemię stwierdza się aż u 63% kobiet, hipertrójglicerydemię u 23% (Nadel i wsp, 2001). Powyższe dane świadczą niezbicie o tym, że menopauzalny zespół metaboliczny jest faktem. Aby był mitem – konieczne jest podjęcie szeroko pojętych działań prewencyjnych.

Wytyczne prewencyjne zespołu metabolicznego

W pierwszym etapie działań prewencyjnych konieczna jest ocena czynników ryzyka zespołu metabolicznego (tab. 2).

Tabela 2. Wykrycie i ustalenie czynników ryzyka zespołu metabolicznego

Otyłość trzewna; obwód talii > 88 cm
Ciśnienie tętnicze > 160/90 mm Hg
Stężenie glukozy na czczo > 7 mmol/l
Hipertrójglicerydemia > 1,7 mmol/l
Cholesterol HDL < 1,0 mmol/l
Palenie papierosów
Dieta bogatotłuszczowa, wysokokaloryczna
Mała aktywność fizyczna
Przedwczesna lub chirurgiczna menopauza

Prewencja pierwotna sprowadza się do zapobiegania rozwojowi otyłości centralnej i obejmuje propagowanie codziennej aktywności fizycznej (średniego stopnia wysiłku fizyczny trwający minimum 30 minut dziennie). Natomiast na prewencję wtórną składają się leczenie nadciśnienia tętniczego, prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz leczenie zaburzeń lipidowych (Gensini i wsp, 1998). Farmakoterapia polecana jest szczególnie u kobiet z pierwotną rodzinną hipercholesterolemią, u kobiet z chorobą wieńcową w wywiadzie i u tych wszystkich pacjentek, u których występują co najmniej dwa z wymienionych uprzednio czynników ryzyka.

Piśmiennictwo

- Zahorska-Markiewicz B. *Otyłość. Poradnik dla lekarzy*. Kraków: Archiplus; 2002: 7–8.
- O'Doherty RO, Stein D, Foley J. Insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40: B10–B15.
- Bjorntrop P. Abdominal obesity and the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 615–622.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1559–1567.
- Mogul HR, Weinstein BI, Mogul DB i wsp. Syndrome: a new model of hyperinsulinemia, hypertension and midlife weight gain in healthy women with normal glucose tolerance. *Heart Dis* 2002; 4: 78–85.
- Lapidus L, Bentgsson C, Larsson B i wsp. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257–1261.
- Bjorntrop P. Obesity and risk of cardiovascular disease. *Ann Clin Res* 1985; 17: 3–9.
- Pasquali R, Casimirri F, Labate A i wsp. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. *Int J Obesity* 1994; 18: 614–621.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B i wsp. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999; 2: 37–44.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-years prospective study. *Climacteric* 1999; 2: 205–211.
- Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity – myth or fact? *Climacteric* 2001; 4: 274–283.
- Wang Q, Hassager C, Ravn P i wsp. Total and regional body composition changes in early postmenopausal women: age related or menopause related? *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 843–848.
- Kirchengast S, Gruber D, Sator M. i wsp. Postmenopausal weight status, body composition and body fat distribution in relation to parameters of menstrual and reproductive history. *Maturitas* 1999; 33: 117–126.
- Deng HW, Li J, Li JL i wsp. Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2748–2751.
- Bottini N, MacMurray J, Peters W i wsp. Association of the acid phosphatase (ACP1) gene with triglyceride levels in obese women. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 226–229.
- Stewart PM, Tomlinson JW. Cortisol, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 94–96.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor as a mediator of the insulin resistance of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999; 6: 170–176.
- Katz A, Nambi SS, Mather K i wsp. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2404–2410.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS i wsp. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
- Xu X, Bjorntrop P. The effects of steroid hormones on adipocyte development. *Int J Obes* 1990; 14 (Suppl. 3): 159–163.
- Rebuffe-Scrive M, Lundholm K, Bjorntrop P. Glucocorticoid binding of human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 267–271.
- Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 464–470.
- Irwin ML, Ainsworth BE, Mayer-Davis EJ i wsp. Physical activity and the metabolic syndrome in a tri-ethnic sample of women. *Obes Res* 2002; 10: 1030–1037.
- Sclavo M. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl. 5): 563–565.
- Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. A): A53–A61.

26. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32: 563–576.
27. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD i wsp. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102–1109.
28. Nadel I, Cypryk K, Pertynski T i wsp. Studies on the incidence and clinical significance of the metabolic syndrome in postmenopausal women in Lodz region. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106: 823–828.

Adres Autorów:

Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Metaboliczne następstwa okresu przekwitania kobiet

The metabolic consequences of climacterium

ANDRZEJ MILEWICZ², JADWIGA SZYM CZAK¹, DIANA JĘDRZEJUK¹, FELICJA LWOW²

¹ Z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

² Z Zakładu Promocji Zdrowia Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

Streszczenie U kobiet w okresie przekwitania w przebiegu niedoboru hormonów płciowych jako odległe jego następstwo dochodzi do groźnych dla życia następstw metabolicznych. W wyniku zmniejszenia liczby receptorów insulinowych oraz towarzyszącej u około 60% kobiet otyłości dochodzi do hiperinsulinemii z insulinopornością, zaburzeń gospodarki tłuszczowej, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń układu krzepnięcia, co pozwala rozpoznać u tych kobiet metaboliczny zespół menopauzalny. Konsekwencją tego jest ujawnienie się cukrzycy typu 2 u znacznej liczby kobiet oraz zwiększona ich śmiertelność (ok. 30%) z powodu chorób układu krążenia. Jakkolwiek istnieją sprzeczne opinie na temat efektów metabolicznych hormonalnej terapii zastępczej, to jednak wciąż jest ona uznawana za złoty standard w leczeniu metabolicznych następstw niedoboru estrogenów u kobiet w okresie przekwitania, pod warunkiem jednak, że jest indywidualizowana.

Słowa kluczowe: klimakterium, otyłość wisceralna, hormony płciowe, hiperinsulinemia, insulinoporność, gospodarka lipidowa.

Summary The metabolic consequences of deficiency of sex hormones in postmenopausal women could be life threatening. Because of the reduction of insulin receptors density and presenting obesity (in 60% of women) hyperinsulinaemia and insulin resistance, disturbances of lipids balance and blot clotting and hypertension appear. These diseases create the menopausal metabolic syndrome. The consequences of this syndrome are diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases resulting in an increased mortality (about 30%). However, the hormonal replacement therapy is controversial, the consequences of the deficiency of sex hormones should be treated using estrogens in postmenopausal women; it should be "tailored" therapy.

Key words: climacterium, visceral obesity, sex hormones, hyperinsulinaemia, insulin resistance, lipids metabolism.

Wprowadzenie

U ponad 60% kobiet w okresie klimakterium stwierdza się otyłość. Wykazano, że najwyższy wzrost indeksu masy ciała obserwuje się w okresie perimenopauzalnym, natomiast dystrybucja tkanki tłuszczowej ściśle koreluje z zaawansowaniem okresu klimakterium. Oznacza to, że u kobiet pomenopauzalnych dochodzi do redystrybucji tkanki tłuszczowej z okolicy bioder i ud w okolice trzewną, wynikiem czego jest wystąpienie otyłości brzusznej (trzewnej). Otyłość trzewna jest najistotniejszą częścią składową zespołu metabolicznego menopauzalnego, której towarzyszy hiperinsulinemia z insulinopornością, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze. Występujący menopauzalny zespół metaboliczny jest powodem tak częstego ujawniania się cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie klimakterium.

Przyczyna pierwotna prowadząca do wystąpienia redystrybucji tkanki tłuszczowej u kobiet w okresie klimakterium wciąż nie jest wyjaśniona. Wajchenberg i wsp. w *End. Rev.* w 2000 r. postulują istotną rolę spadku poziomu estrogenów i progesteronu, które konkurencyjnie do androgenów i glikokortykoidów wiążą receptor androgenowy i glikokortykoidowy w tkance trzewnej. Ekspresja tych receptorów w tkance trzewnej jest wielokrotnie wyższa w porównaniu z tkanką tłuszczową innych regionów. W przypadku spadku poziomu estradiolu i progesteronu dochodzi do stymulacji tych receptorów i kumulacji tłuszczu trzewnego. Tak więc depozyt tłuszczu trzewnego u każdej kobiety pomenopauzalnej jest wyższy w porównaniu do okresu pre i perimenopauzalnego. Jednak powód redystrybucji tkanki tłuszczowej wydaje się być bardziej skomplikowany.

Hormony płciowe a tkanka tłuszczowa

Tkanka tłuszczowa i hormony płciowe pozostają w układzie wzajemnego oddziaływania, który nie został do końca wyjaśniony. Jest ona miejscem wychwytu, magazynowania, wzajemnych przemian i uwalniania hormonów płciowych. Wykazano wpływ hormonów płciowych na aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL), biorącej udział w regulacji komórkowych zasobów trójglicerydów. Aktywność LPL w tkance tłuszczowej z obszaru ud i pośladków kobiet premenopauzalnych jest wyraźnie wyższa niż w podskórnej tkance tłuszczowej brzusznej i trzewnej. U kobiet pomenopauzalnych nie stwierdza się podobnych różnic [2]. Mała zawartość receptorów estrogenowych w tkance tłuszczowej wyklucza bezpośredni wpływ hormonów płciowych na aktywność LPL w adipocytach. Sugeruje się, że ich oddziaływanie odbywa się za pośrednictwem receptorów kortykosteroidowych, znajdujących się w znacznej ilości w adipocytach, zwłaszcza trzewnych.

Progesteron jest czynnikiem stymulującym aktywność LPL w adipocytach tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w okolicy pośladkowo-udowej. Osoczowe poziomy hormonów płciowych oraz glikokortykosteroidów uznawane są za istotny czynnik lokalnej dystrybucji tkanki tłuszczowej. U kobiet premenopauzalnych gromadzenie tkanki tłuszczowej w obszarze pośladkowo-udowym wydaje się pozostawać w ścisłym związku ze zwiększoną produkcją estrogenów (głównie estronu) oraz wpływem progesteronu. U kobiet tych stwierdza się zwiększoną aromatyzację obwodową androstendionu do estronu. Natomiast osoczowy poziom wolnego testosteronu wykazuje dodatnią korelację z ilością tkanki tłuszczowej w okolicy tułowia i jamy brzusznej, natomiast poziom SHBG wykazuje korelację ujemną. Mały poziom SHBG, z wyższym poziomem wolnych androgenów u tych kobiet, prowadzi do gromadzenia tkanki tłuszczowej w górnej połowie ciała.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) jest hormonem juvenilnym, jego produkcja wzrasta wraz z aktywnością 17–20 desmolazy w okresie dojrzewania, wykazując spadek wraz z zaawansowaniem wieku biologicznego. Poziom tego hormonu u osób po 75 r.ż. spada około 80–90% w odniesieniu do wartości maksymalnych obserwowanych około 21 r.ż. Poziom DHEA jest niższy u palaczy tytoniu, osób nadużywających alkoholu oraz stosujących doustne leki antykoncepcyjne. Wykazano wysoki poziom DHEA w tkance mózgowej, co sugeruje jego istotny wpływ na funkcję tego narządu. Małe stężenie DHEA prowadzi do wzrostu biosyntezy tłuszczu i aktywności insuliny przez wpływ na glukozo-6-

-fosforanową dehydrogenazę. DHEA stymuluje lipolizę oraz hamuje aktywność LPL w adipocytach. Około 99% krążącego we krwi DHEA występuje w formie siarczanu (DHEAS). W okresie pomenopauzalnym 20–25% estronu powstaje na drodze konwersji obwodowej z DHEA. U kobiet pomenopauzalnych nie wykazano korelacji między indeksem masy ciała a poziomem DHEA i DHEAS w surowicy, natomiast u kobiet otyłych wykazano wzrost produkcji DHEAS oraz jego dodatnią korelację z depozytem tkanki tłuszczowej wisceralnej [3]. Podanie DHEA w dawce 50 mg/24 h wywoływało hamujące działanie na aktywność enzymów antyproliferacyjnych, natomiast stymulowało termogenezę, obniżało łaknienie oraz reakcję na stres.

J. Szymczak oceniała stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz tkance tłuszczowej z różnych regionów ciała u kobiet pre- i pomenopauzalnych. Wykazała istotną dodatnią korelację ($p > 0,001$) dla poziomu estronu (E-1) w surowicy z indeksem masy ciała u kobiet pomenopauzalnych. Pozostałe hormony, tj. estradiol (E-2), androstendion (A-dion), androstendiol (A-diol), testosteron (T) i DHEAS takiej korelacji nie wykazywały. U kobiet premenopauzalnych stężenie E-1, E-2 i T w tkance tłuszczowej gruczołu piersiowego było istotnie statystycznie niższe ($p < 0,001$) od pozostałych lokalizacji, np. stężenie estronu wynosił w tkance tłuszczowej gruczołu piersiowego $1004,5 \pm 282,6$ pmol/g, v.s. $2635,0 \pm 1144,1$ pmol/g w tkance tłuszczowej brzusznej oraz $2800,0 \pm 446,2$ pmol/g w tkance tłuszczowej sieci. Natomiast u kobiet pomenopauzalnych jedynie stężenie estronu wykazywał wyższe wartości w tkance tłuszczowej podskórnej brzusznej oraz sieci ($1370,0 \pm 441,5$, $1441,8 \pm 350,0$ pmol/g) w odniesieniu do tkanki tłuszczowej gruczołu piersiowego ($979,0 \pm 424,0$ pmol/g).

Autorka wykazała istnienie wybiórczych zależności stężeń tkankowych hormonów płciowych od zaawansowania okresu przekwitania, masy ciała oraz lokalizacji tkanki tłuszczowej. Potwierdzeniem obserwacji J. Szymczak jest obserwacja Ferrary i wsp. opublikowana w 2002 r., w której wykazano różny metabolizm tkanki tłuszczowej u kobiet pre- i pomenopauzalnych z niższą lipolizą oraz wyższą aktywność lipazy lipoproteinowej adipocytów u kobiet pomenopauzalnych [10].

Hormony płciowe a zaburzenia metaboliczne

Wyniki naszych ostatnich badań nad zachowaniem się osoczowych stężeń peptydów stymulujących łaknienie, odpowiedzialnych za pobór tłu-

szczu w diecie, tj. galaniny, oraz węglowodanów, tj. neuropeptydu Y (NPY), mogą wskazywać u kobiet w okresie przekwitania na zmianę preferencji alimentacyjnych. Narastanie poziomu galaniny i spadek NPY w surowicy wraz z zaawansowaniem klimakterium (poziom FSH i estradiolu w surowicy) sugerują zwiększony pobór tłuszczu w diecie. Następstwem spożywania nadmiaru tłuszczu jest wystąpienie otyłości oraz zwiększone ryzyko zapadalności na raka gruczołu piersiowego.

Występująca w okresie klimakterium otyłość trzewna (będąca następstwem hiperinsulinemii i insulinooporności, spadek z wiekiem biologicznym liczby receptorów insulinowych plus otyłość, której towarzyszy podwyższone stężenie trójglicerydów w surowicy, jak również będące następstwem niedoboru estrogenów zaburzenia gospodarki lipidowej (wzrost stężenia cholesterolu oraz jego frakcji LDL, jak również trójglicerydów oraz spadek frakcji HDL-cholesterolu, a zwłaszcza HDL-2) prowadzą do zwiększonej zapadalności i śmiertelności (30%) kobiet z powodu chorób układu krążenia – choroby niedokrwiennej serca oraz nadciśnienia.

Naturalne estrogeny stosowane w hormonalnej terapii zastępczej, podawane doustnie, powodują obniżenie poziomu cholesterolu, frakcji LDL-cholesterolu oraz wzrost frakcji HDL, a zwłaszcza HDL-2 cholesterolu. Efekt ten związany jest z aktywacją lipazy wątrobowej, enzymu nasilającego katabolizm HDL-cholesterolu oraz wzrostu liczby receptorów LDL-cholesterolu w wątrobie, co wpływa na przyspieszenie przemian metabolicznych tej frakcji. Zalecana jest dawka estrogenów podawanych drogą doustną w terapii sekwencyjnej 2 mg walerianu estradiolu lub 0,625 mg zestyfikowanych estrogenów końskich/dobę. U kobiet otyłych z podwyższonym poziomem trójglicerydów zaleca się podawanie estrogenów drogą przezskórną w ilości 50 µg/dobę. Jakkolwiek istnieją sprzeczne obserwacje w badaniach PEPI i HERS dotyczące wpływu HTZ na zapadalność na choroby układu krążenia, przy korzystnym wpływie na okres przeżycia, to jednak wciąż panuje powszechna opinia o absolutnych korzyściach wynikających z HTZ. Opinia ta oparta jest na korzystnym bezpośrednim wpływie estrogenów na naczynia krwionośne, poprzez obecność receptorów estrogenowych w ścianie naczyń oraz wpływ na śródbłonek naczyń, jak również poprzez działanie podobne do antyoksydantów lipofilnych. Stwierdzono, że estradiol powoduje wzrost pojemności wyrzutowej serca, zmniejsza opór obwodowy oraz obniża rozkurczowe i skurczowe ciśnienie tętnicze krwi. J. Stevenson przedstawił podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w Bukareszcie w br. korzystny wpływ estrogenów w wtórnej prewencji chorób układu krążenia.

Śmiertelność wśród kobiet z zawałem mięśnia sercowego była mniejsza w grupie stosującej HTZ.

Występującej w okresie klimakterium w przebiegu niedoboru hormonów płciowych otyłości brzusznej towarzyszą zaburzenia metaboliczne w postaci zaburzeń gospodarki lipidowej, hiperinsulinemia i insulinooporność, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz zaburzenia układu krzepnięcia – całość tych zaburzeń można określić mianem metabolicznego zespołu klimakterycznego, którego następstwem jest tak często ujawniająca się w tym okresie cukrzyca typu 2.

Hormonalna terapia zastępcza a zaburzenia metaboliczne

W świetle obecnego stanu wiedzy wiadomo, że hormonalna terapia zastępcza jest nadal „złotym standardem” w terapii następstw okresu przekwitania. Liczba przeciwwskazań do jej zastosowania, w miarę postępu wiedzy i technologii, jest bardzo ograniczona. Pomimo udowodnionego korzystnego wpływu HTZ na negatywne następstwa wynikające z niedoboru hormonów płciowych, wciąż na świecie liczba kobiet, które podjęły to leczenie, jest mała. Wiele zł spowodowały opublikowane w JAMA 17.07.2002 r. badania WHI („Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women”). Nagłośnienie medialne tych badań spowodowało znaczny spadek zastosowania przez lekarzy HTZ w swojej praktyce.

Czy było to uzasadnione? W świetle niezwykle krytycznych opinii Światowego i Europejskiego Towarzystwa Menopauzy oraz Andropauzy HTZ nadal pozostaje złotym standardem, lecz „krojona” na miarę pacjentki. Wszystkie autorytety światowe podkreślają następujące fakty dyskwalifikujące wyniki tych badań, tj. zaawansowany wiek kobiet w momencie rozpoczęcia terapii: ponad 40% kobiet było otyłych, 20–30% było obciążone w wywiadzie przebyłym incydentem naczyniowym zakrzepowym lub chorobą nowotworową, wszystkie kobiety otrzymywały HTZ o składzie niezwykle rzadko stosowanym (CCE+MPA) w Europie, i to doustnie.

Wszystko to spowodowało, że należało oczekiwać takich efektów, ponieważ nie było u tych kobiet wskazań do HTZ, a wręcz przeciwwskazania.

Wyniki badań sondażowych w krajach europejskich oraz nasze obserwacje w trakcie spotkań z pacjentami, wskazują, że przyczyną spadku zainteresowania HTZ wśród kobiet jest ponadto lęk przed otyłością, androgenizacją oraz nowotworem. Momentem do podjęcia decyzji o rozpoczęciu terapii hormonalnej najczęściej była opinia koleżanki, wpływ mass mediów, a na ostatnim

miejscu sugestia lekarza. Czy lęk przed otyłością jest uzasadniony?

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że podanie estradiolu wywoływało wzrost poziomu peptydów stymulujących uczucie sytości, tj. cholecystokininy oraz serotoniny. Proces ten był antagonizowany przez podanie progesteronu. Wyniki naszych badań oraz badania Genazzanigo i wsp. wykazały wzrost uprzednio obniżonego u kobiet pomenopauzalnych stężenia cholecystokininy oraz serotoniny po przezskórnej terapii estrogenowej (Estraderm). Poziom cholecystokininy u kobiet w okresie klimakterium wykazuje ujemną korelację z poziomem estradiolu w surowicy [5]. U kobiet pomenopauzalnych stwierdzono obniżone stężenie beta-endorfin, który wzrasta po podaniu estradiolu, i prowadzi do przywrócenia prawidłowej funkcji układu sympatycznego, którego obniżone napięcie jest jedną z przyczyn otyłości.

Progesteron jest czynnikiem stymulującym aktywność LPL adipocytów w regionie pośladkowo-udowym, czego skutkiem jest gromadzenie w nich trójglicerydów. Aktywność LPL w tkance tłuszczowej uda wzrasta u kobiet w okresie ciąży i spada w okresie laktacji. U kobiet pomenopauzalnych poddanych HTZ aktywność LPL w adipocytach obszaru uda wyraźnie wzrasta, podczas gdy w obszarze brzuszny wzrasta tylko nieznacznie. Nie wykazano natomiast takiego wpływu na LPL w tkance tłuszczowej unaczynionej przez żyłę wrotną [2]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że podanie estrogenów (szczurom) wykastrowanym samicom stymulowało zmniejszoną po usunięciu jajników lipolizę w tkance tłuszczowej przymaciczej.

Czy podczas wieloletniej terapii HTZ możemy oczekiwać przyrostu ciężaru ciała oraz zmian jej dystrybucji? Jeżeli będziemy zgodnie z tendencją światową „kroić pacjentkom terapię na ich miarę”, na pewno nie będziemy indukować otyłości. Należy jednak pamiętać, że często obserwowany we wstępnym okresie terapii HTZ przybór ciężaru ciała około 1–2 kg jest jej przejściowym efektem, spowodowanym retencją sodu i wody (wpływ metabolitu progestagenów – dezoksykortykosteronu oraz hiperinsulinemii). Wybór preparatu oraz drogi podania mają istotne znaczenie w indukcji otyłości, ze względu na jego wpływ na insulinemię oraz insulinooporność. Te dwa czynniki odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie otyłości [6].

Wyniki badań wykazały, że zarówno estrogeny, jak i gestageny powodują zwiększone uwalnianie insuliny przez trzustkę pod wpływem glukozy. Progesteron wykazuje działanie bezpo-

średnio, podczas gdy estrogeny wywierają ten wpływ przez stymulację poziomu glikokortykosteroidów. Natomiast działanie estrogenów i gestagenów na insulinooporność jest przeciwna. Estrogeny, szczególnie podawane przezskórnie, nasilają wrażliwość tkanek na insulinę, podczas gdy progesteron ją zmniejsza. Wykazano jednocześnie, że korzystny wpływ estrogenów na insulinooporność dominuje nad ich negatywnym wpływem na wydzielanie insuliny. Wpływ na insulinooporność estrogenów zależny jest od ich rodzaju oraz drogi aplikacji, i tak skoniugowane estrogeny są obojętne lub nasilają insulinooporność, natomiast 17 beta-estradiol oddziałuje neutralnie lub ją obniża przy podaniu przezskórnie. Progesteron nasila insulinooporność, podczas gdy działanie gestagenów, będących pochodnymi 17-hydroksyprogesteronu, uzależnione jest od ich rodzaju i sposobu podania. Lewonorgestrel, będąc pochodną 19-nortestosteronu, niekorzystnie wpływa na insulinooporność. Działania takie nie wykazano dla pochodnych estronu, łącznie z noretysteronem. Droga podania HTZ ma istotny wpływ na metabolizm insuliny. Wątroba jest miejscem, gdzie insulina w istotny sposób wpływa na metabolizm związków energetycznych. Podanie przezskórne HTZ, poprzez brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, w sposób istotny zmienia oddziaływanie estrogenów i gestagenów na metabolizm insuliny. Po 3 miesiącach terapii tolerancja glukozy była niezmieniona, stężenie insuliny się obniżyło, wzrósł natomiast poziom peptydu C, co wskazuje na obniżenie insulinooporności pod wpływem leczenia. Ponieważ około 60% kobiet w okresie okołomenopauzalnym wykazuje otyłość, głównie typu wisceralnego, charakteryzującą się podwyższonym stężeniem trójglicerydów oraz hiperinsulinemią i insulinoopornością, u tych kobiet aplikacja przezskórna jest leczeniem z wyboru [7, 8].

Podsumowując nasze wieloletnie doświadczenia, przy zachowaniu indywidualizacji terapii u pacjentek nie wykazano istotnego przyrostu indeksu masy po terapii estrogenowej (System) u kobiet po histerektomii oraz po skojarzonej terapii sekwencyjnej i ciągłej estrogenowo-progestagenowej przezskórnej (System Sequi i Conti) u kobiet z zachowaną macicą [8]. Podobne obserwacje przedstawiają liczne prace, oceniające ciężar ciała kobiet leczonych HTZ przez ponad 12 miesięcy. Część autorów podaje obserwowane u około 20% kobiet zwiększenie ciężaru ciała o około 2 kg [4]. Tak więc obawy pacjentek o przybór masy ciała po HTZ są nieuzasadnione, pod warunkiem że terapia będzie indywidualizowana.

Piśmiennictwo

1. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Int J Obes* 1991; 115: 471–478.
2. Milewicz A. Otyłość okresu okołomenopauzalnego. *Ginekol Prakt* 1995; 5: 33–37.
3. Barrett-Connor E, Ferrara A. Dehydroepiandrosterone, DHEAS, Obesity, Waist-Hip Ratio and Noninsulin Dependent Diabetes in Postmenopausal Women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81, 1: 59–64.
4. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagali B, Piaggese L, de Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol* 1997; 82: 414–417.
5. Milewicz A, Mikulski M, Bidzińska B. Satiety and Appetite Stimulating Peptides in Aging Women.
6. Poretsky L, Catado N, Rosenwaks Z, Ciudice L. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20(4): 535–582.
7. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 585–618.
8. Milewicz A. Hormonalna terapia zastępcza, czyli urodzić się na nowo. *Terapia* 1999; IV, 8, 38: 3–7.
9. Szymczak J. Stężenie estrogenów i androgenów w ludzkiej tkance tłuszczowej i surowicy. Wrocław: Akademia Medyczna; 1989 (praca doktorska).
10. Ferrara C, Lynch N, Nicklas B, Rayn A, Berman D. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4166–4170.

Adres Autorów:

Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Praktyka tyreologiczna w podstawowej opiece zdrowotnej – ograniczenia i ryzyko błędów

Management of thyroid disorders in general practice – limitations and risk of errors

GRAŻYNA MARDAROWICZ, JERZY ŁOPATYŃSKI

Z Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik Zakładu i Katedry: prof. dr hab. med. Jerzy Łopatyński

Streszczenie Autorzy przytaczają i komentują najczęstsze błędy popełniane przez lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej w diagnostyce i leczeniu schorzeń tarczycy. Przedstawiają je w formie „siedmiu grzechów głównych” praktyki tyreologicznej w POZ.

Słowa kluczowe: choroby tarczycy, podstawowa opieka zdrowotna, błędy diagnostyczne i lecznicze.

Summary The most frequent diagnostic and therapeutic errors observed in everyday medical practice of general practitioners are demonstrated as „seven main sins” of practical thyreology in primary health care.

Key words: thyroid disorders, general practice, diagnostics and therapeutic errors.

*„Wiedza nie opiera się wyłącznie na prawdzie, także na błędach”
Carl Gustav Jung*

Jakość opieki tyreologicznej w Podstawowej Opiece Zdrowotnej jest przedmiotem naszej obserwacji i troski od niemal 15 lat. Łącząc obowiązki pracowników naukowych Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej z pracą w poradni konsultacyjnej endokrynologicznej, mamy szczególną okazję do śledzenia sposobów codziennego sprawowania tej praktyki.

Dostępność instytucji lekarza rodzinnego oraz nadszpodziewanie duże zaufanie pacjentów do „swojego lekarza rodzinnego” powoduje, że zachęca to lekarzy pierwszego kontaktu do leczenia coraz szerszego kręgu schorzeń, nie bacząc na ograniczenia możliwości wykonywania wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych i oczywisty fakt ograniczenia wiedzy specjalistycznej wobec konieczności równoczesnego działania na polu tak wielu dyscyplin medycznych. Sytuacja ta stwarza wyjątkowe zagrożenie popełnienia błędów. Pogodzenie oczekiwań pacjentów z realnymi możliwościami sprawowania codziennej praktyki w podstawowej opiece zdrowotnej jest bardzo trudnym zadaniem, wymagającym stałego doszkalania lekarzy POZ pod kierunkiem specjalistów z poszczególnych, wąskich dyscyplin medycznych. Zgodnie z tym spojrzeniem na pro-

blem przedstawiamy poniżej uwagi wynikające z obserwacji błędów w pracy lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej w zakresie diagnozowania i leczenia chorób tarczycy. Sygnalizowaliśmy je wstępnie w artykule zamieszczonym w „Polskiej Medycynie Rodzinnej” w 2001 r. (vol. 3, nr 4, s. 277), obecnie pozwoliliśmy sobie przedstawić je w formie „7 grzechów głównych” praktyki tyreologicznej w POZ.

1. Nierespektowanie granic podziału zadań w zakresie diagnostyki i leczenia schorzeń tarczycy między lekarzami POZ a specjalistami endokrynologii. Zasady tego podziału, wypracowane podczas sympozjum nt. „Choroby tarczycy jako problem lekarza podstawowej opieki zdrowotnej” w Kazimierzu Dolnym nad Wisłą w roku 1996 r. zostały opublikowane w „Endokrynologii Polskiej” w 1997 r. (vol. 48, s. 197). Istota tych ustaleń w największym skrócie przedstawia się następująco: lekarz POZ samodzielnie diagnozuje i leczy wole proste oraz samodzielnie leczy niedoczynność i nadczynność tarczycy pod warunkiem okresowego konsultowania pacjentów przez lekarza specjalistę. Leczenie zapaleń tarczycy, wola guzowatego z podejrzeniem o transformację

- nowotworową i ocenę funkcji tarczycy u ciężarnych pozostawić powinien specjalista.
- 2. Niewystarczająca znajomość patofizjologii gruczołu tarczowego.** Powoduje ona, że leczy się wyniki chorób, a nie chorego ze schorzeniem tarczycy. Przykładem ilustrującym tego typu niewiedzę jest odwlekanie decyzji o skierowaniu na strumektomię pacjenta z nadczynnością tarczycy, który w wyniku leczenia tyreostaticznego osiągnął eutyreozę, o czym świadczą prawidłowe stężenia hormonów we krwi, natomiast supresja TSH utrzymywać się może przez wiele tygodni lub miesięcy. Często błędem obserwowanym w tej sytuacji jest usiłowanie podwyższenia stężenia TSH poprzez dalsze stosowanie dużych dawek tyreostatyków. Wywołana w ten sposób jatrogena hipotyreoza pozostaje niedostrzegalna dla lekarza, który nie dysponuje możliwością oznaczania tyroksyny i trójjodotyroniny. Nagannym błędem praktyki lekarza pierwszego kontaktu jest również podejmowanie pochopnej i szkodliwej dla pacjenta decyzji o zaprzestaniu stosowania supresyjnych dawek tyroksyny w leczeniu wola na podstawie stwierdzenia niskich wartości TSH, bez równoczesnego skontrolowania stężenia hormonów tarczycy T_3 i T_4 we krwi obwodowej. Lekarze nie rozumiejąc, że niskie TSH jest właśnie celem tego leczenia, odstawiają tyroksynę z komentarzem „ona wywołała u pani nadczynność tarczycy”.
 - 3. Zbyt pochopne wkraczanie z leczeniem dysfunkcji tarczycy bez uprzedniego udokumentowania diagnostycznego choroby.** Mając możliwość oznaczania jedynie tyreotropiny (TSH), niektórzy lekarze POZ rozpoczynają leczenie subklinicznej nadczynności lub niedoczynności tarczycy, stosując leki jak w pełnoobjawowych zespołach klinicznych. Aby uniknąć jatrogennych następstw takiego postępowania, pacjent powinien być skierowany do poradni konsultacyjnej celem uzupełnienia diagnostyki o oznaczenia wolnych hormonów tarczycy we krwi. Często praktyką jest przepisywanie pacjentowi tyreostatyku (np. metizol czy propycil) po stwierdzeniu klinicznych objawów nadczynności tarczycy, a dopiero potem kierowanie go do poradni konsultacyjnej. Takie błędne postępowanie często przekreśla możliwość precyzyjnego ustalenia schorzenia tarczycy, w przebiegu którego pojawiły się objawy dysfunkcji gruczołu, co jest niezbędne przy ustaleniu rokowania i podejmowaniu decyzji o wyborze optymalnego sposobu leczenia (jeśli gruczolak toksyczny, to leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne, jeśli tyreotoksykoza w przebiegu choroby Gravesa, to leczenie operacyjne jest ostatecznością).
 - 4. Nieumiejętność interpretacji testów funkcji tarczycy.** Jej następstwem są powikłania jatrogenne, o których wspominamy w innych punktach tego artykułu. W tym miejscu zaś chcemy podkreślić skutki ekonomiczne. Niczym nieuzasadniona praktyka cotygodniowego powtarzania oznaczeń TSH w okresie leczenia nadczynności tarczycy tyreostatykiem jest przykładem niepotrzebnego generowania kosztów leczenia. Trudność zinterpretowania nietypowej konstelacji wyników testów funkcji tarczycy (np. wysokie T_3 , niskie T_4 i wysokie TSH we wczesnym stadium hipotyreozy) powoduje, że często są one traktowane jako błąd laboratoryjny i zlecane ponownie.
 - 5. Ignorowanie przeciwwskazania do wykonywania badań diagnostycznych,** jakim jest wpływ różnych leków, co powoduje uzyskiwanie błędnych i nieprzydatnych diagnostycznie wyników oraz stwarza ryzyko popełnienia błędów jatrogennych i generuje koszty leczenia. Przykładem jest kierowanie na scyntyografię pacjentów, u których już rozpoczęto leczenie metizolem lub wykonywanie oznaczeń hormonów we krwi u pacjentów leczonych beta-blokerami lub tyroksyną.
 - 6. Nieostrzeżenie złożoności problemu wpływu fizjologii ciąży na funkcję tarczycy i wynikająca z tego pochopność samodzielnego podejmowania decyzji diagnostyczno-terapeutycznych.** Nadal zdarzają się przypadki błędów w sztuce, jakim jest odstawianie substytucji tarczycowej u chorej z niedoczynnością tarczycy, której udało się zajść w ciążę. Niezwykle częste jest ignorowanie zaleceń ekspertów i odstawianie preparatów jodowych w dawkach substytucyjnych u kobiet w ciąży. Przykładem najbardziej niebezpiecznego w skutkach błędu jest nieuzasadnione rozpoznawanie nadczynności tarczycy u zdrowej ciężarnej (a często wdrażanie nieobojętne dla przebiegu ciąży leczenia tyreostatykiem) jedynie w oparciu o błędne zinterpretowanie podwyższonego stężenia całkowitej trójjodotyroniny i całkowitej tyroksyny. Ciężarnym należy oznaczać stężenie wolnych hormonów i w przypadku podejrzenia dysfunkcji tarczycy bezwzględnie kierować do specjalisty.
 - 7. Zbyt mała rozważa w kwalifikowaniu pacjentów z patologią tarczycy na leczenie operacyjne.** Nierzadkie są przypadki nieuzasadnionego kierowania na strumektomię pacjentów z wolem prostym lub kierowanie bez uprzedniego skonsultowania ze specjalistą wola guzowatego, podejrzanego o proces nowotworowy, do najbliższego oddziału chirurgicznego o niedostatecznym doświadczeniu

w chirurgicznym leczeniu tarczycy, co obarczone jest ryzykiem dalszych błędów ciążących na wyborze metody leczenia.

Nowy model opieki zdrowotnej oparty na instytucji lekarza rodzinnego stał się faktem i — jak się wydaje — został już w pełni zaakceptowany przez społeczeństwo. Obecnie najważniejszym

zadaniem jest sprostanie odpowiedzialności, jaka spadła na lekarzy rodzinnych wobec często wielkiego zaufania, jakim obdarzają ich pacjenci. Wysoka jakość opieki tyreologicznej w pierwszej linii jest niemożliwa do uzyskania bez właściwej współpracy i bez większego, niż obecnie, wzajemnego zaufania na linii lekarz rodzinny — lekarz specjalista.

Adres Autorów:
Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Katedry Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Lublinie
ul. Staszica 13
20-081 Lublin

Diagnostyka i leczenie wola u dzieci w warunkach profilaktyki jodowej

The diagnostic and treatment of goiter in children in circumstances of iodine prophylaxis

LESZEK SZEWCZYK, IWONA BEŃ-SKOWRONEK

Z Kliniki Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Leszek Szewczyk

Streszczenie Wole u dzieci dzieli się na rozlane i guzkowe. Podstawą leczenia wola z niedoboru jodu jest stosowanie profilaktyki jodowej, polegającej na podawaniu preparatów jodu w dawkach uzupełniających do wartości normalnych. Najlepsze efekty leczenia wola uzyskuje się przez łączne zastosowanie preparatów jodu i l-tyroksyny. W związku z wprowadzeniem obligatoryjnego modelu profilaktyki jodowej, w Polsce istnieje obecnie tendencja do stosowania niższych dawek zarówno preparatów jodu, jak i l-tyroksyny. Obecnie zwiększyła się częstość występowania autoimmunologicznych zapaleń tarczycy u dzieci. Wnikliwej diagnostyki, obejmującej biopsję aspiracyjną cienkoigłową, wymagają też wole guzkowe w okresie rozwojowym. Leczenie wola u dzieci powinno być uzależnione od przyczyny powodującej powiększenie gruczołu tarczowego.

Słowa kluczowe: wole, profilaktyka jodowa.

Summary Two types of goiter in children are distinguished: diffuse and nodular. The iodine prophylaxis constitutes the basis of the treatment of non toxic diffuse goiter. However, the preparations of iodide, together with levothyroxine, are especially recommended, as the most efficient. Because of the decreasing frequency of goiter in Poland, due to the efficacious obligatory model of iodine prophylaxis, there is a justified need to lower doses of both iodine preparations and levothyroxine, applied in the treatment of nontoxic goiter. The frequency of autoimmune thyroiditis occurrence is now increased in children and adolescents. In children with nodular goiter acute diagnostic with a fineneedle aspiration biopsy is necessary. The treatment of goiter in children should be dependent on the cause of thyromegaly.

Key words: goiter, iodide prophylaxy.

Powiększenie tarczycy – tyreomegalia, wole (struma) – jest najczęstszym odchyleniem od stanu prawidłowego tarczycy. Jest ono objawem choroby gruczołu tarczowego, której przyczynę można określić w wyniku badań dodatkowych. Kliniczna ocena wielkości tarczycy powinna być oparta na klasyfikacji zaproponowanej przez WHO w 1986 r. Przyjmuje się, że gruczoł tarczowy jest powiększony, jeżeli pojedynczy płat tarczycy jest większy od końcowego paliczka kciuka osoby badanej. W tej klasyfikacji stosujemy następujące kryteria określające **powiększenie gruczołu tarczowego**:
Stopień 0 – nie stwierdza się powiększenia tarczycy.

Stopień Ia – wole wyczuwalne palpacyjnie, lecz niewidoczne przy odchyleniu głowy do tyłu.

Stopień Ib – wole wyczuwalne palpacyjnie i widoczne przy odchyleniu głowy do tyłu.

Stopień II – wole widoczne w normalnej pozycji szyi, nie zniekształcające jej bocznych zarysów i nie schodzące poniżej linii obojczyków.

Stopień III – duże wole widoczne z daleka, zniekształcające boczne zarysy szyi i schodzące poniżej linii obojczyków.

Ze względu na występujące często w praktyce wątpliwości, do którego ze stopni zaliczyć badane wole, WHO, UNICEF i ICCIDD proponują **uproszczoną ocenę kliniczną** wielkości tarczycy:
Stopień 0 – nie stwierdza się wola.

Stopień I – wole wyczuwalne dotykiem, niewidoczne w normalnej pozycji szyi, przy przetykaniu gruczoł tarczowy przesuwają się do góry.

Stopień II – wole wyczuwalne dotykiem, widoczne w normalnej pozycji szyi. Wole guzkowe przebiegające bez powiększenia tarczycy zalicza się w tym podziale do stopnia I (WHO/UNICEF/ICCIDD, 1994).

Ze względu na **czynność gruczołu tarczowego** wole może być obojętne – gdy towarzyszy mu eutyreoza, nadczynne – występujące w nadczynności tarczycy i niedoczynne – w przebiegu hipotyreozy. Biorąc pod uwagę strukturę przy badaniu

palpacyjnym wola, mówimy o wolu mięszo-
wym, gładkim w badaniu dotykiem i wolu guzko-
wym.

Ze względu na **budowę histopatologiczną**
wola możemy rozróżnić:

- wole rozlane mięszone – gdy przerost i pro-
liferacja komórek pęcherzykowych tarczycy
odbywa się pod wpływem stymulacji TSH;
- wole rozlane hiperplastyczne – gdy obserwuje-
my zmniejszenie ilości koloidu w pęcherzykach
tarczycy, rozrost i przerost tyreocytów oraz
wzrost unaczynienia gruczołu tarczowego;
- wole koloidowe – gdy występuje spłaszczenie
nabłonka pęcherzykowego i zmniejszenie je-
go aktywności biologicznej, wypełnienie pę-
cherzyków tarczycy koloidem;
- wole guzkowe – gdy występuje pojawienie się
rozsianych obszarów hiperplazji oraz obsza-
rów inwolucji mięszu tarczycy (tzw. atrofia
z wyczerpania) lub nacieków limfocytarnych
w zapaleniach tarczycy, albo ognisk nowo-
tworzenia.

W okresie dzieciństwa rozwój wola obserwu-
jemy najczęściej w czasie dojrzewania, zwa-
szcza u dziewcząt, kiedy to zmiany hormonalne
– zwiększona produkcja estrogenów, prowadząca
do hiperglobulinemii, zwiększenie puli hormo-
nów tarczycy związanych z białkami i intensywny
wzrost organizmu – stwarzają sytuację,
w której zwiększa się znacznie zapotrzebowanie
na hormony tarczycy (Reiners C, Siper I, 1994;
Hoermann R, 1997). Zdecydowanie rzadziej wo-
le obserwowane jest w okresie noworodkowym –
są to zwykle postaci wrodzonej niedoczynności
lub nadczynności tarczycy, uwarunkowane dzia-
łaniem przeciwciał przeciw tarczycowym prze-
chodzących od matki, wola związane z wrodzo-
nymi defektami syntezy hormonów tarczycy i wo-
la uwarunkowane wadami rozwojowymi struktur
wywodzących się z jelita głowowego (torbiele
pośrodkowe szyi). Najrzadziej rozwój wola
u dzieci obserwowany jest w okresie wczesno-
dziecięcym i przedszkolnym – tu głównym czyn-
nikiem powiększenia tarczycy są stany zapalne
i czasem nacieki chłoniakowe.

Jeszcze dziesięć lat temu w Polsce, podobnie
jak w innych krajach europejskich, główną przy-
czyną rozwoju wola u dzieci (90%) był niedobór
jodu w diecie (De lange F, 1995). W latach
1992–1993 przeprowadzono ogólnopolskie ba-
dania nad niedoborem jodu, którymi objęto dzie-
ci szkolne w wieku 6–13 lat (Szybiński Z, Żarnec-
ki A, 1993; Szybiński Z, Delange F, 1996; Szybiń-
ski Z, Delange A, 2001; Dorant B, 1993;
Szewczyk I, Beń-Skowronek I, 1993). Stwierdzo-
no wówczas na terenie całej Polski endemię wo-
la (od 15% dzieci w województwach nadmors-
kich do 53% dzieci w Sudetach, średnio 20%
miało wole), przy stężeniu jodu w moczu poniżej

100 µg/l – co dowodziło, że przyczyną powięk-
szania się tarczycy u dzieci jest przede wszystkim
niedobór jodu. Wprowadzenie w 1997 r. obliga-
toryjnego modelu profilaktyki jodowej pod posta-
cią jodowania soli oraz dodatku jodu do miesza-
nek dla niemowląt, wpłynęło na zmianę wartości
tych wskaźników w kierunku świadczącym
o wzroście spożycia jodu oraz na epidemiologię
chorób tarczycy. Zmniejszyła się znacznie czę-
stość występowania wola u dzieci w wieku szkol-
nym (do 1,9–5%), zwiększyła – joduria (Bobeff I,
Pniewska-Siark B, 2003; Beń-Skowronek I, Wiń-
ska B, 2001).

Wole z niedoboru jodu nadal jest dość czę-
stym rozpoznaniem u dzieci, ale równie częstą
przyczyną rozwoju wola są autoimmunologiczne
zapalenia tarczycy. Analiza rozpoznań stawia-
nych na podstawie biopsji aspiracyjnej cienko-
igłowej (BAC) guzków tarczycy u dzieci wskazu-
je na zmniejszenie częstości rozpoznawanych
guzów pęcherzykowych i nowotworów złośli-
wych u dzieci pomimo wzrostu częstości wystę-
powania wola guzkowego, co również potwier-
dza skuteczność profilaktyki jodowej (Bobeff I,
Pniewska-Siark B, 2003).

Przyczyny powiększenia tarczycy (wola) u dzieci

1. Nadmierna stymulacja gruczołu tarczowego
wywołana przez:
 - a) wzrost stężenia hormonu tyreotropowego
(TSH)
 - zahamowanie hormonogenezy z powo-
du niedoboru jodu,
 - zahamowanie hormonogenezy z powo-
du spożywania substancji wolotwórc-
zych (leki tyreostatyczne, azotyny, cas-
sawa),
 - wzrost zapotrzebowania na hormony tar-
czycy,
 - wrodzone zaburzenia biosyntezy hormo-
nów tarczycy;
 - b) obecność przeciwciał przeciw receptorowi
dla TSH (TSH-TRab), pobudzających roz-
rost gruczołu tarczowego;
 - c) nadmierne wydzielanie TSH przez przy-
sadkę w przebiegu guzów przysadki i pod-
wzgórza;
 - d) nadmierne wydzielanie TSH przez przy-
sadkę w przebiegu niewrażliwości recep-
torów komórkowych na hormony tarczycy.
2. Zapalenia tarczycy:
 - a) autoimmunologiczne;
 - b) bakteryjne;
 - c) wirusowe.
3. Zmiany rozrostowe gruczołu tarczowego:
 - a) nowotworowe

- gruczolaki,
 - raki,
 - chłoniaki,
 - histiocytoza;
- b) nienowotworowe
- torbiele,
 - guzki autonomiczne tarczycy.

Wole z niedoboru jodu

Ważnym mechanizmem adaptacyjnym do niedoboru jodu jest wzmożona synteza monojodotyroniny (MIT) i preferencyjnego wytwarzania jej powiązań z diiodotyroniną (DIT), co prowadzi do produkcji triiodotyroniny (T3) – hormonu o kilkakrotnie większej aktywności niż tyroksyna (T4). Ze względu na krótszy okres biologicznego półtrwania T3 niż T4 biosynteza hormonów tarczycy jest przyspieszona. Jednocześnie w komórkach mózgu 75–90% T3 powstaje w wyniku konwersji z tyroksyny (T4), co w warunkach zmniejszonego wytwarzania T4 może prowadzić do obniżenia stężenia T3 w komórkach tyreotropowych przysadki i być sygnałem do wytwarzania zwiększonych ilości TSH. TSH, silny czynnik wzrostowy dla tyreocytów, prowadzi do kompensacyjnego rozrostu gruczołu tarczowego przez nasiloną proliferację komórek tarczycy. W końcowym efekcie dochodzi do rozwoju wola nietoksycznego, które – jeżeli nie jest leczone – przekształca się w wole guzkowe (Korman E, 1995).

W wywiadzie u dzieci podawane jest występowanie i narastanie wola od dłuższego czasu, często podobne schorzenia występują u innych członków rodziny, u dorosłych – wole guzkowe. W badaniu fizykalnym wole jest gładkie lub po wielu latach trwania – guzkowe, niebolesne. Klinicznie nie obserwuje się cech nadczynności tarczycy, mogą być obecne dyskretne cechy niedoczynności gruczołu tarczowego: sucha skóra, spowolnienie zachowań dziecka, zwolnienie tempa wzrostu, obserwowane na siatce centylowej. Badanie palpacyjne gruczołu tarczowego powinno być zweryfikowane oceną ultrasonograficzną z określeniem objętości płatów tarczycy i cieśni, oceną echogeniczności (z reguły jednorodna) i występowania guzków tarczycy. Dokładne pomiary wola służą też do monitorowania leczenia i oceny jego wyników. Objętość tarczycy należy oceniać w porównaniu z siatkami centyłowymi i tabelą norm objętości tarczycy u dzieci polskich (Delange F, 1997) (tab. 1).

Niezbędne jest też oznaczenie poziomów TSH i hormonów tarczycy. W wolu z niedoboru jodu TSH mieści się zazwyczaj w górnej granicy normy lub nieznacznie ją przekracza. Stężenia tyroksyny oscylują wokół dolnej granicy normy, a triiodotyroniny najczęściej są w górnych grani-

Tabela 1. Górne zakresy normy objętości tarczycy w badaniu ultrasonograficznym wg Delange'a (Delange F, 1997)

Wiek (lata)	Objętość (ml)	
	chłopcy	dziewczynki
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6

cach normy lub podwyższone. Korzystniejsze jest oznaczanie wolnych form hormonów tarczycy (Korman E, 1995; Lewiński A, 1999). W celu różnicowania z autoimmunologicznymi postaciami wola nietoksycznego przed wprowadzeniem leczenia jodem konieczne jest oznaczenie przeciwciał przeciw tarczycowym TPO Ab i TG Ab – ich poziomy w wolu z niedoboru jodu mieszczą się w granicach normy.

Leczeniem z wyboru jest leczenie jodem lub jodem z tyroksyną, co wyrównuje bilans jodowy w gruczole tarczowym i wpływa na regresję hipertrofii i hiperplazji ubogiej w jod tkanki tarczycowej (Romer T, Rybakowa M, 1997; Hoermann R, 1997). Po wprowadzeniu profilaktyki jodowej zmniejszeniu uległy dawki jodu stosowane u dzieci.

W przypadku wola I stopnia zaleca się jedynie podawanie jodu w postaci jodku potasu w następujących dawkach:

- dzieci do 6 roku życia – 25 µg/dobę,
- dzieci od 7 do 10 roku życia – 50 µg/dobę,
- dzieci od 11 do 18 roku życia – 50–100 µg/dobę.

W przypadku wola II stopnia leczenie powinno być skojarzone z l-tyroksyną:

- dzieci do 6 roku życia – 25 µg/dobę jodu i 12,5–25 µg l-tyroksyny,
- dzieci od 7 do 10 roku życia – 50 µg/dobę jodu i 25–50 µg l-tyroksyny,
- dzieci od 11 do 18 roku życia – 50–100 µg/dobę jodu i 50 µg l-tyroksyny.

Na polskim rynku dostępne są preparaty jodu i wiele preparatów wielowitaminowych, zawierających jod w zalecanych dawkach. Leczenie należy prowadzić przez cały czas zwiększonego zapotrzebowania na jod, tzn. do końca okresu dojrzewania, kontrolując stężenia TSH i hormonów tarczycy, zmniejszanie się gruczołu tarczowego w badaniu ultrasonograficznym (Lewiński A, Zygmunt A, 2001). Do głównych niepożądanych skutków działania jodu należą: wole z hipotyreo-

zą (tzw. efekt Wolffa-Chaikoffa), tyreotoksykoza wywołana jodem (jodbasedow), zapalenie tarczycy. Występują one zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodu w trakcie radiologicznych badań z użyciem kontrastów jodowych i po stosowaniu na duże powierzchnie ciała środków odkażających z jodem oraz przy stosowaniu niektórych leków arytmicznych (Amiodaron) (Kalicka-Kasperek A, Dziatkowiak H, 1997).

Autoimmunologiczne zapalenia tarczycy u dzieci

Po wprowadzeniu obowiązkowej profilaktyki jodowej, w warunkach prawidłowego zaopatrzenia w jod poprzez suplementację jodową, główną przyczyną chorób tarczycy stają się procesy autoimmunologiczne. U większości pacjentów obserwuje się ewolucję procesów patofizjologicznych: początkowo rozwija się wole proste, potem wole z nadczynnością tarczycy cechujące chorobę Gravesa-Basedowa lub wole niedoczynne w chorobie Hashimoto. Nadczynność tarczycy w chorobie Gravesa-Basedowa jest spowodowana stymulacją receptora TSH przez przeciwciała będące jego agonistami, które wiążą się z receptorem na kilka godzin, w przeciwieństwie do krótkiego czasu oddziaływania TSH, co powoduje rozrost gruczołu tarczowego i nadmierną syntezę hormonów, a w konsekwencji – nadczynność tarczycy. W 1995 r. zidentyfikowano nowy autoantypen tarczycy – symporter sodowo-jodowy, przeciw któremu również produkowane są przeciwciała.

Niedoczynność tarczycy (często poprzedzona fazą eutyreozy lub hipertyreozy) w zapaleniu tarczycy typu Hashimoto wywołana jest destrukcyjnym działaniem przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (TPO) i przeciw tyreoglobulinie (TG). W obydwu tych schorzeniach biorą też udział procesy związane z odpowiedzią komórkową, a zwłaszcza reakcje cytotoksyczne zależne od przeciwciał. Należy zaznaczyć, że chociaż klinicznie choroba Gravesa-Basedowa i zapalenie tarczycy typu Hashimoto mogą prezentować się w zasadniczo odmienny sposób, to w obu przypadkach można zaobserwować podobne elementy patogenetyczne i z tego względu uważa się za uzasadnione objęcie tych chorób określeniem Autoimmune Thyroid Diseases – AITD (Volpe R, 1994; Drexhage HA, 1995). Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy należy różnicować z wolem z niedoboru jodu. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy u dzieci może przebiegać pod różnymi postaciami klinicznymi: choroby Hashimoto (skojarzonej z HLA DR 5), młodzieńczego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy – jest to wariant choroby Hashimoto (skojarzonej z HLA DR 4), zanikowego zapalenia tarczycy i postaci bezobjawowej (Rybakowa M, 1997).

Choroba Hashimoto cechuje się występowaniem elastycznego wola, często o nierównej powierzchni i zwartej konsystencji. W badaniu USG opisywana jest nierównomierna echogeniczność, czasem hipoechogeniczność i zmiany o charakterze guzków, zmieniające swoje położenie w kolejnych badaniach – są to wykładniki nacieków limfocytarnych. W 20% przypadków stwierdza się subkliniczną lub jawną niedoczynność tarczycy. Miana przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej i tyreoglobulinie są wysokie (Rybakowa M, 1997). W BAC stwierdza się nacieki limfocytarne i cechy zwłóknienia. U dzieci choroba może samoistnie wchodzić w stan remisji, ale tarczyca może też ulegać zwłóknieniu i zanikowi. Młodzieńcze przewlekłe zapalenie tarczycy w początkowej fazie może przebiegać z cechami nadczynności tarczycy (*Hashitoxicosis*), co jest związane z występowaniem na początku choroby przeciwciał stymulujących receptor dla TSH. Postać bezobjawowa przebiega subklinicznie. Czasem jedynym objawem jest depresja psychiczna. Tarczyca jest prawidłowej wielkości, TSH wysokie, hormony tarczycy obniżone (Foley TP, Val Abbasi, 1994). Leczeniem z wyboru wola o podłożu autoimmunologicznym jest stosowanie l-tyroksyny w dawkach profilaktycznych 12,5–25 µg/dobę lub substytucyjnych, gdy rozwinięta jest niedoczynność tarczycy. Stosowanie profilaktyczne l-tyroksyny jest jednak mało skuteczne i na dłuższą metę dyskusyjne (Lewiński A, Zygmunt A, 2001).

Zapalenia bakteryjne gruczołu tarczowego poprzedzone są zazwyczaj infekcją górnych dróg oddechowych lub bakteryjną infekcją okołozębową. Powiększeniu i zwiększonemu uciepleniu tarczycy towarzyszy bolesność i powiększenie okolicznych węzłów chłonnych, mylnie niekiedy rozpoznawanych jako guzki tarczycy. Wątpliwości zazwyczaj rozwiewa badanie USG, określenie parametrów zapalnych (OB, CRP). Poziom hormonów tarczycy i przeciwciał przeciw tarczycowym zazwyczaj jest w normie. Do leczenia konieczne jest włączenie antybiotyków.

Wirusowe zapalenia tarczycy, również poprzedzone infekcją dróg oddechowych, mogą przebiegać z hipotyreozą. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzana jest wówczas obniżona echogeniczność gruczołu, czasem powiększone węzły chłonne. Tarczyca bywa bolesna. Włączenie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i małych dawek l-tyroksyny zazwyczaj szybko poprawia stan pacjenta.

Wole guzkowe u dzieci

Guzki tarczycy są obecne w badaniu klinicznym u 4–7% populacji, u dzieci występują nie

częściej niż u 5% populacji (Lewiński A, Słowińska-Klencka D, 2001). Większość guzków tarczycy to zmiany nienowotworowe, wynikające z procesów rozrostowo-zwyrodnieniowych w wolu, obecności procesu zapalnego w tarczycy, także choroby autoimmunologicznej (wole Hashimoto), wyrównawczego przerostu płata po przeciwstronnej lobektomii, zaburzeń rozwojowych (np. torbiel niezarośniętego przewodu tarczowo-językowego). Wole guzkowe jest powiększeniem tarczycy o charakterze nienowotworowym, wywołanym okresowym bądź stałym rozplemem komórek pęcherzykowych tarczycy. Może przebiegać z zaburzeniami czynności tarczycy lub znacznie częściej z prawidłową funkcją gruczołu – eutyreozą. Do głównych czynników wzrostowych, biorących udział we wzroście łagodnych i złośliwych guzów tarczycy, należy zaliczyć: TSH i składowe jego systemu transdukcyjnego, tj. TSH-receptor, białko Gs, a zwłaszcza podjednostkę Gs-alfa, insulinę, IGF-I, EGF, TGF-beta, FGF. Powodują one ogniskową proliferację komórek tarczycy lub/i ich przerost.

Prowadzi to do rozwoju guzków pojedynczych lub mnogich lub guzowatego charakteru gruczołu tarczowego. Ważnym czynnikiem indukującym rozwój wola guzkowego jest też promieniowanie jonizujące. W Polsce obserwujemy od 10 lat systematyczny wzrost częstości występowania wola guzkowego i nowotworów tarczycy u dzieci, co związane jest ze stosowaniem promieniowania jonizującego w celach leczniczych i napromieniowaniem populacji po katastrofie w Czernobylu w 1986 r. (Lewiński A, Słowińska-Klencka D, 2001; Korman E, Niedziela M, 2000). Członkowie Komisji Endokrynologii Komitetu Rozwoju Człowieka PAN zaproponowali wprowadzenie pojęcia **choroby guzkowej tarczycy**, które obejmuje klinicznie wyczuwalny pojedynczy guzek lub mnogie guzki (wole wieloguzkowe), a także uogólniony guzowaty charakter gruczołu.

Najczęstsze przyczyny choroby guzkowej tarczycy u dzieci to:

1. Przyczyny nienowotworowe:

- przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto,
- torbiel tarczycy,
- wole guzkowe (hiperplazja nienowotworowa).

2. Przyczyny nowotworowe:

- gruczolaki,
- raki,
 - a) pochodzące z komórek pęcherzykowych:
 - brodawkowy,
 - pęcherzykowy,
 - anaplastyczny,
 - b) pochodzące z innych komórek:
 - rdzeniasty,

- chłoniak,
- guzy przerzutowe,
- potworniak.

Diagnostyka wola guzkowego ma na celu przede wszystkim wyodrębnienie pacjentów z wysokim ryzykiem obecności nowotworu złośliwego tarczycy. Cechy sugerujące obecność złośliwej zmiany w badaniu podmiotowym to: wiek poniżej 20 lat, płeć męska, napromienianie szyi w wywiadzie, wywiad rodzinny w kierunku raka rdzeniastego lub w kierunku wola Hashimoto. Niepokojące cechy guzka w badaniu przedmiotowym to: twarda konsystencja i zmniejszona ruchomość względem otoczenia, lita budowa guzka w badaniu USG, obecność litego guzka scyntygraficznie zimnego, powiększenie węzłów chłonnych szyi i/lub okolicy nadobojczykowej, chrypka spowodowana uszkodzeniem nerwu krtaniowego wstecznego, ucisk na tchawicę lub przełyk, brak zmniejszania się guzka po zastosowaniu leczenia l-tyroksyną, stwierdzenie przerzutów odległych (Hoermann R, 1997; Lewiński A, Słowińska-Klencka D, 2001).

Niezwykle ważną rolę w diagnostyce guzków tarczycy odgrywa badanie USG z pomiarami tarczycy i guzka oraz ocena unaczynienia przy zastosowaniu metod obrazowania dopplerowskiego. Najbardziej podejrzane są guzki z unaczynieniem wewnątrz i dookoła zmiany. Ogromne korzyści diagnostyczne daje też biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC), wykonywana pod kontrolą ultrasonografii. Jest to wartościowe, powtarzalne badanie zmian guzkowych, najlepiej, gdy wykonywane jest w referencyjnych ośrodkach diagnostycznych, zwłaszcza przez patomorfologa, który potem będzie oceniał pobrane aspiraty. Zmniejsza się wówczas znacznie odsetek biopsji niediagnostycznych i błędnych rozpoznań. Przy zastosowaniu USG i BAC badanie scyntygraficzne tarczycy schodzi na plan dalszy. W badaniu tym możemy określić jodochwytność mięszu tarczycy i mięszu guzka. Najbardziej niepokojące są guzki zimne scyntygraficznie, chociaż zmiany nowotworowe stwierdzano zarówno w guzkach ciepłych, jak i gorących. Testy określające czynność tarczycy mają mniejszą wartość diagnostyczną, ale są bardzo ważne przy kwalifikacji pacjenta do zabiegu operacyjnego. Poziomy przeciwciał przeciwtarczycowych mogą świadczyć o zapaleniu tarczycy typu Hashimoto. U dzieci podejrzanych o rozwój raka rdzeniastego lub pochodzących z rodzin, w których występuje ten nowotwór, konieczne jest wykonanie badania genetycznego i ewentualnie oznaczenia poziomu kalcytoniny (Korman E, Niedziela M, 2000).

Leczenie wola guzkowego może być zachowawcze – podawanie l-tyroksyny w dawkach utrzymujących stężenie TSH poniżej 0,3 $\mu\text{IU/ml}$ przez 3–6 miesięcy. Jeżeli proces rozrostowy jest

TSH-zależny, możemy wówczas uzyskać zmniejszenie objętości całego gruczołu, zahamować dalszy wzrost guzka, a nawet uzyskać jego zmniejszenie i zapobiegać tworzeniu się nowych zmian ogniskowych. Wówczas leczenie można kontynuować przez następne 6 miesięcy. Jeżeli guzek cechuje autonomia w procesie wzrastania, wówczas nie będzie oczekiwanej reakcji klinicznej. Takie guzki, o średnicy do 1 cm, można obserwować, wykonując regularnie badania USG i BAC, potwierdzające łagodny charakter zmiany. W innych wypadkach leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne. W przypadku zmian torbielowatych można rozważyć też biopsję aspiracyjną leczniczą. Zmiany o charakterze nowotworowym leczy się operacyjnie, nierzadko w skojarzeniu z terapią radiojodem.

Wrodzone defekty enzymatyczne syntezy hormonów tarczycy

Wrodzone defekty syntezy hormonów tarczycy mogą być przyczyną rozwoju wola obojętnego lub niedoczynnego. Częstość występowania ocenia się na 1 na 30 000 urodzeń. Poznane dotychczas genetycznie uwarunkowane zaburzenia biosyntezy hormonów tarczycy dotyczą:

- wychwytywania jodków przez tarczycę (defekt „pułapki jodowej”),
- włączania jodu do tyrozyny (defekt organifikacji),
- włączania jodotyrozyn do jodotyronin (defekt kondensacji),
- odjodowania jodotyrozyn (defekt dehalogenazy),
- niedoboru tyreoglobuliny.

Wytworzenie się wola w dużym stopniu zależy od podaży jodu i przy jego dużym dowozie defekt może się nigdy nie ujawnić. Zaburzenia te dziedziczą się autosomalnie recesywnie i mogą występować w różnym nasileniu. Dokładna diagnostyka możliwa jest w wysoko specjalistycznych laboratoriach naukowych przez histochemiczne badanie punktatów. W warunkach profilaktyki jodowej schorzenia te ujawniają się rzadko (Krawczyńska H, 1999).

Podsumowanie

Wystąpienie powiększenia tarczycy u dzieci w warunkach profilaktyki jodowej jest wskazaniem do pełnej diagnostyki, obejmującej:

- badanie podmiotowe, obejmujące wywiad rodzinny,
- badanie przedmiotowe,
- oznaczenie poziomów TSH i hormonów tarczycy,
- oznaczenie poziomów przeciwciał przeciw-tarczycowych (TPO Ab i TG Ab),
- badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego z określeniem jego objętości, struktury i ewentualnie przepływów naczyniowych,
- badanie scyntygraficzne w przypadku wola guzkowego,
- BAC w przypadku wola guzkowego,
- badanie genetyczne w razie występowania raka rdzeniastego w rodzinie dziecka.

Leczenie wola u dzieci powinno być uzależnione od stwierdzonej przyczyny.

Piśmiennictwo

1. WHO/UNICEF/ICCIDD: *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodination*. Geneva: World Health Organization; 1994: 1–55.
2. Reiners C, Sieper I, Simonds G. *Schilddrüsendiagnostik. Diagnose-Therapie-kontrolle*. Liederbach b. Frankfurt: Behringwerke AG; 1994.
3. Hoermann R. *Schilddrüsenerkrankheiten*. Berlin–Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1997.
4. Delange F. The iodine deficiency in Europe. *Thyroid Internat* 1995; 1: 1–35.
5. Szybiński Z, Żarnecki A. Prevalence of goiter, iodine deficiency and iodine prophylaxis in Poland. The results of nationwide study. *Endokrynol Pol* 1993; 44: 373–388.
6. Szybiński Z, Delange F, Gembicki M, Kinalska I, Lewiński A, Nauman J, Podoba J, Rybakowa M, Szewczyk L, Wąsikowa R, Zdebski Z. *Iodine nutrition in Poland*. [w:] *The thyroid and iodine*. Naumann J i in. (Eds.). Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 1996: 43–49.
7. Szybiński Z, Delange A, Lewiński A, Podoba J, Rybakowa M, Szewczyk L i wsp. A programme of iodine supplementation using iodised salt is efficient – the case of Poland. *European J Endocrinol* 2001;144: 331.
8. Szewczyk L, Beń-Skowronek I, Jaklińska T, Łozowski C. Studies of goiter occurrence and iodine deficiency in Lublin Coordinating Center. *Endokryn Pol* 1993; 44: 311.
9. Bobeff I, Pniewska-Siark B, Zygmunt A, Lewiński A. Wpływ wprowadzenia obowiązkowego modelu profilaktyki jodowej na niektóre wskaźniki podaży tego pierwiastka oraz na częstość poszczególnych rozpoznań cytologicznych w guzkach tarczycy u dzieci z makroregionu łódzkiego. *Endokrynol Pediatr* 2003; 2(3): 29–35.
10. Beń-Skowronek I, Wińska B. *Ocena stanu zdrowia dzieci szkolnych w województwie lubelskim w roku szkolnym 1999/2000*. Opracowanie statystyczne Zakładu Ochrony Zdrowia Matki i Dziecka Lubelskiego Centrum Zdrowia Publicznego; Lublin 2001.

11. Dorant B. Epidemiologic estimation of goiter in children from Gdańsk, Elbląg, Olsztyn and Toruń district. *Endokrynol Pol* 1993; 44: 333–341.
12. Dallas J, Foley TP. *Thyromegaly*. [w:] Lifshitz F (Ed.). *Pediatric endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1996.
13. Korman E. Patogeneza wola prostego u dzieci i młodzieży. *Pediatr Prakt* 1995; 3: 15–24.
14. Delange F i wsp. *Endokrynol Pol* 1997; 48 zał. 9.2
15. Lewiński A. Wczesna diagnostyka chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego. *Endokrynol Pol* 1999; 50(supl. 2): 1–26.
16. Romer T, Rybakowa M, Ratajczak R. Wole obojętne w okresie rozwojowym. *Endokrynol Pol* 1997; 48(supl.1): 37–44.
17. Lewiński A, Zygmunt A, Karbownik M. Zmiany zasad leczenia wola nietoksycznego. *Klin Pediatr* 2001; 9, 2: 233–237.
18. Kalicka-Kasperczyk A, Dziatkowiak H. Wole obojętne u dzieci i młodzieży. *Med Prakt* 1997; 3: 26–32.
19. Volpe R i wsp. Autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1994; 4, 4: 373–377.
20. Drexhage HA. Autoimmune Thyroid Disease – Review. *Thyroid International* 1995: 3–12.
21. Rybakowa M. Immunologiczne choroby tarczycy okresu rozwojowego. *Med Prakt* 1997; 3: 33–36.
22. Foley TP, Val Abbasi, Copeland KC, Drazin MB. Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 446.
23. Korman E, Niedziela M. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie guzkowej tarczycy u dzieci i młodzieży. *Endokr Diabetol i Chor Przem Materii Wieku Rozw* 2000; 6(supl. 1): 73–82.
24. Lewiński A, Słowińska-Klencka D, Bobeff I, Sporny S, Klencki M. Wole guzkowe i nowotwory tarczycy u dzieci i dorosłych. *Klin Pediatr* 2001; 9, 2: 209–216.
25. Krawczyńska H. *Wole obojętne wieku rozwojowego*. [w:] *Zaburzenia hormonalne u dzieci i młodzieży*. Romer TE (red.). Warszawa: PZWL; 1999.

Adres Autorów:

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM
ul. Chodźki 2
20-093 Lublin

Stwardnienie rozsiane w praktyce lekarza rodzinnego

Multiple sclerosis in family doctor's practice

HALINA BARTOSIK-PSUJEK

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Stelmasiak

Streszczenie Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą układu nerwowego, która charakteryzuje się powstawaniem ognisk demielinizacji oraz uszkodzeniem aksonów w połączeniu z reakcją zapalną. Jest chorobą o bardzo zmiennej symptomatologii i przebiegu, najczęściej rozpoczyna się około 30 roku życia. U większości chorych w różnym okresie prowadzi do powstania znacznego kalectwa. W pracy przedstawiono najczęściej spotykane objawy początkowe stwardnienia rozsianego, typy przebiegu choroby oraz podstawy ostatnio opublikowanych kryteriów, umożliwiających ustalenie rozpoznania. Omówiono rodzaje leczenia objawowego, głównie takich objawów związanych z SR, jak: spastyczność, zaburzenia pęcherzowe, depresja czy ból.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, pierwsze objawy, przebieg, leczenie objawowe.

Summary Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the CNS, characterized by areas of demyelination and axon injury associated with inflammatory activity. It is highly variable in symptoms, signs and natural history. The mean age of onset is approximately 30 years. Most of the patients suffer from a significant disability, although this may take many years to develop it. The author described the most frequent first symptoms of multiple sclerosis, types of course this disease and recently published new diagnostic criteria for MS. The modes of symptomatic therapies of MS were described as well, including treatments to helping to manage MS-related symptoms such as spasticity, bladder dysfunction, depression or pain.

Key words: multiple sclerosis, first symptoms, course of disease, symptomatic treatment.

Stwardnienie rozsiane – SR (*sclerosis multiplex*) – jest chorobą zapalno-demielinizacyjną, w której poprzez złożone patomechanizmy dochodzi do ogniskowego rozpadu włókien osłonki mielinowej, jak również do uszkodzenia oligodendrocytów i aksonów. Jego etiologia jest wciąż nie do końca rozwiązany problemem w neurologii. Dość dobrze znane są mechanizmy bezpośrednio prowadzące do demielinizacji oraz jej następstwa patologiczne i kliniczne. Nie znamy natomiast pierwotnego czynnika/ów wywołującego chorobę oraz mechanizmu/ów powodujących rzut choroby.

W wielu krajach europejskich SR jest najczęstszą chorobą neurologiczną u osób poniżej 40 roku życia, prowadzącą do trwałego inwalidztwa. Średni wiek pojawiania się pierwszych objawów SR wynosi około 30 lat, ale zauważono dwubiegunowy rozkład początku choroby, z dużym wzrostem zachorowań między 21 a 25 rokiem życia i nieco mniejszym wzrostem między 41 a 45 rokiem życia [1, 2]. Najczęściej spotykane pierwsze objawy SR to zaburzenia czuciowe (u 30–60% pacjentów) pod postacią parestezji o różnej lokalizacji, rzadziej obserwowane są ubytkowe zaburzenia czucia. Są to najczęściej

dętwienia, mrowienia lub cierpięcie kończyn, często o niewielkim nasileniu i zazwyczaj samistnie ustępujące po pierwszym rzucie. Jeżeli występują jako izolowany objaw w monosymptomatycznym początku SR, najczęściej traktowane są jako objawy nerwicowe i tacy pacjenci długo nie mają ustalonego właściwego rozpoznania i leczenia. U około 20–30% chorych pierwszym objawem SR jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. W tym przypadku szybko postępujące osłabienie ostrości wzroku skłania do natychmiastowego zgłaszania się do lekarza i ten fakt znacznie przyspiesza ustalenie rozpoznania. Zaburzenia ruchowe jako pierwszy objaw SR pojawiają się u około 20–50% chorych. Mają najczęściej charakter zaburzeń piramidowych i mózdkowych, ale rzadko rozwija się typowy niedowład piramidowy czy zespół mózdkowy ze wszystkimi jego cechami. Najczęściej pierwsze skargi są niecharakterystyczne. Pacjenci skarżą się na nadmierne zmęczenie, małą tolerancję wysiłku fizycznego, głównie w godzinach porannych, albo na niepewność przy chodzeniu. Podają, że mają nogi „ciężkie jak ołów” lub że „zaczepiają stopą o wszystkie nierówności na drodze”. Często te dolegliwości nasilają się pod wpływem

emocji, wysiłku fizycznego, zmian temperatury otoczenia czy infekcji. Stosunkowo rzadko jako pierwszy objaw pojawia się podwójne widzenie (u ok. 10–24% pacjentów), a jeszcze rzadziej (4–10%) zaburzenia w oddawaniu moczu [1–4]. Znajomość symptomatologii pierwszych objawów SR jest niezmiernie ważna. Jest to moment, kiedy pacjent ze SR po raz pierwszy zwraca się ze swoimi problemami do lekarza i najczęściej jest to lekarz rodzinny. Powinien on wówczas brać pod uwagę również możliwość pierwszych objawów zespołu neurologicznego, nawet gdy dolegliwości mają niewielkie nasilenie i samoistnie ustępują.

Charakterystyczne dla SR jest występowanie objawów neurologicznych w postaci wyraźnego pogorszenia – rzutu choroby. Jako rzut uważa się wystąpienie lub nasilenie obiektywnych (przedmiotowych), ogniskowych objawów neurologicznych, których czas trwania jest dłuższy niż 24 godziny. Ostre rzuty narastają zazwyczaj w ciągu kilku dni, osiągając maksymalne natężenie w ciągu mniej więcej 1 tygodnia [5]. Objawy neurologiczne trwające kilkanaście godzin lub krócej traktowane są jako zaostrzenie choroby. U chorych na SR okazjonalnie mogą pojawiać się krótkotrwałe, odwracalne objawy neurologiczne, które nie są związane z nowymi ogniskami demielinizacji. Objawy te określane są jako pseudorzuty lub rzuty rzekome. Najczęściej są to objawy, które występowały w czasie poprzednich zaostrzeń i uległy wycofaniu. W późniejszym przebiegu choroby pojawiają się one ponownie pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak temperatura (np. gorąca kąpiel, upały), infekcje czy dysregulacja metaboliczna. Mechanizm powstawania takich zmian jest najprawdopodobniej związany z pogorszeniem przewodzenia lub blokiem przewodzenia w zmielinizowanych drogach. Często jako pseudorzuty traktuje się pogorszenie stanu pacjenta w wyniku pojawienia się objawów trudnych do jednoznacznej, obiektywnej oceny. Są to głównie skargi na uczucie wyczerpania fizycznego, przejściowe bóle, zmniejszona aktywność fizyczna, pogorszenie funkcji poznawczych, depresja reaktywna czy inne niż neurologiczne powikłania choroby. Lekarz rodzinny musi wiedzieć o możliwości przejściowego pogorszenia stanu neurologicznego w wyniku wpływu czynników zewnętrznych. Rozpoznanie takiego pseudorzutu jest ważne z punktu widzenia klinicznego, ponieważ tacy chorzy nie powinni być leczeni za pomocą kortykosteroidów.

Przebieg SR, w którym występują okresy rzutów z następującą całkowitą lub częściową remisją (postać nawracająco-ustępująca), obserwuje się w początkowym okresie u około 85–90% chorych. Jedynie u około 7–10% spośród nich stwierdza się tzw. łagodny przebieg, z rzadkimi i całko-

wicie wycofującymi się rzutami oraz długim okresem stosunkowo niewielkiego inwalidztwa. U pozostałych stwierdza się bardziej aktywny postęp choroby. W okresie pierwszych 10 lat u co najmniej 30–40% chorych choroba przybiera postać wtórnie postępującą, a po 20 latach taki przebieg występuje już u około 80–90% chorych. W tej postaci rzuty są zazwyczaj rzadsze, ale nie dochodzi do całkowitego wycofywania się objawów neurologicznych po zaostrzeniu choroby i utrzymuje się stała powolna progresja niesprawności [5]. Określono objawy, które mogą być pomocne w prognozowaniu przebiegu SR. Częste rzuty we wczesnym okresie choroby z niecałkowitym ustępowaniem objawów uszkodzenia, krótki okres remisji między pierwszym a drugim rzutem, początek choroby z objawami uszkodzenia motoneuronu ruchowego, mózdzku lub pnia mózgu oraz wystąpienie pierwszych objawów choroby w starszym wieku wskazują na możliwość szybkiej progresji choroby i określają gorsze rokowanie [1, 2, 6]. Podobne znaczenie mają wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), wykonanego podczas pierwszego rzutu choroby. Liczba ognisk uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a głównie liczba ognisk ulegających wzmocnieniu kontrastowemu, stanowi nie tylko czynnik potwierdzający rozpoznanie SR, ale także sugeruje jego dalszy przebieg i rozwój niesprawności [7]. W rezultacie kumulowania się nawracających bądź postępujących uszkodzeń układu nerwowego dochodzi stopniowo do narastania inwalidztwa, zmieniając zupełnie życie pacjenta.

Ze względu na zmienność początkowych objawów, przerywany przebieg i brak pewnego, swoistego dla SR testu diagnostycznego rozpoznanie choroby, szczególnie w początkowym okresie może być trudne. Podstawą rozpoznania są objawy kliniczne, a badania dodatkowe są ważne dla potwierdzenia rozpoznania w przypadkach wątpliwych i ujawnianiu klinicznie niemych ognisk. Ustalenie prawidłowej diagnozy wymaga jednoczesnej oceny parametrów klinicznych (wywiad chorobowy, badanie neurologiczne) i wyników badań pomocniczych (MRI, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie potencjałów wywołanych). Takie postępowanie należy ponadto uzupełnić badaniami potrebnymi do wykluczenia innych schorzeń, przebiegających z podobnymi objawami, jak SR. Obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne SR zostały opracowane przez międzynarodowy zespół pod kierownictwem McDonalda [8]. Kryteria te ułatwiają rozpoznanie stwardnienia rozsianego u chorych z różnym przebiegiem choroby i opierają się głównie na badaniu klinicznym. Podstawowymi parametrami są wystąpienie rzutu choroby i obecność wieloogniskowego uszkodzenia

układu nerwowego. Jeżeli u pacjenta wystąpią co najmniej dwa rzuty choroby przedzielone okresem minimum 1 miesiąca, i w czasie tych rzutów badaniem klinicznym stwierdza się objawy uszkodzenia co najmniej 2 różnych struktur układu nerwowego, wówczas rozpoznanie SR możemy postawić na podstawie wyłącznie danych klinicznych i badania dodatkowe nie są wymagane. Jeśli natomiast kryteria czysto kliniczne nie są spełnione, wówczas taki pacjent wymaga dodatkowych badań. Spośród badań dodatkowych zalecane jest badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) – wykazanie rozszianych ognisk demielinizacyjnych, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wykazanie obecności prążków oligoklonalnej IgG metodą ogniskowania izoelektrycznego (test potwierdzający wewnątrzpłynową syntezę IgG) oraz badanie wzrokowych potencjałów wywołanych.

Obecnie stosowana terapia w SR obejmuje leczenie ostrego rzutu choroby, stosowanie leków immunomodulujących, wpływających na naturalny przebieg choroby, stosowanie leków usuwających lub zmniejszających dodatkowe objawy towarzyszące chorobie [9–11].

W codziennej praktyce lekarza rodzinnego najistotniejsza jest umiejętność leczenia objawowego i pomoc pacjentowi w usuwaniu lub zmniejszaniu objawów towarzyszących procesowi neurogenemu. Najczęściej dotyczy to pacjentów z zaawansowaną chorobą, często z dużą niesprawnością i ograniczeniem samoobsługi. Jednym z najczęstszych objawów jest **spastyczność**. Występuje w niedowładnych kończynach, głównie w kończynach dolnych. Prowadzi do powstania przykurczów oraz silnych dolegliwości bólowych. Leczenie obejmuje odpowiednią fizykoterapię i pielęgnację chorych oraz farmakoterapię. W leczeniu farmakologicznym stosuje się Baclofen w dawce od 10 do 75 mg/dobę, tizanidynę (Sirdalud) w dawce od 6 do 36 mg/dobę, Dantrolen (Dantrium) w dawce od 25 do 400 mg/dobę, pochodne benzodwuzepiny (Relanium, Myolastan) oraz tolperison (Mydocalm) do 150 mg/dobę. Ukazały się również doniesienia o skuteczności stosowania gabapentyny (Neurontin) w dawce od 300 do 2400 mg/dobę, szczególnie w przypadku spastyczności współistniejącej z bólem. Przy braku skuteczności leczenia farmakologicznego można stosować miejscowe podawanie toksyny botulinowej (Botox, Dysport) – dawka jest zależna od miejsca podania i rodzaju preparatu, oraz blokadę nerwów obwodowych fenolem. Korzystny efekt utrzymuje się różnie długo, najczęściej kilka miesięcy i iniekcje muszą być powtarzane. Warto pomyśleć o tego typu leczeniu, szczególnie gdy spastyczność w kończynach utrudnia higienę osobistą.

Zaburzenia czynności dróg moczowych wy-

stępują u około 96% chorych na SR i dotyczą zaburzeń w oddawaniu moczu, zaburzeń gromadzenia moczu bądź mają charakter mieszany. Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego wskazane jest dokładne badanie urologiczne i urodynamiczne. Przy trudnościach w opróżnianiu pęcherza na skutek dysfunkcji mięśnia wypieracza stosuje się leki cholinomimetyczne: betanecchol (Urecholine) w dawce 10–25 mg/2–6 razy na dobę, neostygmینę (Polstygmimum) do 45 mg/dobę lub pilokarpinę 5–10 mg podskórną. Zmniejszenie napięcia wewnętrznego zwieracza pęcherza uzyskuje się stosując α -adrenolityki, np. prazosynę (Minipress, Polpressin) w dawce 6–20 mg/dobę, lub sympatykolityki, np. guanetydynę w dawce do 30 mg/dobę. Obniżenie napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego można uzyskać stosując baclofen, diazepam, dantrolen czy tolperison. Zaburzenia gromadzenia moczu, wynikające z nadmiernej aktywności mięśnia wypieracza pęcherza, można leczyć cholinolitykami: scopolaminą (Buscopan, Scopolan) 30–80 mg/dobę lub Bellapanem 0,75 mg/dobę i oxybutyniną (Ditropan, Driptane) do 20 mg/dobę. Przy nietrzymaniu moczu wynikającym z zaburzenia funkcji mięśnia zwieracza stosuje się leki sympatykomimetyczne (Efedryna) do 100 mg/dobę lub Gutron do 15 mg/dobę. Można stosować trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne – Imipramina 75 mg/dobę. W przypadkach niepoddających się leczeniu farmakologicznemu wskazane jest samocewnikowanie lub cewnik na stałe. Ze względu na częste współistnienie infekcji dróg moczowych, przy zaburzeniach pęcherzowych korzystne jest przyjmowanie dużych dawek witaminy C, leków hamujących rozwój bakterii lub przepłukiwanie pęcherza roztworami bakterio- i grzybobójczymi.

Jedną z podstawowych dolegliwości chorych na SR jest **męczliwość i bardzo słaba tolerancja wysiłku fizycznego**. Tę dolegliwość pacjenci zgłaszają praktycznie w każdym okresie choroby. W leczeniu można zalecić amantadynę (Amantix, Viregyt K) w dawce 100–200 mg/dobę lub preparaty selegiliny (Segan, Selgres, Jumex) w dawce 5–10 mg/dobę. Niekiedy dobre efekty przynoszą leki przeciwdepresyjne.

U chorych na SR **drżenie** może występować jako drżenie spoczynkowe, posturalne lub zamiarowe. Najczęściej w leczeniu stosuje się benzodwuzepiny (Clonazepam) w dawce od 0,5 do 6 mg/dobę, karbamazepinę (Amizepin, Tegretol) w dawce od 200 do 1200 mg/dobę, prymidon (Mizodin) w dawce od 125 mg do 1500 mg/dobę, blokery receptora beta-adrenergicznego (propranolol, metoprolol) 40–160 mg/dobę. W ciężkich przypadkach można podawać hydrazyd kwasu nikotynowego (Izoniazyd) od 100 do 1200 mg/dobę. Skuteczność stosowanego leczenia jest bardzo mała. W SR spotykamy się zarówno

z **bólami** ostrymi, neuralgicznymi, jak i bólem przewlekłym różnego pochodzenia. W leczeniu bólu neuralgicznego stosuje się karbamazepinę 400–1200 mg/dobę, baclofen lub pochodne benzodwiazepin. W przewlekłych bólach stosować można leki przeciwdepresyjne i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Rzadko stosuje się chirurgiczne przecięcie korzeni tylnych lub dokanałowe podawanie morfiny czy innych leków. Objawy **depresji** występują u chorych na SR znacznie częściej niż u osób zdrowych i zazwyczaj pojawiają się we wczesnym okresie choroby. Zasady leczenia są identyczne, jak w przypadku innych chorych z objawami depresyjnymi. Najczęściej używane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą o bardzo różnorodnej symptomatologii i zmiennym przebiegu. Ustalenie rozpoznania, leczenie zaostrzeń czy prowadzenie leczenia immunomodulacyjnego jest domeną neurologów. Jednakże we wczesnym okresie choroby, gdy objawy są mało nasilone lub krótkotrwałe, pacjenci trafiają głównie do lekarza rodzinnego. Podobną sytuację mamy również w zaawansowanej postaci SR. Chorzy z dużą niesprawnością, wymagający pielęgnacji i zapobiegania powikłaniom, też są najczęściej pod jego opieką. Ponadto niezbędna jest pomoc lekarza rodzinnego w koordynowaniu postępowania farmakologicznego, rehabilitacyjnego i psychologicznego. Zatem znajomość tego schorzenia jest bardzo przydatna w codziennej praktyce lekarza rodzinnego.

Piśmiennictwo

1. Ebers GC, Paty DW. *Natural history studies and applications to clinical trials*. [w:] *Multiple Sclerosis*. Paty DW, Ebers GC (Eds.). Philadelphia: FA Davis Company; 1997: 192–228.
2. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 1: 119–146.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 257–266.
4. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006–1010.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the course of Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911.
6. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twentyfive years of follow-up. *Brain* 1993; 116: 117–134.
7. O’Riordan JL i wsp. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-years follow-up. *Brain* 1998; 121: 495–503.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G i wsp. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
9. Goodin D, Frohman E, Garmany G i wsp. Disease modifying therapies in multiple sclerosis – Report of the therapeutics and technology assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169–178.
10. Poser CM, Brinar VV. The symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 231–235.
11. Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 4): S32–S39.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Jaczewskiego 8
20-950 Lublin

Padaczka w praktyce lekarza rodzinnego

Epilepsy in general practice

IWONA HALCZUK

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Stelmasiak

Streszczenie Padaczka jest przewlekłym, wieloetiologicznym zespołem chorobowym, charakteryzującym się występowaniem nawracających, spontanicznych napadów padaczkowych. Napad padaczkowy jest to nadmierne, patologiczne wyładowanie neuronów mózgowych z dodatkowo pojawiającymi się zaburzeniami zachowania. Padaczka jest jednym z najczęstszych schorzeń, którymi zajmują się neurologi. Chorobowość w padaczce wynosi około 0,5–1%. Ze względu na etiologię padaczki można podzielić na: objawowe, kryptogenne i idiopatyczne. W przybliżeniu 60% padaczek to padaczki idiopatyczne lub kryptogenne. Wskaźniki umieralności w padaczce są 2–4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Napady padaczkowe i zespoły padaczkowe są klasyfikowane zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej. Przed rozpoczęciem leczenia musi być ustalone pewne rozpoznanie padaczki oraz określony typ napadów padaczkowych. W procesie diagnostycznym padaczki należy uwzględnić badania metaboliczne, elektroencefalograficzne, neuroobrazujące. Głównym celem leczenia padaczki jest całkowita kontrola napadów przy minimalnych objawach ubocznych stosowanych leków oraz optymalizacja jakości życia pacjentów. Terapia każdego pacjenta musi być zindywidualizowana. U około 10–15% pacjentów z lekooporną padaczką częściową należy rozważyć celowość leczenia chirurgicznego.

Słowa kluczowe: padaczka, praktyka lekarza rodzinnego.

Summary Epilepsy is a chronic condition of various etiologies characterized by a predisposition to recurrent, usually spontaneous, epileptic seizures. Epileptic seizure is an abnormal and excessive discharge of brain neurons involving hypersynchrony accompanied by some behavioral change. Epilepsy is one of the most common chronic neurologic conditions seen by neurologists. The prevalence of epilepsy is approximately 0,5–1%. Epilepsy can be classified etiologically as: remote symptomatic, cryptogenic, idiopathic. Approximately 60% of all epilepsies are idiopathic or cryptogenic. The standardized mortality rates in epilepsy are two to four times higher than normal. Seizures and epilepsy syndromes are classified according to classifications of the International League Against Epilepsy. Before appropriate antiepileptic drug therapy can be instituted, a diagnosis of epilepsy and a classification of seizure types have to be made. Metabolic screening, electroencephalography, neuroimaging are the procedures in diagnostic process of epilepsy. Complete control of seizures, minimal side effects from antiepileptic drugs and optimal quality of life are the main principles of epilepsy treatment. The therapy of every patient with epilepsy must be individualized. About 10–15% of patients with refractory partial seizures may be considered for surgical treatment.

Key words: epilepsy, general practice.

Padaczka (epilepsja) jest wieloetiologicznym zespołem chorobowym, charakteryzującym się występowaniem powtarzających się zaburzeń czynności mózgu, tj. napadów padaczkowych. Jest schorzeniem przewlekłym i jednocześnie ostrym – napady występują nagle i niespodziewanie.

Napad padaczkowy jest to kliniczny obraz nadmiernego, patologicznego wyładowania bioelektrycznego grupy komórek nerwowych, powstającego w wyniku depolaryzacji błony komórkowej, z dużego stopnia patologiczną synchronizacją. Pojedynczy napad padaczkowy nie upoważnia do rozpoznania padaczki. Dopiero wystąpienie co najmniej dwóch samoistnych, zdiagnozowanych klinicznie napadów padacz-

kowych pozwala na postawienie takiego rozpoznania. Wyjątkiem jest sytuacja wystąpienia pojedynczego napadu, który jest pierwszym objawem przewlekłej, postępującej choroby mózgu, co potwierdzone jest badaniami neuroobrazującymi lub gdy w zapisie EEG stwierdza się zmiany typowe dla padaczki.

Padaczka jest schorzeniem, o którym wzmiankują najwcześniejsze zapisy medyczne. O padaczce wspomina się w egipskich papyrusach, w babilońskim kodeksie Hammurabiego z 2080 r. p.n.e., w chrześcijańskiej Biblii, żydowskim Talmudzie, w dziełach Hipokratesa, Celsusa czy Avicenny. Padaczka, jako choroba tajemnicza, traktowana była jako kara za grzechy lub nawie-

dzenie człowieka przez złego ducha. W powstaniu choroby mieli odgrywać rolę bogowie i duchy, stąd nazwa padaczki „*morbus sacer*”, tłumaczona jako „choroba święta” lub „choroba przeklęta”. Pierwsze krytyczne spojrzenie na przyczyny powstawania padaczki pochodziło od Hipokratesa. Później okres średniowiecza niestety utrwalił obraz padaczki jako przejawu obecności złego ducha, co spowodowało zahamowanie rozwoju somatycznego aspektu pochodzenia padaczki, a także utrwaliło obraz napiętnowania społecznego osoby chorej. Dopiero w wieku XVIII i XIX prace kilku wybitnych lekarzy przyczyniły się do lepszego zrozumienia pochodzenia padaczki oraz problematyki społecznej chorych na padaczkę. Za ojca nowoczesnej koncepcji padaczki uważa się Jacksona (1835–1911), a wprowadzenie badań elektrofizjologicznych i elektroencefalografii klinicznej zapoczątkowało ogromny postęp w poznaniu i zrozumieniu etiopatogenezy padaczki.

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Rozpowszechnienie padaczki wynosi od 5 do 7 przypadków na 1000 osób w populacji ogólnej. Chorobowość na padaczkę wynosi w przybliżeniu 0,5–1%. W Polsce na padaczkę choruje 400 000 osób. Zachorowalność na padaczkę może dotyczyć każdej grupy wiekowej, ale szczególnie często napady padaczkowe pojawiają się w młodszych grupach wiekowych. W 30% przypadków padaczki pierwszy napad padaczkowy pojawia się przed 4 r.ż., w 50% – przed 11 r.ż., w 70% – przed 14 r.ż., w 15% – po 25 r.ż. i tylko w 2% padaczka rozpoczyna się po 50 r.ż. U ponad 60% chorych występują napady o ogniskowym początku, częściej u chorych z padaczką późną (ponad 70%) niż u dzieci (40%) [1]. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2–4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub wypadkami podczas tych napadów [9, 16, 25].

W etiologii padaczki zasadniczą rolę odgrywają trzy grupy czynników:

1. morfologiczne lub czynnościowe zmiany w obrębie mózgowia, które powodują wzrost pobudliwości komórek nerwowych,
2. wrodzona predyspozycja związana z genetycznie uwarunkowanym niskim progiem pobudliwości drgawkowej,
3. czynniki sprzyjające występowaniu napadów padaczkowych.

Padaczkorodne morfologiczne lub czynnościowe zmiany w mózgowiu mogą pojawiać się w każdym wieku i należą do nich:

- zmiany pourazowe, a w tym szczególnie urazy okołoporodowe, pozapalne, naczyniowe, nowotworowe, toksyczne,
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej,

przemiany węglowodanów, kwasów aminowych, pirydoksyny.

Do czynników sprzyjających występowaniu napadów padaczkowych zaliczamy:

- brak snu lub sen (zależność występowania napadów od cyklu snu i czuwania),
- alkohol,
- zakażenia, zwłaszcza przebiegające z podwyższoną temperaturą ciała,
- hiperwentylację,
- nadmierny wysiłek fizyczny,
- stan napięcia emocjonalnego,
- światła stroboskopowe, w tym również obrazy telewizyjne i komputerowe,
- młody wiek – związany z niższym progiem pobudliwości drgawkowej u dzieci,
- wahania poziomu hormonów – wpływ okresów cyklu miesięczkowego oraz ciąży na występowanie napadów padaczkowych,
- szczególne osobnicze czynniki pobudzające, np. jedzenie, muzyka, czytanie i inne.

Biorąc pod uwagę powyższe grupy czynników etiologicznych, padaczkę można podzielić na:

1. objawową – powstającą w następstwie znanych, nabytych, organicznych uszkodzeń mózgu,
2. kryptogenną (skrytopochodną) – gdy prawdopodobne przyczyny o charakterze organicznych uszkodzeń mózgu nie zostały rozpoznane lub nie są znane,
3. idiopatyczną (samoistną) – gdy dominującą rolę w etiologii odgrywają predyspozycje genetyczne.

Uważa się, że około 60% padaczek to padaczki samoistne lub skrytopochodne. Pomimo przedstawionego powyżej podziału, w przypadku każdego chorego etiologia napadów padaczkowych stanowi wypadkową czynników genetycznie uwarunkowanych i nałożonych na podłoże genetyczne morfologicznych, funkcjonalnych uszkodzeń mózgu oraz ostrych czynników wyzwalających napady [32].

Klasyfikację typu napadów i padaczek przeprowadza się w oparciu o Klasyfikację Napadów Padaczkowych z 1981 r. oraz Międzynarodową Klasyfikację Padaczek i Zespołów Padaczkowych z 1989 r., opracowanych przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową.

Według powyższych zaleceń wśród napadów padaczkowych wyróżniamy:

1. Napady padaczkowe częściowe (ogniskowe) – gdy napadowa czynność bioelektryczna pojawia się pierwotnie w określonej części mózgowia, a następnie zanika lub uogólnia się na cały mózg, powodując powstanie klinicznego napadu wtórnie uogólnionego. Napady częściowe mogą być: proste, gdy przebiegają bez zaburzeń świadomości, bądź złożone, gdy takie zaburzenia się pojawiają.

Obraz kliniczny napadu częściowego może być bardzo różny w zależności od lokalizacji ogniska padaczkorodnego i miejsc szerszenia się wyładowań.

2. Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione – gdy nieprawidłowa czynność bioelektryczna dotyczy jednocześnie obu półkul mózgowych. Wśród tej grupy wyróżnia się napady, w przebiegu których występują tylko zaburzenia świadomości lub napady z zaburzeniami świadomości i określoną komponentą ruchową.
3. Napady niesklasyfikowane – gdy nie ma możliwości dokładnego ustalenia charakteru napadu.

Obecnie w epileptologii dąży się do klasyfikacji syndromologicznej. Jest to jednak niezwykle trudne zadanie, gdyż liczba zespołów – w miarę poznawania padaczek – jest coraz większa. Obecnie wyróżnia się około 50 zespołów i tyle samo rodzajów napadów padaczkowych. Określenie „zespół padaczkowy” uwzględnia istotne cechy choroby, takie jak: etiologia, podłoże anatomiczne, czynniki prowokujące napad, wiek zachorowania, nasilenie i przebieg choroby. Określenie zespołu padaczkowego jest trudne, ale zarazem bardzo potrzebne ze względu na konieczność ustalenia optymalnego sposobu leczenia – właściwego leku, jego dawki i czasu terapii [17].

Rozpoczęcie leczenia padaczki, którego celem powinno być zahamowanie występowania napadów padaczkowych, przy zastosowaniu najniższych skutecznych dawek leku, które nie powodują objawów niepożądanych, może być zainicjowane dopiero po postawieniu pewnego rozpoznania padaczki.

Celem postępowania diagnostycznego u pacjentów podejrzanych o padaczkę jest:

1. potwierdzenie, że napadowe epizody mają charakter padaczkowy; konieczne jest różnicowanie z innymi zaburzeniami napadowymi o charakterze niepadaczkowym, np. psychogennymi napadami rzekomopadaczkowymi, napadami pochodzenia kardiogenego, metabolicznego, hormonalnego, neurogenego (np. TIA, migrena),
2. klasyfikacja rodzaju napadu padaczkowego,
3. rozpoznanie lokalizacji ogniska padaczkowego,
4. próba wyjaśnienia etiologii napadów,
5. ostateczna klasyfikacja padaczki lub zespołu padaczkowego [6].

Lekarz rodzinny czy pierwszego kontaktu ma do spełnienia istotną rolę w postawieniu wstępnego rozpoznania padaczki. Gdy istnieje takie podejrzenie, powinien on skierować pacjenta do neurologa, najlepiej do poradni przeciwpadaczkowej. Lekarz neurolog prowadzi dalszą diagnostykę, ustala ostateczne rozpoznanie, schemat leczenia oraz rokowanie. Chorzy z padaczką przeulekli, z dobrze kontrolowanymi napadami i bez

innych zaburzeń, mogą pozostawać pod opieką lekarza opieki podstawowej z okresową kontrolą u specjalisty. W specjalistycznych przychodniach bezwzględnie powinni być leczeni chorzy z padaczką lekooporną i kobiety w ciąży chorujące na padaczkę.

Proces diagnostyczny padaczki obejmuje:

1. wywiad od pacjenta, jego rodziny i naocznych świadków napadu (szczególnie należy zwrócić uwagę na wywiad okołoporodowy, obciążenia rodzinne i chorobowe, objawy ponadnapadowe, czynniki prowokujące wystąpienie napadu, czas trwania, semiologię napadu, częstość napadów, u kobiet związek napadu z okresem cyklu miesięczkowego, przyjmowane leki),
2. przedmiotowe badanie ogólne i neurologiczne – szczególnie ważne jest wychwycenie cech organicznego uszkodzenia CUN,
3. rutynowe badanie EEG ze standardowymi aktywacjami (hiperwentylacją i fotostymulacją), najlepiej na 16-kanalowym aparacie. Rejestracja elektroencefalograficzna klinicznego napadu padaczkowego lub obecność typowych wyładowań padaczkowych w międzynapadowym zapisie EEG może przyczynić się do postawienia rozpoznania padaczki. Jednakże tego typu zmiany obserwuje się w zapisie standardowym jedynie u około 30–50% chorych z padaczką. W przypadku braku zmian napadowych w standardowym badaniu EEG wskazane jest wykonanie badania EEG w warunkach oddziały neurologicznego, po prowokacji zmęczeniem i deprywacją snu, co zwiększa szansę rejestracji wyładowań napadowych [18],
4. prawdopodobieństwo rejestracji samego napadu lub tylko wyładowań padaczkowych wzrasta dodatkowo po przeprowadzeniu całodobowej kasetowej rejestracji EEG-Holter lub badania video-EEG. Te dwa ostatnie badania odgrywają ponadto istotną rolę w przypadku konieczności różnicowania napadów padaczkowych z niepadaczkowymi, np. z zaburzeniami pochodzenia sercowo-naczyniowego oraz w sytuacji trudności klasyfikacyjnej napadów padaczkowych [3, 18],
5. badania neuroobrazujące: tomografia komputerowa głowy powinna być wykonana w zasadzie we wszystkich przypadkach, a zwłaszcza u chorych, u których napady pojawiły się po 25 roku życia, którzy prezentują napady częściowe (zwłaszcza proste) przy stwierdzonej obecności ogniskowych fal wolnych w zapisie EEG. Badanie MRI głowy jest wskazane u chorych, u których obraz CT jest niejednoznaczny lub nie wykazuje zmian pomimo obecności lub narastania objawów ogniskowych [10],

6. w ramach diagnostyki przedoperacyjnej u pacjentów z padaczką lekooporną wykonuje się mapowanie i ilościową analizę bioelektrycznej czynności podstawowej i napadowej w zapisie EEG, tomografię komputerową pojedynczego fotonu (SPECT), spektroskopię rezonansu magnetycznego (MRS) oraz funkcjonalne badanie MRI (fMRI) [10, 15, 31],
7. niezwykle ważnym etapem diagnostycznym, przeprowadzanym w celu diagnostyki różnicowej napadów padaczkowych z niepadaczkowymi, są badania, które mogą być przeprowadzone w większości w warunkach ambulatoryjnych przez lekarza pierwszego kontaktu.

Do tych badań należą:

- morfologia krwi i poziom żelaza w surowicy,
- poziom glukozy w surowicy,
- poziom wapnia i fosforu we krwi,
- kardiologiczne: EKG-Holter, aktywacja zatoki szyjnej, Tilt-test, echokardiografia,
- USG tętnic szyjnych i kręgowych,
- badanie moczu,
- wirusologiczne,
- biopsja tkanek,
- a w określonych przypadkach badania bardziej specjalistyczne: genetyczne, polisomnograficzne, neuropsychologiczne.

Diagnostyka różnicowa napadów padaczkowych, oparta na przedstawionych powyżej najważniejszych etapach procesu diagnostycznego, obejmuje następujące napadowe, niepadaczkowe zaburzenia czynności mózgu [23]:

1. neurogenne – naczyniowe schorzenia CUN, szczególnie zespoły TIA w obrębie tętnic kręgowo-podstawnych, migrena, tiki i inne ruchy mimowolne pochodzenia pozapiramidowego, narkolepsja, katapleksja,
2. kardiogenne – kardiomiopatie przerostowe, śluzak przedsionka, zwężenie ujścia lub rozwarstwienie aorty, nadciśnienie płucne, wysięki osierdziowe, zator tętnicy płucnej, zespół chorej zatoki, MAS, blok przedsionkowo-komorowy oraz blok serca drugiego stopnia, tachyarytmie nad- i komorowe, zespoły wydłużonego QT, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia ortostatyczne, wazo-wagalne, nadwrażliwość zatoki tętnicy szyjnej,
3. metaboliczne i hormonalne – hipo- i hiperglikemia, hipo- i hiperkalcemia, nad- i niedoczynność tarczycy, pheochromocytoma, rakiowiak, porfiria, hiponatremia,
4. psychogenne – konwersyjne, hipochondryczne, afektywne, somatyzacje, symulacje, paniczne, psychotyczne i inne.

Dopiero postawienie pewnego rozpoznania padaczki pozwala na włączenie właściwego leczenia przeciwpadaczkowego, które bardzo często trwa wiele lat, czasami do końca życia.

Proces terapeutyczny w padaczce obejmuje:

1. właściwe postępowanie w trakcie wystąpienia napadu padaczkowego,
2. informację pacjenta, jego rodziny o istocie choroby, konieczności przestrzegania określonego trybu życia, prowadzenia dzienniczków samoobserwacji dotyczących napadów, unikania czynników prowokujących pojawianie się napadów, przestrzegania zaleceń lekarza w odniesieniu do sposobu stosowanego leczenia,
3. właściwą kontrolę napadów padaczkowych na drodze farmakoterapii lub niekiedy leczenia chirurgicznego.

W trakcie napadu padaczkowego chory powinien być zabezpieczony przed możliwością urazów, w bezpiecznym miejscu, z dala od wody, urządzeń mechanicznych czy maszyn w ruchu. Należy zabezpieczyć drożność dróg oddechowych, ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej na boku, a w okresie ponapadowego stanu pomrocznego pilnie obserwować pacjenta, którego świadomość nadal może być zaburzona. Pojedynczy napad padaczkowy nie wymaga hospitalizacji, chyba że napady padaczkowe przedłużają się lub następują kilkakrotnie po sobie, a chory nie odzyskuje przytomności. W celu przerwania napadu padaczkowego można pacjentowi podać diazepam dożylnie lub doodbytniczo [30].

Powtarzające się napady padaczkowe, pomiędzy którymi pacjent nie odzyskuje przytomności, noszą nazwę stanu padaczkowego. Jest to stan nagły w neurologii, wymaga hospitalizacji pacjenta, szybkiego podjęcia odpowiednich działań diagnostycznych i terapeutycznych. Stanowi sytuację bezpośredniego zagrożenia życia, bowiem nawet u pacjentów hospitalizowanych w 10% przypadków kończy się zejściem śmiertelnym [4, 16, 20, 34].

W leczeniu przewlekłym padaczki, w sytuacji możliwej do ustalenia przyczyny napadów padaczkowych, podstawowym celem leczenia jest usunięcie tej przyczyny, np. jeżeli przyczyną napadów padaczkowych jest guz mózgu, podstawowym leczeniem jest usunięcie guza. Jeżeli przyczyna jest nieznaną lub niemożliwą do usunięcia, kontrolę napadów padaczkowych można uzyskać poprzez eliminację czynników wyzwalających napady, właściwy tryb życia oraz prawidłowo prowadzoną farmakoterapię [14]. Chorzy na padaczkę powinni prowadzić regularny tryb życia, unikać alkoholu, dbać o odpowiednią liczbę godzin snu, unikać nadmiernych bodźców, zwłaszcza wzrokowych i słuchowych. Dieta powinna być lekkostrawna, zaleca się ograniczenie soli oraz zbyt obfitego jedzenia i przyjmowania dużych ilości płynów, zwłaszcza na noc. Pożyteczne bywa stosowanie głodówki lub diety ketogenicznej, co jednak jest trudne w praktyce i wymaga ścisłej współpracy z lekarzem i dietetykiem

[2]. Chory powinien być stroną aktywną w procesie terapeutycznym. Dokładna dokumentacja napadów, unikanie czynników prowokujących napady – których znaczenie pacjent sam jest w stanie określić – systematyczne i regularne przyjmowanie leków, unikanie zmian w leczeniu bez konsultacji z lekarzem to zasadnicze elementy terapii [27].

Celem leczenia farmakologicznego padaczki jest uzyskanie całkowitej kontroli napadów padaczkowych przy jak najmniejszych objawach ubocznych stosowanych leków, co pozwala na uzyskanie optymalnej jakości życia osoby chorej. Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien uwzględniać przede wszystkim jego skuteczność w danym typie napadów padaczkowych, ale także płeć, wiek, styl życia i dotychczasowy stan zdrowia pacjenta. Leczenie należy rozpocząć od podawania jednego leku pierwszego rzutu w danym typie napadów padaczkowych (monoterapia lekiem klasycznym). Lek podaje się początkowo w małej dawce, stopniowo zwiększanej, tak aby dojść do dawki optymalnej w okresie kilku dni lub tygodni, zależnie od farmakokinetyki stosowanego leku. Dawka optymalna to taka najmniejsza dawka leku, która pozwala na skuteczną kontrolę napadów, a jednocześnie nie powoduje wystąpienia objawów niepożądanych. Niekiedy objawy niepożądane leku mogą pojawić się podczas zbyt szybkiego zwiększania dawki, wówczas spowolnienie tempa wprowadzania leku może przyczynić się do ustąpienia niekorzystnych objawów [21, 22, 28].

Jeżeli lek pierwszego rzutu, podawany w odpowiedniej dawce, nie spowodował właściwej kontroli napadów lub pojawiły się objawy niepożądane jego stosowania, zastępujemy go innym lekiem pierwszego lub drugiego rzutu. Zmianę leku przeprowadza się przez ostrożne, stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku, a po osiągnięciu dawki terapeutycznej, stopniowe wycofywanie się z leku poprzednio stosowanego. Nagłe odstawienie leku może być przyczyną wystąpienia napadów padaczkowych lub nawet stanu padaczkowego. Brak skuteczności monoterapii dwoma kolejno wprowadzanymi lekami upoważnia do zastosowania politerapii. Monoterapia jest oczywiście najlepszym rozwiązaniem w leczeniu padaczki, ale w szczególnych sytuacjach podkreśla się wartość racjonalnej politerapii. Polega ona na możliwości zastosowania 2 lub 3 leków przeciwpadaczkowych, które charakteryzują się różnym mechanizmem działania, dając w efekcie synergizm hiperaddycyjny w odniesieniu do działania przeciwpadaczkowego. Ważne jest też, aby objawy uboczne stosowanych leków znosiły się wzajemnie. Oczywiście monoterapia, w porównaniu do politerapii, posiada szereg zalet, przede wszystkim daje mniej nasilone objawy niepożądane,

brak nieprzewidywalnych interakcji farmakokinetycznych leków, niższy koszt leczenia, a także mniejsze ryzyko wad rozwojowych u płodu w razie stosowania u kobiet w ciąży. Jednakże uważa się, że monoterapia jest skuteczna u powyżej 70% (a według niektórych autorów u 30–40%) pacjentów. Politerapia istotnie poprawia skuteczność farmakoterapii padaczki u dalszych 30% pacjentów. Około 15% pacjentów nie reaguje efektywnie na stosowane leczenie. Stan taki określa się mianem padaczki lekoopornej [8, 33]. Spośród tej grupy pacjentów rekrutują się potencjalni kandydaci do leczenia operacyjnego padaczki – konwencjonalnej chirurgii wewnątrzczaszkowej lub zabiegu implantacji stymulatora nerwu błędnego [11, 14, 29].

W przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego, konieczna jest weryfikacja rozpoznania typu napadów czy zespołu padaczkowego, wykluczenie napadów rzekomo-padaczkowych, zweryfikowanie przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych oraz dotyczących określonego trybu życia. Pomocne w tych działaniach jest oznaczanie poziomu leku przeciwpadaczkowego w surowicy krwi [13].

Klasyczne leki przeciwpadaczkowe – fenytoina, karbamazepina, walproinian, fenobarbital, prymidon, etosuksymid, benzodiazepiny i barbiturany – są lekami, które ciągle mają zastosowanie w terapii przewlekłej, często jako leki pierwszego rzutu, ale także niektóre z nich wyłącznie w napadach gromadnych czy stanie padaczkowym, np. benzodiazepiny czy barbiturany.

Pojawienie się na rynku licznej grupy nowych leków przeciwpadaczkowych przyczyniło się do poszerzenia pola manewru terapeutycznego. Nowe leki przeciwpadaczkowe – wigabatryna, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, topiram, tiagabina, levetiracetam – cechuje porównywalna bądź większa skuteczność kliniczna w odniesieniu do klasycznych leków przeciwpadaczkowych, większa swoistość działania oraz mniejszy poziom działań niepożądanych. Zwłaszcza gabapentyna, okskarbazepina i levetiracetam cechuje wysoki profil bezpieczeństwa, co czyni je szczególnie poleceniami w odniesieniu do grupy pacjentów w podeszłym wieku [7, 19].

W czasie prowadzenia terapii przeciwpadaczkowej konieczna jest okresowa kontrola morfologii krwi, prób wątrobowych czy poziomu elektrolitów. Leki mogą powodować objawy uszkodzenia wątroby (np. kwas walproinowy), szpiku (np. karbamazepina), hiponatremię (np. okskarbazepina), dlatego pacjent wymaga systematycznej kontroli i pomiaru określonych parametrów [5, 19].

Zakończenie leczenia przeciwpadaczkowego dotyczy może pacjentów z niektórymi zespołami padaczkowymi, którzy nie doświadczyli napadu przez okres 2–5 lat. Odstawienie leku powin-

no się odbywać bardzo powoli, pod kontrolą zapisów EEG. W niektórych typach padaczek nie zaleca się odstawiania leczenia pomimo dobrej kontroli napadów, gdyż ryzyko nawrotu napadów jest bardzo duże, np. w padaczce mioklonicznej okresu pokwitania.

Z praktycznego punktu widzenia specyficznym, ważnym problemem, z którym spotykają się lekarze rodzinni, jest postępowanie terapeutyczne z chorymi na padaczkę kobietami w ciąży.

Kobieta chorująca na padaczkę powinna kontynuować leczenie przeciwpadaczkowe w czasie ciąży. Optymalna jest sytuacja zastosowania monoterapii, lekiem o najmniejszych znanych działaniach teratogennych na płód i korzystnym profilem farmakologicznym. Lek powinien być stosowany w najmniejszej skutecznej dawce. Najlepiej jest, gdy dawka skuteczna leku zostanie ustalona przed ciążą. W ciąży nie zaleca się zmiany dawki leku, a tym bardziej zmiany rodzaju leku. Dawkę leku można zwiększyć w razie wzrostu częstości napadów padaczkowych. Wskazana jest suplementacja kwasem foliowym w celu profiaktyki wad cewy nerwowej u płodu. Kwas foliowy w dawce 5 mg na dobę podaje się na około 3 miesiące przed planowaną ciążą, a następnie przez cały okres ciąży. Lekami podejrzewanymi o największe działania teratogenne są leki klasyczne: fenytoina, fenobarbital, prymidon. Bardziej bezpieczne to: preparaty kwasu walproinowego i karbamazepiny, a także etosuksymid i diazepam. Nowe leki przeciwpadaczkowe nie

są dobrze poznane pod tym względem, ale na podstawie już przeprowadzonych badań wydają się być bardziej bezpieczne aniżeli leki klasyczne. Zwłaszcza korzystne opinie dotyczą lamotryginy i okskarbazepiny. Padaczka nie jest wskazaniem do operacyjnego ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. O sposobie ukończenia ciąży decydują warunki i wskazania położnicze oraz stan neurologiczny pacjentki [24, 35].

Pacjentka leczona z powodu padaczki powinna karmić piersią noworodka, wyjątkiem jest sytuacja przyjmowania dużych dawek leków mogących powodować sedację u dziecka [24, 35].

Ważnym aspektem jest problematyka społeczna padaczki. Integracja dzieci chorych i umożliwienie im funkcjonowania w grupie zdrowych rówieśników, informacja o wyborze określonego zawodu lub konieczności zmiany zawodu, problem zatrudnienia i rehabilitacji to najważniejsze zagadnienia, w rozwiązywaniu których lekarz rodzinny spełnia istotną rolę [12].

Padaczka jest szczególnym schorzeniem, wymagającym od pacjenta niezwyklej dyscypliny prowadzonego trybu życia, a ponadto schorzeniem ciągle jeszcze niesłusznie traktowanym przez pacjentów i ich rodziny jako wstydlive. Sprzyja to izolacji chorych, utrudnia właściwe leczenie i rehabilitację. Coraz więcej informacji na temat choroby i jej leczenia w różnych publikacjach i środkach przekazu ma na celu uświadczenie społeczeństwu, że padaczki nie należy się wstydzić – padaczkę należy leczyć.

Piśmiennictwo

1. Annegers JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12:15–29.
2. Ballaban-Gil K, Callahan C i wsp. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39: 744–748.
3. Binnie CD, Prior PM. Electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1308–1319.
4. Bone RC. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854–859.
5. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168–175.
6. Chabolla DR, Krahn LE i wsp. Psychogenic nonepileptic seizures. *Mayo Clinic Proc* 1996; 1: 493–500.
7. Chadwick D. *Rational Drug Therapy for Epilepsy*. [w:] RJ Porter, D Chadwick (eds), *The Epilepsies* 2. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997; 247–266.
8. Chadwick DW, Marson I i wsp. Clinical administration of new antiepileptic drugs: an overview of safety and efficacy. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl. 6): S17–S22.
9. Cockerell OC. The mortality of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 93–96.
10. Cook MJ, Kilpatrick C. Imaging in epilepsy. *Neurology* 1994; 7: 123–130.
11. Devinsky O, Pacia S. Epilepsy surgery. *Neurol Clin* 1993; 11: 951–971.
12. Dodrill CB, Breyer DN i wsp. Psychosocial problems among adults with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 168–175.
13. Eadie MJ. The role of therapeutic drug monitoring in improving the costs effectiveness of anticonvulsant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 29–35.
14. Engel JE. Update on surgical treatment of the epilepsies. *Neurology* 1993; 43: 1612–1617.
15. Jackson GD. New techniques in magnetic resonance and epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl. 6): 2–13.
16. Janz D. Neurological morbidity of severe epilepsy. *Epilepsia* 1989; 29(Suppl. 1): S1–S8.
17. Kilpatrick CJ, Davis SM i wsp. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47: 157–160.
18. Lagerund TD, Cascino GD i wsp. Long-term electroencephalographic monitoring for diagnosis and management of seizures. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1000–1006.
19. Leppik IE, Graves N i wsp. New antiepileptic medications. *Neurol Clin* 1996; 11: 923–950.
20. Lownstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998; 338: 970–976.

21. Macdonald RL, Greenfield LJ i wsp. Mechanisms of action of new AEDs. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 121–128.
22. Marson AG, Kadir ZA i wsp. New antiepileptic drugs; a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169–1174.
23. Morrel MJ. Differential diagnosis of seizures. *Neurol Clin* 1996; 11: 737–754.
24. Morrel MJ. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl. 4): S49–S61.
25. Nashef L, Brown SW. Epilepsy and sudden death. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl. 11): S1–S7G.
26. Overweg J. Withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention to the EEG. *Seizure* 1995; 4: 19–36.
27. Patsalos PN, Duncan JS. Anti-epileptic drugs: a review of clinically significant drug interactions. *Drug Safety* 1993; 9: 156–184.
28. Richens A. Rational polypharmacy. *Seizure* 1995; 4: 211–214.
29. Schacter SC, Sarper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 51: 48–55.
30. Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996; 37: 807–813.
31. Theodore WH. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 89–92.
32. Treiman LJ. Genetics of epilepsy: an overview. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl. 3): S1–S11.
33. Walker MC, Patsalos PN. Clinical Pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 1995; 67: 351–384.
34. Walker MC. The epidemiology and management of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 149–154.
35. Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 749–771.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

Diagnostyka i aktualne metody leczenia migreny

Diagnosis and contemporary methods of migraine treatment

KRYSTYNA MITOSEK-SZEWCZYK

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Stelmasiak

Streszczenie Migrena należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób i charakteryzuje się napadowym bólem głowy, najczęściej jednostronnym, z towarzyszącymi mu nudnościami oraz wymiotami. Migrena znacznie zaburza jakość życia pacjenta ze względu na dokuczliwość napadów bólu oraz lęk ich przed powtórzeniem się. Rozpoznanie migreny można postawić w oparciu o dobrze przeprowadzony wywiad i badanie chorego. Leczenie doraźne migreny obejmuje terapię napadu migrenowego bólu głowy przez zmniejszenie lub usunięcie bólu głowy i objawów towarzyszących, natomiast leczenie profilaktyczne ma na celu zmniejszenie częstości i ciężkości napadów.

Słowa kluczowe: migrena, diagnostyka, leczenie doraźne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tryptany, leczenie profilaktyczne.

Summary The migraine belongs to the most widespread diseases and is characterized by paroxysmal headache, generally unilateral and accompanied by nausea and vomiting. The migraine considerably disturbs the quality of life because of annoying pain attacks and fear of their repeating. Diagnosis of migraine may be made on the basis of well performed interview and examination of a patient. Emergence treatment of migraine includes treatment of migraine headache attack through diminution or removal of the headache and accompanied symptoms while prophylaxis intends to reduce the frequency and severity of migraine headache attack.

Key words: migraine, diagnostics, emergence treatment, nonsteroid inflammatory drugs, triptans, prophylactic treatment.

Migrena jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób i wpływa negatywnie na jakość życia pacjenta. Mimo dotkliwego cierpienia, jakie przynoszą napady migrenowego bólu głowy, to cierpienie przemija, a migrena nie grozi powikłaniami i nie przedstawia niebezpieczeństwa. Bóle głowy należą do schorzeń często bagatelizowanych przez lekarzy leczących i powszechnie występuje niedostateczna znajomość istoty migreny i całego zasobu leków przeciwmigrenowych.

Istotą migreny są napady, których głównym objawem jest ból głowy, często o charakterze pulsującym, najczęściej jednostronny, utrzymujący się od 4 do 72 godzin. Zależnie od rodzaju napadu, towarzyszą mu nudności, ewentualnie wymioty, światłowstręt, nadwrażliwość na dźwięki i zapachy, a czasami zaburzenia vegetatywne. Migrena rozpoczyna się już w dzieciństwie lub we wczesnej młodości i utrzymuje się najczęściej przez całe życie. Występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. W myśl klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Bólu Głowy (IHS) wyróżnia się dwie postaci migreny: migrenę bez aury (zwykła migrena) i migrenę z aurą (klasyczna

migrena). Migrena bez aury występuje u 75% chorych na migrenę, a migrena z aurą u 1/3 pacjentów. Powyżej 33% chorych na migrenę doświadcza obu typów bólu głowy podczas swojego życia (Russell MB, 1995; Bille B, 1997). Napady migrenowego bólu głowy dzielimy również, zależnie od nasilenia objawów, na: lekkie, średniociężkie i ciężkie (Prusiński A, 1999). W przypadku lekkich napadów dolegliwości są miernie nasilone i pacjent może wykonywać pracę lub inne zajęcia, jakkolwiek aktywność pacjenta jest obniżona. W średniociężkim napadzie pacjent nie jest w stanie pracować z powodu znacznego nasilenia dolegliwości. Napad ciężki zmusza pacjenta do położenia się w łóżku, często w zaciemnionym, odizolowanym pomieszczeniu; często pacjent nie jest w stanie sam się obsłużyć. W całym okresie życia migrena manifestuje się szerokim wachlarzem form. Większość ataków jest przerywana i czasami wiąże się z niemożliwymi do zidentyfikowania czynnikami prowokującymi, takimi jak zmiany pogodowe, okres menstruacyjny, problemy dietetyczne i inne.

Ponieważ migrena występuje u ludzi w okresie największej aktywności zawodowej, a aktyw-

ność fizyczna nasila ból głowy i utrudnia pracę zawodową, nie można pacjenta z migreną zbywać receptą na lek przeciwbólowy. Dlatego należy migrenę szybko rozpoznać i włączyć odpowiednie oraz skuteczne, zgodne z nowoczesnymi poglądami, leczenie (Ferrari MD, 1998; Jensen K, Tfelt-Hansen P i wsp, 1986).

Odniesienie sukcesu diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku bólów głowy w dużym stopniu uwarunkowane jest umiejętnym zebraniem wywiadu od pacjenta. Należy pamiętać, że w sytuacji, kiedy po zebraniu wywiadu wydaje się, że mamy dokładne rozpoznanie, nigdy nie można zaniedbać szczegółowego zbadania pacjenta. Prawdłowo zebrany wywiad pozwoli uniknąć zbyt licznych badań i niewłaściwego leczenia (Lance JW, Goadsby PJ, 1999). Podczas szczegółowego wywiadu należy zapytać o czas trwania choroby, częstotliwość występowania i długość trwania bólu głowy, czas występowania ataku bólu oraz objawy początkowe. Nie można zapomnieć o umiejscowieniu i promieniowaniu bólu oraz ocenie jakości bólu. Ważne są również objawy towarzyszące, czynniki wyzwalające i nasilające oraz przynoszące ulgę. Należy zwrócić uwagę na stosowane dotychczas leczenie i jego efekt, ogólny stan zdrowia pacjenta i wywiad rodzinny.

Podczas zbierania wywiadu dobrze ukierunkowane pytania mogą dać lekarzowi ważne wiadomości, o których pacjent nie wspomniał, gdyż nie doceniał ich znaczenia. Powinny być przeprowadzone badania internistyczne i neurologiczne z oceną dna oka, nawet wtedy, gdy mamy do czynienia z typowym migrenowym bólem głowy. Badanie ogólne i neurologiczne u pacjentów z migreną zwykle nie wykazuje odchylenia od normy, ale jego wykonanie przekonuje o tym całkowicie pacjenta i samego lekarza. W niektórych przypadkach należy przeprowadzić również badanie okulistyczne i laryngologiczne. Zalecane jest także wykonanie rutynowych badań laboratoryjnych, jak w każdej przewlekłej chorobie. Zdjęcia rentgenowskie czaszki i kręgosłupa nie są w zasadzie potrzebne. Badanie EEG można wykonać, gdyż nie jest badaniem inwazyjnym, mimo że nie wnosi nic istotnego do rozpoznania. Zalecenie tego badania oznacza dla wielu chorych, iż lekarz nie lekceważy jego dolegliwości. Jednakże zawsze należy uprzedzić pacjenta, że zapis EEG może być nieprawidłowy i nie wskazuje to na ciężkie uszkodzenie. U 30% pacjentów z migreną zapis EEG wykazuje zmiany. Zarówno prawidłowy, jak i nieprawidłowy zapis EEG nie potwierdza i nie wyklucza migreny. Obecność zmian ogniskowych jest przesłanką do wykonania badań obrazowych – tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Ocena potrzeby i rodzaju wykonania badań dodatkowych

należy do lekarza leczącego (Stewart WF, Schechter A, Lipton RB, 1994).

Należy zawsze rozważyć, czy nie może wchodzić w grę inna choroba, szczególnie jeśli wywiad nie jest całkowicie jednoznaczny. W rozpoznaniu różnicowym migreny należy brać pod uwagę samoistne oraz objawowe bóle głowy. Wśród samoistnych bólów głowy należy rozważać napięciowy ból głowy, kłasterowy ból głowy (ból głowy Hortona), neuralgię nerwu trójdzielnego (Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J, 1991).

Napięciowy ból głowy jest niezbyt nasilony, tępy i ciągły. Brak jest napadowości w przebiegu. Ból pojawia się często na koniec pełnego stresu dnia i jest długotrwały. Obejmuje całą głowę i ma charakter ściskający, jakby obręcz założona wokół niej. Występuje przed zaśnięciem, po obudzeniu się oraz w ciągu dnia i nie ma objawów towarzyszących.

Kłasterowe bóle głowy występują głównie u mężczyzn i pojawiają się rzadko. Charakteryzują się napadowym występowaniem cyklicznego, bardzo silnego bólu, trwającego od 10 minut do kilku godzin. Ból występuje jednostronnie w okolicy oczodołu, ze łzawieniem i zaczerwienieniem oka oraz wyciekami z nosa. Występuje w dokładnie określonym czasie dnia lub nocy, często po jednej lub dwóch godzinach od zaśnięcia. Powtarza się w napadach o okresie trwania od dwóch tygodni do trzech miesięcy i następnie zanika na kilka miesięcy lub lat.

Nerwoból nerwu trójdzielnego to wielokrotne napady sekundowego, jednostronnego bólu odczuwanego zwykle w obrębie policzka lub podbródka. Ból jest prowokowany drażnieniem punktów spustowych, czyli ujęć nerwu trójdzielnego, przez jedzenie, golenie, mycie zębów. Ból ma charakter dżgający, kłujący i jest bardzo intensywny.

Wśród objawowych bólów głowy trzeba brać pod uwagę guz mózgu, krwawienie podpajęczynówkowe i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Bóle głowy w guzie mózgu nie mają charakteru napadowego i często występują w godzinach rannych. Są to bóle stale postępujące. Ból głowy może być jednostronny. Przygięcie głowy może nasilać ból głowy i powodować chlustające wymioty. W przypadku guza mózgu pojawiają się objawy neurologiczne, niedowłady, napady padaczkowe, zmiany psychiczne. Występuje obrzęk tarczy nerwu wzrokowego jako objaw ciasnoty wewnątrzczaszkowej, spowodowanej wzrostem guza.

W krwawieniu podpajęczynówkowym nagle pojawia się bardzo silny, miejscowy ból głowy, który następnie ulega uogólnieniu i rozprzestrzenia się w kierunku karku i pleców. Towarzyszą mu często wymioty i krótkotrwała utrata przytom-

ności oraz stany podgorączkowe. W badaniu neurologicznym stwierdza się dodatnie objawy oponowe.

W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych występuje ogólne złe samopoczucie, wymioty, gorączka i ból głowy, który szybko nasila się i promieniuje do karku. Często występuje nadwrażliwość na bodźce wzrokowe, słuchowe i dotykowe. W badaniu neurologicznym stwierdza się obecność objawów oponowych.

W leczeniu migreny wyróżnia się dwie podstawowe strategie: doraźne leczenie napadu migrenowego bólu głowy oraz postępowanie profilaktyczne. Leczenie doraźne ma na celu odwrócenie lub panowanie nad rozwijającym się bólem głowy i zjawiskami towarzyszącymi, gdy atak się rozpoczął. Leczenie zapobiegawcze ma na celu zminimalizowanie częstości występowania i intensywności spodziewanych ataków. W trudniejszych przypadkach obie terapie stosowane są jednocześnie. W leczeniu migreny istotne jest określenie intensywności wymaganej opieki na podstawie ciężkości choroby. Pojęcie ciężkości choroby oznacza nie tylko intensywność pojedynczego ataku, lecz także częstość występowania ataków i objawy towarzyszące, w tym choroby współwystępujące (psychiatryczne, neurologiczne, internistyczne itp.). Lekarz musi podjąć decyzję, czy leczyć pojedyncze ataki, czy też natura choroby wymaga leczenia profilaktycznego. Przyjmuje się, że jeżeli napady występują 1–2 razy w miesiącu, to postępowanie powinno ograniczać się do doraźnego zwalczania napadu migrenowego bólu głowy. Jeżeli natomiast napady występują 4 razy i więcej w miesiącu, korzystniejsze jest wdrożenie leczenia profilaktycznego.

W doraźnym leczeniu migrenowego bólu głowy wyróżnia się podstawowe algorytmy postępowania, które obejmują:

- postawienie prawidłowego rozpoznania, czyli wykluczenie wtórnego bólu głowy,
- zdiagnozowanie specyfiki bólu głowy,
- wyeliminowanie czynników prowokujących napad bólu głowy,
- wybór leczenia.

Pierwotny ból głowy, taki jak migrena, jest heterogenny i natura bólu, jego ciężkość oraz niedyspozycja pacjenta zależna jest od ataków. Potrzeba leczenia również bywa różna i powinna być indywidualnie dobierana. Lekki napad migreny można zwalczyć przez doustne podanie leków przeciwbólowych i leków przeciwwymiotnych. Średni napad migreny wymaga podania tych samych leków, ale w czopkach lub iniekcjach. Jeśli te leki nie są skuteczne, należy podać triptany doustnie. Ciężki napad jest wskazaniem do podania triptanów stosowanych doustnie lub parenteralnie, a jeśli triptany są przeciwwskaza-

ne, to podajemy sterydy lub leki przeciwbólowe w iniekcji (Olesen J, Tfelt-Hansen P i wsp, 1981).

Najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu napadu migrenowego bólu głowy są niesterydowe leki przeciwzapalne. Ze względu na ich złe wchłanianie się z przewodu pokarmowego skuteczność tych leków jest ograniczona. Dlatego ważne jest zastosowanie odpowiedniej dawki leku. Od dawna popularnym lekiem przeciwzapalnym jest kwas acetylosalicylowy (Aspiryna, Polopiryna w dawce 1,0 g). Polecana jest forma *effervesens*, najlepiej z lekiem przeciwwymiotnym. Stosowane są następujące niesterydowe leki przeciwzapalne:

- kwas acetylosalicylowy (Aspiryna, Polopiryna) w dawce 1000 mg,
- paracetamol (Paracetamol, Codipar) w dawce 500–1500 mg, tabletki lub czopki,
- naproxen (Anapran, Naproxen, Naproksyn) w dawce 500–1000 mg, tabletki lub czopki,
- diclofenac (Diclac, Dicloratio, Majamil, Olfen, Voltaren) w dawce 50–100 mg, tabletki, iniekcje, czopki,
- ibuprofen (Ibuprofen, Ibuprom) w dawce 400–1200 mg w tabletkach,
- ketoprofen (Profenid, Ketonal) w dawce 100 mg, tabletki, iniekcje, czopki,
- nabumetone (Relifex) w dawce 500–1000 mg, tabletki,
- rofecoxibum (VIOXX) w dawce 12,5–25 mg, tabletki,
- nimesulidum (Aulin) w dawce 100 mg, tabletki,
- metamizole (Pyralgin) w dawce 500–1500 mg, tabletki, iniekcje, czopki.

Wybór rodzaju leku i dawki oraz kontynuacja leczenia zależy od charakteru i częstości ataków oraz od preferencji i przeciwwskazań dla pacjenta.

W leczeniu napadu migrenowego bólu głowy można też zastosować ergotaminę, czyli nieselektywnego agonistę 5HT₁. Dostępna jest ergotamina w drażetkach po 1 mg, w tabletkach podjęzykowych po 2 mg, w czopkach po 2 mg oraz w ampułkach po 0,5 mg i w inhalacjach, gdzie 3–6 wdechów odpowiada dawce 1–2 mg. Należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania ergotaminy oraz o tym, że dobową dawkę nie może przekroczyć 4 mg i że można stosować ergotaminę co najwyżej w 6 atakach w miesiącu. Długotrwałe stosowanie ergotaminy, jak i częste stosowanie leków przeciwbólowych prowadzi do pojawienia się bólów głowy z odbicia.

Do leków przeciwbólowych i preparatów ergotaminy dodaje się leki przeciwwymiotne. Najczęściej stosuje się Metoklopramid w dawce 10 mg w tabletkach, 20 mg w czopkach lub iniekcji lub Domperidon w dawce 20–30 mg w tabletkach lub 30–60 mg w czopkach.

Obecnie na polski rynek został wprowadzony nowy lek, Migpriv. Lek występuje w formie pro-

szku do rozpuszczenia i zawiera w swym składzie 1620 mg salicylanu lizyny i 10 mg metoclopramidu. Są doniesienia sugerujące, że kombinacja aspiryny i metoklopramidu jest tylko nieznacznie mniej skuteczna niż doustny sumatriptan (Tfelt-Hansen P, Henry P i wsp, 1995).

Pierwszym triptanem, wprowadzonym do leczenia migreny, był Sumatriptan (Imigran). Imigran jest dostępny w tabletkach po 50 mg i 100 mg, w aerozolu donosowym – 20 mg na dawkę oraz w iniekcjach podskórnych w dawce 6 mg. Przy podawaniu doustnym Imigranu skuteczną dawką jest już 50 mg. Leczenie zaczyna się od dawki 50 mg i zwiększa do dawki 100 mg. Maksymalna dawka wynosi 100 mg na dobę (Pfafenrath V, Cunin G i wsp, 1998). Nawrót bólu głowy niejednokrotnie jest wskazaniem do powtórzenia dawki leku. Donosowa forma leku przeznaczona jest dla pacjentów wymagających szybkiego podania, w szczególności dla tych, dla których istotnym problemem są wymioty. Lek zaczyna działać w ciągu 15 minut. Maksymalna dawka na 24 godziny wynosi 40 mg. Imigran podany podskórnie w dawce 6 mg ma początek działania w ciągu 10 minut i dlatego jest najodpowiedniejszy dla pacjentów z gwałtownie narastającym bólem głowy lub w stanie migrenowym. Podskórnemu podaniu leku może towarzyszyć więcej objawów ubocznych, między innymi bóle w klatce piersiowej, uczucia gorąca, dzwonienie, parestezje w zakresie głowy i kończyn oraz uczucie ucisku w głowie. Mniej objawów ubocznych pojawia się przy podaniu leku w tabletkach, ale działa on wolniej. Przeciwwskazane jest podawanie sumatriptanu pacjentom z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca lub niekontrolowanym nadciśnieniem.

Zolmitriptan (Zomig) występuje w tabletkach po 2,5 mg oraz po 5 mg. Zalecana dawka preparatu Zomig w leczeniu napadu migreny wynosi 2,5 mg (Solomon GD, Cady RK wsp. 1997). Dawkę można ewentualnie powtórzyć w przypadku nawrotu bólu głowy w ciągu 24 godzin od zażycia pierwszej tabletki. Jeśli pacjent ocenia, że dawka 2,5 mg nie likwiduje objawów migreny, kolejne napady można leczyć podaniem preparatu Zomig w dawce 5 mg. Nie należy stosować dawki większej niż 10 mg na dobę. Bóle głowy ustępują w 70% po 2 godzinach.

Rizatriptan (Maxalat RPD) występuje w liofilizowanych tabletkach po 5 mg i 10 mg. Tabletkę można zażyć bez popijania płynem. Zalecana dawka leku to 1 tabletkę 10 mg przed lub w trakcie migreny (Visser WH, Terwindt GM i wsp, 1996). Lek można przyjąć już w okresie aury. W przypadku nawrotu bólu głowy, aby lek działał skutecznie, można przyjąć następną dawkę leku po co najmniej 2 godzinach od pierwszej. Maksymalna dawka wynosi 20 mg na 24 godziny.

Bóle głowy ustępują w 80% po 2 godzinach. Objawy uboczne są takie same, jak przy innych triptanach.

Wskazane jest przyjmowanie wszystkich triptanów jak najwcześniej po pojawieniu się bólu głowy. Wszystkie triptany drugiej generacji działają też korzystnie na objawy towarzyszące napadom migreny, jak nudności, wymioty oraz światłowstręt. Triptany są dobrze tolerowane. Skuteczne są w obu typach migreny bez aury i z aurą. W przypadku migreny z aurą lek podaje się po okresie aury. Przeciwwskazane jest stosowanie jednoczesne triptanów i preparatów ergotaminy. Chociaż triptany należą do drogich leków, to ich skuteczne działanie przeciwbólowe w migrenie poprawia komfort życia i zmniejsza absencję w pracy, a zatem rekompensuje wysokie koszty zakupu leku.

Leczenie profilaktyczne migreny jest rzadziej stosowane niż leczenie doraźne. Wskazaniem do leczenia profilaktycznego migreny jest występowanie 2 lub więcej ataków migrenowego bólu głowy na miesiąc, przy niedyspozycji trwającej 3 lub więcej dni, częstsze niż 2 razy w tygodniu stosowanie leków przerywających napad i gdy jest brak efektów działania leków objawowych lub są one przeciwwskazane (Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ, 1997). W profilaktycznym leczeniu migreny od dawna stosowane są leki β -adrenolityczne, na przykład Propranolol od 40 do 240 mg na dobę w dawkach podzielonych, czy stosowane z pozytywnym efektem trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, jak Amitriptylina od 10 do 200 mg na dobę w dawkach podzielonych, lub Imipramina 25 do 100 mg na dobę w dawkach podzielonych. Mniej skuteczne, ale również stosowane są przeciwdepresyjnie działające inhibitory wychwyty serotoniny, jak choćby Fluoksetyna w dawce 20 mg na dobę. Można również zastosować leki blokujące kanały wapniowe, jak Flunarizina w dawce 5 do 10 mg raz na dobę. Chętnie stosowany jest również kwas walproinowy od 300 do 1500 mg na dobę w dawkach podzielonych. Można też zastosować blokery receptorów serotoninowych, jak Pizotifen 1,5 mg w dawkach podzielonych.

Wybrany lek profilaktyczny należy kontynuować przy dobrej tolerancji przez okres 4–6 tygodni pod kontrolą nasilenia i częstości bólów głowy. Jeśli lek jest skuteczny i powoduje zmniejszenie nasilenia lub częstości bólów głowy, to kuracja trwa średnio 6 miesięcy. Następnie lek jest powoli odstawiany. Jeśli lek jest nieskuteczny, należy zastosować inny lek z podanych powyżej.

Stosując leczenie profilaktyczne, warto jest uwzględnić kilka praktycznych wskazówek tej farmakoterapii:

- wyeliminować czynniki wyzwalające migrenę,
- rozpocząć leczenie małą dawką i powoli

- zwiększać (pacjenci lepiej tolerują lek i jest mniej efektów ubocznych),
- lek podawać w optymalnej dawce przynajmniej przez 3 miesiące zanim będzie uznany za nieefektywny,
- wycofywać stopniowo leki, szczególnie β -bloker, blokery kanałów wapniowych i inhibitory wychwytu serotoniny,
- jeśli bóle głowy są dobrze kontrolowane

i zmniejszą się, odstawić lek lub zmniejszyć dawkę.

Powinno się zawsze pamiętać o wykluczeniu z diety pożywienia prowokującego bóle głowy oraz redukowaniu czynników wyzwalających ból głowy. U niektórych pacjentów w leczeniu migreny pomocne okazują się ćwiczenia fizyczne, relaksacja z użyciem technik relaksacyjnych oraz psychoterapia (Silberstein SD, Lipton RB, 1994).

Piśmiennictwo

1. Russell MB i wsp. Prevalance and sex ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 612–618.
2. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488–491.
3. Prusiński A. *Bóle głowy*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999: 19–86;
4. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043–1051.
5. Jensen K, Tfelt-Hansen P i wsp. Classic migraine. A prospective reporting of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359–362.
6. Lance JW, Goadsby PJ. *Bóle głowy. Patofizjologia i leczenie* Szczecin: D.W. Publishing Co.; 1999: 24–51.
7. Stewart WF, Schechter A., Lipton RB. Migraine heterogeneity: disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology* 1994; 44 (Suppl. 4): S24–S39.
8. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991; 11: 129–134.
9. Olesen J, Tfelt-Hansen P i wsp. The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. *Lancet II* 1981: 438–440.
10. Tfelt-Hansen P, Henry P i wsp. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923–926.
11. Pfaffenrath V, Cunin G i wsp.: Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998; 38: 184–190.
12. Solomon GD, Cady RK i wsp. Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 49: 1219–1225.
13. Visser WH, Terwindt GM i wsp.: Risatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol* 1996; 53: 1132–1137.
14. Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997; 17: 73–80.
15. Silberstein SD, Lipton RB. Overview of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: 6–16.

Adres Autorki:
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

Profilaktyka pierwotna i wtórna niedokrwiennego udaru mózgu

Primary and secondary prophylaxis of ischaemic stroke

PRZEMYSŁAW NOWACKI, BEATA ŻYLUK, ANNA BAJER-CZAJKOWSKA

Z Katedry i Kliniki Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki

Streszczenie Udary stanowią najliczniejszą grupę chorób mózgu. Profilaktyka zarówno pierwotna, jak i wtórna stanowi podstawowe postępowanie w walce z udarem mózgu. Do podstawowych zadań profilaktyki pierwotnej należy uzyskanie kontroli nad modyfikowalnymi czynnikami ryzyka udaru. Są to: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, zwłaszcza migotanie przedsionków, cukrzyca, hipercholesterolemia, używki, bezobjawowe zwężenie światła tętnicy szyjnej wewnętrznej. Ryzyko powtórnego udaru jest dwukrotnie większe niż pierwszego. Kluczowe znaczenie dla doboru skutecznej metody postępowania w ramach wtórnej profilaktyki niedokrwiennych udarów mózgu ma właściwe rozpoznanie mechanizmu przebytego epizodu mózgowego oraz zidentyfikowanie możliwie wszystkich występujących u chorego potencjalnych czynników ryzyka powtórnego ogniskowego niedokrwienia mózgu. Strategie profilaktyczne powinny być ustanowione, jeśli to możliwe, dla każdego rozpoznanego czynnika ryzyka. U chorych, którzy doznali udaru mózgu przed 45 rokiem życia należy poza wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka poszukiwać także innych, rzadszych przyczyn udaru. Do najważniejszych z nich należą: hiperhomocysteinemia, zespół antyfosfolipidowy, koagulopatie, hiperfibrinogenemia, układowe choroby tkanki łącznej, doustna antykoncepcja.

Słowa kluczowe: niedokrwienny udar mózgu, profilaktyka pierwotna i wtórna, czynniki ryzyka.

Summary Stroke belongs to the most common disorders of the brain. Both primary and secondary prophylaxis are the fundamental management against the stroke. Basic goal of the primary prevention is to keep potentially modifiable risk factors under control. There are: hypertension, heart diseases – especially atrial fibrillation, diabetes, hypercholesterolemia, stimulants, asymptomatic internal carotid artery stenosis. The risk of the second stroke is twice higher than the first one. A correct diagnosis of mechanisms and identification as many potential risk factors of secondary stroke as possible have crucial importance to arrangement of appropriate strategy in secondary prevention. The individual approach to prevention should be done, if possible, for each risk factor. In young adult stroke patients (aged below 45 years) apart from the above-mentioned risk factors, also other rare causes of stroke should be identified: hyperhomocystinaemia, antyphospholipid syndrome, coagulopathies, hyperfibrinogenemia, systemic diseases of connective tissue, oral contraception.

Key words: ischaemic stroke, primary and secondary prophylaxis, risk factors.

Udary tworzą najliczniejszą grupę chorób mózgu. Dotykają one około 0,5% ogólnej populacji, co przekłada się na 2,5 mln nowych zachorowań rocznie w Europie, ponad 500 tys. w USA [1]. Obok chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów, są one trzecią co do częstości przyczyną zgonu. Na świecie umiera rocznie z powodu udarów 4,5 mln osób.

W Polsce współczynnik zachorowalności wynosi 1,3–1,8/1000 mieszkańców, co jest porównywalne z krajami Unii Europejskiej (1,5/1000), ale współczynnik umieralności 71/100 tys. w populacji ogólnej (83/100 tys. u mężczyzn, 62/100 tys. u kobiet) jest 2-, 3-krotnie wyższy niż w krajach Europy Zachodniej i w USA [2]. Świadczy to o gorszej „wyjściowo” kondycji zdrowotnej na-

szego społeczeństwa. Jest ono obciążone licznymi chorobami, które z jednej strony są istotnymi czynnikami ryzyka udaru, a z drugiej, same w sobie stanowią zagrożenie dla życia. Profilaktyka jawi się więc jako podstawowe postępowanie w walce z udarem mózgu.

Profilaktyka pierwotna

Do podstawowych zadań profilaktyki pierwotnej należy uzyskanie kontroli nad modyfikowalnymi czynnikami ryzyka udaru. Poniżej przedstawiono zasady postępowania z najważniejszymi z tych czynników.

Nadciśnienie tętnicze

Jest to najważniejszy czynnik ryzyka udaru mózgu. Nadciśnienie tętnicze nasila miażdżycę, prowadząc do udarów terytorialnych, a także sprzyja patologii drobnych naczyń, przyczyniając się do rozwoju mikroangiopatii, a więc udarów zatokowatych. Obecnie szacuje się, że tylko u 1/3 chorych nie udaje się ustalić współistnienia nadciśnienia tętniczego z udarem [3]. Wykazano, że niezależnie od wieku, obniżenie ciśnienia rozkurczowego o 5 mm Hg, a skurczowego o 10–12 mm Hg zmniejsza to ryzyko o 30–40% [4]. Należy dążyć do utrzymania wartości ciśnienia tętniczego w granicach 140/90 mm Hg. Pozornie zadanie to wydaje się łatwe do osiągnięcia, tym niemniej, jak wykazały między innymi nasze badania, nadal ponad 60% chorych z udarem twierdzi, że leczy nadciśnienie systematycznie (ale jak widać nieskutecznie), ponad 30% przyznaje, że robi to niesystematycznie, a 14% nie wiedziało, że ma nadciśnienie [3]. W leczeniu nadciśnienia rekomendowane są zarówno leki moczopędne, zwłaszcza tiazydowe, jak i inhibitory konwertazy angiotensyny I (ACE), antagoniści wapnia, leki beta-adrenolityczne, głównie kardioselektywne, stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej [5]. Dobór leku powinien uwzględniać schorzenia współwystępujące z nadciśnieniem tętniczym. U chorych ze współistniejącym migotaniem przedsionków, zwłaszcza na tle przerostu lewej komory, zalecane są diuretyki tiazydowe [6] i inhibitory ACE [7]. U osób z nadciśnieniem tętniczym i po zawale mięśnia sercowego wskazane są beta-adrenolityki, zwłaszcza kardioselektywne. Być może przyczyniają się one do stabilizacji blaszki miażdżycowej. W nadciśnieniu współwystępującym z cukrzycą preferowane są inhibitory ACE [8]. Pozytywne działanie antagonistów wapnia na izolowane nadciśnienie skurczowe powyżej 160 mm Hg, oraz generalnie korzystne działanie diuretyków w profilaktyce pierwotnej udaru u chorych z nadciśnieniem, wydają się rzeczą przesadzoną [9]. Należy jednak pamiętać, że przewlekłe stosowanie diuretyków niekorzystnie wpływa na gospodarkę elektrolitową, węglowodanową i lipidową [10]. U osób z towarzyszącą cukrzycą i dyslipidemią powinno się unikać diuretyków tiazydowych lub leków beta-adrenolitycznych, w zaburzeniach rytmu serca diuretyków tiazydowych i pętlowych, a u osób z chorobą wieńcową – antagonistów wapnia, pochodnych dihydropirydyny [11].

Choroby serca

Najważniejszym kardiogenym czynnikiem ryzyka udaru jest migotanie przedsionków (MP). U chorych z MP ryzyko udaru jest 6-krotnie większe niż u osób z rytmem zatokowym w porówny-

walnej grupie wiekowej [12]. Roczna częstość występowania udaru w ogólnej populacji pacjentów z MP wynosi 5%. Wykazano, że zatory pochodzenia sercowego są odpowiedzialne w większym stopniu niż udary zatokowate czy pochodzące z dużych naczyń za trwałe kalectwo poudarowe [13]. Częste w tej grupie bezobjawowe zawały mózgu mogą prowadzić do rozwoju otępienia naczyniopochodnego [14]. Z tych względów wobec chorych z MP polecana jest aktywna profilaktyka pierwotna: podawanie doustnych antykoagulantów (DA) lub leków przeciwplatek. Wybór sposobu leczenia powinien opierać się na zakwalifikowaniu chorego do określonej grupy ryzyka. Do grupy wysokiego ryzyka udaru (12% w ciągu roku) zalicza się pacjentów powyżej 75 roku życia, oraz tych, u których stwierdza się nadciśnienie tętnicze, dysfunkcję lewej komory, stenozę mitralną, cukrzycę, chorobę niedokrwinną serca oraz wcześniejsze epizody zatorowe [15]. U tych chorych należy podawać DA w indywidualnie dobranej dawce, aby międzynarodowy współczynnik znormalizowanego czasu protrombinowego (INR) wynosił 2,0–3,0. Małe ryzyko udaru dotyczy chorych poniżej 65 r.ż. z izolowanym MP (częstość udarów wynosi 2% na rok) i u nich polecane są leki przeciwplatekowe, gdyż koszt, niewygoda i ryzyko powikłań krwotocznych związane z przyjmowaniem DA przeważają nad niewielkimi korzyściami z tego leczenia [15].

Kolejnym kardiogenym czynnikiem ryzyka jest choroba niedokrwinną serca, a zwłaszcza rozległy zawał ściany przedniej. Po przebytych zawale częstość występowania udaru wynosi 1–2% rocznie i jest największa w pierwszym miesiącu [16]. Jeżeli u chorego zostanie stwierdzone znaczne upośledzenie czynności skurczowej lewej komory lub zakrzep przyścienny, w ramach profilaktyki udaru należy rozważyć wprowadzenie DA [17]. Podawanie statyn w grupie chorych po zawale serca lub z niestabilną chorobą wieńcową, zarówno z podwyższonym, jak i przeciętnym poziomem cholesterolu może zredukować ryzyko udaru o 31% [18].

Hipercholesterolemia

Zaburzenia lipidowe są silnie skorelowane z występowaniem zawału mięśnia sercowego, natomiast ich rola jako czynnika ryzyka udaru mózgu nie jest jasna. Mimo że wykazano jednoznacznie iż hipercholesterolemia jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy, a miażdżycy odgrywa kluczową rolę w patogenezie udaru, wyniki badań epidemiologicznych nie potwierdzają jednoznacznie silnego związku między dyslipidemią a udarem. Być może wynika to z faktu, że tylko około 20% udarów jest następ-

stwem miażdżycy tętnic mózgowych. Profilaktyką powinny być objęte osoby z chorobą wieńcową i hipercholesterolemią, w tym także umiarkowaną (cholesterol całkowity do 240 mg/dl, LDL powyżej 100 mg/dl, a zwłaszcza powyżej 150 mg/dl). Jak wykazały badania CARE i LIPID, zastosowanie statyn u chorych z hipercholesterolemią zmniejsza ryzyko udaru o około 30% [18]. Ta grupa leków jest obecnie rekomendowana w prewencji udaru. Prawdopodobnie statyny przyczyniają się też do stabilizacji blaszki miażdżycowej, poprawy funkcjonowania śródbłonna, zmniejszając komponent zapalny miażdżycy.

Cukrzyca

W cukrzycy, zwłaszcza typu 2, rozwija się mikroangiopatia (udary zatokowate) i makroangiopatia (udary terytorialne). Nasilają się, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych. W razie współwystępowania z cukrzycą nadciśnienia tętniczego ryzyko udaru wzrasta 12-krotnie. Wzrasta ono nie tylko u chorych z niewyrównaną, ale także u osób z dobrą kontrolą glikemii. Prawdopodobnie także nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) i nietolerancja glukozy (ITG) są ważnym i dotychczas niedocenianym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennej [19]. Należy dążyć do jak najwcześniejszego ich rozpoznania i kontroli.

Użytki

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko udaru mózgu 6-krotnie, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Obserwuje się stosunkowo szybki spadek ryzyka udaru po zaprzestaniu palenia – o połowę w ciągu pierwszego roku. Po 5 latach ryzyko udaru u osób, które rzuciły palenie, jest porównywalne z ryzykiem u niepalących. Dopuszczalne jest spożycie dwóch „lekkich” napojów alkoholowych dziennie: 2 puszek piwa lub 2 kieliszków wina. Wzrasta liczba doniesień na temat ryzyka udarów krwotocznych i niedokrwiennej u osób zażywających narkotyki, zwłaszcza amfetaminę, kokainę.

Bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej

Bez względu na redukcję ryzyka udaru w wyniku endarterektomii wynosi 5,9%, co w porównaniu z podobnymi wynikami leczenia zachowawczego [20], stawia ten sposób profilaktyki pierwotnej pod znakiem zapytania. Może być ona zalecana u chorych z hemodynamicznie istotnym zwężeniem (powyżej 60%) i oczekiwanym okresem przeżycia przynajmniej 5-letnim. Powinna być wykonywana w ośrodkach gwarantujących ryzyko operacyjne niższe niż 3%.

Profilaktyka wtórna udarów niedokrwiennej

Ryzyko powtórnego udaru jest dwukrotnie większe niż pierwszego. Zasadnicze znaczenie dla doboru skutecznej metody postępowania w ramach wtórnej profilaktyki niedokrwiennej udarów mózgu ma właściwe rozpoznanie mechanizmu przebytego epizodu mózgowego (TIA czy udaru) oraz zidentyfikowanie możliwie wszystkich występujących u chorego potencjalnych czynników ryzyka powtórnego ogniskowego niedokrwienia mózgu. Strategie profilaktyczne powinny być ustanowione, jeśli to możliwe, dla każdego rozpoznanego czynnika ryzyka.

Przebyty udar lub TIA o etiologii niezatorowej

Leczenie antyagregacyjne

Skuteczność leków przeciwplatek w wtórnej profilaktyce udarów, zwłaszcza o etiologii niezatorowej, jest dobrze udokumentowana. W Polsce dostępnych jest kilka preparatów z tej grupy: kwas acetylosalicylowy (ASA), tiklopidyna i kłopidogrel. Najwięcej uwagi w dotychczasowych badaniach poświęcono ASA i nadal pozostaje on lekiem pierwszego rzutu ze względu na niski koszt oraz dlatego, że inne leki mają nad nim tylko niewielką przewagę kliniczną. Metaanaliza przeprowadzona przez Grupę Badaczy Leków Przeciwplatekowych wykazała, że ASA stosowany w wtórnej profilaktyce udaru mózgu w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko powtórnego udaru niezakończony zgonem, zawału serca niezakończony zgonem oraz śmierci z przyczyn naczyniowych o 22% [21]. Metaanaliza SALT dowiodła, że przyjmowanie ASA jest związane z 18% zmniejszeniem liczby przypadków niedokrwiennej udaru mózgu [22]. O ile więc podawanie ASA w ramach profilaktyki pierwotnej udaru nie jest zalecane, o tyle leki antyagregacyjne powinny być przyjmowane przez wszystkich chorych po przebytych udarze lub epizodzie TIA o etiologii niezatorowej. Należy pamiętać, że terapia ASA zwiększa ryzyko krwotoków mózgowych oraz krwawień pozaczaskowych [23]. Powinna ona być stosowana ostrożnie w podgrupie chorych ze zwiększonym ryzykiem krwotoku mózgowego. Są to pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i niskim poziomem cholesterolu we krwi [24].

Przedmiotem badań i dyskusji jest ciągle optymalna w profilaktyce udaru dawka dobowe ASA. Dowiedziono, że małe dawki ASA są równie skuteczne jak dawki wysokie, a mają mniejsze działania gastrotoksyczne i powodują mniej powikłań krwotocznych [25, 26]. Dlatego też, chociaż w wtórnej prewencji udaru ogólnie akceptowane są dawki 50–325 mg/dobę, ze względów bezpieczeństwa należałoby polecać najniższą dawkę skuteczną.

Tiklopidyna ma około 10% przewagę nad ASA w zapobieganiu udarom mózgu, zawałom serca oraz zgonom z przyczyn naczyniowych [27]. Jeśli brać pod uwagę zapobieganie samym tylko udarom u chorych po przebytych TIA lub tzw. małym udarze, tiklopidyna jest nawet o 20% skuteczniejsza niż ASA. Jednak terapia tym lekiem jest mniej bezpieczna od leczenia ASA: wiąże się z 1% ryzykiem wystąpienia ciężkiej neutropenii, głównie w czasie pierwszych 2–3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Dlatego też niezbędne jest wykonywanie w tym okresie, co 2 tygodnie, badania morfologii krwi, a jeżeli pojawi się to powikłanie, leczenie należy natychmiast przerwać. Takie postępowanie zwiększa koszty terapii, które są już wyjściowo wyraźnie wyższe od leczenia ASA. Biorąc to pod uwagę, tiklopidynę należy polecać przede wszystkim chorym, którzy nie tolerują ASA, i tym, u których udar wystąpił mimo podawania ASA.

Klopidogrel jest, podobnie jak tiklopidyna, o 10% skuteczniejszy niż ASA w zapobieganiu udarowi, zawałowi mięśnia sercowego i śmierci z przyczyn naczyniowych wśród pacjentów wysokiego ryzyka [28]. Jego profil bezpieczeństwa jest jednak korzystniejszy niż tiklopidyny i dlatego chętniej polecany jest w ramach wtórnej profilaktyki chorym, którzy nie tolerują ASA. Wadą pozostaje wysoka cena terapii.

Doustne antykoagulanty (DA)

W Polsce powszechnie stosowanym lekiem z tej grupy jest acenokumarol, w USA – warfaryna. Badania dotyczące porównania skuteczności warfaryny i ASA we wtórnej prewencji udaru o etiologii niezatorowej wykazały, że DA nie mają przewagi nad lekami przeciwplateletowymi [29]. Podobna skuteczność, przy wyższych kosztach i konieczności ścisłego monitorowania leczenia, sprawia, że lekiem z wyboru po udarze na tle niezatorowym pozostaje ASA. Niektórzy autorzy polecają stosowanie DA w ramach profilaktyki wtórnej, jeżeli zwiększa się częstość TIA lub dochodzi do udaru mimo przyjmowania ASA, w przypadkach znacznej stenozy tętnicy szyjnej wewnętrznej przed endarterektomią lub w razie rozwarstwienia ściany tętnicy, u chorych z zespołem antyfosfolipidowym i niedoborami czynników układu krzepnięcia [30]. Nie ma jednak badań potwierdzających rzeczywistą przewagę DA nad leczeniem przeciwplateletowym w tych przypadkach.

Przebyty udar lub TIA o etiologii zatorowej

Udar mózgu lub epizod TIA w wywiadzie u chorych z MP bezspornie lokalizuje ich w grupie wysokiego ryzyka powtórnego udaru. Jest ono trykrotnie wyższe w porównaniu z ryzykiem

pierwszego udaru (12% wobec 4,5% na rok), a dodatkowo zwiększa się przy współwystępowaniu takich czynników, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wiek powyżej 70 lat, zastoinowa niewydolność krążenia, choroba wieńcowa, ciężkie zaburzenia czynności skurczowej lewej komory, zwężenie zastawki mitralnej oraz sztuczne zastawki serca [31, 32]. Wykazano, że leczenie DA jest wysoce skuteczne we wtórnej prewencji udarów mózgu u chorych z MP i powinno być rozpoczynane jak najwcześniej. Powoduje ono zmniejszenie ryzyka nawrotu udaru o dwie trzecie [31]. Jeżeli obecne są dodatkowe czynniki ryzyka, to leczenie przeciwzakrzepowe przynosi korzyści nawet wtedy, gdy występują względne przeciwwskazania do jego stosowania. Jeśli profilaktyka ma być skuteczna, konieczne jest, aby INR utrzymywał się w granicach terapeutycznych, tj. w zakresie 2,0–3,0. Przy wartości INR poniżej 2,0 profilaktyka jest nieskuteczna [33, 34], natomiast jeżeli wskaźnik wzrasta powyżej 3,0, znacznie rośnie ryzyko poważnych krwawień, w tym krwotoków śródmózgowych [35].

Zakładano, że dodanie ASA do małej dawki DA spowoduje ich działanie synergistyczne pod względem zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym. Nie potwierdzono jednak celowości łączenia tych leków, gdyż nie przyniosło to spodziewanych korzyści, a zwiększyło zagrożenie poważnymi powikłaniami krwotocznymi [32].

Leki przeciwplateletowe nie są zalecane we wtórnej profilaktyce udarów u chorych z MP, gdyż mają wyraźnie mniejszą skuteczność niż DA [31]: częstość udarów w grupie otrzymującej placebo wynosi 19% na rok, ASA zmniejsza ją nieznacznie (do 15%).

MP jest odpowiedzialne za około 50% wszystkich zatorów pochodzenia sercowego, ale inne choroby serca także mogą być przyczyną nawracających udarów o etiologii zatorowej. Wysokie ryzyko powtórnego udaru wiąże się ze stenozą mitralną, obecnością sztucznych zastawek serca, świeżo przebytym zawałem mięśnia sercowego, zakrzepem w lewej komorze, śluzakiem przedsiionka, bakteryjnym zapaleniem wsierdzia oraz kardiomiopatią rozrzeniową [30]. Do grupy wysokiego ryzyka należą chorzy z wypadaniem płatka zastawki mitralnej, przetrwałym otworem owalnym oraz tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej. Nie ma pewności, jakie leczenie długoterminowe powinno być zalecane w wymienionych schorzeniach. Uważa się, że chorzy z grupy wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyści z leczenia DA, podczas gdy leczenie przeciwplateletowe jest właściwsze w grupie chorych niskiego ryzyka. DA nie powinno się stosować w przypadkach guzów wewnątrzsercowych ani zatorów septycznych [30].

Modyfikowanie czynników ryzyka w prewencji wtórnej udaru

Nadciśnienie tętnicze

Zalecenia Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udarów Mózgu, zgodne ze stanowiskiem American Heart Association (AHA) określają jako cel leczenia wartości ciśnienia skurczowego poniżej 140, a rozkurczowego poniżej 90 mm Hg. AHA zaleca bardziej radykalne obniżenia ciśnienia u chorych z dodatkowymi, zlokalizowanymi poza ośrodkowym układem nerwowym, zmianami narządowymi do wartości ciśnienia skurczowego poniżej 135 i rozkurczowego poniżej 85 mm Hg [36, 37]. Leczenie nadciśnienia, jeśli nie przekracza ono 180/100 mm Hg, obejmuje metody pozafarmakologiczne: zmniejszenie spożycia soli, redukcja masy ciała, dostosowany wysiłek fizyczny, zmniejszenie spożycia alkoholu do najwyżej 2 łagodnych drinków dziennie, a w przypadku nieosiągnięcia wartości docelowych zastosowanie farmakoterapii. Wybierając odpowiedni lek, należy kierować się następującymi zasadami: stosowanie odpowiednio małych dawek, wybór leku o długim czasie działania, dodanie drugiego leku w małej dawce w przypadku niewystarczającej monoterapii, zanim osiągnie się maksymalne dawki pierwszego leku. Poza schorzeniami wymienionymi w rozdziale dotyczącym nadciśnienia tętniczego w profilaktyce pierwotnej, w których polecane są konkretne leki obniżające ciśnienie tętnicze, brak w chwili obecnej zaleceń jednoznacznie wskazujących na lek I rzutu. Istnieją jednak doniesienia o szczególnie dobrym wpływie ACE na obniżanie ciśnienia tętniczego bez zmniejszenia przepływu mózgowego i na „remodeling” naczyń mózgowych zmienionych długotrwałym nadciśnieniem (PROGRESS). Podkreśla się także wysoką skuteczność leczenia preparatami łączonymi, co wzmacnia efekt hipotensyjny i minimalizuje działania niepożądane.

Hiperlipidemia

W świetle dotychczasowych wyników badań nad profilaktyką pierwotną (4S, WOSCOPS, LIPID, CARE) zaleca się u osób po udarze niedokrwinnym jako profilaktykę wtórną początkowo modyfikację stylu życia, a w przypadku braku efektu farmakoterapię ze wskazaniem na statyny, dążąc według AHA do poziomu LDL poniżej 100 mg/dl. Zalecane poziomy pozostałych frakcji lipidowych wynoszą: HDL powyżej 35 mg/dl i TG poniżej 200 mg/dl, a stężenie całkowitego cholesterolu nie powinno przekraczać 200 mg/dl [36]. Statyny nie powinny być stosowane u osób z poważnymi schorzeniami ogólnoustrojowymi

i znacznym ubytkiem ruchowym, jeżeli ich stan nie rokuje dłuższego przeżycia. Sam wiek chorego nie jest przeciwwskazaniem do włączenia leczenia hipolipemizującego.

Cukrzyca

American Diabetes Association (ADA) zaleca stosowanie ASA (75–325 mg/d) w profilaktyce wtórnej u wszystkich chorych z cukrzycą i objawami miażdżycy. Stosowanie kłopidogrelu należy rozważyć u osób z bardzo dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i u osób z nietolerancją ASA. W przypadku udaru mózgu na tle zatorowym, u chorych z cukrzycą również leczeniem z wyboru są DA.

Obecne zalecenia dotyczące wyrównania cukrzycy zakładają osiągnięcie normoglikemii oraz wartości HbA1c równej bądź niższej niż 7% według ADA, lub równej bądź niższej niż 6,5% według European Diabetes Policy Group, co zmniejsza częstość występowania mikroangiopatii i neuropatii obwodowej. Po udarze mózgu wskazane jest stosowanie leków z grupy pochodnych sulfonylmocznika i insuliny. Pozostałe czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych współistniejące z cukrzycą powinny być leczone bardziej radykalnie niż u chorych bez cukrzycy.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą to mniej niż 130/80 mm Hg. Z leków obniżających ciśnienie tętnicze zalecane są diuretyki, a ACE lub antagoniści receptora angiotensyny, jeśli występuje albuminuria lub nefropatia.

Leczenie dyslipidemii powoduje zmniejszenie ryzyka makroangiopatii i zgonu u osób z cukrzycą typu 2. Pożądane jest osiągnięcie stężenia lipidów: LDL poniżej 100 mg/dl, TG poniżej 150 mg/dl, HDL powyżej 45 mg/dl u mężczyzn i powyżej 55 mg/dl u kobiet [38].

Objawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej

U każdego chorego po przebytych epizodzie TIA lub udarze niedokrwinnym, jeśli wykluczono zator serc pochodny, powinno być wykonane badanie USG tętnic domózgowych metodą Dopplera. Precyzyjne określenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej ma zasadnicze znaczenie w doborze sposobu dalszego postępowania. Jak wynika z przeprowadzonych badań, zwężenie znacznego stopnia (70–99%) jest obciążone wysokim ryzykiem powtórnego, tożstrosnego udaru, a leczenie chirurgiczne (endarterektomia) znacząco ryzyko to obniża [39]. Jeśli ryzyko okołoperacyjne nie przekracza 2%, wykonanie endarterektomii u chorych z tej grupy zmniejsza ryzyko udaru do 5% w porównaniu ze zmniejszeniem do 25%

przy leczeniu zachowawczym [40]. Pacjenci z grupy niższego ryzyka (zwężenie poniżej 69%) nie odnoszą takiej korzyści z leczenia operacyjnego [40]. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż znaczący odsetek powtórnych udarów po stronie umiarkowanie zwężonej tętnicy jest spowodowany inną niż to zwężenie przyczyną (zator serc pochodny, udar zatokowy).

Z kwalifikacji do leczenia operacyjnego należy wykluczyć chorych z niedrożnością tętnicy, ze znacznym ryzykiem okołoperacyjnym i nierokujących dłuższego przeżycia z uwagi na schorzenia współistniejące oraz z dużym kalectwem podudarowym. Jeżeli pacjent nie zostanie zakwalifi-

kowany do leczenia chirurgicznego, powinien otrzymywać ASA w dawce 325 mg/dobę.

Udar mózgu u chorych do 45 roku życia

W przypadku chorego, który doznał udaru mózgu przed 45 rokiem życia należy poza wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka poszukiwać także innych, rzadszych przyczyn udaru. Do najważniejszych z nich należą: hiperhomocysteinemia [41], zespół antyfosfolipidowy, koagulopatie, hiperfibrinogenemia, układowe choroby tkanki łącznej, doustna antykoncepcja.

Piśmiennictwo

1. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl J Med* 2000; 343: 710–722.
2. Ryglewicz D, Hler DB, Wiszniewska M. Ischemic strokes are more severe in Poland than in the United States. *Neurology* 2000; 54: 513–515.
3. Bajer-Czajkowska A, Podbielski J, Nocoń D, Nowacki P. Nadciśnienie tętnicze czy raczej jego nieskuteczne leczenie czynnikiem ryzyka niedokrwiennej udaru mózgu. *Neurol Neurochir Pol* 2002; supl 2: 59.
4. Cutler JA, MacMahon S, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug therapy treatment for hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 36–44.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
6. Psaty BM. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first line agents: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745.
7. Filipiak K i wsp. Inhibitory konwertazy angiotensyny – nowe leki wieńcowe? *Terapia* 2000; 2: 21–29.
8. Tatti P. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–602.
9. Brown MJ. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSI-GHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.
10. Członkowska A. Nadciśnienie tętnicze a udar mózgu – implikacje kliniczne wzajemnych związków. *Terapia* 2000; 10: 3–10.
11. Drzewoski J, Luciak M. Zarys patofizjologii i diagnostyki nadciśnienia tętniczego oraz farmakologii klinicznej leków hipotensyjnych. Gdańsk: Medical Press; 1998: 121–131.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
13. Barnett HJM, Gunton RW, Eliesziw M i wsp. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283: 1429–1436.
14. Ott A., Breteler M., de Bruyne MC i wsp. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316–321.
15. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1830–1835.
16. Tanne D, Goldbourt U, Zion M i wsp. for The SPRINT Study Group. Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. *Stroke* 1993; 24: 1490–1495.
17. Loh E, Sutton MS, Wun CC i wsp. Ventricular dysfunction and risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251–257.
18. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM i wsp. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216–223.
19. Koziarska D, Majkowska L, Nowacki P. Stopień wyrównania cukrzycy a przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennej. *Neurol Neurochir Pol* 2002; supl 2: 274.
20. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. *Brit J Med* 1998; 317: 1477–1480.
21. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit J Med* 1994; 308: 81–106.
22. The SALT Collaborators Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345–1349.
23. He J, Whelton PK, Vu B i wsp. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 1998; 280: 1930–1935.

24. Puddey IB. Low serum cholesterol and the risk of cerebral hemorrhage. *Atherosclerosis* 1996; 119: 1–6.
25. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 197–199.
26. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–1266.
27. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr i wsp. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501–507.
28. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
29. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM i wsp. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444–1451.
30. Albers GW, Amarenco P, Easton JD i wsp. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119: 300–320.
31. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262.
32. Albers GW. Choice of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. Warfarin, aspirin or both? *Arch Intern Med* 1998; 158: 1487–1491.
33. Hylek EM, Skatts SJ, Sheehan MA i wsp. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540–546.
34. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5–10.
35. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed atrial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–865.
36. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD i wsp. Preventing Ischemic Stroke in Patients With Prior Stroke and Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 1991–1994.
37. Guidelines Subcommittee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1998; 157: 2413–2446.
38. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): 33–49.
39. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–452.
40. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M i wsp. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415–1425.
41. Palasik W. Homocysteina – czynnik ryzyka występowania niedokrwiennego udaru mózgu. *Post Nauk Med* 2001; 14: 18–20.

Adres i Autora:

Katedra i Klinika Neurologii PAM
ul. Unii Lubelskiej 1
71-252 Szczecin

Epidemiologia, diagnostyka i terapia zakażenia wirusem wątroby typu C

Epidemiology, diagnosis and treatment of hepatitis C virus infection

JANUSZ CIANCIARA

Z Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Janusz Cianciara

Streszczenie Wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus – HCV) został zidentyfikowany w 1989 r. Jest to wirus RNA, sklasyfikowany oddzielnie wewnątrz rodziny Flaviviridae. Wyróżnia się 6 głównych genotypów HCV (1–6) i ponad 50 podtypów. Genotypy 1, 2 i 3 występują na całym świecie, genotyp 4 i 5 w Afryce, natomiast genotyp 6 (szereg wariantów) w Azji. W Polsce u około 60–70% osób zakażonych HCV stwierdza się genotyp 1b. Wirus C zapalenia wątroby namnaża się przede wszystkim w hepatocytach, ale możliwa jest jego replikacja w komórkach i tkankach innych niż wątroba. Szczególne znaczenie ma replikacja HCV w komórkach układu immunologicznego (np. w limfocytach) – ma to określone konsekwencje w patogenezie patologii pozawątrobowej.

Słowa kluczowe: wirus zapalenia wątroby typu C, epidemiologia, diagnostyka, terapia.

Summary In this review paper we present epidemiology, diagnosis and therapeutical aspects of acute and chronic hepatitis C virus infection.

Key words: hepatitis C virus infection, epidemiology, diagnosis, treatment.

Epidemiologia zakażenia HCV na świecie i w Polsce

Zakażenie HCV jest najpoważniejszym problemem współczesnej hepatologii na świecie – jest nim zakażonych około 300 milionów ludzi. Rozprzestrzenianie się zakażeń tym wirusem w Europie nastąpiło prawdopodobnie w okresie, kiedy nie stosowano właściwej sterylizacji sprzętu medycznego wielokrotnego użytku (igły, strzykawki) w czasie masowych szczepień ochronnych. Dużym ryzykiem zakażenia HCV były do końca lat 80. ubiegłego wieku przetoczenia krwi i jej pochodnych. Testy diagnostyczne w krwiodawstwie w kierunku infekcji HCV (badanie przeciwciał anty-HCV) wprowadzono dopiero w 1992 r. W krajach rozwijających się nadal częste są zakażenia szpitalne, chociaż liczba ich stopniowo maleje. Ryzyko przeniesienia infekcji z zakażonej ciężarnej na dziecko wynosi od 5 do 7%. Najczęstsze są zakażenia u narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną (60–90%). Ryzyko zakażenia drogą kontaktów płciowych zależy od liczby partnerów.

Dokładna liczba osób zakażonych HCV w Polsce nie jest znana. Na podstawie wyników wstępnych badań można sądzić, że dotyczy ona około 1,5% populacji, czyli około 500 000 osób.

Liczba świeżych zachorowań rocznie wynosi około 3 tysięcy. Nie są to jednak dane dokładne, ponieważ większość przypadków zakażenia HCV przebiega bezobjawowo (w tym bez żółtaczki). U zdecydowanej większości osób infekcja HCV nie jest rozpoznawana, co sprzyja rozprzestrzenianiu się zakażeń tym wirusem. Do ustalenia rozpoznania dochodzi zwykle przypadkowo lub w okresie objawów klinicznych choroby, często u chorych z zaawansowaną patologią wątroby. U części chorych na zakażenie HCV może wskazywać patologia pozawątrobową indukowana zakażeniem tym wirusem (np. choroba tarczycy, nerek bądź zespoły dermatologiczne).

Przewlekłe zakażenie HCV u osób nieleczonych lub leczonych nieskutecznie może prowadzić po latach do rozwoju marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego.

Diagnostyka zakażenia HCV

Najczęstszym badaniem pozwalającym na stwierdzenie zakażenia HCV jest oznaczenie przeciwciał anty-HCV metodą immunoenzymatyczną (enzyme immuno-assays – EIA). Aktualnie stosuje się test trzeciej generacji (z czterema antygenami wirusa). Swoistość i czułość tego testu u osób bez zaburzeń odporności ocenia się na

99%. Stosowanie tego testu pozwala na wykrycie przeciwciał anti-HCV po 4–6 tygodniach od momentu zakażenia.

Przeciwciała anti-HCV można również wykrywać metodą „immunobloting” (Western-blot). Testy oparte na tej technice (np. recombinant immunoblot assays – RIBA) pozwalają na wykrycie poszczególnych przeciwciał skierowanych przeciwko różnym antygenom HCV.

Najczulszym testem potwierdzającym zakażenie HCV jest wykrywanie HCV RNA w surowicy i/lub mononuklearach krwi obwodowej. Identyfikację materiału genetycznego HCV przeprowadza się za pomocą reakcji odwrotnej transkrypcji i reakcji łańcuchowej polimerazy (reverse transcriptase – polymerase chain reaction, RT – PCR). Posługując się tą metodą, materiał genetyczny HCV można wykryć już w czasie pierwszych 7–10 dni od zakażenia. U około 3–5% chorych z pzw-C nie wykrywa się przeciwciał anti-HCV – w tych przypadkach stwierdzenie HCV RNA w surowicy i/lub wątrobie może być jedynym wykładnikiem zakażenia. Koszt tego badania jest jednak wysoki i stanowi to podstawowe utrudnienie w jego powszechnym wykonywaniu. Oznaczenia RNA HCV powinny być przede wszystkim wykonane u osób z:

- podwyższoną aktywnością ALAT i nieustaloną przyczyną uszkodzenia wątroby,
- prawidłową wartością ALAT i obecnością przeciwciał anti-HCV,
- wątpliwym wynikiem badania w kierunku przeciwciał anti-HCV,
- przed leczeniem interferonem.

Oznaczenia HCV RNA w tkance wątrobowej i mononuklearach krwi obwodowej nie są powszechnie dostępne – wskazania do tego badania istnieją jedynie w szczególnych przypadkach.

Najnowszym osiągnięciem w diagnostyce infekcji HCV jest oznaczanie w surowicy antygeny rdzeniowego wirusa (HCV Ag). Umożliwia on potwierdzenie zakażenia HCV w ostrym okresie infekcji, jeszcze przed pojawieniem się przeciwciał anti-HCV.

Ostre, przewlekłe zapalenie wątroby i marskość wątroby – etiologicznie związane z HCV

Okres wylegania choroby po zakażeniu HCV wynosi od 4 do 20 tygodni, średnio 7–8 tygodni. Po zakażeniach, do których dochodzi po przetoczeniach krwi lub preparatów krwiopochodnych, jest on krótszy i wynosi od kilku do 24 dni.

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzw-C) u większości chorych (60–80%) przebiega bezobjawowo (bez żółtaczki) i z tego powo-

du jest najczęściej nierozpoznawane. W niewielkiej liczbie przypadków występują objawy prodromalne: podwyższona ciepota ciała, osłabienie i dolegliwości dyspeptyczne. U większości chorych aktywność ALAT zwykle szybko wzrasta, a następnie naprzemiennie maleje i wzrasta w czasie kilku miesięcy lub dłużej. W połowie przypadków ostrego wzw-C wartości maksymalne ALAT nie przekraczają 400–500 IU/L. Rzadziej obserwuje się wzrost aktywności tego enzymu i utrzymywanie się na wysokim poziomie lub szybki spadek aktywności ALAT do wartości prawidłowych. Nadkażenie HCV może występować u osób z już istniejącą chorobą wątroby – na przykład osób z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby lub zakażonych HBV. W tych przypadkach przebieg choroby może być ciężki, z szybką progresją w kierunku marskości wątroby.

Po ostrej fazie choroby (po 6–12 miesiącach od pierwszych objawów) obserwuje się:

- u około 20% chorych z wzw-C normalizację aminotransferaz, zniknięcie przeciwciał anti-HCV i eliminację HCV RNA z surowicy,
- w około 20% przypadków wzw-C normalizację aminotransferaz, nadal utrzymują się jednak przeciwciała anti-HCV i HCV RNA w surowicy; u chorych tych możliwa jest progresja choroby,
- u około 60% chorych z wzw-C progresję w kierunku przewlekłej choroby wątroby z podwyższoną aktywnością ALAT i obecnością przeciwciał anti-HCV i obecnością HCV RNA w surowicy.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (pzw-C) przebiega najczęściej bezobjawowo (bez żółtaczki) i ze względu na łagodny przebieg jest zwykle rozpoznawana przypadkowo, często po wielu latach trwania zakażenia HCV. Chorzy przewlekłe zakażeni HCV zazwyczaj nie mają dolegliwości, a jeżeli one występują, są zwykle niecharakterystyczne (np. bóle stawów, męczliwość i dolegliwości dyspeptyczne). W większości przypadków jedyną nieprawidłowością w tzw. próbach wątrobowych są nieznacznie podwyższone aktywności aminotransferaz (ALAT i AspAT), częściej ALAT. U około 30% chorych z pzw-C aktywność aminotransferaz może być przez wiele miesięcy prawidłowa – nie wyklucza to możliwości progresji choroby. Między innymi z tego powodu określenie „nosicielstwo HCV” budzi wątpliwości.

U większości chorych z pzw-C wyniki badania morfologicznego biopsyjnych wycinków wątroby wykazują obecność przewlekłego zapalenia wątroby, zwykle z nieznacznie nasilonymi zmianami zapalnymi. Rzadziej obserwuje się zmiany morfologiczne z dużą aktywnością zapalną i martwicą z nadżarcia. W około 10% przypadków przewlekłego zakażenia HCV nie stwier-

dza się nieprawidłowości w obrazie histopatologicznym wątroby. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle dobre, chociaż progresja choroby nie jest wykluczona.

Po okresie około 20 lat u co najmniej 20% chorych z pzw-C dochodzi do nasilenia procesu włóknienia i do rozwoju marskości wątroby. Proces rozwoju tej patologii, od ostrego wzw przez przewlekłe zapalenie do marskości wątroby, może przebiegać całkowicie bezobjawowo. Pierwszym objawem klinicznym marskości wątroby może być krwawienie z żyłaków przełyku. U części chorych z pzw-C do marskości wątroby dochodzi szybciej – dotyczy to zwłaszcza mężczyzn powyżej 50 r.ż., nadużywających alkoholu. Rozwój marskości wątroby obserwowano u nich po 7–8 latach trwania zakażenia HCV. Związek pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego (hepatoma) z zakażeniem HCV został dobrze udokumentowany.

W szeregu pracach wykazano, że do czynników sprzyjających rozwojowi pierwotnego raka wątroby u osób z przewlekłym zakażeniem HCV należą: płeć męska, nadużywanie alkoholu, współistniejące zakażenie HBV i upośledzenie sprawności układu immunologicznego.

Manifestacja pozawątrobowa u osób zakażonych HCV

U części osób przewlekłe zakażonych HCV obserwuje się zaburzenia immunologiczne. U 10–20% z nich stwierdza się występowanie autoprzeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i przeciwko mięśniom gładkim (SMA); znacznie rzadziej (0–5%) wykrywa się przeciwciała przeciwko mikrosomom nerki i wątroby (anty-LKM1). Wiele prac wskazuje na udział HCV w patologii pozawątrobowej na drodze pobudzenia odpowiedzi typu autoimmunologicznego. Do zjawiska tego dochodzi między innymi na drodze indukowania powstawania autoprzeciwciał, tworzenia się kompleksów immunologicznych i aktywacji limfocytów T cytotoksycznych.

W przebiegu przewlekłego zakażenia HCV stwierdzono występowanie następujących patologii pozawątrobowych :

- krioglobulinemia,
- zaburzenia funkcji tarczycy,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- zespoły dermatologiczne,
- patologia nerek,
- zaburzenia neurologiczne.

Częstą manifestacją pozawątrobową zaburzeń immunologicznych w przebiegu zakażenia HCV jest krioglobulinemia (40–50% chorych). Jest to zwykle krioglobulinemia mieszana typu II i III. Objawy kliniczne krioglobulinemii występują

rzadko i są związane zwykle z zapaleniem drobnych naczyń (vasculitis). Klinicznie manifestują się między innymi jako: bóle stawów, zmiany skórne (plamica), polineuropatia obwodowa i uszkodzenie nerek przebiegające z proteinurią i zespołem nerczycowym.

Kolejną patologią, obserwowaną u kilku procent chorych zakażonych HCV, są zaburzenia funkcji tarczycy – zarówno niedoczynność, jak i nadczynność. Częściej obserwuje się niedoczynność tego narządu. U chorych zakażonych HCV stwierdza się występowanie przeciwciał przeciw-tarczycowym. Stwierdza się je zwykle u kobiet i częściej u osób z klinicznymi objawami choroby tarczycy. Zaburzenia funkcji tarczycy stwierdza się u około 5% chorych z pzw-C, którzy są leczeni interferonem alfa. Mogą one manifestować się jako nadczynność i niedoczynność tarczycy.

W przebiegu zakażenia HCV mogą wystąpić zmiany charakterystyczne dla procesu autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Charakterystyczne dla tej postaci zapalenia wątroby jest występowanie autoprzeciwciał anty-LKM1 (niskie miano) u osoby przewlekłe zakażonej HCV. Towarzyszą temu zmiany histopatologiczne w wątrobie z cechami autoagresji. W przypadkach tych skuteczna jest terapia immunosupresyjna, leczenie interferonem zwykle prowadzi do zaostania procesu chorobowego.

Jest bardzo prawdopodobne, że szereg chorób dermatologicznych ma związek z zakażeniem HCV. U osób zakażonych tym wirusem częściej niż w pozostałej populacji stwierdza się występowanie liszaja płaskiego. Innym zespołem dermatologicznym towarzyszącym zakażeniu HCV jest porfiria skórna późna. Sporadycznie obserwuje się rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty i bielactwo. Związek tych ostatnich zmian skórnych z zakażeniem HCV wymaga dalszych badań na większym materiale chorych.

Sporadycznie u chorych z pzw-C stwierdza się błoniaste i błoniasto-rozplamowate kłębkowe zapalenie nerek. Z pewnością w patogenezie tej patologii bierze udział zjawisko krioglobulinemii.

Zaburzenia neurologiczne

U osób przewlekłe zakażonych HCV sporadycznie obserwuje się występowanie zaburzeń neurologicznych. Są one zazwyczaj związane z krioglobulinemią. Najczęściej stwierdza się polineuropatie obwodowe, rzadziej porażenia nerwów obwodowych. Doniesienia z ostatniego roku wskazują na możliwość replikacji HCV w komórkach centralnego układu nerwowego.

Lekarze muszą wiedzieć, że opisane powyżej manifestacje pozawątrobowe, stwierdzane u cho-

rych z pzw-C, mogą być związane z zakażeniem HCV. Nierzadko mogą one być jedynym objawem klinicznym choroby. Niektóre z opisanych powyżej zjawisk immunologicznych u chorych z pzw-C mogą być indukowane terapią preparatami IFN-alfa. Wiedza na ten temat jest niezbędna dla właściwego postępowania z osobą zakażoną HCV.

Leczenie zakażenia HCV

Przełomowe znaczenie w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu C miało wprowadzenie do terapii interferonu alfa (IFN-alfa). Początkowo stosowano naturalny IFN-alfa z ludzkich leukocytów. Następnie wprowadzono rekombinowane IFN- γ -alfa (alfa-2a i alfa-2b), różniące się składem aminokwasów. Podawano również tzw. IFN "consensus", a ostatnio IFN alfa-2a i alfa-2b w postaci pegylowanej.

W pierwszej kolejności powinni być leczeni chorzy przewlekłe zakażeni HCV, u których stwierdzono:

- HCV RNA w surowicy; stwierdzenie obecności tylko przeciwciał anty-HCV jest niewystarczające,
- stale podwyższoną aktywność AIAT; chorzy ze stale prawidłową aktywnością AIAT nie odpowiadają dobrze na leczenie IFN-alfa,
- mierny lub nasilony proces zapalno-martwicy i cechy włóknienia wrotnego lub mostkowego (w biopsji wątroby); u osób z tego typu zmianami może w okresie kilku lat dochodzić do progresji w kierunku marskości wątroby.

W okresie początkowym najczęściej stosowano monoterapię rekombinowanym IFN-alfa w dawce 3–5 MU, trzy razy w tygodniu przez 6–12 miesięcy. Trwałą odpowiedź na leczenie (eliminacja HCV RNA z surowicy i normalizacja transaminaz) uzyskiwano w nie większym odsetku niż 15–20. U części chorych w czasie terapii obserwowano opisywaną powyżej poprawę, jednak po zakończeniu leczenia wartości aminotransferaz wracały do wartości wyjściowych.

Kolejnym postępowaniem w terapii pzw-C było wprowadzenie do terapii analogu nukleozydowego – rybawiryny. W połączeniu z IFN-alfa (tzw. leczenie kombinowane) uzyskano większą efektywność leczenia. IFN-alfa podawano w dawkach 3 MU, trzy razy w tygodniu, a rybawirynę 800–1200 mg/dobę. Decyzję dotyczącą czasu terapii podejmowano zwykle po 6 miesiącach. Leczenie kontynuowano w przypadkach, w których stwierdzano eliminację HCV RNA z surowicy i normalizację AIAT. Trwałą odpowiedź, utrzymującą się przez rok po zakończeniu terapii, obserwowano u 30–40% chorych.

Podawanie samej rybawiryny w leczeniu

przewlekłych zakażeń HCV nie ma uzasadnienia. Stosując ten preparat w dawce 1000–1200 mg/dobę, stwierdzono jego małą i przejściową skuteczność w hamowaniu replikacji. Monoterapia rybawiryną może być natomiast stosowana w terapii chorób (odczynów) autoimmunologicznych indukowanych zakażeniem HCV (np. zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek). Stosowanie rybawiryny wydaje się również uzasadnione w leczeniu zakażenia HCV u biorców allop przeszczepu nerkowego.

Od kilku lat w terapii pzw-C stosuje się dwa rodzaje interferonów pegylowanych. Są to: Peg-IFN-alfa 2b (PegIntron) firmy Shering-Plough i Peg-IFN-alfa 2a (Pegasys) firmy F. Hoffman-La Roche. Utrzymywanie się efektywnego stężenia leku we krwi przez 48–72 godzin pozwala na jego stosowanie raz w tygodniu. Wyniki wielośrodkowych badań wykazały, że kombinowana terapia pegylowanym IFN-alfa w połączeniu z rybawiryną jest najbardziej efektywną metodą leczenia pzw-C. Trwałą odpowiedź obserwowano u 40–80% chorych. Różna skuteczność tej terapii jest uzależniona od genotypu HCV (zakażeni genotypem 2 i 3 odpowiadają lepiej), wieku chorych, masy ciała i poziomu wirēmii. Te spostrzeżenia były podstawą do zaproponowania różnych dawek i czasu podawania Peg-IFN i rybawiryny.

Podjęmowane są również próby leczenia przewlekłych zakażeń HCV innymi preparatami o działaniu przeciwwirusowym lub immunomodulacyjnym. Między innymi podawano rekombinowany preparat tymozyny alfa-1. Wstępne wyniki są zachęcające, konieczne są jednak dalsze kontrolowane badania z dłuższą obserwacją chorych po leczeniu. Interesujące są próby podawania GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) w monoterapii lub w połączeniu z IFN-alfa. Stwierdzono również, że dołączenie do terapii IFN-alfa preparatu zawierającego wielonienasycone fosfolipidy zwiększało liczbę osób z dobrą odpowiedzią wirusologiczną i biochemiczną na leczenie.

W leczeniu pzw-C podejmowano próby podawania amantadyny, leku stosowanego w leczeniu grypy. Monoterapia amantadyną w dawce 100–200 mg/dobę nie była skuteczna. Lek ten podawano również w terapii kombinowanej z IFN-alfa i rybawiryną, ale pierwsze doniesienia nie wykazały jej przewagi nad stosowaniem IFN-alfa z rybawiryną.

Ze względu na duże ryzyko rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby po zakażeniu HCV podejmowane są również próby stosowania IFN-alfa w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby typu C. Wyniki wstępnych badań są zachęcające. Stosowanie IFN-alfa w dawce 5 MU codziennie, a następnie 3–5 MU trzy razy w tygodniu przez 5

miesiący prowadzi do normalizacji ALT i zniknięcia HCV RNA z surowicy u 50–80% chorych.

Istotne problemy terapeutyczne sprawiają następujące grupy chorych:

- a) zakażenie mieszane HCV i HBV,
- b) zakażenie mieszane HCV i HIV,
- c) marskość wątroby wyrównana i nie wyrównana,
- d) chorzy przewlekle hemodializowani lub po przeszczepieniu nerki.

W wymienionych przypadkach leczenie wymaga ściśle określonych i bezpiecznych metod, zwykle z zastosowaniem indywidualnego schematu. Terapia powinna być prowadzona w ośrodku referencyjnym. Na szczególną uwagę zasługują próby leczenia chorych z marskością wątroby. Preparaty pegylowanego lub standardowego IFN-u i rybawiryny mogą być stosowane u chorych z marskością wątroby, ale tylko z wyrównaną. Terapia ta w części przypadków wydłuża okres do przeszczepu wątroby nawet o kilka lat, i w stopniu istotnym zmniejsza ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego.

Objawy uboczne związane z leczeniem IFN-alfa i rybawiryną

Reakcje, które obserwuje się u osób leczonych IFN-alfa są osobniczo zróżnicowane. W pierwszych tygodniach terapii stwierdza się najczęściej wzrost ciepłoty ciała i objawy rzekomogrypowe. Objawy te zwykle ustępują po kilku tygodniach. Do najpoważniejszych należą depresje i psychozy, zakażenia bakteryjne, supresja szpiku (neutropenia i trombocytopenia) oraz reakcje autoimmunologiczne. Objawy ze strony układu psychicznego dotyczą zwykle osób, które miały tego typu problemy przed rozpoczęciem leczenia.

Zakażenia bakteryjne u chorych z marskością wątroby mogą być przyczyną niewydolności tego narządu. W czasie leczenia IFN-alfa u części chorych obserwuje się objawy supresji szpiku. Konieczne jest zatem oznaczanie liczby krwinek białych i płytek krwi – przez pierwszy miesiąc raz

w tygodniu, potem co 2 tygodnie, a w kolejnych miesiącach w zależności od potrzeb. W przypadku spadku liczby neutrofilów do $1500/\mu\text{L}$ i płytek do $60\,000/\mu\text{L}$ należy zmniejszyć dawkę IFN o połowę. Dalsze obniżanie się wartości tych parametrów jest bezwzględnym wskazaniem do przerwania terapii. U chorych leczonych IFN-alfa, zwłaszcza u osób zakażonych HCV, obserwuje się występowanie reakcji autoimmunologicznych. Stwierdza się wówczas występowanie lub wzrost poziomu autooprzeciwciał: przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim i przeciwtrazycyocych. W większości przypadków zjawisku temu nie towarzyszy manifestacja kliniczna. U około 1% chorych stwierdza się jednak między innymi zaburzenia funkcji tarczycy, dermatozy i reakcje autoimmunologiczne w wątrobie.

Najczęstszym objawem stosowania rybawiryny jest niedokrwistość hemolityczna i objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności). Obniżenie poziomu Hb do wartości 10 g/dl stanowi wskazanie do obniżenia dawki o połowę, a dalszy spadek wartości Hb jest wskazaniem do przerwania terapii. W trakcie leczenia stwierdza się wzrost retikulocytozy, liczby płytek oraz stężenia żelaza i bilirubiny w surowicy.

Nowe strategie leczenia przewlekłego wirusowego zakażenia HCV w znacznym stopniu zależą od lepszego zrozumienia wirusologii molekularnej i patogenezy przewlekłego zakażenia HCV. Postęp w tym zakresie już pozwolił na wyznaczenie specyficznych celów terapii przeciwwirusowej. Są to, między innymi, takie enzymy wirusowe, jak: helikaza RNA, polimeraza RNA zależna od RNA i proteaza serynowa NS3. Prowadzone są również badania na różnych modelach doświadczalnych nad strategią terapii genowej, której celem jest zahamowanie ekspresji genów i replikacji HCV. Podejmowane są próby wzmocnienia komórkowej odpowiedzi przeciwko HCV na drodze immunoterapii. Odkrycia ostatnich lat uzasadniają opracowanie i wprowadzenie złożonego z kilku leków schematu leczenia. Wśród tych leków mogą się znaleźć takie, jak: IFN-alfa, rybawiryna, inhibitory proteaz, helikaz i/lub polimeraz.

Piśmiennictwo

1. Alberti A, Benvegno L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38: S104–S119.
2. Cianciara J. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby*. [w:] *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń*. Hryniewicz W, Mészáros J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
3. Dhumeaux D, Doffloel M, Galmiche JP. French consensus conference on hepatitis C: screening and treatment. *Viral Hepatitis Reviews* 1997; 4: 219.
4. Gerard C, Delwaide J. Answers to frequently asked questions concerning hepatitis C. [w:] *Essays and expert opinions on its natural history, epidemiology, diagnosis and therapy*. Decker R, Troonen H (red.). Denkeheim: Abbott Diagnostics Division; 1997: 131.
5. Juszczyk J. *Wirusowe zapalenia wątroby*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999.

6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel, Kensington, MD, USA: Consensus Statement: Management of Hepatitis C. *Viral Hepatitis Reviews* 1997; 3: 203.

Adres Autora:

Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM

ul. Wolska 37

01-201 Warszawa

Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki – diagnostyka i postępowanie lekarskie

Acute and chronic pancreatitis – diagnosis and treatment

JERZY BŁASZCZUK¹, MARTA STRUTYŃSKA-KARPIŃSKA¹, EWA NIENARTOWICZ²

¹ Z Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Witold Knast

² Z Katedry i Zakładu Radiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Krzysztof Moroń

Streszczenie Zapalenie trzustki dzieli się na ostre i przewlekłe. Najczęstszą przyczyną ostrego zapalenia trzustki (ozt) są: alkohol oraz schorzenia dróg żółciowych. Ozt rozwija się na skutek wzrostu ciśnienia w przewodach trzustkowych. Dochodzi do wycieknięcia czynnych proteaz trzustkowych. Zapalenie trzustki może przybierać postać obrzękową lub martwiczą. Ozt jest ciężkim ogólnoustrojowym zaburzeniem wymagającym intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych. Przewlekłe zapalenie trzustki jest najczęściej następstwem ostrego zapalenia.

Dominującym objawem jest silny ból jamy brzusznej. W prognozowaniu przebiegu ozt zastosowanie znalazła skala Ransona. Bardzo ważną rolę w podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia chorych z ozt pełnią badania obrazowe.

Podstawą leczenia ozt jest wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i wspomaganie funkcji życiowych. Głównym wskazaniem do leczenia operacyjnego jest podejrzenie zakażenia martwicy trzustki.

Rak trzustki może współistnieć z jej przewlekłym zapaleniem. Diagnostyka różnicowa opiera się na badaniach obrazowych. Duże nadzieje wiąże się z dwoma markerami nowotworowymi: TPS oraz mRNA telomerazy.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, rak trzustki, leczenie, ultrasonografia.

Summary Pancreatitis has two forms: acute and chronic. Main causes of acute pancreatitis are: alcohol and biliary ducts diseases. Acute pancreatitis is triggered by increased intraductal pressure in pancreatic main duct. Activated proteolytic enzymes are extravasated. Pancreatitis can be either oedematous or necrotic. Acute pancreatitis is a serious general disorder requiring intensive hospital treatment. Chronic pancreatitis is an often sequel of the acute pancreatitis.

The most pronounced symptom is a severe abdominal pain. Ranson scale is an useful tool in prognosing the course of the disease. Radiology and ultrasonography play very important role in decision making regarding about the treatment.

All abnormalities in water and electrolytic balance must be corrected. Life support means like mechanical ventilation and peritoneal dialysis must be taken into account. Infected pancreatic necrosis is the main indication for the surgical treatment.

Pancreatic cancer simultaneous to chronic pancreatitis is quite often. Differential diagnosis is based on the radiology and ultrasonography. Great hopes are associated with malignant markers like: TPS and mRNA telomerase.

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, treatment, ultrasonography.

Zapalenie trzustki dzieli zwyczajowo się na ostre i przewlekłe. Może to być mylące, gdyż u pacjenta zgłaszającego się do leczenia z objawami ostrego, alkoholowego zapalenia trzustki badanie histologiczne może wykazać cechy zapalenia przewlekłego. Zmiany histologiczne gruczołu związane z przewlekłym zapaleniem trzustki są nieodwracalne i prowadzą do upośledzenia czynności egzo- i endokrynej.

Ostre zapalenie trzustki

Etiologia

Najczęstszą przyczyną powstania ostrego zapalenia trzustki są: alkohol oraz schorzenia dróg żółciowych. Innymi przyczynami powstania ozt może być stosowanie takich leków, jak: sulfasalazyna, furosemid, estrogeny. Również schorzenia wirusowe: świnka i grypa, mogą być przyczyną ostrego zapalenia trzustki.

Uważa się, że przyczyną powstania ozt jest wzrost ciśnienia w przewodach trzustkowych i wynacynienie uczynionych proteaz trzustkowych. Zapalenie trzustki może przybierać postać obrzękową lub martwiczą. Ozt jest ciężkim ogólnoustrojowym zaburzeniem, wymagającym intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych [1].

Objawy

Dominującym objawem jest silny, stały ból w obrębie jamy brzusznej, nasilający się przy zmianie pozycji i kaszlu [2]. Chorzy mają podwyższoną temperaturę, nudności i wymioty prowadzące do odwodnienia. Przyspieszone tętno i czynność oddechowa oraz obniżone ciśnienie tętnicze krwi dopełniają obraz ciężkiego wstrząsu.

Diagnostyka

Skala Ransona (tab. 1) pozwala na prognozę przebiegu ozt oraz ocenę ryzyka wystąpienia powikłań. W skład 11-stopniowej skali wchodzi: wiek (> 55 lat), poziom glukozy we krwi (> 11,1 mmol/l), leukocytoza (> 16 000), AspAT (> 250 j.m.), LDH (> 350 j.m.). Te czynniki mogą być ocenione bezpośrednio po zgłoszeniu się chorego do lekarza. Pozostałe parametry są mierzone po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala. Są to: spadek wartości hematokrytu (> 10%), wzrost mocznika we krwi (> 5 mg/dl), spadek poziomu wapnia (< 8 mg/dl), niedobór zasad (> 4 mEq/l), spadek P_{aO_2} (< 60 mmHg), utrata płynów (> 6 l). Wraz ze wzrostem ilości punktów w skali Ransona wzrasta śmiertelność [3]).

Tabela 1. Zależność śmiertelności od liczby punktów w skali Ransona

Liczba punktów	Śmiertelność (%)	Ciężki przebieg Powikłania (%)
0–2	1	3,7
3–4	16	40
5–6	40	93
7–8	100	100

Powikłania

Bardzo ważną rolę w podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia chorych z ozt pełnią badania obrazowe. Pozwalają one na ocenę stanu trzustki, jej obrzęku, obecności wysięku w jamie otrzewnowej i opłucnowej oraz przestrzeni pozao-trzewnowej. W warunkach izby przyjęć należy dążyć do wykonania usg jamy brzusznej. W dalszym przebiegu choroby wzrasta znaczenie to-

mografii komputerowej, która pozwala zarówno na ocenę ewolucji zmian zapalnych, jak również ułatwia rozpoznanie martwicy trzustki [4].

Leczenie

Podstawową rolę w leczeniu ozt odgrywa wyrównywanie stwierdzanych zaburzeń wodno-elektrolitowych i wspomaganie funkcji życiowych. Chory wymaga stałego monitorowania. Głównym wskazaniem do leczenia operacyjnego jest podejrzenie zakażenia martwicy [5].

Przewlekłe zapalenie trzustki

Przewlekłe zapalenie trzustki (pzt) jest częstą chorobą narządów jamy brzusznej, jej główne objawy są niecharakterystyczne. Ze względu na przewlekły przebieg oraz duże subiektywne dolegliwości ważne jest, aby lekarz rodzinny pamiętał, że zgłaszający się do niego pacjent, z nietypowymi dolegliwościami jamy brzusznej, może cierpieć na przewlekłe zapalenie trzustki. Najlepszą metodą rozpoznania przewlekłego zapalenia trzustki jest starannie zebrany wywiad dotyczący podawanych przez chorego dolegliwości.

Początkowo choroba przebiega bezobjawowo. Dominującym objawem przewlekłego zapalenia trzustki jest uporczywy ból. W cięższych postaciach zapalenia dołącza się: utrata masy ciała, biegunka tłuszczowa, wyniszczenie, cukrzyca, jadłowstręt.

Badanie ultrasonograficzne stanowi podstawę do ustalenia rozpoznania. Typowe zmiany, pozwalające na rozpoznanie pzt to: zwłóknienia i zwapnienia mięszu trzustkowego.

Etiologia

Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki jest nadużywanie alkoholu. Innymi przyczynami tego schorzenia są: kamica żółciowa, niedrożność przewodów wyprowadzających trzustki, zaburzenia immunologiczne, wrzodzące zapalenia jelita grubego oraz nadczynność przytarczyc czy hiperlipidemia [6].

Jedna z teorii powstawania przewlekłego zapalenia trzustki mówi, że powstaje ono jako zejście ostrego zapalenia [7]. Kolejnym czynnikiem powodującym pzt jest palenie tytoniu [8].

Objawy

Ból w pzt najczęściej lokalizuje się w nadbrzuszu lub promieniuje do pleców. Ma on charakter stały lub przerywany. Nasila się po posiłkach, a zwłaszcza po spożyciu alkoholu. W powstawaniu bólu najważniejszą rolę pełnią:

nadciśnienie w przewodach trzustkowych, nacieki zapalne na otaczające trzustkę struktury, zwłaszcza na położone w okolicy tego gruczołu sploty nerwowe oraz niedokrwienie trzustki [9]. W ostatnio opublikowanych badaniach wykazano wzrost stężenia w trzustce oraz splotach nerwowych modulatora reakcji bólowej, jakim jest obecny również w innych procesach zapalnych BDNF [10].

W pierwszym okresie zapalenia zniszczenie mięszu trzustki powoduje objawy niewydolności zewnątrzwydzielniczej. Niedobór wydzielanych przez trzustkę enzymów trawiennych (lipaza, enzymy proteolityczne) powoduje biegunkę tłuszczową.

Pojawiające się stolce tłuszczowe są obfite, cuchnące oraz trudne do splukania. Chory często nieświadomie ogranicza ilość tłuszczów w diecie, co przyczynia się do normalizacji oddawanego stolca. Nietolerancja tłuszczów powoduje niedobór rozpuszczalnych w tłuszczach witamin. Ich brak prowadzi do hipokalcemii, ostemalacji oraz upośledzenia krzepnięcia krwi.

Cukrzyca w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki pojawia się późno, z reguły już po ustaleniu rozpoznania [24, 30]. Utrata wagi ciała jest skutkiem powstrzymywania się chorego przed spożywaniem pokarmów.

W przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki dochodzi do częstych krwawień z przewodu pokarmowego. Ich przyczyną są owrzodzenia przewodu pokarmowego [11].

Pojawiająca się w przebiegu choroby niedrożność przewodu żółciowego wspólnego wymaga dokładnego rozpoznania jej przyczyny. Ponieważ w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki u 2% chorych dochodzi do powstania nowotworu złośliwego, należy poważnie brać pod uwagę możliwość współistnienia raka, aby uniknąć jego przeoczenia [23]. Ból w nadbrzuszu, nudności, wymioty, żółtaczka, niedrożność żołądka oraz gorączka są wspólnymi objawami obu schorzeń i nie pozwalają na odróżnienie raka trzustki od przewlekłego zapalenia.

Diagnostyka

W rozpoznaniu przewlekłego zapalenia trzustki nieoceniony jest starannie zebrany wywiad chorobowy oraz badanie przedmiotowe. Najważniejsze pytania dotyczą charakteru i czasu występowania dolegliwości bólowych, liczby i rodzajów oddawanych stolców oraz spożycia alkoholu.

Podstawowymi badaniami są: usg jamy brzusznej oraz przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej. Stwierdzenie, w jednym z tych badań, obecności zwapnień w trzustce, całkowicie wystarcza do ustalenia ostatecznego rozpoznania pzt [13].

Tomografia komputerowa (CT), ERCP, endoskopowa ultrasonografia (EUS), cholagnioMR, poza możliwością rozpoznania mniej zaawansowanych postaci zapalenia trzustki, pozwalają na zróżnicowanie raka i przewlekłego zapalenia trzustki [14]. W razie wątpliwości wskazane jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej pod kontrolą usg lub CT.

Najwyższą skutecznością diagnostyczną charakteryzuje się EUS [15]. W badaniu stwierdza się poszerzenie przewodu trzustkowego, heterogeniczną strukturę gruczołu, obecność zwapnień oraz torbiele o wielkości około 10 mm. Wysoka czułość (88%) oraz specyficzność EUS dochodząca do 100% sprawiają, że jest to w chwili obecnej najlepsza metoda rozpoznawania przewlekłego zapalenia trzustki.

Powikłania

W przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki dochodzi do rozwoju powikłań. Do najpoważniejszych należą: torbiele rzekome trzustki, żółtaczka, niedrożność przewodu pokarmowego oraz przetoka trzustkowa. Innymi powikłaniami pzt są: zwężenie przewodów trzustkowych, zmiany zapalne głowy, kamica trzustkowa, zespoły niedoborów witaminowych, przetoki trzustkowe, krwawienia z przewodu pokarmowego.

Dużym problemem diagnostycznym są przetoki trzustkowe, a zwłaszcza przetoki trzustkowo-opłucnowe. Często ich jedynym objawem są objawy płucne, w takich przypadkach rozpoznanie można postawić po wykonaniu badania biochemicznego płynu pobranego w czasie punkcji jamy klatki piersiowej [16].

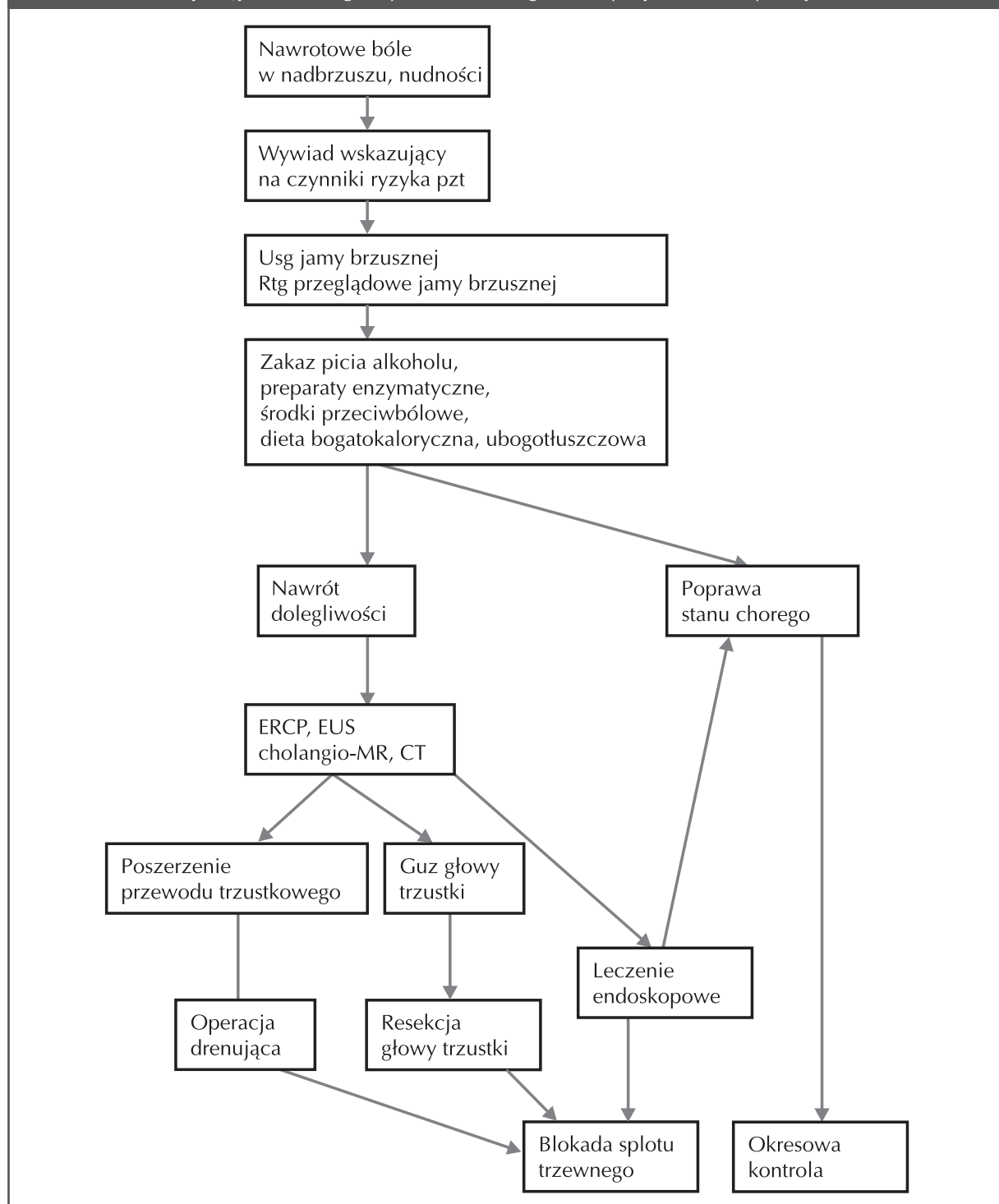
Powikłania przewlekłego zapalenia trzustki wymagają dokładnego rozpoznania i ustalenia odrębnego planu postępowania leczniczego. W diagnostyce duże znaczenie mają metody endoskopowe, pozwalające na równoczesne zastosowanie zabiegów leczniczych.

Podstawowe w przebiegu pzt badanie endoskopowe, jakim jest ERCP, powinno być wykonane w dobrze wyposażonym ośrodku, zajmującym się rutynowo tego typu leczeniem.

Leczenie

Zasadniczą rolę w leczeniu chorego z pzt odgrywa lekarz rodzinny. Znając wywiad chorobowy, rodzinny oraz środowiskowy, może nie tylko skupiać się na kontroli objawów bólowych, ale również kontroluje, czy chory stosuje się do zakazu spożywania alkoholu. Znając chorego i jego problemy, może wpływać na zmianę postawy, zarówno wobec samej choroby, jak i wobec związanych z nią ograniczeń i koniecznych zmian w dotychczasowym trybie życia.

Tabela 2. Schemat postępowania diagnostyczno-lecniczego z chorym podejrzanym o pzt



Głównym celem leczenia przewlekłego zapalenia trzustki jest zniesienie bólu oraz zaburzeń wchłaniania spowodowanych niedoczynnością zewnątrzwydzielniczą. Podstawą leczenia jest bezwzględny zakaz spożywania alkoholu [17].

W leczeniu zachowawczym stosuje się leki hamujące wydzielanie trzustkowe. Jednak główną rolę odgrywają leki przeciwbólowe. W razie silnych dolegliwości konieczne może być stosowanie narkotycznych leków przeciwbólowych.

Należy uważać, gdyż pacjenci nadużywający alkoholu mają większą podatność na rozwój uzależnienia od leków. Konieczne może być skierowanie chorego do poradni leczenia bólu i korzystanie z pomocy psychologa.

Ze względu na niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki zaleca się dietę bogatokaloryczną, ubogotłuszczową o zawartości tłuszczu 30–40 g/dobę oraz substytucyjnych preparatów enzymatycznych. Substytucyjne preparaty enzy-

matyczne powinny być przyjmowane przez chorego w trakcie posiłków, w dawce wystarczającej do poprawy trawienia i wchłaniania tłuszczów (2–4 kapsułki w czasie posiłku). Nie stwierdzono wyższości żadnego z dostępnych na naszym rynku preparatu (Kreon, Lipancrea, Panzytrat), jednak, gdy konieczne jest stosowanie wysokich dawek, należy używać preparatów o wysokiej zawartości enzymów.

Nie mają one wpływu na podawane przez chorych dolegliwości bólowe [18]. Powodują przyrost masy ciała oraz poprawiają jakość życia chorych z pzt. Dla osiągnięcia właściwych efektów terapii konieczne jest przewlekłe stosowanie dużych dawek tych preparatów.

Jeśli mimo stosowania diety i leków substytucyjnych utrzymują się tłuszczowe wypróżnienia, należy do stosowanych preparatów dodać leki hamujące wydzielanie kwasu solnego (inhibitory pompy protonowej lub H₂-bloker).

W przypadku niepowodzenia zachowawczych metod leczenia stosuje się zabiegi endoskopowe. Obejmują one nacięcie brodawki Vater, przezskórny lub wewnętrzny drenaż torbieli, drenaż torbieli trzustki przez brodawkę Vater, endoskopowe usuwanie kamieni z przewodów trzustkowych, protezowanie przewodu trzustkowego. Pojawiły się publikacje o połączeniu metod endoskopowych oraz zewnątrżustrojowej litotrypsji falą uderzeniową w leczeniu kamicy przewodów trzustkowych [19]. Endoskopowe leczenie, jako mniej obciążające chorego, powinno być stosowane jako postępowanie z wyboru [20].

W przypadku przetok trzustkowych stosuje się punkcję i odsysanie treści z jamy opłucnej lub jamy brzusznej, antybiotyki, środki moczopędne. Podobne postępowanie jest możliwe w przypadku torbieli trzustki.

Leczenie chirurgiczne jest stosowane u tych chorych, którzy mimo wcześniejszego prawidłowo prowadzonego leczenia nadal mają silne dolegliwości bólowe. Innym wskazaniem do leczenia chirurgicznego jest podejrzenie raka trzustki. Leczenie to powinno być wykonywane tylko w ośrodkach o dużym doświadczeniu w chirurgii trzustki. W trakcie postępowania operacyjnego należy rozważyć jednoczesne postępowanie przeciwbólowe (neuroлиза lub odnerwienie trzustki). Pozwala to na ograniczenie ilości stosowanych leków przeciwbólowych [21].

W bogatej gamie stosowanych zabiegów operacyjnych można wyróżnić zabiegi drenażowe oraz resekcyjne.

Drenaż wewnętrzny torbieli trzustki jest możliwy przez połączenie jej światła z żołądkiem, dwunastnicą lub wyłączoną pętlą jelita cienkiego [22]. Obecnie nie stosuje się marsupializacji zewnętrznej.

Wybór typu zabiegu zależy od takich zmian w trzustce, jak: zwężenie i poszerzenie przewodów trzustkowych, obecność zmian zapalnych, obecność i wielkość pseudotorbieli [23].

Najczęściej wykonywanym zabiegiem jest wycięcie zmienionej zapalnie głowy trzustki i części dwunastnicy. Zabieg ten może obejmować część odźwiernikową żołądka. Czasem wykonuje się wycięcie głowy trzustki z zachowaniem dwunastnicy [24]. W przypadku znacznego stopnia poszerzenia przewodu trzustkowego stosuje się boczne zespolenie przewodu trzustkowego z pętlą jelita cienkiego [25]. W rzadkich przypadkach, gdy zmiany zapalne są ograniczone do ogona i/lub trzonu trzustki, możliwe jest wycięcie tej części trzustki.

Jak wcześniej wspomniano, rak trzustki może współistnieć z jej przewlekłym zapaleniem. W takich przypadkach konieczne jest ustalenie rozpoznania przed zabiegiem. Pomocne jest tutaj zwłaszcza EUS, którego czułość wynosi w tych przypadkach 100%. Spiralne CT oraz MRI w chwili obecnej dają duży odsetek fałszywie dodatnich wyników [26]. Niestety specyficzność stwierdzanych w EUS zmian pod postacią hipoechogenych, nieregularnych guzów ze zwapnieniami na obwodzie wynosi około 60% [27].

Duże nadzieje są związane z dwoma markerami nowotworowymi: TPS oraz mRNA telomerazy [28]. Badania zespołu pod kierownictwem Buchlera dotyczące oznaczania mRNA telomerazy za pomocą testu PCR wykazały dużą czułość i specyficzność tego testu w różnicowaniu pzt i raka trzustki. Po upowszechnieniu techniki tego badania możemy mieć nadzieję na szybki, łatwy do wykonania oraz powtarzalny test różnicujący te dwa schorzenia [29].

Podsumowanie

Ze względu na to, iż skargi na bóle w nadbrzuszu należą do najczęściej zgłaszanych dolegliwości, trzeba podejrzewając zapalenie trzustki starannie zebrać wywiad, zwracając uwagę na czynniki ryzyka zapalenia trzustki. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić opór lub bolesność w rzucie trzustki. Należy dążyć do pilnego różnicowania, czy mamy do czynienia z chorym z ostrym zapaleniem trzustki, czy też jest to chory z przewlekłą postacią tego schorzenia.

Kolejnym krokiem w diagnostyce jest usg przez powłoki jamy brzusznej oraz zdjęcie prześwietlowe jamy brzusznej. W większości wypadków na tym etapie można już ustalić pewne rozpoznanie ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki. Chorego z ostrym zapaleniem należy skierować do leczenia w warunkach szpitalnych. To samo dotyczy chorych z ciężkimi objawami ogólnymi zaostrzenia pzt.

Chorego, u którego rozpoznajemy przewlekłe zapalenie trzustki, należy pouczyć o bezwzględnej konieczności unikania alkoholu oraz zastosować leczenie dietetyczne i substytucyjne, a pacjenta objąć okresową kontrolą. Podstawą leczenia przewlekłego zapalenia trzustki jest całkowita abstynencja, dieta ubogotłuszczowa oraz suplementacja odpowiednią dawką preparatów enzymatycznych podawanych w trakcie posiłku. Le-

karz rodzinny prowadzący to leczenie powinien zająć się też problemami psychologicznymi swojego pacjenta.

W razie pojawienia się nowych dolegliwości lub braku poprawy konieczne jest skierowanie chorego na dalsze specjalistyczne badania w celu ustalenia, czy nie zachodzi konieczność stosowania bardziej energicznych metod leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kasperk R, Riesener KP, Schumpelick V. Surgical therapy of severe acute pancreatitis: a flexible approach gives excellent results. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 467–471.
2. Paye F. Pancreatites aiguës: diagnostic et principes thérapeutiques. *Rev Prakt* 2002; 52: 1554–1560.
3. Lankisch PG, Pfllichthofer D, Lehnick D. Acute pancreatitis: which patient is most at risk? *Pancreas* 1999; 19: 321–324.
4. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 140–147.
5. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407–420.
6. Błaszczuk J, Nienartowicz M, Adamus A, Woźniak S. Pericardial effusion – unusual pancreatitis complication. *Chir Pol* 2000; 2 (supl. 1): 87.
7. Di Sebastiano P, Friess H, Di Mola FF, Innocenti P, Buchler MW. Mechanisms of pain in chronic pancreatitis. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 11–16.
8. Laugier R, Renou C. Endoscopic ductal drainage may avoid resective surgery in painful chronic pancreatitis without large ductal dilatation. *Int J Pancreatol* 1998; 23: 145–152.
9. Dhar P, Tomey S, Jain P, Azfar M, Sachdev A, Chaudhary A. Internal pancreatic fistulae with serous effusions in chronic pancreatitis. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 608–611.
10. Woźniak S, Knast W, Błaszczuk J.: Krwawiący wrzód w zespoleniu żołądkowo-jelitowym jako powikłanie przetoki trzustkowej po operacji Whipple'a. *Pol Przegl Chir* 2000; 72: 374–377.
11. van Gulik TM, Eddes EH. Gastrointestinale chirurgie en gastroenterologie. VI. Chronische pancreatitis: chirurgische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 268–274.
12. Manes G, Kahl S, Glasbrenner B, Malfertheiner P. Chronic pancreatitis: diagnosis and staging. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 23–32.
13. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 2000; 21: 109–114.
14. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 235–240.
15. Brown A, Hughes H, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2032–2035.
16. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1996; 28: 487–491.
17. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, Tregant P, Frexinos J. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography and ERCP. *Pancreas* 1995; 10: 251–257.
18. Błaszczuk J, Nienartowicz M, Adamus A, Woźniak S. Pericardial effusion – unusual pancreatitis complication. *Chir Pol* 2000; 2 (supl. 1): 87.
19. Arguto J, Chopita N, Cirilo E, Clavier M, Piegari A, Cremer M, Vandermeeren A, Jagodzinski R, Solanas S, Dumonceau JM. Tratamiento del dolor en pancreatitis crónica calcificante con endoscopia y ondas de choque extracorpóreas. A propósito de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000; 30: 505–509.
20. Nakamura T, Imamura K, Takebe K, Terada A, Arai Y, Tandoh Y, Yamada N, Ishii M, Machida K, Suda T. Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 169–175.
21. de las Heras G, de la Pena J, Lopez Arias MJ, Gonzalez-Bernal AC, Martin-Ramos L, Pons-Romero F. Drinking habits and pain in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 33–36.
22. Friess H, Muller M, Ebert M, Buchler MW. Chronische Pankreatitis mit inflammatorischer Pankreaskopfervergrößerung. *Zentralbl Chir* 1995; 120(4): 292–297.
23. Foitzik T, Buhr HJ. Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis. *Chirurgia* 1997; 68: 855–864.
24. Harłodzińska A, Ślesak B, Knast W, Sedlaczek P, van Dalen A, Einarsson R. TPS – a new marker for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis – comparison with CA 19–9. *Antic Res* 1997; 17: 4178–4179.

25. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228: 771–779.
26. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1996; 28: 487–491.
27. Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J, Zekorn T, Klor HU. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 536–539.
28. Bruno MJ, Bergman JJ, Masclee AA, Huibregtse K. Gastro-intestinale chirurgie en gastro-enterologie. V. Chronische pancreatitis: gastroenterologische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 263–268.

Adres | Autora:

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego AM

ul. Traugutta 57/59

50-417 Wrocław

Wybrane aspekty przeszczepiania narządów przydatne w praktyce lekarza rodzinnego

Selected aspects of transplant surgery of the organs that are useful in the family doctor's practice

PIOTR SZYBER, KATARZYNA OLSZEWSKA*, ARTUR MILNEROWICZ

Z Katedry i Kliniki Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Piotr Szyber

* Z Modelowej Praktyki Lekarza Rodzinnego przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie W programie leczenia przeszczepami narządów, wbrew pozorom, lekarz rodzinny może odgrywać znaczącą rolę. Dotyczy to współdziałania w pozyskiwaniu narządów jako lekarz mający wpływ na decyzję rodziny potencjalnego dawcy w ramach akcji informacyjno-propagatorskiej uświadamiającej wskazania do transplantacji. Lekarz rodzinny jest tym, u którego chorzy po przeszczepach narządowych leczyć będą inne współistniejące schorzenia.

Słowa kluczowe: przeszczepianie narządów, praktyka lekarza rodzinnego.

Summary In the programme of treating patients by organ transplantation, family doctor can play an important role. This include the propagative and informative task in the family of potential donors. Family doctor is that physician, who will be dealing with co-existing diseases in transplant recipients.

Key words: organ transplantation, family doctor's practice.

Wydawać by się mogło, że procedura przeszczepiania narządów jest zagadnieniem tak odległym dla lekarza rodzinnego, że poruszenie tego zagadnienia na konferencji poświęconej medycynie rodzinnej jest niepotrzebne i wykracza poza kompetencje tej specjalności. Jednak bliższe i bardziej szczegółowe rozpatrywanie problematyki transplantacyjnej wskazuje na liczącą się rolę lekarzy pierwszego kontaktu, szczególnie w zakresie akcji dawstwa narządów, a także w szeroko pojętej działalności informacyjno-propagatorskiej. Nie można też pominąć sytuacji, kiedy pacjent z przeszczepionym narządem staje się „normalnym” pacjentem lekarza rodzinnego. Poniżej skupimy się na tych trzech aspektach działalności lekarza pierwszego kontaktu.

Rola lekarza rodzinnego w „donor action”

Ustawa transplantacyjna dopuszcza pobranie narządów dla celów transplantacyjnych po stwierdzeniu śmierci mózgu, o ile wcześniej potencjalny dawca nie zastrzegł braku zgody

w Centralnym Rejestrze Sprzeciwów. Jest to tzw. „zgoda domniemana”. Mimo tej regulacji prawnej zwyczajowo zadaje się najbliższej rodzinie potencjalnego dawcy pytanie, czy wyrażają zgodę na pobranie narządów po jego śmierci. Brak zgody ze strony rodziny jest w Polsce w zasadzie równoznaczny z odstąpieniem od pobrania narządów dla celów transplantacyjnych. Wynika to z faktu, iż ustawodawca dopuszcza możliwość, że dawca narządów, mimo braku zastrzeżeń zgłoszonych do centralnego rejestru, mógł w obecności rodziny, za życia, wyrazić brak zgody na pobranie jego narządów do przeszczepu. Taka sytuacja jest prawdopodobna, choć bardzo rzadka. Sprzeciw rodziny najczęściej wynika z pobudek osobistych, często o podłożu emocjonalnym, obyczajowym lub religijnym. Najczęściej jednak rodzina wyraża sprzeciw z braku wiedzy o śmierci mózgu, będącej kresem życia i głównym elementem śmierci osobniczej. W pojęciu potocznym, w dalszym ciągu życie ludzkie utożsamia się z akcją serca. „Jak długo serce bije, to człowiek żyje” – tego typu myślenie dominuje wśród ludzi i trudno z tym przekonaniem walczyć. Każdy ma prawo mieć nadzieję, że ta naj-

bliższa mu osoba jednak nie umrze. Pojęcie „śmierć mózgu” jest dla najbliższej rodziny dawcy z reguły pojęciem niezrozumiałym. Bywa że rodzina potencjalnego dawcy, po uzyskaniu informacji o jego „śmierci mózgowej”, szuka potwierdzenia istoty tego pojęcia. Szuka przede wszystkim wśród zaufanych ludzi, przede wszystkim lekarzy.

Lekarz rodzinny, lekarz pierwszego kontaktu jest z definicji najbliższą osobą mogącą odpowiedzieć na pytanie najbliższych członków rodziny potencjalnego dawcy narządów. Do lekarza rodzinnego mogą i często zwracają się z prośbą o rozwianie wątpliwości, a po uzyskaniu przekonujących informacji zmieniają decyzję i wyrażają zgodę. Zagadnienie to przedstawione jest w dużym uproszczeniu, gdyż negatywna decyzja rodziny wiąże się również, jak wspomniano wyżej, z innymi aspektami, a nie tylko brakiem informacji. Rzeczowa, przyjacielska rozmowa z lekarzem rodzinnym, w tym kontekście stanowi również dla rodziny dawcy niezwykle ważny element informacyjny i agitacyjny.

Działania informacyjno-propagatorskie lekarza rodzinnego na rzecz przeszczepiania narządów

Transplantacja nerek, serca i wątroby stała się na świecie, ale również w Polsce, standardowym zabiegiem ratującym życie. Już dawno przestały być te zabiegi eksperymentem medycznym. Wyniki leczenia za pomocą przeszczepów narządów również są zachęcające. W przypadku przeszczepów nerek wyniki leczenia przeszczepem są lepsze od dotychczas stosowanej dializoterapii. Nieco gorsze doświadczenia dotyczą przeszczepów trzustki, płuc i bloków płuco-serce, choć i tutaj odnotowujemy znaczący postęp. Nie można tego powiedzieć o przeszczepach jelit.

Oddzielnym, ale również skutecznym w terapii, jest przeszczep szpiku. Dla wielu chorób hematologicznych jest to już obecnie metoda leczenia z wyboru. Z tego względu zabiegi transplantacyjne należy traktować obecnie jako metody leczenia z wyboru przewlekłych niewydolności narządowych. Należy pamiętać, że leczenie przewlekłych niewydolności narządów, w szczególności serca, wątroby i nerek, trwać może latami i wobec postępów w farmakoterapii jest to leczenie skuteczne. Następuje jednak moment, kiedy manewr terapeutyczny kończy się i chory staje wobec widma śmierci. Na ogół dopiero w tym momencie zaczyna się myśleć o ewentualnej transplantacji narządów jako *ultima ratio*. Jest to założenie błędne. Uświadomienie chorego, że alternatywą do leczenia zachowawczego w przy-

padku niewydolności narządowej jest przeszczep, leży w gestii między innymi lekarzy rodzinnych. To lekarz pierwszego kontaktu, mając pełną dokumentację i najwięcej informacji o chorym, pierwszy zauważy nieskuteczność farmakoterapii i zasygnalizuje ten fakt odpowiednim specjalistom. Często lekarze specjaliści kardiologzy, nefrologzy czy też hepatologzy kurczowo trzymają się ustalonej standardami terapii, licząc, że kolejne manewry lekami poprawią stan chorego. Owocuje to tym, że do przeszczepu trafiają w Polsce chorzy z tak zaawansowanymi zmianami wynikającymi z niewydolności narządów, że nawet najlepiej wykonany zabieg i najlepiej przeszczepiony narząd nie są w stanie przywrócić w wystarczającym stopniu funkcji życiowych. Wielokrotnie spotykamy się ze stwierdzeniami chorych, że nic nie wiedzieli o możliwościach leczenia przeszczepem narządowym. Tego typu informacja również leży w gestii lekarza rodzinnego i lekarza pierwszego kontaktu, niezależnie od obowiązku informowania o tym chorych przez odpowiednich specjalistów. Jest to bardzo ważny element działania, gdyż chorzy mają prawo domagać się od specjalistów informacji o alternatywnym leczeniu, a także wymóc często przyspieszenie decyzji o kwalifikacji do przeszczepu. Znalezienie się na tzw. liście aktywnej do przeszczepu nie wyklucza kontynuacji dotychczasowego leczenia zachowawczego. Wiąże się to z faktem, iż często czas oczekiwania na odpowiedni do przeszczepu narząd, zgodny grupowo i antygenowo z biorcą, trwa latami. Wynika to z niewystarczającego dawstwa narządów i coraz większej liczby oczekujących na przeszczep. Lekarz specjalista, lekarz rodzinny i lekarz pierwszego kontaktu muszą wiedzieć, że przypadki wymagające przeszczepu w trybie nagłym, tzw. urgensy (np. ostra niewydolność wątroby) z reguły mają dużo mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedniego narządu niż chorzy planowo przygotowani do przeszczepu na liście aktywnej. Wniosek stąd prosty: w przewlekłych niewydolnościach narządów, które można zastąpić przeszczepami, należy stosunkowo wcześniej informować o takiej możliwości chorych (i to należy do lekarzy rodzinnych) oraz w miarę wcześniej umieszczać tych pacjentów na liście aktywnej (to zadanie specjalistów).

Lekarz rodzinny a pacjent z przeszczepionym narządem

Po przeszczepach narządowych większość pacjentów wraca do normalnego życia. Podejmują pracę na miarę możliwości i często potrafią funkcjonować na równi z ludźmi zdrowymi, niczym szczególnym się nie wyróżniając. Ze

względu na terapię immunosupresyjną, stosowaną w sposób ciągły są to jednak ludzie szczególnie narażeni na infekcje i wymagają stałej opieki lekarskiej. Oprócz opieki specjalistycznej, którą są objęci i która wymaga szczególnej wiedzy, pacjenci ci są również w stałym kontakcie z lekarzami rodzinnymi i podstawowej opieki zdrowotnej. Są oni narażeni na wszystkie choroby i dolegliwości, tak jak inni podopieczni tych lekarzy.

Co należy do zadań lekarza rodzinnego i na co powinien zwrócić szczególną uwagę. Po pierwsze, powinien mieć rozeznanie, że taki pacjent z przeszczepionym narządem jest na liście aktywnej jego rezydentury lub przychodni. Pacjent taki powinien mieć historię choroby specjalnie oznakowaną, aby zwrócić uwagę na jego szczególne traktowanie każdemu (czy zastępującemu go) lekarzowi. Po wtóre, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej powinien wiedzieć, że pacjent po przeszczepie stosuje środki immunosupresyjne, które decydują o życiu pacjenta. Zmiana ich dawkowania, częstość stosowania czy też zmiana rodzaju leku leży w gestii specjalistów i bez konsultacji z nimi nie wolno w terapii nic zmieniać. Pacjent po przeszczepie jest podatny na wszelkie infekcje, gdyż jego odporność

jest obniżona. Z tego względu należy poważnie traktować nawet pozornie błahą infekcję kataralną. Należy zwrócić szczególną uwagę na zalecane leki, szczególnie na ich działania uboczne, aby nie zastosować leku uszkadzającego przeszczepiony narząd. Szczególnie dotyczy to leków nefro- i hepatotoksycznych. W przypadku urazów należy wiedzieć, że rany tych chorych goją się wolniej i są bardziej podatne na powikłania. Większość pacjentów po przeszczepach zażywa leki sterydowe. Stąd ich otyłość, czasem cukrzyca sterydowa. Lekarz rodzinny w tej sytuacji musi swoje zalecenia dietetyczne i terapeutyczne dostosować do tego faktu. Poza tymi szczególnymi uwagami pacjenci z przeszczepionymi narządami powinni być traktowani tak, jak każdy inny chory, a wszelkie wątpliwości należy wyjaśniać z jednostką specjalistyczną.

Jak z powyższych wywodów wynika, lekarz rodzinny i lekarz podstawowej opieki zdrowotnej mogą mieć znaczący udział w najbardziej perspektywnej dziedzinie medycyny, jaką jest transplantologia. I nie jest to rola marginalna. W działalności informacyjnej i propagatorskiej z racji częstych i bliskich kontaktów z ludźmi chorymi, rola ta może być znacząca.

Adres i Autora:

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Ogólnej i Transplantacyjnej AM we Wrocławiu
ul. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Główna Biblioteka Lekarska – instrument wspomagający kształcenie podyplomowe pracowników ochrony zdrowia

Central Medical Library in Warsaw as medium which supports post-graduate education of health care personnel

ALEKSANDER TULCZYŃSKI, EWA WŁOSTOWSKA, JACEK DROGOSZ

Z Głównej Biblioteki Lekarskiej w Warszawie
Dyrektor: dr n. med. mgr fil. Aleksander Tulczyński

Streszczenie Studia podyplomowe opierają się głównie na kształceniu programowanym i samokształceniu. Dlatego niezbędne staje się korzystanie przez słuchaczy tychże studiów z pomocy biblioteki. W przypadku studiów z zakresu ochrony zdrowia funkcję taką pełni Główna Biblioteka Lekarska. W GBL podjętych zostało wiele kroków, mających na celu usprawnienie obsługi użytkowników, m.in. słuchaczy studiów podyplomowych. Wciąż pracuje się nad usprawnieniem ich obsługi, pracę organizuje się tak, aby usługi były wykonywane zgodnie z życzeniem czytelników i w odpowiednim czasie. Szczególną rolę w GBL odgrywa profesjonalne wyszukiwanie informacji, wykonywanie zestawień tematycznych i udostępnianie dokumentów wtórnych w różnej postaci. Rola bibliotek jako centrów informacji naukowej rośnie wraz ze wzrostem światowych zasobów informacyjnych.

Słowa kluczowe: kształcenie podyplomowe, kształcenie permanentne.

Summary Post-graduate studies are mainly based on a programmed education and a self-teaching. Therefore post-graduate students need to use the professional library. For the studies of health care sciences the Central Medical Library is an appropriate institution. In the Central Medical Library in Warsaw, many steps to improve customers' services have been undertaken, also to meet the needs of post-graduate medical students. Librarians still work on better service and library work organizing, as much current as possible. Particularly professional information research and access to secondary documents in various forms play a great role in the CML activity. There is no doubt that the role of library, as the information centre increases, according to the world information resources enlargement.

Key words: post-graduate education, permanent education.

Coraz większe postępy w różnych dziedzinach nauki stymulują tworzenie i rozwój różnorodnych specjalizacji. Obecnie ukończenie studiów wyższych i zdobycie tytułu lekarza stanowi jedynie podstawę do dalszego kształcenia, które pozwala na wykonywanie zawodu w odpowiedniej specjalności.

Obok studiów doktoranckich specjalizację można zdobyć, kończąc studia podyplomowe o określonym kierunku. W obecnych czasach ukończenie studiów podyplomowych jest doskonałym wyznacznikiem wykonywania praktyki lekarskiej.

Uczestnictwo w zajęciach na studiach podyplomowych pozwala jedynie na ukierunkowanie słuchacza w procesie zdobywania wiedzy, polegającym zasadniczo na samokształceniu. Proces ten nie kończy się na przyswojeniu określonego materiału, ale również na umiejętności wyszukiwania informacji o najnowszych zdobyczach nauki. Nie kończy się on wraz ze zdobyciem specjalizacji, lecz powinien trwać nieprzerwanie w czasie trwania aktywności zawodowej.

Ilość informacji w poszczególnych dziedzinach nauki (w tym również w naukach medycznych) rośnie w tempie logarytmicznym. Nie sposób więc poprzestać jedynie na śledzeniu najnowszych publikacji – nowo wydanych podręczników, bieżących czasopism czy innych dokumentów. Należy brać pod uwagę fakt, że nową wiedzę można przyswajać tylko w czasie wolnym od obowiązków zawodowych. Nawet najwytrwalszy „mól książkowy” (dziś powinniśmy użyć również sformułowania „internetowy”) nie jest w stanie przyswoić sobie wszystkich informacji pojawiających się w największej nawet specjalizacji. Staje się on ofiarą tzw. szumu informacyjnego, który nie tylko nie wzbogaca jego wiedzy, ale wręcz prowadzi do trudności w jej wyborze. Zachodzi więc konieczność prowadzenia starannej selekcji przyswajanych informacji.

Lekarz pragnący doskonalić swe umiejętności w określonej dziedzinie wiedzy nie może zbyt wiele czasu poświęcać na przeszukiwanie wielotysięcznych zasobów informacyjnych, wstępną

selekcję czy przyswajanie różnorodnych, skomplikowanych języków informacyjno-wyszukiwawczych. Na tym etapie będzie musiał skorzystać z pomocy innego specjalisty. W tym miejscu znów pojawia się temat nowych specjalizacji.

Biblioteki różnych specjalności, uważane do tej pory za „magazyny książek i czasopism”, w epoce społeczeństwa informacyjnego otrzymują rolę profesjonalnych centrów informacyjnych, porządkujących chaos powstały w efekcie wzrostu zasobów wiedzy. Zmienia się wizerunek pracownika biblioteki. Z flegmatycznego „gryziopiórka” w zakurzonym fartuchu staje się on operatywnym menedżerem wiedzy, potrafiącym sprawnie poruszać się w katalogach setek bibliotek o różnym profilu, rzetelnie oceniać zasoby internetowe i bezbłędnie wyszukiwać informacje na ściśle sprecyzowany temat. Osoby takie możemy dziś spotkać nawet w najmniejszych bibliotekach publicznych, nie wspominając o bibliotekach naukowych czy fachowych.

Nowy zawód – **broker informacji** (mówi się, że jest to zawód z przyszłością) – to profesja, której nie można się nauczyć poza fachem bibliotekarskim. Przedstawiciele tego zawodu (jest ich w naszym kraju tylko kilkunastu) zdobywali kwalifikacje właśnie na studiach bibliotekarskich i w czasie praktyki w bibliotekach.

Coraz częściej słyszy się o **bibliotekarzach dziedzinowych**. Są to absolwenci różnych kierunków studiów wyższych z odpowiednim przygotowaniem bibliotekarskim (najczęściej są to studia podyplomowe). Świadczy to o tym, że do osiągnięcia statusu bibliotekarza-profesjonalisty nie wystarczy ukończenie jednego kierunku studiów.

Główna Biblioteka Lekarska idzie z duchem czasu, podporządkowując się wymogom sytuacji, jaka kształtuje się w dobie tworzenia społeczeństwa informacyjnego. Bierzymy pod uwagę coraz większe zapotrzebowanie na informację, na różnorodne formy jej udostępniania, szanując jednocześnie czas użytkowników biblioteki, coraz częściej określanych mianem klientów. Do najważniejszych kroków, jakie zostały poczynione w ostatnich latach, należy zaliczyć:

- rozwój usług informacyjno-bibliograficznych w ramach pracy Zakładu Naukowej Informacji Medycznej,
 - utworzenie informatorium bibliotecznego,
 - położenie większego nacisku na profesjonalną obsługę klienta,
 - bezpłatne udostępnienie zasobów internetowych oraz podniesienie kwalifikacji pracowników w zakresie korzystania z nich,
 - wdrożenie nowych usług w ramach udostępniania dokumentów wtórnych przez Zakład Wydawnictw i Usług Reprograficznych.
- Ogólnie można powiedzieć, że w GBL zosta-

ły wdrożone nowe usługi, zaś tradycyjne świadczą się w nowoczesny sposób.

Instrumentalna rola Centrum Medycznej Informacji Naukowej

Główna Biblioteka Lekarska niezmiennie od początku swego istnienia do dziś służy polskiemu środowisku medycznemu. Jako biblioteka naukowa służy potrzebom nauki i kształcenia przez zapewnianie dostępu do zbiorów bibliotecznych i zasobów informacyjnych, koniecznych do podnoszenia kwalifikacji zawodowych, prowadzenia prac naukowo-badawczych itp.

Obserwowany dynamiczny rozwój nauk medycznych i pokrewnych, zmiany w kształceniu medycznym, ciągła reorganizacja ochrony zdrowia powodują konieczność stałej aktualizacji posiadanej wiedzy, wymagają ustawicznego kształcenia podyplomowego.

W natłoku codziennych obowiązków zawodowych oraz przy wciąż wzrastającym zalewie informacji coraz cenniejszy staje się szybki i łatwy dostęp do baz danych, uzyskanie precyzyjnej informacji oraz szybkie dotarcie do poszukiwanych publikacji.

Jednym z najszybszych i najskuteczniejszych narzędzi informatycznych jest Internet. Jest on dziś powszechną formą wymiany doświadczeń i zdobywania potrzebnych w kształceniu lekarza informacji.

Główna Biblioteka Lekarska ma w Internecie własną stronę (adres: www.gbl.waw.pl), którą stopniowo rozwija, wzbogaca i uzupełnia przedstawione na niej zasoby.

Działania te służą jak najpełniejszemu zaspokajaniu potrzeb naszych użytkowników.

Strona internetowa Głównej Biblioteki Lekarskiej zawiera, oprócz standardowych informacji na temat godzin jej otwarcia, struktury, zasobów i świadczonych usług, odsyłacze umożliwiające dostęp on-line do różnych baz danych oraz zasobów informacyjnych biblioteki.

Z witryny Głównej Biblioteki Lekarskiej przeszukiwać można dwie podstawowe dla naszych użytkowników bibliograficzne bazy danych. Są to:

Medline – największa, najczęściej wykorzystywana i najbardziej ceniona baza amerykańska, obejmująca światową literaturę z szeroko pojętej biomedycyny.

W siedzibie GBL można skorzystać z bezpłatnego i wygodnego dostępu przeznaczonego dla jednostek naukowych w ramach krajowej licencji akademickiej na bazę Medline w systemie Ovid na serwerze Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Uniwersytetu Warszawskiego.

Dodatkowym uzupełnieniem i udogodnie-

niem jest dostęp do bazy częściowo uzupełnionej o pełne teksty artykułów.

Polska Bibliografia Lekarska – czyli opracowywana od 1979 r. narodowa bibliografia medycyny, rejestrująca na bieżąco polskie piśmiennictwo medyczne (książki, artykuły, materiały z konferencji, niepublikowane doktoraty i habilitacje). Baza zawiera obecnie blisko 300 000 rekordów. Do blisko 70 000 opisów dołączone jest streszczenie.

Dużą wygodą dla użytkowników jest fakt, że pełne teksty opisanych w bazie dokumentów znajdują się w zbiorach GBL.

Na stronie internetowej natomiast znajduje się spis polskich czasopism medycznych, z których większość posiada dostęp do pełnych tekstów artykułów.

Omawiana baza dostępna jest również na wygodniejszym w użyciu nośniku CD-ROM.

Przeszukiwanie bibliograficznych baz danych można prowadzić samodzielnie lub zlecić je (telefonicznie, listownie, e-mailem lub osobiście) wyspecjalizowanym w tym zakresie pracownikom GBL.

Ważną rolę w przybliżaniu użytkownika do zagranicznego źródła informacji, wybranego w drodze poszukiwań bibliograficznych, jest informacja o tym, gdzie się ono znajduje, gdzie można z niego skorzystać. Informację taką znaleźć można w bazie danych pod nazwą **Centralny Katalog Czasopism Zagranicznych** w polskich bibliotekach medycznych.

Jest on niezbędny do szybkiej lokalizacji zasobów na potrzeby wypożyczeń międzybibliotecznych i bezpośredniego udostępniania kopii dokumentów.

W prowadzeniu bazy współuczestniczy 57 naukowych bibliotek medycznych z całego kraju, przekazując informacje o posiadanych tytułach.

Z naszej strony internetowej można przeszukiwać zaprenumerowane przez Główną Bibliotekę Lekarską zagraniczne pełnotekstowe kolekcje czasopism biomedycznych. Są to:

ProQuest Medical Library – firmy ProQuest Information and Learning Company.

SpringerLink – baza czasopism wydawnictwa Springer Verlag.

Uzyskanie informacji o pozycjach książkowych w zbiorach Główny Biblioteki Lekarskiej znacznie przyspiesza przejrzanie bazy katalogowej pod nazwą **Katalog Książek PROLIB**, która prowadzona jest od połowy 1997 r.

Odsyłacz **LINKI** pozwala na szybkie przechodzenie do różnorodnych baz danych, systemów czy serwisów. Znajdują się tam między innymi bloki:

– Biblioteki Akademii Medycznych, Instytuty Naukowe (z adresami internetowymi i możliwością przejścia na potrzebną stronę www),

- Clinica,
- Esculap,
- Hipokrates,
- Medycyna Praktyczna,
- Prawo Medyczne i inne.

Na życzenie użytkowników powstawać mogą odsyłacze umożliwiające szybki dostęp do różnych serwisów informacyjnych z jednej dziedziny. Pod hasłem Medycyna Rodzinna zgrupowane mogą być adresy różnych stron internetowych i baz danych zawierających informacje niezbędne lekarzom rodzinnym.

Wprawdzie korzystanie z zasobów medycznych zgromadzonych w Internecie wymaga umiejętności swobodnego poruszania się po nim, a kapryśność samych połączeń internetowych (bez dobrego sprzętu komputerowego i szybkich łącz) przedłuża czas wyszukiwania informacji, jednak coraz częściej odchodzi się od tradycyjnych form poszukiwania literatury.

Nadal jednak są i na pewno pozostaną użytkownicy emocjonalnie przywiązani do tradycyjnego korzystania z książek oraz artykułów w czasopiśmie drukowanych lub też tacy, których umiejętności pracy w Internecie nie są wysokie, albo dostęp do niego ograniczony.

Ci wszyscy są mile widziani zarówno w 16 oddziałach terenowych w Polsce, jak również w siedzibie Głównej Biblioteki Lekarskiej w Warszawie, gdzie udostępniono czytelnikom do samodzielnej obsługi stanowiska komputerowe, gdzie pracownicy Informatorium podpowiedzą, pomogą, poradzą czytelnikowi w rozwiązaniu jego problemów w zebraniu informacji bibliograficznej i dotarciu do źródeł oraz poinformują (bezpośrednio lub telefonicznie) o rodzajach usług świadczonych przez Bibliotekę.

Główna Biblioteka Lekarska bezustannie zabiega o unowocześnianie sprzętu, pozyskiwanie nowych dostępów do kolekcji pełnotekstowych baz czasopism biomedycznych, baz danych bibliograficznych i faktograficznych służących podnoszeniu kwalifikacji pracowników resortu zdrowia.

Informatorium biblioteczne zostało utworzone m.in. w celu skrócenia czasu związanego z wyszukaniem odpowiedniego katalogu, odpowiedniego działu, do jakiego powinien skierować się użytkownik, także w celu zdobycia informacji o usługach świadczonych przez bibliotekę (a jest ich coraz więcej!). Zatrudnienie w informatorium młodych, operatywnych, chętnych do pomocy pracowników zburzyło pewną barierę psychologiczną związaną z kłopotliwym poruszaniem się po bibliotece. Pomoc ze strony fachowego pracownika zachęca klienta do korzystania z różnorodnych form udostępniania zbiorów, pozwala na łatwiejsze wyszukanie informacji. To z kolei niewątpliwie wpływa na poziom wiedzy doksztalających się pracowników medycyny i zachęca

odwiedzającego bibliotekę do dalszej edukacji. O ile wiele procesów bibliotecznych można automatyzować, o tyle w podstawowym kontakcie z instytucją ważny jest czynnik ludzki.

Pracownicy pracujący bezpośrednio z klientami biblioteki są zobowiązani do ich obsługi w profesjonalny sposób – podobnie jak w nowoczesnych firmach. Z zadowoleniem należy stwierdzić, że odpowiednie podejście do odwiedzającego bibliotekę wynika z inwencji samych pracowników. Nie powinno to dziwić, gdyż przyjazne nastawienie do czytelnika powoduje, że rozmowa z nim jest bezpośrednia i pozbawiona konfliktów. Nawet w przypadku, gdy ma się do czynienia z konfliktowo nastawionym klientem, profesjonalizm pracownika może sprawić, że taki użytkownik nabiera – mimo wszystko – zaufania do obsługującej go osoby, a co za tym idzie – do całej instytucji.

Coraz większy nacisk kładzie się na kontakty z klientami na odległość. Z jednej strony podyktowane jest to faktem, że znacząca część użytkowników biblioteki, w tym studentów i słuchaczy studiów podyplomowych, pochodzi spoza Warszawy. Z drugiej strony, ma na to wpływ fakt posiadania poczty elektronicznej przez coraz większą liczbę użytkowników (jest to najtańsza forma kontaktu i zarazem „pozostawiająca ślad”). Coraz częściej zdarza się, że klienci w celu zasięgnięcia informacji nie muszą osobiście odwiedzić biblioteki. Umiejętność prowadzenia rozmów telefonicznych przez pracowników, jak również możliwości szybkiego i rzetelnego udzielenia informacji powodują, że klient może potrzebne mu informacje otrzymać telefonicznie.

Postępy w zakresie usług elektronicznych doprowadziły do tego, że klient może zarówno zamówić, jak i otrzymać potrzebną publikację pocztą elektroniczną. Jeśli zamawia usługę ekspresową, często zdarza się, że dostaje tekst artykułu, nie odchodząc od swego domowego komputera.

Główna Biblioteka Lekarska udostępnia klientom w informatorium komputery, z których można korzystać zarówno do przeszukiwania własnych katalogów biblioteki, jak i zasobów internetowych. Coraz więcej czasopism medycznych jest dostępnych on-line z siedziby GBL. Zebrane są one w kolekcjach, które można obejrzeć na stronie www Biblioteki.

W tym miejscu warto zaznaczyć, że polityka gromadzenia zbiorów GBL (głównie czasopism) oparta jest w dużym stopniu na zapotrzebowaniu ze strony użytkowników. W Głównej Bibliotece Lekarskiej prowadzony jest komputerowy ranking poczytności czasopism, w którym odnotowywane jest każde zamówienie medycznego czasopisma, nawet jeśli jest ono niedostępne w zbiorach GBL. Wyniki z rankingu brane są pod uwagę przy kolejnych zamówieniach na prenumeratę czasopism.

Jeśli więc duża liczba klientów z danej grupy złoży zamówienia na kopie z czasopisma, którego GBL nie prenumeruje, zwiększa się szansa na wykupienie prenumeraty poszukiwanego tytułu.

Dla wygody użytkowników zainstalowane zostały przy każdej czytelni automaty kopiujące. Z ich pomocą klient może samodzielnie wykonać kserokopie lub wydruki stron internetowych. W przypadku niewielkiej liczby kopiowanych stron skraca się w ten sposób czas oczekiwania na kserokopie, pomijane są również formalności związane z ewidencją w pracowni kserograficznej.

Pracownia kserograficzna czynna jest w tych samych godzinach co czytelnie i wypożyczalnia. W przypadku mniejszych zamówień, wykonywane są one natychmiast i mogą być na poczekaniu odebrane przez klienta wraz z rachunkiem. Po osobistym złożeniu zamówienia nie ma konieczności osobistego odbioru kopii. Mogą być one na życzenie klienta przesłane wraz z rachunkiem pod wskazany adres. (Jest to ważne głównie dla słuchaczy studium przyjeżdżających do Warszawy tylko na zajęcia.)

Kopie publikacji można otrzymać w różnorodnych formach – zgodnie z życzeniem klienta:

- w postaci odbitek kserograficznych,
- przesłane faksem,
- w postaci plików graficznych JPG lub PDF – zgodnie z zamówieniem – pocztą elektroniczną,
- w postaci wspomnianych wyżej plików na odpowiednim nośniku (zwykła dyskietka, dyskietka ZIP, płyta CD),
- w postaci mikrofilmu A6.

Zdarza się, że słuchacze studiów podyplomowych korzystają ze zbiorów specjalnych GBL. W przypadku wykonywania kopii z tych materiałów obowiązują pewne obostrzenia mające na celu ich ochronę przed zniszczeniem. Jednakże w każdym przypadku pracownicy GBL starają się spełnić życzenie zamawiającego, wykonując kopie za pomocą dozwolonych metod.

W wypadku dokumentów wytworzonych przed 1945 r. kserokopie można wykonać z mikrofilmu za pomocą czytnikokopiarki. Jeśli zamówienie dotyczy dokumentu zabezpieczonego w całości na mikrofilmie, klient ponosi za wykonanie kopii opłatę tylko nieznacznie odbiegającą od ceny zwykłych kserokopii.

Pracownicy GBL szczególną uwagę zwracają na zamówienia dokonywane przez osoby zamawiające kopie ilustracji, które chcą zamieścić w swych pracach dyplomowych bądź prezentacjach komputerowych. W przypadku złożenia takiego zamówienia zawsze prosimy klienta o podanie dokładnych parametrów pliku ilustracji, jakiego chce otrzymać, aby był on zadowolony z wykonanej usługi. Nierzadko zdarza się, że klient nie jest zorientowany w technicznych pro-

blemach obróbki grafiki komputerowej. W tym przypadku każdorazowo może liczyć na pomoc ze strony fachowców w odpowiednim doborze parametrów kopii.

W tym miejscu znów pojawia się problem z bezpiecznym obchodzeniem się ze zbiorami specjalnymi, których skanowanie nie jest dozwolone. W takich przypadkach ilustracje dla klienta wykonywane są metodą copyproof lub w postaci odbitek fotograficznych. Warto zaznaczyć, że w pracowni fotograficznej Głównej Biblioteki Lekarskiej można złożyć zamówienia na różne – także nietypowe usługi. Zdarza się, że korzystają z nich wykładowcy studiów, zamawiający np. na podstawie dużych zdjęć rentgenowskich slajdy, które można prezentować w czasie zajęć.

Jeśli w trakcie wykonywania zamówienia pojawiają się wątpliwości, klient jest każdorazowo natychmiast o tym informowany (jeśli poda kontakt telefoniczny lub e-mailowy).

Zdając sobie sprawę z sytuacji ekonomicznej doksztalających się pracowników ochrony zdrowia, pracownicy GBL często pomagają im w podjęciu decyzji dotyczącej sposobu realizacji zamówienia tak, aby cena była dla zamawiającego najkorzystniejsza. Podobnie przedstawia się sprawa z terminem wykonania zamówienia. Jeśli się zdarza sytuacja, że klienta bardzo nagli czas, organizuje się pracę tak, aby zamówienie było – w miarę możliwości – wykonane w terminie, bez strat dla innych użytkowników.

Podsumowanie

Pewien uczony średniowieczny mnich stwierdził, że szkoła klasztorna może się obejść raczej bez kaplicy niż bez biblioteki. Słowa te nie straciły na aktualności. Jednak sam fakt istnienia biblioteki fachowej, nawet bogatej w zbiory, niewiele znaczy, jeśli brakuje jej pewnych elementów:

- odpowiedniej organizacji pracy nastawionej na dobro użytkownika,
- świadomości pracowników odnośnie wykonywanej przez nich pracy, a co za tym idzie – ich jednostkowej odpowiedzialności za wizerunek biblioteki,
- odpowiednio zorganizowanego systemu informacyjno-wyszukiwawczego, porządkującego chaos informacyjny.

We współczesnym świecie coraz większą rolę w polityce informacyjnej odgrywają zasoby Internetu. Należy jednak pamiętać, że dla świata nauki Internet, choć jest ważnym źródłem informacji, jest jednocześnie wielkim śmietnikiem, gdzie wartościowe informacje zagubione są wśród wielości informacji nierzetelnych i nieprawdziwych. Biblioteki zawsze będą instytucjami, które będą „oddzielać ziarno od plew” i wspomagać naukę, choć będzie się zmieniał charakter ich pracy, będą się zmieniać narzędzia w nich stosowane.

Dzięki sprawnemu zarządzaniu przy współudziale pracowników Główna Biblioteka Lekarska zawsze będzie pełnił podstawową funkcję wspierania rozwoju nauk medycznych, między innymi poprzez ułatwianie specjalistom zdobywania niezbędnych informacji.

Piśmiennictwo

1. Grodzka D. Rozwój koncepcji systemu naukowej informacji medycznej w Głównej Bibliotece Lekarskiej (1971–1995). *Biul Gł Bibl Lek* 1996; 42, 352: 21–33.
2. Kapuściak J. Główna Biblioteka Lekarska – wczoraj i dziś. *Prz Bibl* 1996; 1: 27–32.
3. Konopka S. *Główna Biblioteka Lekarska w Warszawie w służbie nauki lekarskiej*. Warszawa; 1970.
4. Konopka S. *Główna Biblioteka Lekarska w Warszawie*. Warszawa; 1980.
5. Kwaśniewska I. Główna Biblioteka Lekarska w latach 1991–1995. *Biul Gł Bibl Lek* 1996; 42, 352: 111–128.
6. Pigoń E. Wykorzystanie Internetu w działalności Głównej Biblioteki Lekarskiej. *Biul Gł Bibl Lek* 2000; 46, 363: 93–97.
7. Powideł Z, Włostowska E. Opracowanie rzeczowe w Głównej Bibliotece Lekarskiej i w bibliotekach medycznych. *Biul Gł Bibl Lek* 2000; 46, 363: 5–12.
8. Zyska B. *Ochrona Zbiorów Bibliotecznych przed zniszczeniem*. t. 2. *Czynniki niszczące materiały w zbiorach bibliotecznych*. Katowice; 1993.

Adres Autorów:
Główna Biblioteka Lekarska
ul. Chocimska 22
00-791 Warszawa

Ocena skuteczności klinicznej leków

Clinical effectiveness assessment for drugs

PAWEŁ KAWALEC¹, ANDRZEJ PILC²

¹ Z Instytutu Zdrowia Publicznego, Wydział Ochrony Zdrowia CM UJ w Krakowie

² Z Instytutu Zdrowia Publicznego CM UJ, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Pelc

Streszczenie Duża różnorodność sposobów terapii w przypadku większości chorób stawia lekarza przed wyborem najlepszej alternatywy leczenia konkretnego pacjenta. Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (Evidence-based medicine – EBM) to wiarygodne narzędzie do oceny efektywności klinicznej poszczególnych procedur medycznych. Zastosowanie randomizacji, podwójnego zamaskowania, właściwy dobór pacjentów oraz punktów końcowych badania wpływają na zwiększenie wiarygodności prezentowanych wyników badania klinicznego.

Słowa kluczowe: efektywność kliniczna, skuteczność, bezpieczeństwo leków, drugorzędowe punkty końcowe (surogaty), pierwszorzędowe punkty końcowe.

Summary A variety of medical procedures in modern medicine makes it difficult to choose really efficient ways of diagnosis and treatment for our patients. Evidence-based medicine (EBM) gives physicians a reliable tool for assessing clinical effectiveness. Randomization, double-blinding and proper clinical end-points selection let doctors make sure that efficacy and safety measured in clinical trials are well-validated and could be implemented in everyday practice.

Key words: clinical effectiveness, efficacy and safety of drugs, end-points, surrogates.

Dynamiczny rozwój myśli technicznej, idący w parze z coraz szybszym postępowaniem, dostarcza nowych alternatyw leczenia; są one coraz bardziej efektywne, ale jednocześnie wiążą się z koniecznością coraz wyższych nakładów finansowych.

Ograniczony charakter zasobów uniemożliwia powszechne wykorzystanie wszystkich dostępnych procedur medycznych. Wymusza jednak tworzenie i szybki rozwój narzędzi, które umożliwiają optymalizację wydatków i taką ich alokację, by móc je wykorzystać w sposób najbardziej efektywny.

Takim coraz powszechniej używanym narzędziem staje się w wysoko rozwiniętych krajach świata Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (EBM). Celem przeprowadzania analiz efektywności klinicznej jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków oraz dokonanie selekcji tych preparatów, które nie przynoszą żadnej korzyści klinicznej.

W związku z powyższym należy dbać o wyeliminowanie z praktyki klinicznej takich procedur, które nie tylko nie przynoszą pożytku, ale wręcz szkodzą; środki finansowe nie powinny być przeznaczane na finansowanie tych procedur medycznych, które nie przynoszą społeczeństwu

korzyści. Jak jest wyjście z tej sytuacji? W chwili obecnej coraz bardziej pomocna staje się sprawna i przemyślana gospodarka lekiem, posługująca się analizą efektywności klinicznej. Prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone analizy efektywności klinicznej pozwalają przeszukiwać i badać poszczególne grupy terapeutyczne leków, by zidentyfikować takie opcje leczenia, które okażą się najbardziej efektywne klinicznie, aby dzięki temu selekcjonować te procedury, przy zastosowaniu których leczenie pacjentów będzie najbardziej racjonalne. Wszystkie interwencje medyczne powinny podlegać procesowi ciągłej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

Procedura medyczna jest efektywna wtedy, gdy pozytywne, korzystne efekty zdrowotne zdecydowanie przeważają nad działaniami niepożądanymi. Wiadomo na przykład, że leczenie NSAID w reumatoidalnym zapaleniu stawów niesie z sobą efekty niekorzystne w postaci zaburzeń gastrycznych czy choroby wrzodowej; jest to „cena”, jaką płaci się za zdecydowaną poprawę jakości życia w tej chorobie, co uzyskuje się dzięki znacznej redukcji podstawowego objawu choroby – bólu stawów.

W ciągu ostatnich 200 lat dokonał się ogromny postęp w medycynie. Nie tak dawno znacho-

rzy czy medycy stosowali takie sposoby walki z chorobą, jak chociażby upusty krwi, prowokowanie biegunek czy wymiotów, niejednokrotnie w dużym stopniu przyczyniając się do śmierci czy pogorszenia stanu pacjentów. Lekarze stosujący w średniowieczu powyższe techniki leczenia bez wątplenia działali w dobrej wierze. Wierzyli w sens tego, co robią. A więc już od zarania dziejów zdarzało się, że lekarze próbując ratować życie i zdrowie ludzkie nieopatrznie przyczyniali się do pogorszenia stanu swoich pacjentów, wykonując zabiegi, które były bezużyteczne lub nawet szkodliwe.

Od lat 80. dwudziestego wieku rozpoczął się okres szczególnie dynamicznego rozwoju medycyny. Świadczy o tym chociażby fakt, że w tym okresie w medycznych bazach danych zgromadzono ponad 1 000 000 randomizowanych badań klinicznych; oblicza się że średnio w tygodniu liczba dostępnych doniesień naukowych zwiększa się o około 7000. Niestety, rozwój nauki w minionym wieku został okupiony bolesnymi błędami, często wynikającymi z niezrozumienia, arogancji lub ignorancji roli właściwej oceny efektywności klinicznej.

Wybór pierwszorzędowych punktów końcowych badania ma niebagatelny wpływ na właściwą ocenę efektywności procedur medycznych. Pierwszorzędowe punkty końcowe, przez które rozumiemy efekty kliniczne stosowanych terapii (np. zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn kardiologicznych), zawsze muszą stanowić najważniejszy przedmiot oceny efektywności klinicznej leków. Ocena wskaźników drugorzędowych (surogatów), czyli parametrów fizykochemicznych (np. zmiana ciśnienia krwi, zmiana stężenia cholesterolu we krwi, obecność załamku T na wykresie EKG itp.) może mieć różne przełożenie na częstość interesujących lekarza efektów klinicznych.

Dobrym przykładem ilustrującym ten fakt są leki przeciwyrtmiczne z tzw. trzeciej grupy terapeutycznej (enkainid, flekainid), których efektywność oceniano na podstawie zmniejszenia częstości przedwczesnych skurczów komorowych, które uważano za prekursora zawału serca.

Po przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych z prawidłowym pierwszorzędowym punktem końcowym okazało się jednak, że wpływ tej grupy leków na wyniki kliniczne jest zdecydowanie negatywny. Wykazano, że w grupie leczonej flekainidem odsetek śmiertelności (pierwszorzędowy efekt końcowy) był istotnie wyższy (ponad 2-krotnie) niż w przypadku grupy kontrolnej otrzymującej placebo!!! Szkodliwy wpływ na częstość śmiertelności był istotnie większy na skutek terapii lekiem, który mimo pozytywnego wpływu na częstość przedwczesnych skurczów komorowych, powodował znaczący wzrost śmiertelności w „leczonej” grupie. Enkai-

nid odpowiada za konkretne ludzkie tragedie – ocenia się, że leki tej grupy są odpowiedzialne za śmierć około 50 000 ludzi.

Przykład nifedypiny, leku z grupy antagonistów kanałów wapniowych (stosowanego w leczeniu umiarkowanego nadciśnienia tętniczego), również potwierdza konieczność oceny leków ze względu na wpływ na zmiany „twardych” punktów końcowych, a nie wskaźników fizykochemicznych, które zbyt rzadko przekładają się na wyniki kliniczne. Bezkrytyczne uznanie surogatu za pierwszorzędowy (najważniejszy) element oceny efektywności klinicznej tego leku przyczynił się do nieopatrzego zwiększenia ryzyka zawału serca u chorych z umiarkowanym nadciśnieniem leczonych nifedypiną.

Inne przykłady stosowania nieefektywnych procedur medycznych możemy mnożyć: dietylostilbestrol stosowany w USA przez ponad 10 lat w przypadku zagrażającego poronienia u kobiet w ciąży. Przeprowadzone w latach 70. XX w. badania wykazały związek pomiędzy doustnym przyjmowaniem dietylostilbestrolu przez kobiety w ciąży a rozwojem raka pochwy u ich dorosłych córek.

Hormonalna profilaktyka chorób wieńcowych u kobiet po menopauzie okazała się niekorzystna po przeprowadzeniu badań randomizowanych oceniających wpływ hormonalnej terapii zastępczej na takie pierwszorzędowe punkty oceny jak: częstość zawałów serca oraz śmiertelność z powodu choroby wieńcowej, wzrost częstości występowania zatorowości żyłnej oraz schorzeń pęcherzyka żółciowego. Zmierzono również wpływ podawania preparatu estrogenów i progesteronu na drugorzędowe punkty końcowe badania: poziom LDL, HDL. Podawano pacjentkom w grupie badanej preparat zawierający 0,625 mg estrogenów pochodzenia zwierzęcego oraz 2,5 mg medroksyprogesteronu; w grupie kontrolnej pacjentki przyjmowały placebo.

Wyniki tego badania były dużym zaskoczeniem: okazało się, że hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie nie ma wpływu na takie pierwszorzędowe punkty końcowe, jak: częstość zawału serca oraz śmierć z powodu powikłań choroby; wykazano natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia zatorowości żyłnej oraz schorzeń pęcherzyka żółciowego w grupie leczonej hormonami. Mimo korzystnego wpływu na wskaźniki fizykochemiczne: spadek poziomu w osoczu krwi „złego” cholesterolu (LDL) o 11% oraz wzrost poziomu „dobrego”, czyli HDL o 10%, nie zaobserwowano jednak korzystnych efektów klinicznych!!! Mało tego, okazało się że po zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie doszło do istotnego wzrostu częstości zatorowości żyłnej oraz schorzeń pęcherzyka żółciowego, co ostatecznie przekonuje o braku efektywności tej procedury medycznej.

Lekarze – główni odbiorcy doniesień medycznych – powinni sobie uświadomić, że celem prowadzenia leczenia nie jest na przykład obniżenie ciśnienia krwi czy poziomu cholesterolu we krwi samo w sobie, ale uniknięcie konkretnych stanów klinicznych: udaru mózgu, zawału serca czy zmniejszenie śmiertelności. W związku z tym leki skuteczne zdefiniujemy jako takie, które wpływają nie tylko na obniżenie odpowiednich wskaźników fizykochemicznych, ale przede wszystkim korzystnie zmieniają częstość „twardych” punktów końcowych.

Narzędziem prawidłowej oceny działania leku powinno więc być prawidłowo zaprojektowane, randomizowane badanie kliniczne, takie w którym obserwuje się wpływ zastosowania interwencji na pierwszorzędowe efekty leczenia.

Rola maskowania próby w ocenie wyników badania. Powszechnie wymaganym standardem w chwili obecnej jest tzw. podwójnie ślepa próba, polegająca na ukryciu stosowanej interwencji u konkretnych pacjentów, zarówno przed samym pacjentem, jak i nadzorującym badanie lekarzem. Różnice w wynikach badań klinicznych pomiędzy próbami zaślepienymi i nie maskowanymi dobrze oddaje ocena wpływu stosowania akupunktury na zmniejszenie uciążliwości bólu pleców. W przypadku badań zamaskowanych wykazano korzystny wpływ akupunktury na zmniejszenie częstości bólu pleców u 57% pacjentów w grupie badanej oraz 50% w przypadku grupy placebo, podczas gdy identyczne efekty dla grup nie maskowanych wykazały, że w grupie badanej poprawa nastąpiła u 67% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej – u 38%. Wykazano, że w badaniach nie maskowanych wynik interwencji jest zawyżony o około 17%. Jak widać, wynik badania nie zaślepionego został w dużym stopniu zakłamanym, siła interwencji wyolbrzymiona.

Rola randomizacji polega na zwielokrotnieniu prawdopodobieństwa utworzenia dwóch grup homogenych (jednorodnych) pod względem tzw. czynników zakłócających (*confounders*). W przypadku braku równowagi dla wpływu tych czynników na grupę badaną i kontrolną może dochodzić do znacznego zakłócania wyników badania. Wynika ona z tego, że w porównywanych grupach dochodzi do zniekształcenia wyników na skutek nierównomiernego wpływu czynników dodatkowych (np. większy odsetek pacjentów z ukrytymi chorobami współtowarzyszącymi), co przyczyni się do zwiększonego odsetka zgonów lub innych zdarzeń klinicznych w jednej z analizowanych grup. Najlepszą metodą na uniknięcie takiej sytuacji jest losowy, oparty na pełnej przypadkowości, rozdział pacjentów do grupy badanej i kontrolnej.

Na podstawie wyników badania klinicznego obliczamy parametry EBM: RR – ryzyko względ-

ne i RRR – względną redukcję ryzyka (parametry względne, świadczące o sile interwencji) oraz: ARR – bezwzględną redukcję ryzyka i NNT (*number needed to treat*) (są to parametry bezwzględne, które mówią o wpływie danej interwencji na efekty kliniczne badania).

RR to stosunek ryzyka wystąpienia zdarzenia klinicznego w grupie badanej do ryzyka wystąpienia takiego zdarzenia w grupie kontrolnej ($RR = R_b/R_k$). RRR pozwala na stwierdzenie, jak duża część ryzyka wyjściowego zostanie pod koniec okresu obserwacji badania ($RRR = 100\% - RR$). ARR to różnica pomiędzy wartościami bezwzględnymi ryzyka w grupie kontrolnej oraz badanej, natomiast parametr NNT pozwala na określenie, jak dużą grupę pacjentów musimy leczyć, by uzyskać pożądany efekt zdrowotny u jednego z nich.

W celu pokazania rzeczywistego wpływu interwencji na badaną populację należy określić zarówno względne, jak i bezwzględne parametry EBM. Podawanie tylko jednego parametru (najczęściej ryzyka względnego, z reguły wygląda „korzystniej” dla leku) to forma manipulacji, stosowania czasami przez producentów w celu bardziej przekonującego przedstawienia skuteczności prezentowanego leku.

Przeprowadźmy symulację badań, które zostały wykonane na dwóch różnych populacjach dla zbadania leków A i B, których efekt kliniczny mierzono w czasie *t*. Badania były randomizowane z grupami kontrolnymi, które otrzymywały placebo. Załóżmy, że w pierwszym doświadczeniu (A) w grupie badanej R_b wynosiło 0,9, R_k natomiast 0,45, z kolei w badaniu B powyższe parametry wynosiły odpowiednio 0,09 oraz 0,045.

Na podstawie tylko tych parametrów można by sądzić, że efekt działania obu leków jest taki sam, ponieważ ryzyko względne RR i względna redukcja ryzyka RRR mają takie same wartości. Po zastosowaniu obydwu leków, zarówno tego badanego podczas doświadczenia A, jak i B, usunięte zostanie 50% wyjściowego ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia klinicznego (w czasie *t*). Taki wniosek nasuwa się, jeżeli ocenia się tylko parametry względne. Poznajmy inne wyniki naszego badania.

Na podstawie parametrów bezwzględnych można stwierdzić, iż efekty kliniczne interwencji nie są identyczne. Lek A zmniejsza w czasie *t* ryzyko wystąpienia zdarzenia klinicznego (ARR) o 45%, podczas gdy lek B o zaledwie o 4,5%. Aby uniknąć jednego dodatkowego zdarzenia klinicznego (NNT), należy w określonym czasie *t* poddać interwencji lekiem A 2,22 pacjentów, a w przypadku leku B – 22,2 pacjentów. Świadczy to o około dziesięć razy silniejszym efekcie terapeutycznym przy zastosowaniu interwencji A.

Spełnienie pewnych kryteriów analizy efek-

tywności klinicznej przemawia za jej wiarygodnością: szczególnie ważne jest uwzględnienie wszystkich opcji leczenia, jak również opis wszystkich analizowanych procedur, a w przypadku wykluczenia którejkolwiek – zamieszczenie w opisie badania racjonalnego uzasadnienia. Ponadto należy ocenić sposób wykorzystania wiarygodnych

baz danych oraz zweryfikować poprawność strategii wyszukiwania, która została użyta do wyszukiwania doniesień naukowych. Wyniki oceny wiarygodności badań powinny zostać podane zgodnie z zasadami EBM, by następnie wszystkie wiarygodne doniesienia pierwotne włączyć do metaanalizy lub przeglądu systematycznego.

Adres I Autora:

Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Ochrony Zdrowia CM UJ
ul. Grzegórzecka 20
31-351 Kraków

Świąd skóry – przyczyny i terapia

Pruritus – pathomechanisms and therapy

JACEK SZEPIETOWSKI, ADAM REICH, EWA HREHORÓW

Z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Eugeniusz Baran

Streszczenie Świąd jest nieprzyjemnym odczuciem prowadzącym do drapania się. Jest najczęstszym objawem w dermatologii. Może występować zarówno przy braku, jak i obecności zmian na skórze. Często towarzyszy wielu chorobom układowym. Może być zlokalizowany, jak też uogólniony. W artykule przedstawiono aspekty neurofizjologii świądu, zwracając uwagę na receptory, drogę przewodzenia impulsu, jak i na obwodowe i centralne mediatory świądu. Ze względu na złożoną i nie do końca poznaną patogenezę świądu obecnie stosowane metody lecznicze nie są w pełni skuteczne u wszystkich pacjentów uskarżających się na świąd skóry. Do najważniejszych mediatorów świądu należy histamina. Także wiele innych substancji może odgrywać główną rolę w poszczególnych jednostkach chorobowych, którym towarzyszy świąd. Dostępnych jest wiele leków, stosowanych zarówno miejscowo, jak i ogólnie, które wykazują działanie uśmierzające świąd skóry. Także metody nefarmakologiczne, np. foto- czy fotochemioterapia, okazały się skuteczne w terapii tego niezwykle uciążliwego objawu chorobowego. Niniejsza praca przedstawia obecny stan wiedzy na temat leczenia przeciwświądowego.

Słowa kluczowe: świąd, patomechanizm, leczenie.

Summary Pruritus is an unpleasant cutaneous sensation which provokes the desire to scratch. Itching is the most common symptom in dermatology. It can occur with or without association with skin lesions. Pruritus is also often observed in systemic diseases. It can be localised or generalised. Neurophysiological aspects of pruritus including receptors, afferent pathways, peripheral and central mediators of pruritus are presented. Because of complicated and not fully known pathogenesis of itching, the current antipruritic treatment is not very efficacious in all patients suffering from itching. Histamine is regarded as the main mediator of itching. However, also many others substances may play crucial role in the particular itchy disease. There are many agents, both local and systemic, which have antipruritic activity. Also some non-pharmacological methods, e.g. foto- or fotochemotherapy, are helpful in the therapy of itching. This work presents the current knowledge on itching therapy.

Key words: pruritus, pathomechanisms, therapy.

Wprowadzenie

Świąd jest rodzajem czucia, które nierozdzielnie łączy się z odpowiedzią motoryczną, głównie w postaci drapania, mającego złagodzić to nieprzyjemne odczucie. Świąd jest najczęstszym objawem w chorobach skóry. Może towarzyszyć pierwotnej chorobie skóry, jak też może być objawem choroby układowej. Z klinicznego punktu widzenia wyróżnia się świąd towarzyszący zmianom morfologicznym na skórze tzw. *pruritus cum materia* (np. w takich chorobach, jak: świerzb, wszawica, ukąszenia owadów, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj płaski, potówki i inne) oraz występujący bez zmian na skórze tzw. *pruritus sine materia* (np. chłoniaki, białaczki, czerwienica prawdziwa, przewlekła niewydolność nerek, zaburzenia wątrobowe, cukrzyca). W obu odmianach świądu może on być ograniczony – zlokalizowany oraz uogólniony – wielogniskowy. Niekiedy jest tak uciążliwy, że powo-

duje stany depresyjne, a nawet próby samobójcze. Świąd jest wywoływany przez różne czynniki zarówno egzo-, jak i endogenne. Z przyczyn zewnętrznych można wymienić czynniki fizyczne: ciepło, zimno, wibracje, drażnienie cienkim drutem lub poprzez drobne cząstki włókna szklanego czy poprzez bodźce elektryczne; biologiczne: kontakt z niektórymi roślinami, np. z pokrzywą, ukąszenia owadów; chemiczne: niektóre leki, np. preparaty złota, barbiturany, salicylany i inne. Do czynników endogennych zalicza się kwasy żółciowe oraz metabolity kwasu arachidonowego. Ważną rolę w patogenezie świądu odgrywają mediatory chemiczne, takie jak aminy: histamina, serotonina, peptydy: bradykinina, substancja P, CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), endorfiny i inne neuropeptydy, proteazy: trypsyna, chymotrypsyna, papaina, kalikreina, metabolity kwasu arachidonowego: prostaglandyny i leukotrieny. Do dziś nie wiadomo, czy istnieje jeden powszechny, chemiczny bodziec dla świądu.

Powiązania świądu i bólu

Budzi kontrowersje fakt, czy świąd stanowi oddzielny rodzaj czucia powierzchniowego, czy też jest odmianą bólu. Świąd i ból są związane z sobą tak bliskimi zależnościami, że świąd jest często uważany za podprogowy ból. Pacjenci z wrodzonym brakiem odczuwania bólu nie odczuwają również świądu. Jeśli przetnie się boczna drogę rdzeniowo-wzgórzową, chory traci możliwość odczuwania zarówno bólu, jak i świądu, ale zachowuje zdolność odczuwania dotyku. W czasie znieczulenia zewnątrzoponowego, w odpowiednim momencie rozwoju znieczulenia, ukłucie igłą odczuwane jest nie jako ból, a jako świąd. Przy głębszym znieczuleniu zanika również uczucie świądu, a pozostaje zdolność odczuwania temperatury i dotyku. W skórze, w której wcześniej wywołano ból o dużym nasileniu, można łatwo spowodować świąd, nawet lekkim dotykiem. Ponadto niektóre mediatory, jak np. histamina podana śródskórnie w niewielkiej ilości, wywołują świąd, a w dużym stężeniu powodują ból. Powyższe dane skłaniały do powstania hipotezy, że świąd jest odmianą bólu. Jedna z hipotez dowodzi, że różnica między świądem a bólem dotyczy nasilenia bodźców. Niewielkiego stopnia stymulacja włókien C wywołuje świąd, podczas gdy mocniejsze pobudzenie tych samych włókien powoduje ból. Inna z teorii sugeruje występowanie dwóch typów bezmielinowych włókien C, z których jedno, większe pośredniczą w przekazywaniu bólu, a mniejsze – w przewodzeniu świądu. Kolejna hipoteza przedstawiona przez Ekbloma wyodrębnia subpopulację włókien C odpowiedzialną za przekazywanie odczucia świądu. W badaniach eksperymentalnych Tuckett wykazał, że świąd jest przekazywany przez inną populację neuronów czuciowych niż ból. Przy użyciu bodźców elektrycznych oraz kontaktu z tropikalną rośliną strączkową z rodzaju *Macuna* stwierdził on, że nasilenie świądu wzrasta wraz ze wzrostem częstotliwości impulsów. Podobnego zjawiska nie obserwuje się przy bólu. Dowodzi to istnienia dwóch różnych populacji włókien przekazujących ból i świąd. Ponadto ustępujący ból nie przechodzi w świąd. Możliwe jest także zniesienie świądu poprzez oddzielenie naskórka od warstwy brodawkowatej skóry właściwej; podobny zabieg jednak nie eliminuje bólu. Z powyższych danych wynika, że świąd powinno się uważać obecnie za pierwotny rodzaj czucia, a nie za odmianę bólu.

Droga przewodzenia świądu

Receptorami świądu są wolne, bezmielinowe zakończenia nerwowe zlokalizowane w naskór-

ku lub w jego sąsiedztwie w warstwie brodawkowej skóry właściwej; ich największą liczbę wykryto wzdłuż granicy skórno-naskórkowej. Świąd jest przekazywany za pośrednictwem bezmielinowych włókien C oraz przez włókna A-delta. Włókna te są anatomicznie identyczne z włóknami przekazyującymi odczucie bólu, jednak funkcjonalnie są od nich odmienne. Wchodzą one przez korzenie grzbietowe rdzenia kręgowego, dzielą się na ramiona wstępujące i zstępujące, a następnie wędrują podłużnie w pęczku tylnobocznym. Po przejściu dwóch lub trzech segmentów opuszczają drogę i tworzą synapsy z neuronami rogów tylnych. Następnie te pośrednie neurony tworzą synapsy z dużymi komórkami słupa tylnego, skąd bierze swój początek boczna droga rdzeniowo-wzgórzowa. Czucie przekazywane przez włókna A-delta przechodzi bezpośrednio do wzgórza wzdłuż bocznej drogi rdzeniowo-wzgórzowej. Włókna C korzeni grzbietowych krzyżują się w tworze siatkowatym pnia mózgu i docierają do wzgórza oraz podwzgórza. Dalej, z jądra tylno-środkowego neurony przekazują impulsy przez torebkę wewnętrzną do kory mózgowej. Ośrodki odczuwania świądu leżą w zakręcie zaśrodkowym i w tylnej części płacika okołosrodkowego. Pośredniczące w przekazywaniu odczucia świądu włókna C przewodzą impulsy z szybkością około 0,5 m/s, a ich średnica wynosi 0,4–1,2 μm . Włókna A-delta mają średnicę większą, wynoszącą 2–5 μm i przewodzą impulsy z prędkością 12–30 m/s. Gdy świąd jest określony co do miejsca i czasu, impulsy przekazywane są głównie włóknami nerwowymi A-delta. Jeśli nie ma dokładnego umiejscowienia świądu co do czasu i miejsca (świąd rozlany), wtedy w wywołaniu świądu biorą udział głównie włókna nerwowe C.

W odczuwaniu świądu i bólu ważną rolę odgrywa selekcja, hamowanie i modulacja bodźców czuciowych. Ze zjawiskiem selekcji bodźców mamy do czynienia już na poziomie samego receptora, jednak najistotniejsze są układy hamujące i modulujące czucie bólu czy świądu. Pierwszy taki układ znajduje się w rogach tylnych. W latach sześćdziesiątych XX w. Melzak i Wall zaproponowali teorię kontroli bramkowej. Według niej, jednym z miejsc hamowania przewodzenia czucia bólu czy świądu jest róg tylny rdzenia kręgowego. Stanowi on „bramkę”, przez którą impulsy przechodzą do drogi rdzeniowo-wzgórzowej bocznej. Jednoczesne impulsy przenoszone przez grube włókna czuciowe mogą presynaptycznie hamować impulsy z małych aferentnych włókien (zamykać bramkę), tak że nasilenie odbioru czucia przekazywane nimi zostaje osłabione lub całkowicie zniesione. W myśl tej teorii, w istocie galaretowatej rogu tylnego znajdują się komórki spełniające rolę hamulca. Są to neurony wstawkowe, praw-

dopodobnie enkefalinoergiczne, kontrolowane przez ponadrdzeniowy układ serotoninoergiczny. Prawdopodobnie są one pobudzone przez bodźce przekazywane włóknami A i wówczas hamują przepływ impulsów z włókien C. Jakkolwiek mechanizmy presynaptycznego hamowania nie zostały do końca potwierdzone, to ogólna koncepcja kontroli bramkowej jest powszechnie uznawana. Teoria Melzaka i Walla dotyczyła głównie czucia bólu. Jednak jeśli ból i świąd są odbierane przez te same lub podobne receptory i włókna nerwowe, to wydaje się, że mechanizm kontroli powinien być zbliżony. Część badaczy stara się za pomocą teorii kontroli bramkowej tłumaczyć ustępowanie świądu poprzez drapanie. Następnym układem kontrolującym i modulującym jest umiejscowiony w pniu mózgu. Podstawowe znaczenie w tym układzie odgrywają mediatorzy, takie jak np. substancja P, serotonina i inne. Odczuwanie świądu może być modulowane w tym układzie m.in. poprzez drogi siatkowo-rdzeniowe i śródmózgowo-rdzeniowe zstępujące do rdzenia kręgowego. Najwyższy poziom kontroli, modulacji i integracji bodźców występuje w korze mózgowej. Końcowa emocjonalna ocena świądu odbywa się w obrębie układu limbicznego. Tak więc stres, lęk, różnego rodzaju napięcia psychiczne mogą modulować rodzaj i natężenie świądu.

W ostatnich latach wysunięto koncepcję dodatkowego systemu bramkowego dla bólu układu antynocycyptycznego. Według niej, poza układem odbierającym i przekazującym bodźce, istnieje też układ modulujący i hamujący. Czynniki modulującymi są peptydy opioidowe, serotonina, kalcytonina, cholecystokinina, neurotensyna i inne. Układ ten rozciąga się od rdzenia kręgowego (mediatorem może tu być też substancja P) przez pień mózgu (modulatorami są tu enkefaliny i endorfiny) do wzgórza i układu limbicznego. Enkefaliny wykryto w wielu częściach mózgu. Mają one zdolność łączenia się ze specyficznymi receptorami, w tym także z receptorami opiatowymi. Po połączeniu z receptorem znoszą uczucie bólu i mogą wywoływać świąd. Pobudzenie pewnych ośrodków w rdzeniu aktywuje włókna zstępujące, które kończą się w istocie galaretowatej. Tam, jak się uważa, aktywują enkefalinergiczne interneurony hamujące, które mogą modulować odczucie bólu. Enkefaliny działają też na poziomie rdzeniowym, modulując świąd.

Uważa się, że struktury centralnego układu nerwowego mogą odgrywać znaczącą rolę w odczuwaniu świądu. Fakt ten został potwierdzony w badaniach u pacjentów z guzem mózgu, udarem czy ropniem mózgu, którym to stanom towarzyszył świąd. Podejrzewa się, że nieprzyjemny charakter świądu determinowany jest we wzgórzu lub podwzgórzu. Wykazano, że emocje, lęk i stres mają wpływ na świąd. Silne napięcie

psychiczne powoduje nasilenie odczuwania świądu, nie mając wpływu na próg bodźców świądowych. Ponadto pacjent skoncentrowany na odczuciu świądu odbiera go jako bardziej nasilony. Również gdy np. w nocy mniej czynników zewnętrznych rozprasza uwagę chorego, odczucie świądu jest silniejsze. W swoich badaniach Chapman wykazał, że osobnik poddany hipnozie z zasugerowanym faktem zajęcia jego skóry przez proces chorobowy z towarzyszącym świądem produkuje zwiększone ilości peptydów kininowych. Ten przykład potwierdza biochemiczny charakter wpływu wyższych czynności na świąd.

Mediatorzy i modulatory świądu

W nadziei na odnalezienie mediatora odpowiedzialnego za odczuwanie świądu poddano szczegółowym badaniom wiele prawdopodobnych mediatorów. Jednak nie udało się do tej pory odnaleźć tego jednego mediatora. Prawdopodobnie on nie istnieje, a w odczuwaniu świądu odgrywa rolę wiele różnorodnych czynników.

Najbardziej uznanym mediatorem świądu jest histamina. Jej głównym źródłem w skórze są mastocyty, z których jest uwalniana w wyniku ich degranulacji. Proces ten stanowi wyjaśnienie patogenezy świądu w wielu chorobach skóry. Uwalnianie histaminy może następować na drodze immunologicznej stymulacji mastocytów przez mechanizmy związane z receptorami dla immunoglobulin klasy IgE albo też na drodze nieimmunologicznej. Wiele substancji może przyczyniać się do uwalniania histaminy z ziarnistości mastocytów, m.in. aspiryna, polimyksyna B, substancja 48/80 czy alkaloidy morfinowe. Podejrzewa się także, że wiele endogennych czynników świądu, po śródskórnym podaniu, działa przez uwalnianie histaminy, m.in. aminy, proteazy, czynniki wzrostu, neuropeptydy, cytokiny czy opioidy. Interakcja specyficznego antygeny i IgE na błonie mastocytu powoduje, że błona ta staje się półprzepuszczalna dla jonów wapnia. Wzrost poziomu wapnia we wnętrzu komórki prowadzi do całej serii zjawisk biochemicznych kończących się degranulacją komórki tucznej i uwolnieniem histaminy. Proces ten może być zahamowany przez zmianę przepuszczalności błony komórkowej dla jonów wapnia lub dzięki wzmocnieniu aktywności cyklicznej adenylowej, a także na skutek zahamowania fosfodiesterazy, przyczyniającej się do degradacji cyklicznego AMP. Podobnie kortykosteroidy hamują uwalnianie histaminy z ziarnistości mastocytów. Mechanizm tego procesu nie jest jednak do końca poznany. Podejrzewa się, że znaczącą rolę odgrywa tu stabilizacja błony komórkowej, jednak podstawy biochemiczne tego procesu nie są wyjaśnione.

Histamina odgrywa główną rolę jako mediator świądu w przebiegu między innymi niektórych form pokrzywki, skórnej mastocytozy, ukąszeń owadów, podejrzewa się ją o pośredniczenie w odczuwaniu świądu także i w innych zmianach skórnych. Wyróżnia się 3 typy receptorów histaminowych, ale jedynie receptory H_1 i H_2 zostały zidentyfikowane na skórze, a receptor H_2 wydaje się nie pośredniczyć w odczuwaniu świądu. Dlatego cymetydyna, antagonistą receptora H_2 , sama nie redukuje świądu wywołanego przez histaminę, nasila jednak działanie leków przeciwhistaminowych H_1 u pacjentów z pokrzywką. W latach osiemdziesiątych XX w. Davies i Greaves wysunęli hipotezę, że w wywołaniu świądu przez histaminę odgrywają rolę nie tylko receptory H_1 , ale także w części podtyp nie- H_2 receptorów. Zasugerowali oni, że histamina może powodować świąd alternatywnie przez aktywację innych mediatorów, jak substancja P czy prostaglandyny. Reakcja na histaminę jest zależna od drogi jej podania do organizmu. Podanie dożylnie nie wywołuje świądu. Powierzchnowe śródskórne podanie histaminy wywołuje świąd, który rozpoczyna się po 30–40 sekundach od momentu podania. Prawdopodobnie taki okres latentny konieczny jest, aby histamina rozeszła się do receptorów nerwowych lub też może być czasem wymaganym do syntezy i/lub uwolnienia końcowych mediatorów. Pełna odpowiedź rozwija się po około 2 minutach, a następnie po 10–15 minutach nasilenie świądu powoli maleje. Głębsze śródskórne podanie histaminy powoduje uczucie bólu. Odpowiedź na histaminę zależy także od dawki. Mała śródskórna dawka histaminy wywołuje świąd, a duża dawka powoduje piekący ból. Świąd wywołany eksperymentalnie, przez podanie śródskórne histaminy, występuje ze zmianami skórnymi w postaci bladego obrzęku z czerwonym rąbkim rozszerzonych naczyń, tzw. bąbla histaminowego, który rozwija się po około 8 minutach. Bąbel jest odpowiedzią na bezpośrednią stymulację receptora H_1 zlokalizowanego na świądozależnych włóknach C. Rumień zaś jest wynikiem wtórnego uwolnienia wazoaktywnych czynników z kolateralnych aksonów, szczególnie CGRP. Jeśli jednak histamina zostanie podana po założeniu opaski uciskowej, bąbel nie wytworzy się, ale świąd i rumień powstaną. Histamina nie jest głównym mediatorem świądu we wszystkich przypadkach. Świadczy o tym fakt występowania przypadków chorób skórnych przebiegających bez charakterystycznej dla histaminy odpowiedzi w postaci bąbla i rumienia po jej śródskórnej iniekcji. Ponadto bąbel i rumień po iniekcji histaminy utrzymują się krócej niż godzinę, podczas gdy w większości chorób skóry przebiegających ze świądem podobne zmiany mogą występować przez kilka

godzin lub dni. Antagoniści receptorów H_1 zmniejszają świąd w wielu przypadkach pokrzywki i mastocytozy, jednak część pacjentów nie reaguje lub reaguje słabo na preparaty antyhistaminowe H_1 . Tak jest w przypadku pacjentów w przebiegu mocznicy lub cholestazy, u których poziom histaminy w osoczu jest zazwyczaj podwyższony. Powyższe dane skłaniają do poszukiwania innych mediatorów świądu.

Drugim istotnym mediatorem jest **acetylocholina**. Stymuluje ona histaminowrażliwe i histaminoniewrażliwe włókna C. Rumień, który powstaje po śródskórnym podaniu acetylocholin, jest mniejszy niż po iniekcji śródskórnej histaminy. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry są mniej wrażliwi na histaminę, a bardziej czuli na acetylocholinę niż osoby zdrowe. Śródskórne podanie acetylocholin powoduje ból u osób zdrowych, u chorych z atopią wywołuje świąd.

Innym mediatorem świądu jest **serotonina**. Może ona wywoływać świąd zarówno przez mechanizm obwodowy, jak i ośrodkowy. Obwodowy mechanizm to reakcja wyzwolona na skutek uwalniania histaminy z mastocytów. Ośrodkowy natomiast prawdopodobnie wykorzystuje system opioidowych neurotransmiterów. Podanie specyficznego antagonisty receptora $5HT_3$ – ondansetronu znacznie zmniejsza nasilenie świądu. Ze względu na fakt, że receptor $5HT_3$ nie został zidentyfikowany w skórze działanie to jest niemal na pewno ośrodkowe. Przy śródskórnym podaniu serotoniny pojawiający się świąd ma mniejsze nasilenie niż świąd indukowany przez histaminę. Prawdopodobnie serotonina może też działać wspólnie z prostaglandynami przy wywołaniu świądu, np. w czerwienicy prawdziwej.

Prostaglandyny nie są czynnikami świądotwórczymi, jednak nasilają świąd wywołany przez histaminę i inne mediatory. Dlatego też uważane są raczej za modulatory świądu, a nie za pierwotne mediatory. Wykazano, że prostaglandyna E_1 obniża próg świądowy dla histaminy. Stwierdzono także, że osoby, które otrzymały środki antyhistaminowe, nie mają zmienionej reakcji na prostaglandynę E. Inne produkty metabolizmu kwasu arachidonowego, takie jak leukotrieny, biorą czynny udział w reakcjach zapalnych oraz odgrywają znaczącą rolę w natychmiastowym typie nadwrażliwości. Podane jednak śródskórnie lub miejscowo pod okluzją nie wywołują świądu.

Pewną rolę w patogenezie świądu może odgrywać także **PAF** (Platelet Activating Factor), który jest uwalniany przez niektóre komórki biorące udział w procesie zapalnym. Powoduje on zależną od dawki odpowiedź w postaci świądu i reakcji rumieniowej, hamowaną przez leki przeciwhistaminowe. Stwierdzono, że PAF indukuje świąd na drodze pośredniej, przez uwalnianie histaminy z mastocytów.

Wstępne badania pokazują, że również inne **limfokiny** mogą brać udział w patogenezie świądu. Wykazano, że kilka godzin po śródskórnym podaniu IL-2 u osób z atopią i bez atopii, pojawia się świąd i rumień, które to utrzymują się przez 2–3 dni. Podanie dożylnie IL-2 z lekami cytostaticznymi w terapii czerniaka wywołuje świąd. Cyklosporyna, która obniża produkcję IL-2, szybko zmniejsza świąd u chorych na atopowe zapalenie skóry. Podobnie kortykosteroidy redukują nasilenie i zasięg działania mediatorów zapalenia, a tym samym zmniejszają świąd w wielu stanach klinicznych. Sucha skóra, szczególnie u osób w starszym wieku, predysponuje do indukcji świądu. Proces ten może być wywoływany na skutek miejscowego uwalniania cytokinin. Immunologiczne zaburzenia, w tym dotyczące syntezy cytokinin mogą być odpowiedzialne za świąd u pacjentów HIV dodatnich. Wykazano, że u tych pacjentów: INF γ , IL-2, IL-12 są obniżone, a IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 są podwyższone.

Substancje peptydowe, takie jak: bradykinina, lisybradykinina i sekretyna, mogą także wywoływać świąd. Podobną reakcję mogą powodować neuropeptydy, szczególnie substancja P, VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) czy neurotensyna. Związki te są potencjalnymi uwalniaczami histaminy, a świąd przez nie wywołany można hamować preparatami przeciwhistaminowymi. Uważa się także, że CGRP może odgrywać rolę w wywoływaniu świądu. Substancja P podana śródskórnym wywołuje nasilony świąd. Hägermark i wsp. wskazali na możliwą zależność pomiędzy uwalnianiem substancji P z zakończeń nerwowych a uwalnianiem histaminy z mastocytów. Według tej hipotezy histamina pochodząca z mastocytów może powodować uwalnianie substancji P z zakończeń nerwowych, a ta z kolei wpływa na uwalnianie histaminy z mastocytów. Tworzy się więc koło, które prowadzi do nasilenia reakcji zapalnej, w tym także do nasilenia świądu. Podobną zdolność do indukcji uwalniania substancji P z zakończeń nerwowych włókien C ma tryptaza, pochodząca z aktywowanych mastocytów i neutrofilii. Proces ten przyczynia się do nasilenia świądu. Rola substancji peptydowych w patogenezie świądu nie jest jeszcze w pełni wyjaśniona, dlatego specyficzni antagoniści neuropeptydów mogą okazać się obiecującą grupą leków w terapii świądu.

Inną grupę mediatorów stanowią **endopeptydazy i inne proteazy**. Badania nad nimi prowadzili w latach pięćdziesiątych XX w. Shelley i Arthur. Zaobserwowali oni, że roślina *Macuna pruriens* wywołuje świąd. Roślina ta rośnie na obszarach tropikalnych, głównie w Indiach, Afryce oraz Ameryce Łacińskiej. Na jej powierzchni znajdują się kolce, które w przypadku ukłucia wywołują silny świąd. Ukłuciu pojedynczym kolcem tej rośliny nie towarzyszy pojawienie się bą-

bla ani rumienia, więc w mechanizmie tym nie uczestniczy histamina. Poza tym w skórze uodpornionej na działanie histaminy, *Macuna pruriens* powoduje intensywny świąd, co potwierdza, że świąd powstaje w tym przypadku na drodze niezależnej od histaminy. Shelley i Arthur wyizolowali z *Macuna pruriens* endopeptydazę, zbliżoną do trypsyny i papainy, którą nazwali mukunainą. Kilka lat później wykazano, że również inne endogenne peptydazy, jak: trypsyna, chymotrypsyna czy fibrynolizyna, a także egzogenne proteazy, jak papaina, mogą indukować świąd, przypuszczalnie poprzez peptydowe produkty proteaz. Hipotezę tę ogranicza fakt, że żaden pośredniczący w świądzie, produkowany przez peptydazę, peptyd nie został dotychczas wyizolowany ze skóry ludzkiej. Chociaż często uważa się, że proteazy wywołują świąd na drodze niezależnej od histaminy, to jednak mogą one działać również poprzez uwalnianie histaminy.

Kolejnym mediatorem świądu jest **kalikreina**, enzym proteolityczny mający zdolność wywołania świądu bez powstania bąbla i rumienia. Mechanizm świądotwórczej aktywności kalikreiny nie jest jeszcze do końca poznany, jednak wydaje się, że działa ona bez pośrednictwa histaminy. Podanie preparatów antyhistaminowych nie hamuje jej działania.

Peptydy opioidowe wydają się brać udział w ośrodkowych mechanizmach przekazywania i kontroli świądu. Alkaloidy fenantrenowe, jak morfina czy kodeina, mogą indukować ośrodkowo świąd, poprzez działanie na centralne receptory opiatowe. W latach dziewięćdziesiątych XX w. Bergasa i wsp. wykazali, że osocze od pacjentów ze świądem na podłożu cholestazy, u których dochodzi do wzrostu endogennych opioidów, wprowadzone do rogu grzbietowego rdzenia małpy, wywołuje świąd twarzy, który jest znoszony przez podanie antagonisty receptora opioidowego – naloksonu. Odpowiedź na podanie naloksonu w wielu chorobach przebiegających z towarzyszącym świądem sugeruje, że może on być jedną ze składowych w mechanizmie kontroli świądu. W badaniach klinicznych przy podaniu naloksonu – antagonisty opiatów – początkowo uzyskiwano pożądany efekt ustąpienia świądu, jednak dalsze podawanie go nie zawsze podtrzymywało efekt terapeutyczny. Inne badania wykazały, że nalokson działa dwukierunkowo: osłabia lub nasila świąd, w zależności od odpowiedzi pacjenta na placebo. Podobnie nalmefina, inny antagonist receptorów opioidowych, daje obiecujące wyniki w terapii świądu. W mechanizmie obwodowym opioidy wydają się nasilać świąd. Podane, same w iniekcji, peptydy opioidowe nie mają zdolności do uwalniania histaminy z mastocytów, jednak w połączeniu z histaminą opioidy wzmagają jej zdolność do indukcji świądu.

Czynniki fizyczne, chociaż nie są klasycznymi mediatorami świądu, mogą modyfikować odpowiedź świądową. I tak, ochłodzenie skóry zmniejsza wywołany eksperymentalnie świąd, natomiast ogrzanie może nasilać lub zmniejszać odczucie świądu. Wibracje przy częstotliwości 100 Hz zmniejszają nasilenie świądu. Podobnie przezskórna elektryczna stymulacja nerwów przy częstotliwości 2 Hz redukuje nasilenie świądu.

Zasady ogólne terapii świądu

W leczeniu świądu stosuje się specyficzne i niespecyficzne preparaty miejscowe oraz leki działające ogólnie. W trakcie terapii należy zwrócić szczególną uwagę na unikanie przez chorego nadmiernego wysuszenia skóry, gdyż nadmierne jej wysuszenie może samo w sobie powodować pojawienie się świądu. Używanie kremów nawilżających co najmniej dwa razy dziennie jest zazwyczaj w takim przypadku skuteczne. Ponadto każdemu pacjentowi należy zalecić noszenie lekkiej, przewiewnej odzieży, unikanie spożywania alkoholu i ostrych potraw, dbałość o nawilżanie pomieszczeń oraz unikanie kontaktu z produktami wełnianymi lub sierścią zwierząt. U osób z bardzo nasilonym świądem należy zalecić dokładne obcięcie paznokci celem zmniejszenia ryzyka powstawania przeczesów.

Leczenie miejscowe

Emolienty

Istnieje wiele preparatów nawilżających skórę dostępnych na rynku. Dobre działanie uzyskuje się stosując preparaty zawierające w swoim składzie mocznik (najczęściej w stężeniu 5–10%) oraz takie, które pozwalają na regenerację lipidów naskórkowych. W trakcie leczenia chory powinien mieć możliwość wypróbowania kilku preparatów i wyboru najbardziej odpowiedniego dla siebie. Duże znaczenie mają również kąpiele olejowe, czy to w olejach mineralnych czy też w naturalnych.

Preparaty znieczulające

Do najczęściej używanych należą preparaty zawierające benzokainę lub lidokainę. Substancje te wykazują silniejsze działanie przeciwświądowe niż mentol czy kamfora, a ich działanie rozpoczyna się szybko po aplikacji. Przynoszą one znaczną ulgę, szczególnie w świądzie zlokalizowanym. Należy jednak pamiętać, że środki te mogą uczulać, a jeśli stosowane są w zbyt dużej ilości lub zbyt często, mogą spowodować poja-

wienie się niepożądanych objawów ze strony układu krążenia. Dlatego zaleca się stosowanie tych preparatów do kilku dni. Polidokanol także cechuje się miejscowym działaniem znieczulającym. Preparaty zawierające 3% polidokanolu wykazały dobrą skuteczność w leczeniu świądu w przebiegu łuszczycy, atopowego i nieatopowego zapalenia skóry oraz w świądzie mocznicowym. Dostępne są te preparaty zarówno w formie kremu, jak i oleju do kąpieli.

Preparaty antyhistaminowe

Na uwagę zasługują przede wszystkim dwa preparaty: doksepina oraz dimetynden. Doksepina w postaci 5% kremu jest skuteczna w atopowym i kontaktowym zapaleniu skóry oraz wyprysku mikrobowym, natomiast dimetynden powoduje szybką redukcję świądu i zalecany jest przy ukąszeniach przez owady. Należy jednak pamiętać, że również te leki mogą wywoływać reakcje uczuleniowe. Doksepina do stosowania miejscowego nie jest dostępna na naszym rodzimym rynku farmaceutycznym.

Kapsaicyna

Kapsaicyna, inhibitor uwalniania neuropeptydów, w szczególności substancji P, z zakończeń nerwowych, jest substancją uzyskiwaną z papryki. Wykazuje ona zarówno działanie przeciwświądowe, jak i przeciwbólne. Zaleca się stosowanie preparatów zawierających 0,025–0,075% kapsaicyny kilka razy dziennie. Podczas pierwszych dni stosowania może powodować uczucie pieczenia w miejscu aplikacji, co może być źle tolerowane przez niektórych pacjentów. Wykazano dobrą skuteczność kapsaicyny w *notalgia paraesthetica* oraz w świądzie mocznicowym. Jak na razie kapsaicyna nie jest w Polsce zarejestrowana.

Kortykosteroidy

Preparaty kortykosteroidowe nie są typowymi lekami przeciwświądowymi. Ich efekt łagodzący świądu wynika głównie z hamowania reakcji zapalnej w danej dermatozie; wraz z ustępowaniem zmian na skórze, ustępuje także i świąd. Również w przypadku dermatoz bez widocznych gołym okiem zmian na skórze (ang. *non-visible dermatoses*), a z potwierdzonym histologicznie naciekiem zapalnym, zastosowanie preparatów zawierających kortykosteroidy jest celowe.

Leki immunosupresyjne

Ostatnio pojawiły się dwa całkowicie nowe preparaty immunosupresyjne do stosowania ze-

wnętrznego: takrolimus i pimekrolimus. Oba działają hamująco na uwalnianie cytokin i innych mediatorów z limfocytów T oraz komórek tucznych. Takrolimus dodatkowo wpływa supresyjnie na komórki Langerhansa. Badania pimekrolimusu u chorych z atopowym zapaleniem skóry wskazują na bardzo znaczną redukcję świądu już w pierwszym tygodniu jego stosowania. Niektórzy autorzy sugerują, że miejscowo stosowany takrolimus jest skuteczny w redukcji świądu u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Dalsze, randomizowane badania kliniczne z pewnością wyjaśnią, czy leki te można będzie traktować również jako preparaty przeciwświądowe.

Krotamiton

Krotamiton w stężeniu 10% wykazuje słabe działanie przeciwświerzbowe, a przez niektórych traktowany był też jako lek o właściwościach przeciwświądowych. Jednakże w randomizowanych badaniach nie wykazano istotnych różnic pomiędzy krotamitonem a podłożem i dlatego preparat ten raczej nie powinien być zalecany jako lek przeciwświądowy.

Inne preparaty niespecyficzne

Do niespecyficznie działających środków należy zaliczyć preparaty zawierające 0,5–2% mentol, 0,2–5% kamforę, 0,2–5% fenol lub 3–8% dziegieć. Preparaty te można łączyć z innymi lekami przeciwświądowymi lub też stosować w postaci mokrych, chłodzących kompresów. Mokre opatrunki z mleka, roztworu nadmanganianu potasu lub octanu glinu także mogą łagodzić świąd. Skuteczne mogą być również okłady z lodu lub bardzo zimne kompresy kładzione bezpośrednio na swędzące miejsca skóry.

Leczenie ogólne

Leki przeciwhistaminowe

Antagoniści receptorów H_1 są najszerzej stosowanymi lekami przeciwświądowymi i są lekami z wyboru w terapii świądu histaminozależnego. Pierwsza generacja leków przeciwhistaminowych (np. dimetynden, difenhydramina, doksepina, hydroksyzyna, chlorfenamina i inne) to substancje lipofilne, przenikające barierę krew–mózg. Poza blokowaniem receptorów histaminowych H_1 blokują one receptory muskarynowe, a czasami także serotonergiczne, dopaminergiczne oraz adrenergiczne. Te dodatkowe działania są najczęściej przyczyną objawów niepożądanych, przede wszystkim efektu sedacji

oraz objawów atropinopodobnych. Druga generacja związków (cetyryzyna, loratadyna, astemizol) słabo przechodzi przez barierę krew–mózg oraz cechuje się powinowactwem prawie wyłącznie do receptorów H_1 . Pozwoliło to na znaczną redukcję działań niepożądanych. Najnowsza trzecia generacja obejmuje substancje wysoce hydrofilne, praktycznie pozbawione działania sedatywnego. Do tej grupy leków należy feksofenadyna, desloratadyna oraz lewocetyryzyna.

W przypadku świądu histaminozależnego największe zastosowanie mają leki przeciwhistaminowe drugiej i trzeciej generacji. W jednostkach chorobowych, w których histamina nie odgrywa głównej roli w patogenezie świądu, można stosować antyhistaminiki pierwszej generacji, wykorzystując ich działanie sedatywne. Niektórzy kojarzą leki drugiej lub trzeciej generacji, podając je rano, z hydroksyzyną stosowaną wieczorem. Wydaje się, że szczególnie silnym działaniem przeciwświądowym cechuje się dimetynden, zwłaszcza o nowej formule O.A.D., dzięki której zyskał cechy antyhistaminiku drugiej generacji. W leczeniu pokrzywki przewlekłej, której towarzyszy uporczywy świąd, zachęcające wyniki uzyskano stosując feksofenadynę oraz doksepinę.

Monoterapia lekami blokującymi receptory H_2 (cymetydyna, ranitydyna i inne) wydaje się nieefektywna, chociaż na uwagę zasługuje doniesienie o redukcji świądu u chorych na chłoniaki oraz czerwieńcę prawdziwą leczonych cymetydyną. Zaznaczyć jednak należy, że blokery receptorów H_2 zwiększają efekt terapeutyczny leków blokujących receptory H_1 , dlatego też niejednokrotnie w trakcie terapii łączy się te dwie grupy leków.

Ketotifen

Ketotifen, poprzez hamowanie degranulacji mastocytów, wydawał się być potencjalnym lekiem o działaniu przeciwświądowym. Jednak poza korzystnym wpływem w pokrzywce, zwłaszcza przewlekłej, lek ten nie znalazł szerszego zastosowania w leczeniu przeciwświądowym.

Antagoniści receptorów opioidowych

Leki wykazujące właściwość hamowania receptorów opioidowych (naltrekson, nalokson) wykorzystywane są w leczeniu różnych postaci świądu, przede wszystkim w mocznicy, cholestazie wątrobowej oraz świądzie indukowanym opioidami. Stosuje się zarówno monoterapię doustną tymi preparatami (dawka lecznicza naltreksonu wynosi 25–250 mg/dobę p.o.) lub też leczenie można rozpocząć dożylnymi wlewami naloksonu (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min – około 16–20 mg/dobę), kontynuując doustnym podaniem nal-

treksonu (25–50 mg/dobę). W trakcie terapii należy pamiętać o możliwości wystąpienia reakcji ubocznych, przede wszystkim zespołu abstynencji, który może pojawić się w trakcie przechodzenia z leczenia dożylnego na doustne. W przypadku naltreksonu wykazano dodatkowo, że może on powodować uszkodzenie wątroby.

Ondansetron

Ondansetron jest lekiem blokującym receptory 5HT₃. W dawce 8 mg *i.v.* cechuje się dobrym działaniem przeciwswiądowym w świądzie indukowanym opioidami. Początkowe doniesienia o dobrym efekcie leczniczym także w świądzie mocznicowym oraz towarzyszącym cholestazie wątrobowej nie zostały potwierdzone w badaniach z podwójną próbą ślepą. Dlatego wydaje się, że inhibitory receptora 5HT₃ powinny być stosowane głównie w świądzie indukowanym opioidami.

Cholestyramina

Lek ten znalazł zastosowanie głównie w leczeniu świądu uogólnionego, związanego z wewnątrzwątrobowym zastojem żółci. Zaleca się dawkę 4 g przed i po śniadaniu, którą można uzupełnić jedną lub dwoma dodatkowymi dawkami przed i po kolacji. Optymalna dawka dobową wynosi 12 g. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą objawy ze strony układu pokarmowego: wzdęcia, zaparcia, nudności. Długotrwałe leczenie może dodatkowo wywołać objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Cholestyramina jest nieskuteczna w świądzie towarzyszącym całkowitemu zamknięciu przewodu żółciowego wspólnego.

Inne metody lecznicze

Fototerapia

Fototerapia ultrafioletem B okazała się wysoce skuteczna w leczeniu świądu. Jest metodą z wyboru w terapii świądu uogólnionego towarzyszącego mocznicy, schorzeniom wątroby czy też zakażeniu HIV. Taka fototerapia najprawdopodobniej zmniejsza liczbę mastocytów, przyspieszając ich apoptozę, powoduje degenerację nerwów oraz zmniejsza stężenie jonów dwuwartościowych w skórze. Terapia PUVA znajduje również szerokie zastosowanie w leczeniu licznych dermatoz przebiegających ze świądem: łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, ziarniniaka grzybiastego, liszaja płaskiego i wielu innych. Fotochemioterapia jest także skuteczna w leczeniu świądu u osób z zaburzeniami hematologicznymi (czerwieńca prawdziwa) oraz u osób ze świądem pojawiającym się po kontakcie z wodą (*ang. aquagenic pruritus*).

Psychoterapia

Psychoterapia jest pomocna w leczeniu świądu psycho- i neurogennego. Wykorzystywano ją również w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry oraz u pacjentów z zadrapaniami neurotycznymi.

Akupunktura

Metody tradycyjnej medycyny chińskiej, jak np. akupunktura, okazały się skuteczne w redukcji świądu skóry. Odnosi się to zarówno do akupunktury tradycyjnej, jak i elektroakupunktury. Skuteczność akupunktury wykazano w świądzie wywołanym eksperymentalnie doskórnym podaniem histaminy, jak i w uogólnionym świądzie mocznicowym.

Piśmiennictwo

1. Hrehorów E, Szepietowski J. *Neurofizjologia świądu*. Medipress Dermatologia 2003; 7: 3–9.
2. Krajnik M, Szepietowski J. *Świąd w chorobach ogólnoustrojowych*. Medipress Dermatologia 2003; 7: 33–40.
3. Szepietowski J. Świąd i jego patogeneza. *Dermatol Klin Zabieg* 1999; 1: 45–48.
4. Szepietowski J. *Świąd*. [w:] *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. Szepietowski J (red.). Warszawa: PZWL; 2002: 182–188.
5. Szepietowski J, Reich A. Zasady postępowania w świądzie skóry. *Dermatol Estetyczna* 2002; 4: 251–256.
6. Twycross R, Greaves MV, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyllicz Z. Itch: scratching more than the surface. *QJMed* 2003; 96: 7–26.
7. Urbonas A, Schwartz RA, Szepietowski JC: Uremic pruritus – an update. *Am J Nephrol* 2001; 21: 343–350.

Adres Autorów:
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław

Standardy rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2

Standards for the diagnosis and therapy of type 2 diabetes mellitus

ANNA CZECH

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Czech

Streszczenie Badania epidemiologiczne z ostatnich lat wskazują na wzrost wskaźników chorobowości z powodu cukrzycy typu 2 na świecie i w Polsce. Obecnie częstość cukrzycy w Polsce wynosi 5–6%, z tego połowa osób nie jest świadoma istnienia choroby. Zbyt późne rozpoznanie i leczenie cukrzycy jest przyczyną zwiększonego ryzyka rozwoju późnych naczyniowych powikłań tej choroby. Istnieje zatem konieczność zastosowania jednolitych kryteriów i metod jej wczesnego rozpoznawania.

W 1997 r. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, a następnie w 1999 r. Komitet Ekspertów WHO ogłosił nowe kryteria rozpoznawania cukrzycy na podstawie wartości stężenia glukozy w krwi na czczo lub w 120 minucie doustnego testu obciążenia 75,0 g glukozy. Glikemia na czczo nie koreluje jednak dobrze z glikemią w 120 minucie testu, zatem do rozpoznania cukrzycy należy wykonywać oznaczenia glikemii zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą.

W wyborze metody leczenia ważne jest ustalenie głównej przyczyny patogenetycznej cukrzycy. W cukrzycy typu 2 bez otyłości leczenie ma na celu przede wszystkim zmniejszenie niedoboru insuliny. W cukrzycy typu 2 skomplikowanej z otyłością leczenie ukierunkowane jest głównie na eliminację insulinooporności.

Intensywna farmakoterapia cukrzycy typu 2 powinna obejmować nie tylko leczenie hipoglikemizujące, ale także leczenie innych zaburzeń, które jej towarzyszą (np. dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze).

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, rozpoznawanie, standardy leczenia.

Summary Recent epidemiological studies point to the epidemic increase of the incidence and morbidity indices due to diabetes type 2 in the world and in Poland. Current diabetes mellitus morbidity in Poland corresponds to 5–6% of the total population. Around 50% of this morbid subpopulation is not diagnostically identified and therefore is non treated. Delayed diagnosis and therapy is one of the significant causes of late vascular complications. These facts underline the urgent need for standardised criteria and methods of early diagnosis of diabetes mellitus. In 1997 American Diabetes Association and two years later, in 1999, the Expert Committee of WHO presented new criteria for diagnosing the diabetes mellitus based on the fasting blood glucose level or on 120 min value of glycaemia during 75,0 g OGTT. Fasting glucose however does not correlate satisfactorily with 120 min glycaemia during OGTT. Therefore the efficient diagnosis of diabetes mellitus requires both – fasting and 120 min post 75,0 g of glucose value determination.

In selecting methods of therapy the most important is determining of individual, pathogenetic patterns of the disease. In diabetes mellitus type 2 without coexisting obesity the therapy is aimed primarily at the elimination of insulin deficiency. When diabetes mellitus type 2 is associated with obesity, therapy should be directed at the elimination of the insulin resistance.

Intensive pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus is as a rule not limited to the hypoglycaemic drugs application only, but it has also to include the coexisting disturbances as dislipidaemia, arterial hypertension, coagulation disorders – as in metabolic syndrome. This approach also needs the specific standardisation as presented in the paper.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diagnosis, standards of therapy.

Wstęp

Wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy według WHO [1] w krajach regionu europejskiego wśród 850 milionów ludzi zawiera się w granicach 3–6%.

W Polsce wielkość wskaźnika chorobowości z powodu cukrzycy wynosi przeciętnie 4–6%. Jest to zjawisko, które można nazwać epidemią cukrzycy. Według własnych badań dotyczących

populacji Warszawy ≤ 19 r.ż. w roku 2000 wyniósł on 6,1%. W tej liczbie około 50% chorych znajduje się w rejestrach instytucji opieki zdrowotnej z cukrzycą znaną i leczoną, a około 50% to przypadki cukrzycy nieznannej, nierozpoznanej i nieleczonej.

Podobne wyniki uzyskał Z. Szybiński i wsp. [2]. Wyliczono, że standaryzowany współczynnik chorobowości z powodu cukrzycy typu 2 dla całej populacji Polski wynosi 5,37% (2,82% dla

cukrzycy znanej i 2,55% dla cukrzycy niezna-nej). Wyrażając te liczby w inny sposób, można stwierdzić, że w Polsce około 2 miliony osób mieści się w kategoriach rozpoznawczych cukrzycy według ustaleń WHO. Z tej liczby połowa chorych, tj. około 1 milion, wykazuje cukrzycę z objawami klinicznymi i z tego powodu należy do grupy cukrzycy rozpoznanej i leczonej, ale również około 1 milion chorych należy do grup cukrzycy bezobjawowej, którą można rozpoznać tylko za pomocą testu obciążenia glukozą. Jest to grupa cukrzycy nierozpoznanej i nieleczonej.

Zbyt późne rozpoznanie i leczenie tej choroby jest przyczyną zwiększonego ryzyka rozwoju późnych powikłań cukrzycy, takich jak: choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych. Ponadto występuje u tych osób większe prawdopodobieństwo zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego i otyłości.

Szacuje się, że u około 50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 występują już powikłania naczyniowe [3]. Istnieje zatem konieczność wczesnego wykrywania i leczenia cukrzycy dla poprawy rokowania tej grupy pacjentów.

Rozpoznawanie cukrzycy typu 2

Rozpoznanie cukrzycy zawsze wiąże się z bardzo znaczącymi zmianami w całym dalszym życiu pacjenta, jego rodziny i otoczenia, pociąga też

za sobą konieczność podjęcia wielu, często dotkliwych, decyzji i działań oraz poniesienia kosztów choroby. Lekarz, który rozpoznaje cukrzycę w indywidualnym przypadku, musi więc to czynić w sposób bardzo dobrze udokumentowany, na podstawie własnych klinicznych umiejętności oraz kryteriów rekomendowanych przez Światową Organizację Zdrowia i zaakceptowanych przez lokalne środowisko naukowe, zawodowe, a także administracyjne. Tylko wtedy będzie on mógł być przekonany, że jego rozpoznanie jest w pełni uzasadnione i praktycznie użyteczne.

Rozpoznanie cukrzycy u osób z silnie wyrażonymi objawami cukrzycy i znaczną hiperglikemią jest dość łatwe i pewne. Staje się ono trudniejsze i wymaga badań pracownianych oraz ostro wyznaczonych kryteriów w przypadku cukrzycy bez objawów klinicznych, upośledzenia tolerancji glukozy (UTG) i upośledzenia glikemii na czczo (UGC). Dodatkowych badań pracownianych wymagają przypadki cukrzycy o nietypowym obrazie klinicznym.

Komitet Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przy współpracy Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) ogłosił w 1999 r. nowe kryteria rozpoznawania cukrzycy [4] na podstawie wielkości stężenia glukozy w krwi. Kryteria te przedstawiono w tabeli 1.

Do ostatecznego rozpoznania cukrzycy typu 2 konieczne jest więc stwierdzenie:

- 1) typowych objawów oraz hiperglikemii według kryteriów WHO, lub

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania cukrzycy (wg raportów ADA, 1997 oraz WHO, 1999)

Stan	Glikemia na czczo* (osocze)	Przygodna glikemia** (osocze)	Test doustnego obciążenia 75,0 g glukozy (osocze)****
Cukrzyca	≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) z objawami***	glikemia po 2 h testu ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
Upośledzenie tolerancji glukozy	< 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl)		glikemia po 2 h testu ≥ 7,8 mmol/l (≥ 140 mg/dl), ale < 11,1 mmol/l (< 200 mg/dl)
Nieprawidłowa glikemia na czczo	≥ 6,1 mmol/l***** (≥ 110 mg/dl ale < 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl)		glikemia po 2 h testu < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)
Prawidłowe stężenie glukozy	< 6,1 mmol/l (< 110 mg/dl)		glikemia po 2 h testu < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)

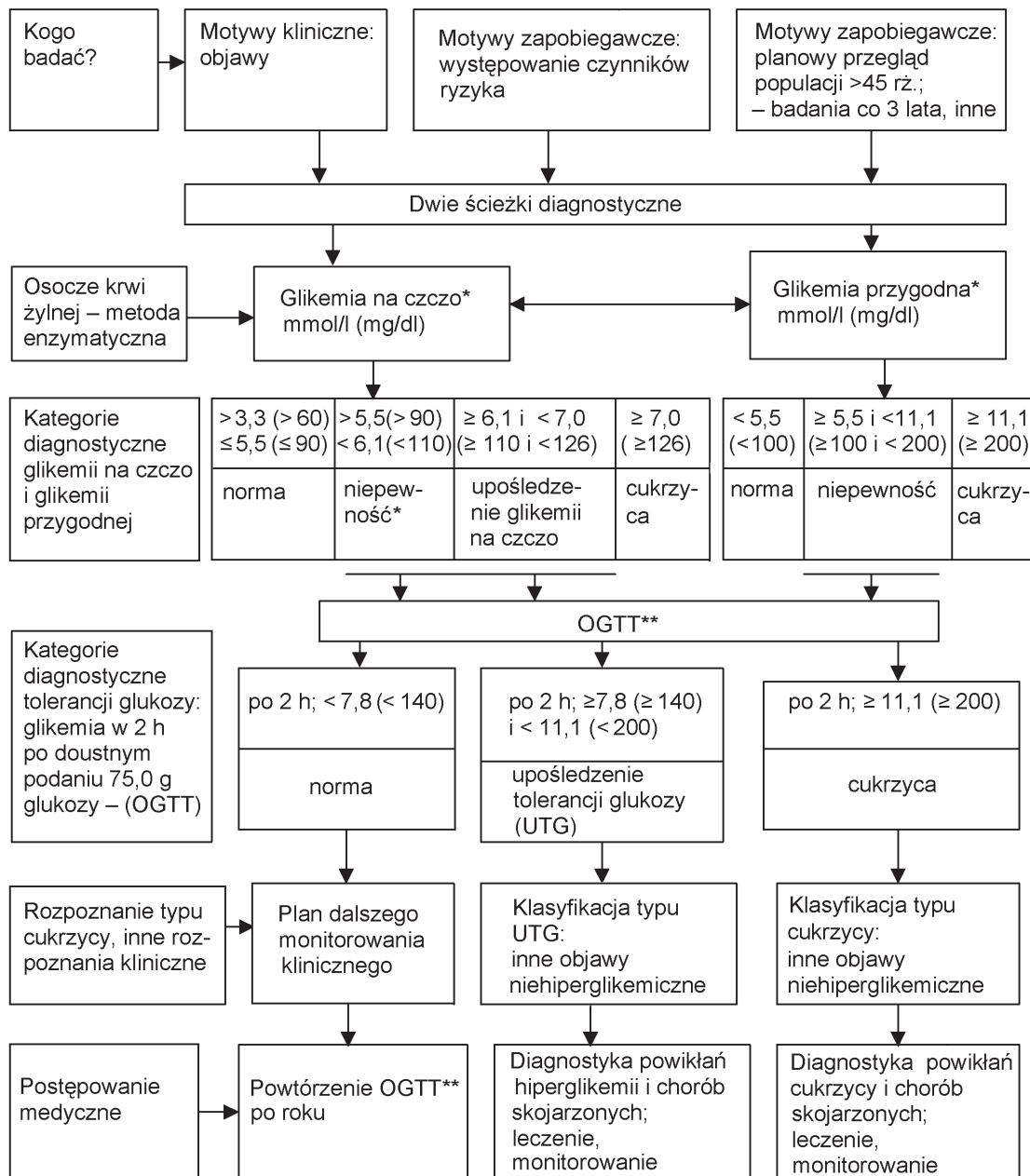
* Niespożywanie posiłków co najmniej przez 8 h.

** O dowolnej porze dnia, niezależnie od czasu ostatniego posiłku.

*** Wielomocz, wzmożone pragnienie, niewyjaśniony spadek masy ciała.

**** Test z 75,0 g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w wodzie.

***** Komentarz własny, w wielu pracach podaje się, że punkt odcięcia między nieprawidłową a prawidłową glikemią na czczo powinien być niższy, np. 5,6 mmol/l (100 mg/dl), a nawet mniej.



Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania trzech kategorii hiperglikemii: nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca (WHO z modyfikacją własną)

* Badanie należy wykonać 2-krotnie, kategoria „niepewność” została dodana przez Autorkę; w tych przypadkach konieczna jest coroczna kontrola glikemii i czynników ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych.

** OGTT – test doustnego obciążenia 75,0 g glukozy. W celu ograniczenia zmienności wyników konieczne jest dokładne przestrzeganie zasad technicznych wykonania testu. W nawiasach podano wartości glikemii w mg/dl

2) wyłącznie hiperglikemii według kryteriów WHO.

Do innych kategorii zaburzeń przejawiających się hiperglikemią należą:

- 3) upośledzenie tolerancji glukozy rozpoznawane na podstawie testu doustnego obciążenia 75,0 g glukozy oraz
- 4) upośledzenie glikemii na czczo rozpoznawane za pomocą oznaczenia glikemii na czczo w standardowych warunkach.

Algorytm rozpoznawania trzech kategorii hiperglikemii przedstawia rycina 1 [5].

W badaniach epidemiologicznych i populacyjnych badaniach przesiewowych można używać pojedynczo oznaczeń glikemii na czczo lub w 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy. Do celów klinicznych rozpoznanie cukrzycy powinno być zawsze potwierdzone powtórным oznaczeniem w innym dniu, jeśli nie jest to jednoznaczna hiperglikemia z ostrą dekompenzacją

metaboliczną lub oczywistymi objawami klinicznymi.

W wielu badaniach wykazywano, że glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl nie koreluje w satysfakcjonujący sposób z cukrzycą, którą rozpoznaje się na podstawie glikemii $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) w 120 min po doustnym podaniu 75,0 g glukozy. Wykrywanie zaburzeń glikemii i cukrzycy za pomocą oznaczania wyłącznie glikemii na czczo lub też wyłącznie glikemii po doustnym obciążeniu glukozą nie daje tych samych wyników. Badanie DECODE [6] wykazało, że zastosowanie w populacji europejskiej wyłącznie oznaczania glikemii na czczo lub glikemii w 120 min po doustnym podaniu 75,0 glukozy sprawia, że pomija się około 30% chorych. Wynika stąd wniosek, że w rozpoznawaniu cukrzycy należy stosować oznaczenie glikemii zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą.

Jak wspomniano wcześniej, około 1 milion osób w Polsce (tj. około 2–3% ogólnej populacji) choruje na bezobjawową cukrzycę typu 2 lub inne zaburzenia tolerancji węglowodanów. U tych osób obecność choroby można wykryć jedynie za pomocą planowych badań stężenia glukozy w krwi na czczo i po obciążeniu 75,0 g glukozy. Badania te należy wykonywać:

- u wszystkich osób w wieku > 45 lat. Jeżeli wynik badania jest prawidłowy, to należy je powtórzyć po 3 latach.
- Badanie w kierunku cukrzycy należy rozważyć lub wykonywać je częściej niezależnie od wieku u:
 - osób z nadwagą lub otyłych ($> 120\%$ należnej masy ciała lub BMI > 27 kg/m²),
 - krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na cukrzycę,
 - kobiet, które urodziły dziecko o masie po-

wyżej 4 kg lub u kobiet, u których rozpoznano cukrzycę ciężarnych,

- osób z nadciśnieniem tętniczym (RR $> 140/90$ mm Hg),
- osób ze stężeniem frakcji HDL cholesterolu < 35 mg/dl i(lub) ze stężeniem trójglicerydów > 250 mg/dl,
- osób ze stwierdzonym podczas wcześniejszych badań upośledzeniem tolerancji glukozy lub upośledzeniem glikemii na czczo,
- członków populacji etnicznej o wysokim ryzyku występowania cukrzycy (Amerykanie hiszpańskiego lub afrykańskiego pochodzenia, rodowici Amerykanie).

W niektórych przypadkach może okazać się potrzeba różnicowania między typem 1 a typem 2 cukrzycy. W tym celu określa się kaplotyp HLA, obecność przeciwciał przeciwwyspowych, przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) i innych wskaźników immunologicznych, stężenia insuliny i peptydu C. Zestawienie istotnych różnic w tym względzie przedstawia tabela 2.

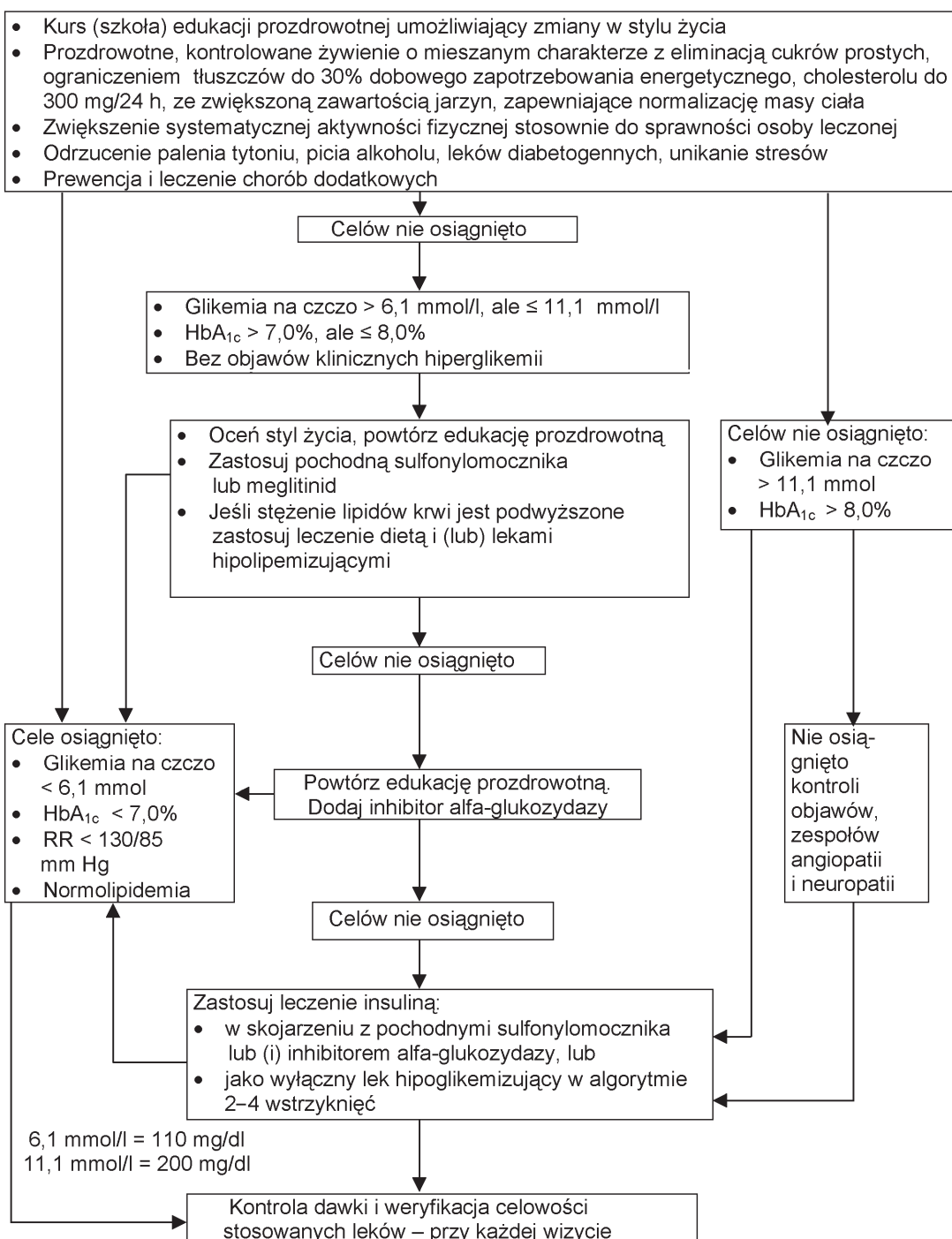
Składniki systemu terapii i prewencji w cukrzycy typu 2

Leczenie i postępowanie zapobiegawcze w cukrzycy jest kompleksowym systemem [7], który składa się z:

- a) fundamentu wszystkich terapeutycznych i prewencyjnych działań, jakim jest edukacja terapeutyczna chorych na cukrzycę oraz samokontrola,

Tabela 2. Insulina, peptyd C i znaczniki immunologiczne

Cecha	Osoby zdrowe	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
Insulina we krwi na czczo	5–15 mJ/l	obniżona lub brak	prawidłowa lub obniżona
Peptyd C	0,9–3,0 ng/ml	obniżony	prawidłowy lub obniżony
Przeciwciała przeciwwyspowe (ICA)	obecne u 0,1–0,3%	obecne u 60–80% chorych	obecne jak u osób zdrowych
Przeciwciała przeciw insulinie endogennej (IAA)	nieobecne	obecne u 50–100% chorych	nieobecne
Przeciwciała przeciw GAD	nieobecne	obecne u 70–90% chorych	nieobecne
Przeciwciała przeciw białkowej fosfatazie tyrozynowej IA-2/CA5/2	nieobecne	obecne u 65–85% chorych	nieobecne
Antygeny układu HLA	DR3, DR4/0302 obecne u 30–40%	DR3, DR4/0302 obecne u 90% chorych	nieobecne



Ryc. 2. Standard leczenia cukrzycy typu 2 bez otyłości

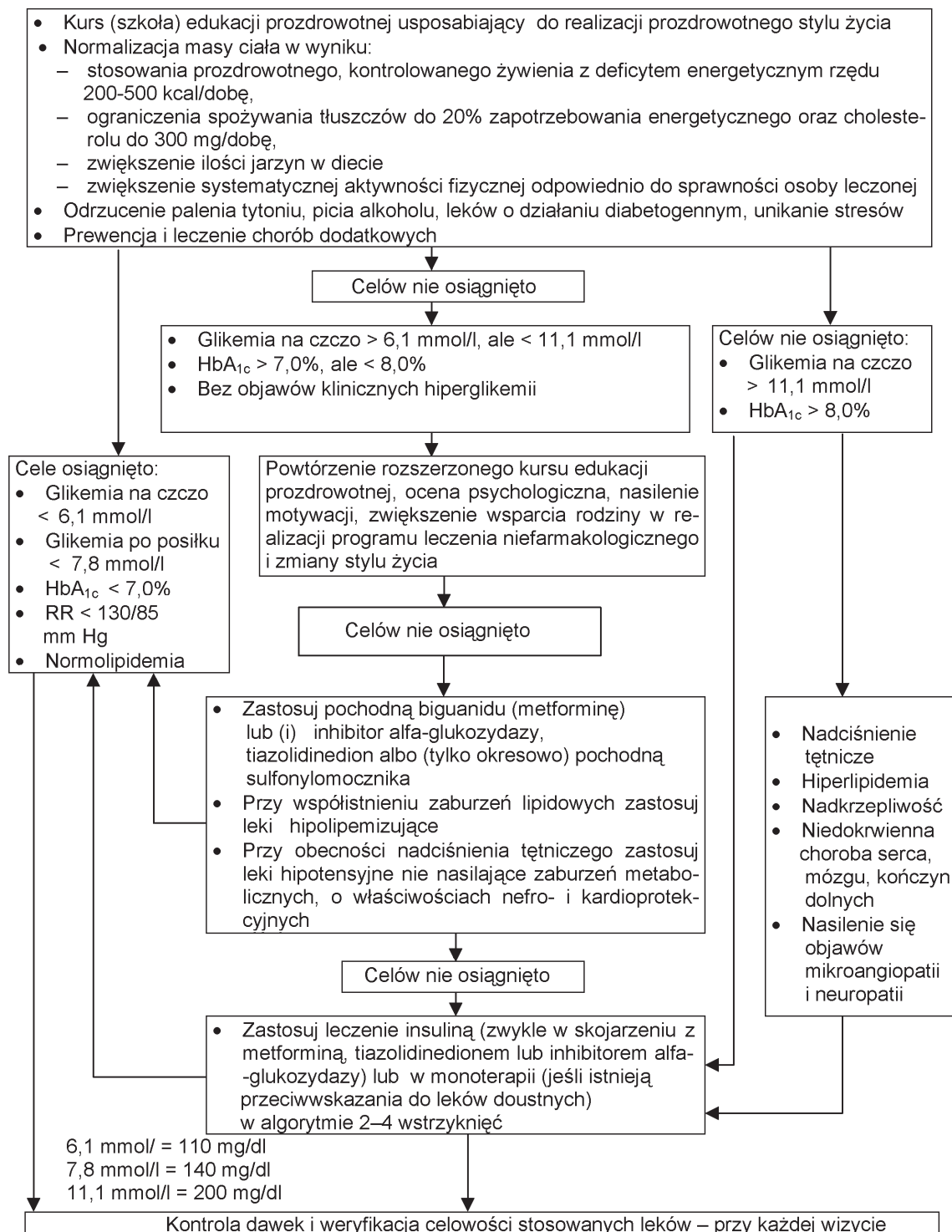
- szczegółowych metod nefarmakologicznego leczenia z prozdrowotnymi modyfikacjami stylu życia,
- farmakoterapii hipoglikemizującej oraz metod prewencji i leczenia powikłań,
- metod koniecznych w szczególnych sytuacjach życiowych, np. operacja, dodatkowa choroba,
- metod wypracowania właściwej postawy życiowej, umiejętności radzenia sobie ze stresem, jaki powoduje cukrzyca.

W wyborze metody leczenia ważne jest wnikliwe ustalenie głównej przyczyny patogenetycz-

nej cukrzycy. Obejmuje ona ustalenie względnego patogenetycznego znaczenia niedoboru insuliny i insulinooporności oraz stopnia nasilenia zaburzeń metabolicznych i narządowych.

Cukrzyca typu 2 u osób bez otyłości łączy się zwykle z niedoborem insuliny endogennej, insulinooporność ma natomiast mniejsze znaczenie. Taktykę postępowania leczniczego u tych chorych przedstawia rycina 2.

W cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością większe znaczenie patogenetyczne przypisuje się insulinooporności. Zatem leczenie ukierunkowa-



Ryc. 3. Standard leczenia cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością

ne jest przede wszystkim na eliminację lub zmniejszenie nasilenia działania tego czynnika. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością przedstawia rycina 3.

Prawidłowe leczenie cukrzycy powinno zapewnić uzyskanie stanu prawie normoglikemii zgodnie z kryteriami *European Diabetes Policy Group* (1998–1999), które przedstawiono w tabeli 3. Jednak nawet staranne stosowanie dostę-

nych obecnie metod leczenia nie zawsze umożliwia uzyskanie i utrzymanie przez dłuższy czas takiego stanu wyrównania. Badanie UKPDS [3] oraz inne [8] wykazały, że każda redukcja HbA_{1c} zmniejsza ryzyko powikłań cukrzycy.

Liczne badania kliniczne ostatnich lat dostarczyły dowodów, że intensywne farmakoterapie cukrzycy powinna obejmować nie tylko leczenie hipoglikemizujące, ale także leczenie innych za-

Tabela 3. Kryteria jakości kontroli glikemii wg European Diabetes Policy Group (1998–1999)

Wskaźnik	Osoby bez cukrzycy	Jakość kontroli	
		kontrola odpowiednia	kontrola nieodpowiednia
HbA _{1c} (standaryzacja wg DCCT) % Hb	< 6,1	6,1–7,5	> 7,5
Samodzielnie oznaczone stężenie glukozy we krwi: na czczo/przed posiłkiem mmol/l mg/dl	4,0–5,0 70–90	5,1–6,5 91–120	> 6,5 > 120
Po posiłkach (szczyt) mmol/l mg/dl	4,0–7,5 70–135	7,6–9,0 136–160	> 9,0 > 160
Przed snem mmol/l mg/dl	4,0–5,0 70–90	6,0–7,5 110–135	> 7,5 > 135

Tabela 4. Kryteria kontroli lipidów krwi wg European Diabetes Policy Group (1998–1999)

Parametr lipidowy	Wielkość ryzyka makroangiopatii		
	małe ryzyko	ryzyko	duże ryzyko
Cholesterol całkowity w surowicy mmol/l mg/dl	< 4,8 < 185	4,5–6,0 185–230	> 6,0 > 230
Cholesterol LDL w surowicy mmol/l mg/dl	< 3,0 < 115	3,0–4,0 115–155	> 4,0 > 155
Cholesterol HDL w surowicy mmol/l mg/dl	> 1,2 > 46	1,0–1,2 39–46	< 1,0 < 39
Triglicerydy w surowicy mmol/l mg/dl	< 1,7 < 150	1,7–2,2 150–200	> 2,2 > 200

burzeń, które jej towarzyszą. Do najczęstszych należą zaburzenia gospodarki lipidowej oraz nadciśnienie tętnicze.

Najczęstszą formą dyslipidemii u chorych na cukrzycę jest hiperlipidemia mieszana.

O wdrożeniu leczenia hipolipemizującego decydują nie tylko wartości stężenia lipoprotein, ale także obecność choroby niedokrwiennej serca lub innych zespołów spowodowanych miażdżycą. W tabeli 4 podano kryteria jakości kontroli lipidów według *European Diabetes Policy Group* (1998–1999).

Ponad 50% chorych na cukrzycę typu 2 wymaga także leczenia hipotensyjnego. Leki hipotensyjne stosowane w tej grupie chorych nie powinny nasilać zaburzeń metabolicznych, natomiast powinny wykazywać działanie nefro- i kardioprotekcyjne. Wybór leku zależy nie tylko

od jego mechanizmu działania hipotensyjnego, ale także od rodzaju współistniejących powikłań cukrzycy i innych chorób.

Podsumowanie

Obecnie stosowana klasyfikacja patologicznej hiperglikemii i cukrzycy, obniżony poziom punktów odcięcia „normy” od „stanu patologicznego” odnoszących się do rozpoznania, a także bardziej rozszerzone metody różnicowania patogenezy cukrzycy umożliwiają nie tylko wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy i innych stanów hiperglikemii, ale także stwarzają szansę ich celowanej korekty za pomocą leków, których mechanizm działania usuwa lub ogranicza mechanizmy etiopatogenetyczne.

Piśmiennictwo

1. King H, Rewers M. WHO Hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157.
2. Szurkowska M, Szybiński Z, Nazim A i wsp. Chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 w populacji Krakowa. *Pol Arch Med. Wewn* 2001; 106: 771–779.
3. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
4. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Raport of WHO Consultation. WHO, Genewa; 1999.
5. Czech A, Tatoń J. *Standardy rozpoznawania i leczenia cukrzycy*. Warszawa: PZWL; 2003.
6. Decode Study Group on the behalf of European Diabetes Epidemiology Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from European Studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647–654.
7. Tatoń J, Czech A. *Diabetologia*. Warszawa: PZWL; 2001.
8. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E i wsp. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117.
9. Czech A, Walewski J, Łaz R i wsp. Diagnostyka i algorytmy leczenia dyslipidemii u osób z cukrzycą. *Przewodnik Lekarza* 2003; 4(52): 141–147.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 1998; 317: 703–713.

Adres Autorki:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Wojewódzki Szpital Bródnowski
ul. Kondratowicza 8
03-242 Warszawa

Znaczenie kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2

The importance of monitoring hypertension in patients with type 2 diabetes

STANISŁAW CZEKALSKI, KRZYSZTOF PAWLACZYK

Z Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Czekalski

Streszczenie Nadciśnienie tętnicze stwierdza się dwukrotnie częściej u chorych na cukrzycę niż u osób niechojących na cukrzycę. Omawiane współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Utrzymywanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg jest istotnym elementem zalecanej kontroli metabolicznej cukrzycy, która hamuje rozwój przewlekłych powikłań choroby i zmniejsza wyraźnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Istotną rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 ma postępowanie nefarmakologiczne, z równoczesnym zastosowaniem leczenia farmakologicznego. Zastosowanie co najmniej 2 leków hipotensyjnych jednocześnie jest z reguły konieczne dla uzyskania zalecanych wartości ciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg) u chorych na cukrzycę typu 2. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), tiazydowe leki moczopędne, antagoniści receptorów angiotensyny, beta-blokery i antagoniści wapnia zmniejszają częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych i udarów mózgu u chorych na cukrzycę. ACEI i antagoniści receptorów angiotensyny są jednocześnie lekami, które zwalniają progresję nefropatii cukrzycowej.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego, leczenie nadciśnienia tętniczego.

Summary Hypertension is twice as common in patients with diabetes compared to those without diabetes. Diabetes mellitus and hypertension are risk factors for cardiovascular diseases. A target blood pressure goal of < 130/80 mm Hg is currently recommended for patients with diabetes to prevent the occurrence of metabolic complication and to decrease cardiovascular risk. To prevent the development of hypertension in diabetes patients, non-pharmacological and pharmacological therapies have to be considered. Combinations of 2 or more drugs are usually needed to achieve the target blood pressure goal of less than 130/80 mm Hg. ACE inhibitors, thiazide diuretics, angiotensin-receptor blockers, β -blockers, calcium channel blockers are beneficial in reducing cardiovascular diseases and stroke incidence in patients with diabetes. The ACE inhibitor – or angiotensin-receptor blocker-based treatments favourably affect the progression of diabetic nephropathy.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, detection of hypertension, treatment of hypertension.

Opublikowany ostatnio siódmy raport amerykańskiej grupy ekspertów – *The JNC 7 Report* [1] nie przyniósł spodziewanej zmiany definicji nadciśnienia tętniczego. Nadal nadciśnienie tętnicze definiuje się u osób powyżej 18. roku życia jako ciśnienie skurczowe (RRs) 140 mm Hg lub wyższe i/lub ciśnienie rozkurczowe (RRd) 90 mm Hg lub wyższe u osoby nie przyjmującej leków hipotensyjnych. Wprowadzono natomiast pojęcie stanu przednadciśnieniowego (prehypertension) charakteryzującego się wartościami RRs 120–139 mm Hg i RRd 80–89 mm Hg.

U osób wykazujących takie wartości ciśnienia tętniczego należy zalecać zmianę trybu życia na prozdrowotny, a przy współistnieniu dodatkowych wskazań należy zastosować leczenie farmakologiczne. Takim dodatkowym wskazaniem

jest (między innymi) współistnienie cukrzycy, przy czym podkreślono, że wówczas należy obniżyć ciśnienie do docelowych wartości poniżej 130/80 mm Hg. Dzięki temu doczekała się oficjalnego potwierdzenia, sugerowana wcześniej przez diabetologów celowość nie tylko nefarmakologicznego, ale także farmakologicznego leczenia podwyższonego ciśnienia u chorych na cukrzycę, kwalifikowanych jeszcze jako normotensyjni.

Na podstawie wyników licznych badań [2–4] uzyskano dowody, że wdrożenie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI), zaliczanymi do leków hipotensyjnych, u chorych we wczesnym stadium nefropatii cukrzycowej, nawet przy prawidłowych czy optymalnych wartościach ciśnienia tętniczego, skutecznie hamuje

on postęp zmian nerkowych i zapobiega rozwojowi nadciśnienia. Aktualne standardy postępowania u chorych na cukrzycę typu 2 zalecają prowadzenie corocznych badań przesiewowych dla wykrycia mikroalbuminurii, a po potwierdzeniu rozpoznania wczesnej nefropatii cukrzycowej – wdrożenie leczenia ACEI, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego [5, 6].

Gdy pożądanego efektu terapeutycznego nie uzyskuje się przy stosowaniu średniej dawki dobowej ACEI, często lepiej dodać drugi lek hipotensyjny w małej dawce niż zwiększać dawkę leku pierwszego wyboru. Najczęściej dołącza się lek moczopędny w niewielkiej dawce hipotensyjnej. Na korzyść zastosowania indapamidu, zwłaszcza preparatu SR, leku tiazydopodobnego działającego rozkurczająco na naczynia, przemawia brak niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Tiazydowe leki moczopędne stosuje się przeciętnie w dawkach odpowiadających 12,5 mg do 25 mg hydrochlorotiazidu na dobę, co znacznie redukuje ich potencjalne niekorzystne efekty metaboliczne, zwłaszcza gdy są kojarzone z ACEI. Tiazydowych leków moczopędnych nie należy stosować przy stężeniach kreatyniny w surowicy przekraczających 176 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl). U chorych na cukrzycę typu 2 powikłaną wczesną lub jawną nefropatią oraz nadciśnieniem tętniczym korzystne może być stosowanie od początku leczenia preparatów skojarzonych, zawierających ACEI i lek moczopędny o przedłużonym działaniu w stałych, małych dawkach.

Jeżeli ciśnienie tętnicze jest nadal zbyt wysokie, mimo stosowania preparatów z dwóch grup leków hipotensyjnych, należy dołączyć kolejny lek z innej grupy. Najczęściej jest to antagonistą wapnia, niebędący pochodną dihydropirydyny. Przy wyborze trzeciego leku hipotensyjnego, a także często czwartego, należy kierować się indywidualizacją wskazań, zgodnie z wytycznymi WHO i ISH [7]. Analogiczne zasady leczenia hipotensyjnego dotyczą chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym, u których nie występuje nefropatia cukrzycowa.

Określa się, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 jest dwa razy większa niż wśród osób niechorujących na cukrzycę [8]. U obywateli USA rasy białej częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 63%. Pomijając złożone patomechanizmy determinujące dużą częstość współistnienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2, które scharakteryzowano szczegółowo w piśmiennictwie [8], omawiane współistnienie kwalifikuje chorych do grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i stanowi wskazanie do wdrożenia farmakoterapii.

W każdym przypadku nadciśnienia tętniczego, współistniejącego z cukrzycą typu 2, należy wykluczyć, czy nie jest ono spowodowane wtórnymi przyczynami, np. miażdżycowym zwężeniem tętnicy lub tętnic nerkowych albo współistniejącą niecukrzycową chorobą nerek. Częstość takiego współwystępowania może sięgać nawet 20–30% przypadków. W pozostałych przypadkach nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą typu 2 można zakwalifikować do 4 typów:

1. nadciśnienie tętnicze związane z nefropatią cukrzycową,
2. nadciśnienie tętnicze występujące u chorych bez nefropatii,
3. izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe,
4. nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej z podciśnieniem ortostatycznym. Patogeneza tych typów nadciśnienia różni się, jak również różnią się sposoby leczenia [8].

Częstość występowania nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 jest podobna jak u chorych z cukrzycą typu 1 i w 20 lat po rozpoznaniu cukrzycy określa się ją na 20–40%, najczęściej z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym. Różnica między chorymi na cukrzycę typu 2 w porównaniu z cukrzycą typu 1 polega na tym, że w cukrzycy typu 2 już w momencie rozpoznania choroby u 20% może współistnieć mikroalbuminuria, a u 10% – białkomocz, co po wykluczeniu innych przyczyn tych nieprawidłowości (najczęściej zakażenie układu moczowego i zastoinowa niewydolność serca) upoważnia do rozpoznania odpowiednio: wczesnej lub jawnej nefropatii cukrzycowej.

U chorych na cukrzycę częstość występowania nadciśnienia tętniczego bez objawów towarzyszącej nefropatii cukrzycowej lub niecukrzycowej choroby nerek jest dwukrotnie większa niż u osób niechorujących na cukrzycę. Przyjmuje się, że poza nieokreśloną dotychczas dokładnie predyspozycją genetyczną do rozwoju nadciśnienia, insulinooporność tkanek obwodowych i hiperinsulinemia z ich konsekwencjami, jak np. dysfunkcją śródbłonna, i bezpośrednim wpływem insuliny na nerki, często towarzyszącą pierwotnemu nadciśnieniu tętniczemu, są przyczyną zwiększonej częstości nadciśnienia u chorych na cukrzycę [8]. Istotne znaczenie dla leczenia ma u tych chorych postępowanie nefarmakologiczne: zmiana stylu życia, zmniejszenie masy ciała, gdy istnieje nadwaga lub otyłość, zmiana diety, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie spożycia soli kuchennej, ograniczenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia tytoniu. Równocześnie należy niezwłocznie rozpocząć leczenie farmakologiczne, gdyż zgodnie z aktualnymi wytycznymi WHO i ISH [7], współistnienie cukrzycy z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od jego stopnia i innych czynników ryzyka, kwalifiku-

je chorych do grupy dużego ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Lekami pierwszego wyboru są ACEI, jeśli nie ma przeciwwskazań, lub antagoniści receptorów AT1 angiotensyny II (sartany), gdy po stosowaniu ACEI wystąpi uporczywy kaszel lub inne objawy nietolerancji. Zalecane docelowe wartości ciśnienia to poniżej 130/80 mm Hg lub najbardziej zbliżone wartości, które chory dobrze toleruje, przy uwzględnieniu kardynalnej zasady powolnej redukcji ciśnienia tętniczego. Dołączanie kolejnych grup leków hipotensyjnych powinno się odbywać według analogicznych zasad, jak opisane dla chorych z nefropatią cukrzycową. W większości przypadków skuteczne leczenie hipotensyjne nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą wymaga stosowania 3, a nawet 4 leków z różnych grup i konsekwentnego postępowania nefarmakologicznego. Włączenie do farmakoterapii kolejnych leków hipotensyjnych odbywa się na podanych wcześniej zasadach postępowania w nefropatii cukrzycowej.

Izolowane nadciśnienie skurczowe, czyli RRs, równe lub wyższe niż 140 mm Hg, przy RRd niższym niż 90 mm Hg, wyodrębniono w klasyfikacji ciśnienia tętniczego, zawartej w aktualnych wytycznych WHO i ISH [7]. Podkreślono także, iż leczenie hipotensyjne w tych przypadkach jest co najmniej tak samo skuteczne w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, jak leczenie „klasycznego” nadciśnienia pierwotnego. U chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 2, izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe powstaje w wyniku utraty elastyczności dużych naczyń tętniczych, spowodowanej procesami miażdżycowymi [8] i dotyczy osób w wieku podeszłym. Ta grupa chorych jest obciążona szczególnie dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i zwiększonym ryzykiem zgonu, co nakazuje przeprowadzenie bardzo dokładnej diagnostyki nadciśnienia tętniczego, oceny ryzyka powikłań oraz indywidualizację leczenia hipotensyjnego.

W algorytmie postępowania u osób w wieku ponad 60 lat należy wykluczyć: wtórne przyczyny nadciśnienia (np. choroby nerek, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe wywołane miażdżycą tętnicy lub tętnic nerkowych, choroby tarczycy), nadciśnienie białego fartucha i pseudonadciśnienie [9, 10]. Ocena ryzyka powikłań powinna obejmować współwystępowanie innych chorób oraz powikłań narządowych cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, włączając demencję, depresję, wywiad w kierunku zaburzeń równowagi i upadków, współistniejące leczenie. Istotne znaczenie ma edukacja obejmująca zarówno chorego, jak i osoby opiekujące się nim, dotyczące wdrożenia postępowania nefarmakologicznego, zalecanego w nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy, które powinno zawsze być zastosowane.

Wybór pierwszego leku hipotensyjnego należy oprzeć na indywidualnych wskazaniach i przeciwwskazaniach do stosowania poszczególnych grup leków. U chorych na cukrzycę z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym jako lek pierwszego rzutu wybiera się najczęściej preparat o długotrwałym działaniu (zapewniającym obniżenie ciśnienia obejmujące całą dobę, przy jednorazowej dawce dobowej) z następujących grup: leki moczopędne, antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, ACEI lub antagoniści receptorów AT1 angiotensyny II [9–11].

Terapię rozpoczyna się zawsze od najmniejszej dostępnej dawki leku (a u osób w wieku ponad 70 lat nawet od połowy tej dawki), zalecając w początkowym okresie leczenia kontrolę lekarską co 7–14 dni z wynikami badań laboratoryjnych, obejmujących stężenie w surowicy potasu, kreatyniny i mocznika. Ciśnienie tętnicze należy mierzyć w pozycji leżącej i stojącej. Przy dobrej tolerancji leczenia dawkę leku zwiększa się powoli i stopniowo, nie przekraczając dobowej dawki średniej, pod stałą kontrolą lekarską i laboratoryjną. Celem leczenia jest obniżenie RRs do 130 mm Hg, a przynajmniej w granicach 140 mm Hg, pod warunkiem że chory dobrze toleruje terapię i nie dochodzi do obniżenia RRd poniżej 70 mm Hg, gdyż zwiększa to ryzyko zgonów. Przy złej tolerancji należy utrzymywać RRs w najniższych granicach, które chory dobrze znosi. Gdy nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia, przy dobrej tolerancji leczenia średnią dawką leku pierwszego wyboru, należy dołączyć małą dawkę leku hipotensyjnego z innej grupy, postępując według zasad opisanych powyżej. Jako korzystne wymienia się połączenia: diuretyku z ACEI (lub antagonistę receptorów AT1) albo antagonistę wapnia z ACEI (lub antagonistę receptorów AT1) [9]. Jeżeli istnieje potrzeba dołączenia trzeciego leku, a chory dobrze toleruje terapię, dodaje się niestosowany dotychczas lek należący do jednej z trzech wymienionych podstawowych grup leków pierwszego wyboru (ACEI lub antagonistę receptorów AT1, diuretyk albo antagonistę wapnia). W leczeniu skojarzonym należy uwzględnić także wskazania do włączenia leków blokujących receptory beta-adrenergiczne i alfa-adrenolityki, kierując się ogólnymi zaleceniami i przeciwwskazaniami [7].

Wybór diuretyku lub antagonisty wapnia jako pierwszego leku zalecanego w izolowanym nadciśnieniu skurczowym związany jest ze schematami terapii stosowanymi w badaniach SHEP i Syst-Eur [11, 12]. W badaniu SHEP jako lek pierwszego rzutu zastosowano diuretyk tiazydowy o przedłużonym działaniu (chlorotalidon 12,5–25 mg/dobę), a jako lek drugiego rzutu m.in. beta-bloker (atenolol 25–50 mg/dobę). Użytko istotne zmniejszenie łącznej częstości po-

wikłań zakończonych i niezakończonych zgonem: udarów mózgu o 36%, sercowych o 27% i sercowo-naczyniowych o 32% [11]. W badaniu Syst-Eur lekiem pierwszego rzutu był dihydropirydynowy antagonistą wapnia (nitrendypina 10–40 mg/dobę), a lekami drugiego rzutu diuretyk (hydrochlorotiazyd 12,5–25 mg/dobę) i/lub ACEI (enalapril 5–20 mg/dobę). Wyniki tego badania udokumentowały, że szczególne korzyści z leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego odnoszą chorzy na cukrzycę. Wykazano: zmniejszenie liczby powikłań sercowo-naczyniowych o 68% (u chorych bez cukrzycy o 30%), a ponadto zmniejszyło się ryzyko rozwoju demencji o około 50%. W obu tych badaniach uzyskano ponad trzykrotnie większe obniżenie RRs niż RRd, bez nadmiernego spadku tego ostatniego. Stosując leki moczopędne jako pierwsze, w leczeniu izolowanego nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy rozpoczynać od małej dawki, np. 12,5 mg hydrochlorotiazidu dziennie lub nawet mniejszej, i nie przekraczać maksymalnej dawki równoważnej 25 mg hydrochlorotiazidu na dobę. Korzystne może być zastosowanie indapamidu o przedłużonym działaniu (SR), podawanego raz na dobę i pozbawionego niekorzystnych efektów metabolicznych. Przy stosowaniu leków moczopędnych należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Korzystne, organoprotekcyjne właściwości ACEI sugerują, że mogą być one stosowane również jako leki pierwszego wyboru u chorych na cukrzycę z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, zwłaszcza że poprawiają one podatność aorty i dużych tętnic przepływowych. Oczekiwane są w tym zakresie wyniki nowych badań kontrolowanych.

W opublikowanym ostatnio artykule dotyczącym leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2: wytyczne opracowane na podstawie aktualnych badań naukowych [13], przedstawiono następujące ogólne zasady postępowania. Po pierwsze: docelowe ciśnienie powinno wynosić poniżej 130/80 mm Hg. Po drugie: wszystkie leki hipotensyjne, poza alfa-blokerami, wykazują korzystne działanie w porównaniu z placebo. Po trzecie: aby osiągnąć docelowe ciśnienie tętnicze, zwykle konieczne będzie zastosowanie więcej niż jednego leku. Po czwarte: w leczeniu zawsze należy stosować ACEI (lub an-

tagonistę receptorów AT1 angiotensyny II, jeżeli ACEI nie są tolerowane) i zwykle także diuretyk. Jeżeli konieczne są dodatkowe leki, należy zastosować antagonistę wapnia, beta-bloker lub alfa-bloker. Po piąte: należy zwracać uwagę na zmiany stylu życia (zmniejszenie masy ciała, regularną aktywność fizyczną, umiarkowanie w spożyciu sodu, białka i alkoholu), jak również kontrolę glikemii, dyslipidemii i białkomocz. Powyższe podstawowe zasady postępowania powinny wyraźnie poprawić rokowanie u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą.

Nowym, istotnym elementem w leczeniu hipotensyjnym chorych na cukrzycę typu 2 jest wprowadzenie skutecznej kontroli ciśnienia u osób normotensyjnych, czyli z ciśnieniem tętniczym poniżej 140/90 mm Hg. Opublikowane ostatnio wyniki prospektywnego, randomizowanego i kontrolowanego badania [14], w którym zastosowano antagonistę wapnia (nisoldipinę) lub ACEI (enalapril), dążąc do obniżenia RRd o 10 mm Hg w odniesieniu do wyjściowych wartości 80–89 mm Hg, wykazały istotne korzyści w porównaniu z osobami nieotrzymującymi leków hipotensyjnych, u których RRd mieściło się w granicach 80–89 mm Hg. W okresie 5 lat obserwacji, leczenie hipotensyjne, niezależnie od stosowanego leku, które umożliwiło utrzymanie ciśnienia średnio 128/75 mm Hg, spowodowało istotne: zwolnienie progresji uszkodzenia nerek do wczesnej i jawnej nefropatii cukrzycowej, zwolnienie progresji retinopatii, zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu. Wyniki tego badania dokumentują, że nawet u normotensyjnych chorych na cukrzycę typu 2 korzystne jest leczenie hipotensyjne z docelowymi wartościami ciśnienia tętniczego około 128/75 mm Hg.

Podsumowując: zalecona w aktualnych wytycznych kontrola ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę, nie tylko u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale również w stanie przednadciśnieniowym, ma podstawowe znaczenie dla zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto hamuje rozwój wczesnej i jawnej nefropatii cukrzycowej u osób predysponowanych do wystąpienia tego powikłania i może w znacznym stopniu przyczynić się do zmniejszenia liczby chorych wymagających kosztownego leczenia nerkozastępczego.

Piśmiennictwo

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289, 19: 2560–2572.
2. Magensen CE, on behalf of the European Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril delays progression to overt renal disease in insulin dependent diabetes mellitus with microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 336–340.
3. The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 567–572.

4. Czekalski S, Andrysiak-Mamos E, Majkowska L i wsp. Wpływ długotrwałego leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny na przebieg wczesnej nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1. *Post Farmakoter* 2000; 1: 39–41.
5. European Diabetes Policy Group 1998: Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 1 (insulinozależnej). *Med Prakt* 1998; supl. do nr 10 (92).
6. Czekalski S, Grzeszczak W, Ciecchanowski K, Renke M. *Rozpoznawanie i leczenie nefropatii cukrzycowej*. [W:] *Standardy postępowania w rozpoznaniu i leczeniu chorób nerek*. Rutkowski B, Czekalski S (red.). Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed; 2001: 120–130.
7. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym. Aktualne (1999) wytyczne. World Health Organization i International Society of Hypertension. *Med Prakt* 1999, nr 5.
8. Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JH. *Hypertension*. [W:] *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Kahn CR Weir GC (eds.). Philadelphia: Lea & Febiger; 1994: 817–835.
9. Grodzicki T, Messerli FH. *Hypertension in the elderly*. [W:] *Manual of hypertension*. Mancia G i wsp. (eds.). London: Churchill Livingstone; 2002: 543–554.
10. Tykarski A (red.). *Nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym*. Bielsko-Biała: α -medica press, Ośrodek Wydawniczy Augustina; 2000.
11. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
12. Staessen JA, Fagard R, Thijs L i wsp. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
13. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079–1083.
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A i wsp. Effect of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–1097.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii

i Chorób Wewnętrznych AM

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

Hipoglikemia (niedocukrzenie) – co lekarz rodzinny powinien wiedzieć

Hypoglycaemia – what general practitioner should know

JERZY ŁOPATYŃSKI, IWONA CHMIEL-PERZYŃSKA

Z Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Łopatyński

Streszczenie W pracy przedstawiono informacje dotyczące hipoglikemii występujących u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy. Hipoglikemia jest zespołem objawów związanych ze zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi, a następnie w narządach istotnych dla życia organizmu. Objawy niedocukrzenia mogą pojawić się u osób zdrowych, w przebiegu licznych chorób, ale najczęściej są spowodowane stosowaniem leków hipoglikemizujących – głównie insuliny i pochodnych sulfonilomocznika, ale również biguanidów, inhibitorów alfa-glukozydazy, tiazolidinedionów i glinidów. Należy pamiętać o interakcjach pomiędzy lekami obniżającymi glikemię i innymi lekami. Najgroźniejszym niebezpieczeństwem niedocukrzenia jest obniżenie stężenia glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym oraz wystąpienie arytmii komorowych. Działanie jatrogenne może również być przyczyną niedocukrzenia. W pracy opisano również zastosowanie insuliny w leczeniu psychoz schizofrenicznych. Odczuwanie przez pacjenta objawów obniżania się stężenia glukozy we krwi jest wskazaniem do spożycia przekąski zawierającej węglowodany proste. Na wypadek utraty przytomności osoby najbliższe choremu powinny być pouczone o możliwościach pomocy choremu.

Słowa kluczowe: hipoglikemia, niedocukrzenie, insulinoterapia, doustne leki hipoglikemizujące.

Summary The study contains information concerning hypoglycaemia occurring in patients treated because of diabetes. Hypoglycaemia is the group of symptoms caused by low blood glucose level and due to that low glucose level in main organs. The symptoms of hypoglycaemia may occur in healthy people in the course of many diseases and usually is caused by insulin and sulphonylureas and other oral hypoglycemic agents. The study reminds of interactions between hypoglycaemic agents and other drugs. The most dangerous aspects of hypoglycaemia are: low glucose level in central nervous system and ventricular arrhythmias. The study also describes the insulin shock therapy in schizophrenic psychoses treatment. Hypoglycaemia felt by a patient is an indication to have certain amount of food containing monosaccharides. In case of losing consciousness people close to such patient should be educated how to apply first-aid.

Key words: hypoglycaemia, insulin therapy, oral hypoglycaemic drugs.

Leczenie cukrzycy, a zwłaszcza stosowanie insuliny, związane jest z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii (niedocukrzenia). Paradoksalnie, insulina będąca lekiem ratującym życie chorych może stać się doraźnym zagrożeniem dla ich zdrowia, a niekiedy także życia. Nie wydaje się, aby stosowane obecnie metody podawania insuliny zmieniły się zasadniczo w najbliższym czasie i dlatego występowanie hipoglikemii pozostanie główną przeszkodą w osiągnięciu celu, do którego dąży współczesna diabetologia – osiągnięcia niemal normoglikemii (DCCT, 1993; UKPDS, 1998).

Hipoglikemia to zespół objawów związanych ze zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi, a następnie w innych narządach istotnych dla życia organizmu. Poziom stężenie glukozy we krwi,

przy którym występuje, nie jest wartością stałą. Zazwyczaj jednak kliniczne objawy hipoglikemii odczuwane są przy stężeniu glukozy we krwi około 40–60 mg/dl. Hipoglikemia może pojawić się przy stopniowym spadku stężeń glukozy we krwi, np. w czasie głodzenia, jak również w przypadku gwałtownego obniżenia stężenia glukozy we krwi spowodowanym zbyt dużą dawką insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Najważniejszym niebezpieczeństwem hipoglikemii jest obniżenie stężeń glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), którego praca jest niemal całkowicie zależna właśnie od stałego zaopatrzenia w glukozę. Już kilkuminutowy brak dopływu glukozy może zaburzać funkcje poznawcze, spowodować splątanie, a następnie stopniową utratę świadomości i śpiączkę. Tak jak

inne tkanki, ośrodkowy układ nerwowy może wykorzystywać ciała ketonowe jako alternatywne źródło energii, jednakże pojawiający się w sposób nagły wysoki poziom insuliny (jak w przypadku jej przedawkowania w czasie leczenia cukrzycy, w celach zbrodniczych lub samobójczych) hamuje powstawanie ciał ketonowych.

Hipoglikemia wywiera również wpływ na pracę serca, zwiększając ryzyko wystąpienia groźnych dla życia arytmii. Podczas eksperymentalnych hipoglikemii u pacjentów chorujących na cukrzycę zauważono w EKG wydłużanie się odstępu QT, jak również zależność pomiędzy wzrastającym stężeniem krążącej we krwi adrenaliny a stopniem wydłużenia odcinka QT. Szczególnie pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT są narażeni na wystąpienie komorowych zaburzeń rytmu, głównie w postaci „torsade de pointes” („salw armatnich”) w przebiegu epizodu hipoglikemii (Heller SR, 2003).

Objawy hipoglikemii wynikają z jednej strony z pobudzenia układu adrenergicznego, z drugiej zaś są wyrazem neuroglikopenii. Objawy adrenergiczne, takie jak: wzmożona potliwość, tachykardia, drżenie rąk, nudności, uczucie osłabienia, pobudzenie motoryczne, bladeń powłok są wynikiem uwolnienia amin katecholowych, a towarzyszące im uczucie silnego głodu nakazuje choremu przyjęcie posiłku. Objawy wynikające z obniżenia stężenia cukru w ośrodkowym układzie nerwowym to: splątanie, zaburzenia widzenia, zamazana mowa, nieadekwatne zachowanie (chory może sprawiać wrażenie osoby będącej w stanie upojenia alkoholowego), drgawki, śpiączka (dokładniejszy opis objawów niedocukrzenia został przedstawiony w dalszej części pracy, opisującej zastosowanie leczenia insuliną w psychiatrii).

Ze względu na etiologię, hipoglikemię można podzielić na: głodową, reaktywną („odbicie” w stosunku do podwyższonych poziomów glukozy) i polekową.

Szczególną postacią jest **hipoglikemia reaktywna**, nazywana **czynnościową**, występująca u osób zdrowych, ale chwiejnych emocjonalnie, w 2–4 godziny po spożyciu posiłku zawierającego duże ilości węglowodanów (Huttner WA, 1995). Objawy niedocukrzenia mogą występować również po znacznym wysiłku fizycznym, szczególnie wykonywanym przy ograniczonej podaży pokarmu. Hipoglikemia reaktywna może pojawić się również w różnych stanach chorobowych. Hipoglikemia poposiłkowa u chorych po przebytych zabiegach operacyjnych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowana jest nagłym opróżnianiem żołądka i szybkim wchłanianiem glukozy ze światła jelita, któremu towarzyszy nadmierne wydzielenie insuliny (dumping syndrome). Zazwyczaj występuje

w okresie od 1 do 3 godzin po posiłku (Huttner WA, 1995; Hasler WL, 2003).

Hipoglikemię reaktywną obserwuje się również we wrodzonych zaburzeniach, jak: galaktozemia czy nietolerancja fruktozy, nadwrażliwość na leucynę (także izoleucynę i walinę) w wieku dziecięcym i innych (Pronicka E, 1995). Nietolerancja fruktozy i galaktozemia powodują zahamowanie uwalniania glukozy z wątroby po spożyciu pokarmów obfitujących w cukier, którego przemiana jest zaburzona, co prowadzi do wzrostu jego stężenia w surowicy krwi. Leucyna natomiast wywołuje poposiłkową hiperinsulinemię i w następstwie reaktywną hipoglikemię (Beers MH, Berkow R, 2001).

Przyczyną **hipoglikemii głodowej**, rozpoznawanej we wczesnym dzieciństwie, są wrodzone defekty enzymatyczne, które upośledzają glukoneogenezę i glikogenolizę. Hipoglikemia głodowa może być spowodowana rozrostem komórek beta wysp Langerhansa, niedostatecznym wydzielaniem glukagonu, dużymi guzami pochodzenia mezodermalnego, wydzielającymi substancje działające podobnie do insuliny, rozległymi uszkodzeniami wątroby (np. martwica komórek wątroby, uszkodzenie toksyczne, ale także choroby spichrzeniowe) (Pronicka E, 1995).

Zaburzenia endokrynologiczne, takie jak niedoczynność somatotropinowa przysadki czy choroba Addisona, są rzadszą przyczyną występowania hipoglikemii i najczęściej występują na czczo lub po przedłużonym okresie głodzenia. Charakterystyczny dla tej przyczyny niedocukrzenia jest brak wzrostu stężenia hormonu wzrostu lub kortyzolu, czyli hormonów hiperglikemizujących, podczas hipoglikemii samoistnej lub prowokowanej (Huttner WA, 1995; Pronicka E, 1995).

Częstą przyczyną wystąpienia hipoglikemii głodowej jest spożycie alkoholu, który hamuje uwalnianie glukozy z komórek wątrobowych, a czynnikiem sprzyjającym jej wystąpieniu jest ograniczone spożycie pokarmu podczas libacji. Najczęściej jednak przyczyną hipoglikemii jest przyjmowanie leków, głównie insuliny i pochodnych sulfonilomocznika (stymulujących wydzielanie insuliny). Także inne leki hipoglikemizujące – biguanidy, inhibitory alfa-glukozydazy, tiazolidynediony i glinidy – choć rzadziej, mogą przyczynić się do wystąpienia niedocukrzenia (Kasperska-Czyżykowska T, 1998). Sporadycznie przyczyną hipoglikemii mogą być również leki, których nie stosujemy do obniżania stężenia cukru we krwi, jak np. salicylany, propranolol, pentamidyna, chinina, dizopiramid, chinina (Beers MH, Berkow R, 2001), inhibitory monoaminooksydazy, barbiturany (Huttner WA, 1995). Należy pamiętać, że szczególnie niebezpieczne jest spożywanie alkoholu przez chorych leczonych lekami hipoglikemizującymi, ponieważ pogłębia on skłonność od hipoglikemii.

Doustne leki hipoglikemizujące są stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Zaliczamy tutaj: pochodne sulfonilomocznika, biguanidy, inhibitory alfa glukozydazy, tiazolidinediony i glinidy.

Mechanizm działania pochodnych sulfonilomocznika polega na uwalnianiu insuliny z komórek beta wysp Langerhansa. Działają głównie na pierwszą fazę wydzielania insuliny. Działanie to odbywa się na drodze pobudzenia swoistych receptorów na powierzchni komórek beta. Powodują one zamknięcie zależnego od ATP kanału potasowego, depolaryzację błony komórkowej z otwarciem kanałów wapniowych, prowadząc do wyrzutu insuliny z ziarnistości pierwotnych komórek beta. Zwiększają również zawartość glikogenu w wątrobie oraz zwiększają liczbę i powinowactwo receptorów insulinowych do insuliny w tkankach obwodowych. Leki tej grupy mogą więc wywoływać hipoglikemię, szczególnie w przypadku osób starszych, po pominięciu posiłku czy spożyciu alkoholu. Należy pamiętać o interakcjach pomiędzy pochodnymi sulfonilomocznika i innymi lekami. Nasilenie działania hipoglikemizującego powoduje równoczesne stosowanie np. sulfonamidów, salicylanów, dikumarolu, doksycykliny, rifampicyny, allopurinolu poprzez współzawodnictwo w łączeniu z białkami osocza czy wydłużenie okresu półtrwania (Kasperska-Czyżykowska T, 1998). Dawniej stosowana w leczeniu cukrzycy pochodna I generacji – chlorpropamid – mogła powodować przedłużające się hipoglikemie, trwające kilka godzin lub nawracające w czasie kolejnych dni. Nowsze generacje pochodnych sulfonilomocznika wydają się nie powodować aż tak długotrwałych stanów niedocukrzenia (Sieradzki J, 2001).

Biguanidy, których jedynym przedstawicielem stosowanym w Polsce jest metformina, działają poprzez: hamowanie wchłaniania glukozy ze światła przewodu pokarmowego, hamowanie glukoneogenezy wątrobowej, a także uwrażliwienie tkanek obwodowych na działanie insuliny przez zwiększenie beztlenowego metabolizmu glukozy. W czasie terapii biguanidy powodują zmniejszenie wydzielania insuliny, stąd niedocukrzenia nie powinny występować podczas monoterapii (Czupryniak L, 2002).

Mechanizm działania inhibitorów alfa-glukozydazy związany jest ze zmniejszeniem rozpadu węglowodanów złożonych (disacharydy, skrobia) w przewodzie pokarmowym oraz ograniczeniem wchłaniania węglowodanów prostych. Zapobiegają one w ten sposób hiperglikemiom poposiłkowym, ale także zmuszają pacjentów do przestrzegania diety niskowęglowodanowej (błąd dietetyczny powoduje biegunki, wzdęcia, uczucie pełności). Inhibitory alfa-glukozydazy stosowane w monoterapii nie powodują niedocukrzeń, gdyż wpływają na zmniejszenie poposiłkowej glikemii

bez zwiększenia insulinemii. Należy pamiętać, że w przypadku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania inhibitorów alfa-glukozydazy w leczeniu skojarzonym, pacjent powinien spożyć cukier prosty (glukozę) lub ewentualnie laktozę (jej rozpad nie podlega hamowaniu) (Kasperska-Czyżykowska T, 1998).

Tiazolidinediony stosowane są w leczeniu cukrzycy od 1997 r. Działanie ich polega na zwiększaniu insulinowrażliwości komórek mięśniowych, powodując lepsze obwodowe wykorzystanie glukozy. Ta grupa leków działa przez receptor PPAR-gamma, najobficiej występujący w adipocytach (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Tiazolidinediony są stosunkowo niedługo stosowaną grupą leków, jednakże nie wydaje się, aby ich stosowanie w monoterapii mogło powodować hipoglikemię.

Glinidy są nową grupą leków o mechanizmie działania podobnym do pochodnych sulfonilomocznika – również pobudzają wydzielanie insuliny. Leki te obniżają w szczególności glikemię poposiłkową i jako że stosowane są bezpośrednio przed posiłkiem, znacznie rzadziej powodują hipoglikemię. Niemniej jednak hipoglikemia uważana jest za najczęstsze powikłanie terapii tymi lekami.

Lekiem, który najczęściej jest odpowiedzialny za wystąpienie hipoglikemii, jest insulina. Wprowadzenie insuliny do leczenia cukrzycy było niewątpliwie milowym krokiem w rozwoju współczesnej medycyny, dzięki niej udało się ujarzmić chorobę znaną od ponad 2000 lat. Jednakże to właśnie hipoglikemie w przebiegu leczenia insuliną stały się główną przyczyną nagłych zgonów chorych na cukrzycę.

Dane z Wielkiej Brytanii mówią, że jedynie 2 z 24 śmierci pacjentów z cukrzycą typu 1 poniżej 50 roku życia spowodowane były z pewnością uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu hipoglikemii. Jednakże pozostałe 22 niewyjaśnione zgony w czasie snu młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 spowodowane zostały najprawdopodobniej zaburzeniami rytmu serca w przebiegu niedocukrzenia (Tattersall RB, Gill GV, 1993). Autorzy nie znają jednak innych tak niepokojących doniesień, jak te pochodzące ze Skandynawii, gdzie szacuje się, że w ciągu ostatnich 10 lat 10% zgonów w czasie snu pacjentów z cukrzycą typu 1 poniżej 40 roku życia spowodowane było wystąpieniem hipoglikemii (Thorndarson H, Sovik O, 1995), a współczynnik umieralności chorych z cukrzycą pomiędzy 15 a 19 rokiem życia jest 3–4-krotnie większy niż w pozostałej populacji (Sartor G, Dahlquist G, 1995). Stąd więc problem hipoglikemii poinsulinowej jest nadzwyczaj ważny dla chorych, prowadzących ich leczenie lekarzy i najbliższego otoczenia, a tak naprawdę dla całej społeczności, w której żyją chorzy leczeni insuliną.

Pomimo że udaje się nam – stosując obecnie dostępne metody podawania insuliny: podskórnie, dożylnie – skutecznie leczyć i przedłużać życie pacjentów wymagających insulinoterapii, ściśle wyrównanie metaboliczne jest jednak bardzo trudne z wielu przyczyn. Po pierwsze, insulina podawana jest w sposób niefizjologiczny, w postaci iniekcji w tkankę podskórną, a przecież w warunkach naturalnych insulina wydzielana jest przez trzustkę do krążenia wrotnego, dzięki czemu jej stężenie w wątrobie jest wysokie. Istnieją duże różnice w dostępności leku w zależności od miejsca podania, np. wstrzyknięcie dawki w okolicę uda, a następnie spacer spowoduje szybsze wchłonięcie się leku i w rezultacie może doprowadzić do epizodu niedocukrzenia. Po drugie, dawkowanie insuliny wymaga stałej zależności między liczbą spożytych wymienników węglowodanowych, intensywnością wysiłku fizycznego, ale także ogólnego stanu psychicznego. Bardzo łatwo pacjent może zaburzyć tę swoistą równowagę poprzez na przykład nieco dłuższy spacer, zdenerwowanie czy spożycie mniejszego posiłku. Kolejną przyczyną są wszelkiego rodzaju infekcje, a zwłaszcza przebiegające z wymiotami lub biegunką. Również mylne podanie dawki insuliny przez pacjenta może być z jednej strony przyczyną podania zbyt dużej liczby jednostek i wystąpienia hipoglikemii, ale z drugiej strony może powodować niedostateczną podaż insuliny i hiperglikemię. Bardzo często pacjenci, którzy przeżyli poważny epizod hipoglikemii z powodu lęku przed kolejnym takim epizodem (szczególnie nocnym), świadomie zmniejszają dawki insuliny lub jedzą przed snem dodatkowy posiłek. Także niewydolność nerek, powodująca zmniejszenie rozpadu insuliny, może spowodować niedocukrzenia u pacjentów dotychczas dobrze wyrównanych ze względu na wydłużenie okresu półtrwania krążącej we krwi insuliny (Grzeszczak W, 2003).

Bardzo trudną grupą chorych są młodzi, aktywni pacjenci uprawiający sport. Duży wysiłek fizyczny znacznie zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę, a przy stałej dawce insuliny wymaga przyjęcia dodatkowego posiłku w czasie treningu, o czym chorzy zapominają. Najlepszym rozwiązaniem dla takich chorych wydaje się podawanie insuliny w sposób ciągły, z możliwością stosowania bolusów w pompie insulinowej, ale (głównie ze względów finansowych) jest to nadal mało popularny w Polsce sposób dawkowania insuliny.

Należy wspomnieć jeszcze o działaniach jatrogennych. Zdarza się, że chcąc osiągnąć szybkie wyrównanie metaboliczne (szczególnie w warunkach szpitalnych), lekarze zalecają zbyt wysokie dawki insuliny. Należy przypomnieć, że przed laty kanonem leczenia hiperglikemii i kwasicy ketonowej było podawanie równoległe bar-

dzo dużych dawek dożylnie i podskórnie (wielkie versus, małe dawki stosowanej insuliny).

Również w przypadku występowania hiperglikemii porannych łatwo jest o pomyłkę. Należy pamiętać bowiem, że hiperglikemia ta może być nie tylko spowodowana zbyt małą dawką insuliny, ale również nocną hipoglikemią, a następnie reaktywną hiperglikemią w godzinach porannych. Zwiększenie dawki insuliny bez dokładnie zebranego wywiadu i zalecenia pomiaru glikemii około godziny 3.30 w nocy spowoduje jedynie pogłębienie niedocukrzenia. Niedocukrzenie jest niewątpliwie bardzo groźnym stanem dla pacjenta, jednakże należy pamiętać, że jatrogenne hipoglikemia była przez wiele lat stosowana w leczeniu psychiatrycznym.

W połowie lat trzydziestych XX w. pojawiły się doniesienia Manfreda Sakla z Wiednia, dotyczące stosowania insuliny w czasie leczenia odwykowego morfinistów. Swoje doświadczenie Sakel wykorzystał do leczenia stanami niedocukrzeniowymi chorych na schizofrenię. Polska była jednym z pierwszych krajów, które wprowadziły to leczenie.

Polegało ono na wywoływaniu stanu niedocukrzenia, pociągającego za sobą wyłączenie czynności ośrodków mózgowych, poczynając od filogenetycznie i ontogenetycznie najmłodszych – najbardziej wrażliwych na niedocukrzenie. W różnych ośrodkach stosowano różne schematy leczenia, niekiedy dochodząc nawet do 1600 jednostek insuliny krótkodziałającej. Celowe i świadome wprowadzanie pacjentów w stan hipoglikemii zaowocowało między innymi bardzo dokładnymi opisami kolejnych faz niedocukrzenia. Pierwsze objawy (faza subkomatyczna), związane z aktywacją układu współczulnego, obserwowano po 60–90 minutach od podania insuliny (tachykardia, rozszerzenie źrenic, uogólniony lęk, niepokój ruchowy, drżenie rąk). W miarę upływu czasu dochodziło do przewagi układu przywspółczulnego (zwężenie źrenic, wzmożona potliwość, narastająca senność). W tym okresie mogło dochodzić do zaostrzenia objawów psychotycznych („aktywacja psychozy” według Sakla). Należy nadmienić, że u osób nieprezentujących objawów psychotycznych w czasie narastania hipoglikemii dochodziło jedynie do ilościowych, a nie jakościowych zaburzeń świadomości. W fazie subkomatycznej nie dochodzi do całkowitego czynnościowego wyłączenia kory mózgu i dlatego nie jest ona objęta niepamięcią. Wprowadzenie pacjenta w następną fazę (prekomatyczną), która jest już objęta niepamięcią i odpowiada stanowi soporu, stanowiło zasadniczą część leczenia.

Reakcja obronna na bodźce bólowe jest zachowana, mogą wystąpić jaktacje (beżładne miotanie się), drgawki kloniczne, toniczne wzmożenie napięcia, odruchy ssania i chwytne. Pogłębiająca się hipoglikemia powoduje przejście z fazy prekomatycznej w komatyczną i stopniowe zaha-

mowanie czynności kory mózgu, a następnie zahamowanie czynności prądkowia, przedniej części podwzgórza, wzgórze, a na końcu tylnej części podwzgórza („stopniowe czynnościowe odkorowanie”). W fazie komatycznej istnieje naprzemienna przewaga współczulnej i przywspółczulnej części układu wegetatywnego.

W czasie prowadzenia leczenia insuliną nie dopuszczano do wystąpienia fazy głębokiej śpiączki, w której dochodzi do porażenia jąder nerwu błędnego, trwałych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego czy śpiączki przedłużonej. Wskaźnikiem klinicznym przejścia w fazę śpiączki głębokiej jest pojawienie się sztywności źrenic, zaniku odruchu rogówkowego, spadku temperatury ciała, spłylenia oddechu i zaniku odruchów fizjologicznych, jak i patologicznych. W trakcie wywoływania śpiączki insulinowej poziom glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym spadał nawet do 7 mg/dl (prawidłowe stężenie wynosi od 48 do 86 mg/dl) (Jus A, Jus K, 1969).

Mimo skuteczności terapeutycznej nie poznano do końca mechanizmu działania takiego leczenia psychoz schizofrenicznych. Rozwój przemysłu farmakologicznego i coraz szersza dostępność neuroleptyków znacznie ograniczyła zastosowanie insuliny w leczeniu psychiatrycznym. Obecnie jednak istnieją już próby powrotu do tej metody leczenia, szczególnie lekoopornych postaci schizofrenii.

Rozpoznanie hipoglikemii powinno opierać się na stwierdzeniu występowania u chorego typowych objawów niedocukrzenia, popartych oznaczeniem stężenia glukozy we krwi. Pacjenci, u których cukrzyca trwa od wielu lat, często nie odczuwają objawów niedocukrzenia ze względu na rozwój neuropatii autonomicznej. Długotrwałe leczenie insuliną (tj. powyżej 5 lat) może współistnieć z zaburzeniami wydzielania glukagonu w odpowiedzi na niedocukrzenie (Sieradzki J, 2001).

Odczuwanie przez pacjenta objawów obniżania się stężenia glukozy we krwi jest wskazaniem do spożycia przekąski zawierającej węglowodany proste. Najlepiej, aby chory zawsze miał przy sobie pastylki z glukozą, cukier w kostkach (nieskuteczny w przypadku leczenia inhibitorami alfa-glukozydazy!) lub słodki napój – sok owocowy, coca-cola, pepsa. Na wypadek utraty przytomności, osoby najbliższe choremu powinny być pouczone o konieczności intensywnej perswazji choremu konieczności zjedzenia posiłku, a jeśli to nie skutkuje – o możliwości podania glukagonu podskórnie, domięśniowo lub dożylnie w przypadku utraty przytomności przez chorego. Należy pamiętać, że doraźne opanowanie hipoglikemii spowodowanej leczeniem pochodnymi sulfonilomocznika lub długodziałającą insuliną nie daje pewności, że nie powróci ona po kilku godzinach i dlatego chory taki wymaga ścisłej obserwacji najlepiej w warunkach oddziału szpitalnego.

Piśmiennictwo

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. Third Edition. Blackwell; 2003, 33: 1–17.
4. Friedman H. *Problemy diagnostyki medycznej*. Warszawa: PZWL; 1995: 337–381.
5. Hasler WL. Zespół poposiłkowy. *Med po Dypl* 2003; 12/88: 125–130.
6. Górnicki B, Dębiec B, Baszczyński J. *Pediatrics*. Warszawa: PZWL; 2000: 651–659.
7. Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual*. Wrocław: Urban & Partner; 2001: 221–216.
8. Kostowski W. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: PZWL; 1998: 272–293.
9. Sieradzki J. *Cukrzyca*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2001: 243–261.
10. Czupryniak L. Metformina – stary lek, nowe zastosowania. *Lekarz Rodzinny* 2002; VII/12: 74–81.
11. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1993; 10: 255–259.
12. Thordarson H, Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med* 1995; 12: 782–787.
13. Sartor G, Dahlquist G. Shortterm mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 1995; 12: 607–611.
14. Grzeszczak W. *Nefropatia cukrzycowa*. Gdańsk: Via Medica; 2003: 153–155.
15. Jus A, Jus K. *Biologiczne metody leczenia w psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1969: 1–37.
16. Tatoń J, Czech A. *Diabetologia*. Warszawa: PZWL; 2001.
17. Tatoń J. *Postępowanie w cukrzycy typu 2 oparte na dowodach*. Warszawa: PZWL; 2002.

Adres Autorów:

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Katedry Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Lublinie
ul. Staszica 13
20-081 Lublin

Wpływ cukrzycy na jakość życia

Quality of life and diabetes

BARBARA ŻMUROWSKA

Z Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Łopatyński

Streszczenie Jakość życia (quality of life) jest ważnym miernikiem zdrowia samym w sobie i wyznacza najważniejsze cele wszystkich działań w opiece nad pacjentem. Artykuł ten stanowi przegląd literatury dotyczącej samooceny jakości życia dorosłych pacjentów z cukrzycą. Jakość życia (QoL) jest miarą fizycznego i społecznego funkcjonowania i odzwierciedla fizyczny i psychiczny dobrostan. Osoby z cukrzycą mają gorszą jakość życia niż osoby bez chorób przewlekłych, ale lepszą niż osoby z potencjalnie groźniejszymi dla życia chorobami. Jakość życia nie jest ściśle związana z czasem trwania cukrzycy i jej typem. Intensywne leczenie nie pogarsza jakości życia, a osoby mające lepszą kontrolę glikemii mają lepszą jakość życia. Powikłania cukrzycy są najważniejszym, specyficznym dla cukrzycy, czynnikiem upośledzającym jakość życia. Badania z zastosowaniem klinicznych i edukacyjnych procedur sugerują, że poprawa stanu zdrowia pacjenta i uzyskanie przez niego umiejętności kontroli swojej choroby dają w rezultacie poprawę jakości życia.

Słowa kluczowe: jakość życia, cukrzyca, choroby przewlekłe.

Summary Quality of life is an important health outcome in its own right, representing the ultimate goal of all health intervention. This paper reviews the published literature on selfperceived quality of life among adults with diabetes. Quality of life is measured as physical and social functioning, and perceived physical and mental well-being. People with diabetes have worse quality of life than people with no chronic illness, but better quality of life than people with other more serious chronic diseases. Duration and type of diabetes are not consistently associated with quality of life. Intensive treatment does not impair quality of life, and having better glycemic control is associated with better quality of life. Complications of diabetes are the most important disease-specific determinant of quality of life. Studies of clinical and educational interventions suggest that improving patients' health status and perceived ability to control their disease results in improved quality of life.

Key words: quality of life, diabetes, chronic disease.

„Każdy człowiek chce żyć dobrze..., mieć to, czego potrzebuje, być szanowanym i kochanym oraz chce robić to, co mu daje przyjemność i satysfakcję. Czy można ocenić lub zmierzyć to, jak się żyje? Czy trzeba to robić?”

Prof. W. Ostasiewicz [1]

Medycyna od czasów Galileusza i Kartezjusza, czyli od XVII wieku, opiera się przede wszystkim na światopoglądzie naukowym, badając biologiczny aspekt naszego istnienia. Ogrom wiedzy zdobytej w tym czasie przyczynił się do wielkiego rozwoju medycyny i innych nauk. Metodą „szkiełka i oka” zgłębiano tajniki budowy ciała ludzkiego i jego funkcjonowania, poznawano naturalny przebieg wielu chorób, ich objawy i przyczyny, a także badano możliwości i sposoby leczenia, doskonaląc przy tym metodykę badań naukowych. Za najistotniejszy cel leczenia uważano uwolnienie chorego od dokuczliwych objawów, zwłaszcza dolegliwości bólowych, mniej koncentrując się na późnych efektach leczenia i jego wpływie na możliwość dalszej, samodzielnej egzystencji.

Nieco w zapomnienie poszła starożytna zasada głoszona przez „ojca” europejskiej medycyny, Hipokratesa, który twierdził, że **„leczenie nie powinno być gorsze od samej choroby”** i który dobrze wiedział, że człowiek, aby mógł czuć się zdrowy i czerpać z tego radość, musi osiągnąć równowagę między „częścią stałą, płynną i psychiczną”.

Wydłużenie, dzięki postępom medycyny, długości trwania życia ludzkiego spowodowało, że przybyło znacznie osób z chorobami przewlekłymi, z niepełnosprawnością, które w znaczący sposób modyfikują życie tych ludzi, a często również ich otoczenia. Szybko dostrzeżono, że choroba przewlekła nie tylko upośledza biologiczne funkcje organizmu, ale przede wszystkim doprowadza do trwałych zmian psychicznych. Dla

większości społeczeństw choroba przewlekła jest zjawiskiem negatywnym. Zmienia rolę człowieka w rodzinie i społeczeństwie. Często staje się inspiracją do przemyśleń dotyczących podstawowych wartości, przewartościowaniu ulega do tychczasowa ich hierarchia. Zdrowie staje się najcenniejszym walorem i najważniejszym czynnikiem warunkującym ocenę jakości życia. To, jak potoczą się dalsze losy człowieka z przewlekłą chorobą, wydaje się zależne od określenia indywidualnego systemu wartości. **Dla każdego z nas bowiem co innego znaczy szczęście, każdy w czym innym upatruje sensu życia i co innego daje mu satysfakcję.** Dlatego mimo takiego samego sposobu leczenia danej choroby i podobnych jego efektów mierzonych w sposób obiektywny, odczuwanie tych efektów przez pacjentów i ich ocena wpływu na zdrowie mogą być zupełnie różne. Zwrócono uwagę, że na przykład długotrwałe leczenie szpitalne, choć skuteczne, może powodować znaczące obniżenie jakości życia ze względu na długotrwałą izolację, intensywne i przykre zabiegi, długotrwałe odczuwanie cierpienia, skutki uboczne leczenia, kłopoty natury ekonomicznej i społecznej. Tego typu konstatacje doprowadziły lekarzy leczących przewlekle chorych do stworzenia pojęcia terapii zindywidualizowanej, gdzie do konkretnego pacjenta dostosowuje się cele i metody leczenia tak, aby osiągnąć najlepszy i możliwy do osiągnięcia dla tego pacjenta efekt leczenia przy jak najmniejszym obniżeniu ocenianej przez pacjenta jakości życia.

„Zdrowie to nie tylko brak choroby, ale także dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny”. Ta pochodząca z 1947 r. definicja zdrowia Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) uwzględnia istnienie innych, poza biologicznymi, wyznaczników zdrowia, natomiast w ujęciu Agencji ds. Jakości Życia przy WHO (WHOQoL): **„Jakość życia jest to postrzeganie przez jednostki ich pozycji w życiu, w kontekście kultury i systemu wartości, w jakich żyją, oraz w związku z ich indywidualnymi celami, oczekiwaniami, standardami i zainteresowaniami”** (1994 r.) [2].

Początki badania jakości życia sięgają Ameryki lat 60. XX w., kiedy to w kraju, który w swoim najważniejszym dokumencie państwowym, „Deklaracji Niepodległości”, ma zapisane dążenie jednostki do szczęścia, rozpoczęto badania dotyczące postrzegania szczęścia i wykazujące, że szczęście i nieszczęście nie są przeciwieństwem [3]. W 1969 r., uważany za prekursora badań nad jakością życia (**quality of life – QoL**) amerykański socjolog, A. Campbell, opublikował wyniki badań jakości życia Amerykanów i wskazał na subiektywną, indywidualną ocenę własnego życia jako miarę jego jakości. Pokazał też, jak różne dziedziny życia przyczyniają się do różnych wartości satysfakcji z własnego życia [4].

Tabela 1. Wpływ różnych dziedzin życia na wartość satysfakcji (wg [4])

	Wskaźnik, średnia	Współczynnik korelacji
Życie rodzinne	1,46	0,41
Małżeństwo	1,44	0,36
Sytuacja finansowa	2,94	0,33
Warunki mieszkaniowe	2,10	0,30
Praca	2,19	0,27
Przyjaźń	2,08	0,26
Bogactwo	1,37	0,22
Aktywność w wolnym czasie	2,79	0,21

Parafrazując wyniki badań, można powiedzieć, że osoba szczęśliwa była raczej ekstrawertykiem, wykształconą, zatrudnioną, aktywną społecznie w wolnych chwilach, z pozytywnymi doświadczeniami życiowymi. W przeciwieństwie do niej, osoba nieszczęśliwa to raczej neurotyk, o niskim statusie społecznym, z niską samooceną, słabego zdrowia i ze stresującymi doświadczeniami życiowymi [3, 5].

W następnych latach badania jakości życia wykorzystywano do przygotowania i oceny programów rządowych, m.in. A. Campbell prowadził badania programu Walki z Biedą w USA. Później w coraz szerszym stopniu wykorzystywano badania jakości życia do różnych celów.

Pojęcie **„jakość życia” (quality of life – QoL)** możemy podzielić na dwie kategorie:

1. Jakość życia zależna od zdrowia (**health-related quality of life – HRQoL**), obejmująca zagadnienia szeroko związane ze stanem zdrowia jednostki.
2. Jakość życia niezależna od stanu zdrowia (**NHRQoL**), na którą składają się m.in.:
 - cechy osobowości,
 - motywacja,
 - pozycja w rodzinie, pracy i społeczeństwie,
 - środowisko społeczne,
 - status ekonomiczny.

W badaniu jakości życia istotna jest ocena tych funkcji, które podlegają zmianom w procesie chorobowym czy terapeutycznym. I tak, ocenie podlega dziesięć obszarów określających QoL:

1. stan fizyczny (ewentualne symptomy choroby),
2. status funkcjonalny,
3. aktywność w roli życiowej,
4. aktywność społeczna,
5. status emocjonalny,
6. status poznawczy – wykształcenie,
7. sen oraz odpoczynek,
8. energia i witalność,
9. postrzeganie swego zdrowia,
10. ogólna satysfakcja z życia.

Można też aspekty jakości życia podzielić na

Tabela 2. Aspekty jakości życia

Aspekty	Komponenty subiektywne	Komponenty obiektywne
1. Fizyczne	dolegliwości, ból, samopoczucie	stan zdrowia na podstawie testów laboratoryjnych
2. Psychiczne	nadzieja, napięcie psychiczne, stany depresyjne, poczucie własnej godności	psychopatologia
3. Społeczne	satysfakcja z pracy, czas wolny, umiejętność operowania finansami	status społeczno-ekonomiczny (dochód, warunki mieszkaniowe, warunki pracy)
4. Międzyludzkie	wsparcie społeczne, konflikty z najbliższymi, stosunki międzyludzkie	struktura społeczna, liczba i jakość kontaktów międzyludzkich

dwie grupy i w ich obrębie wyróżnić cztery składowe [6].

Polska autorka, Wita Szulc, która wiele miejsca w swoich pracach poświęciła zagadnieniom jakości życia, opiera się na koncepcji, według której jakość życia wyznaczają cztery determinanty:

1. satysfakcja z życia (life satisfaction),
2. koncepcja własnej osoby (selfconcept),
3. zdrowie i funkcjonowanie (health functioning),
4. czynniki społeczno-ekonomiczne (socio-economic factors) [7, 8].

Do oceny większości wyżej wymienionych dziedzin wymaga się zastosowania specjalnych technik i metod, tradycyjnie uznawanych za domenę nauk społecznych, a szczególnie socjologii, psychologii i pedagogiki. Dla celów tych badań przygotowuje się kwestionariusze zawierające różną liczbę pytań dotyczących interesujących badacza aspektów jakości życia. Użyte w kwestionariuszach pytania mogą być zamknięte i otwarte. Te pierwsze są łatwiejsze do opracowania i standaryzacji; te drugie dają zaś większą możliwość wypowiedzenia się badanemu, ale są trudniejsze do standaryzacji. Istnieje kilka rodzajów kwestionariuszy służących do badań jakości życia:

- kwestionariusze ujmujące w sposób syntetyczny jakość życia – uniwersalne,
- kwestionariusze dotyczące danego problemu zdrowotnego – analityczne,
- kwestionariusze ukierunkowane na grupy społeczne,
- kwestionariusze oparte na identyfikatorach ekonomicznych.

Kwestionariusze uniwersalne służą do oceny ogólnie zdefiniowanego stanu zdrowia pacjentów. Tego typu instrumenty badawcze mogą być użyte do pomiaru jakości życia w bardzo wielu schorzeniach, wobec zróżnicowanej pod względem demograficznym populacji pacjentów. Systemową wadą tego typu kwestionariuszy jest możliwość pominięcia pewnych specyficznych aspektów jakości życia, które zostały zmodyfikowane przez dany stan chorobowy.

Kwestionariusze analityczne zawierają grupy bardzo szczegółowych pytań, oceniających wpływ danego schorzenia i jego poszczególnych objawów lub skutków leczenia na jakość życia pacjenta, przy czym mniejsza liczba pytań dotyczy problemów ogólnych. Tego typu narzędzia są najbardziej przydatne przy ocenie wpływu danego sposobu leczenia na jakość życia pacjentów.

Kwestionariusze ukierunkowane na grupy społeczne mają za zadanie badanie w wyodrębnionych pod względem demograficznym lub funkcjonalnym grupach, dostosowując zawartość ankiety do poziomu odbiorców, np. rysunkowa forma dla dzieci.

Kwestionariusze oparte na identyfikatorach ekonomicznych stanowią punkt wyjścia do dalszych analiz ekonomicznych, tzw. analiz koszt/użyteczność. Efektem tego typu analiz jest uzyskanie informacji, na ile dany sposób postępowania medycznego sprzyja powrotowi do zdrowia. Dzięki tej analizie można podejmować decyzje o charakterze makroekonomicznym przez dokonywanie wyboru pewnych sposobów leczenia ze względu na wyższy rzeczywisty współczynnik pełnego wyleczenia.

W badaniach jakości w opiece zdrowotnej badania jakości życia stanowią bardzo ważny element, pozwalający prognozować potrzeby zdrowotne danej populacji, oceniać skuteczność danej terapii z perspektywy poddającego się jej pacjenta, oceniać ekonomiczne konsekwencje zastosowania danego typu interwencji leczniczej.

Badania jakości życia w **odniesieniu do pacjenta** służą także:

- ocenie przebiegu choroby i potencjalnych powikłań,
- ocenie stosowanego leczenia i jego optymalizacji,

w odniesieniu do lekarza:

- indywidualizacji i poprawie skuteczności leczenia,

w wymiarze społecznym:

- stanowią istotne źródło informacji na temat systemu sprawowania opieki medycznej,

- służą opracowaniu „złotych standardów” leczenia,
- optymalizacji rozdziału funduszy przewidzianych na służbę zdrowia (przychodnie, szpitale, hospicja, pomoc społeczna, refundacja leków),
- służą programowaniu rozwoju opieki zdrowotnej i wytyczaniu kierunków rozwoju gałęzi przemysłu związanych z lecznictwem [9].

W ostatnich latach powstało bardzo wiele prac, opisujących wyniki badań nad jakością życia osób z różnymi chorobami przewlekłymi, m.in. astmą, chorobami nowotworowymi, depresją, HIV/AIDS, schorzeniami neurologicznymi, a także cukrzycą.

Jeśli chodzi o cukrzycę, to początkowo większość badań dotyczyła cukrzycy typu 1, uważanej za bardziej uciążliwą dla pacjentów niż cukrzyca typu 2. Ale w ostatnich latach pojawiło się bardzo wiele badań dotyczących jakości życia osób z cukrzycą typu 2, jako że jest to problem bardzo powszechny, narastający i mający duże znaczenie ekonomiczne.

Wyniki badań często różnią się od siebie, co może wynikać z użycia różnych instrumentów badawczych (patrz kwestionariusze), za pomocą których badano jakość życia. Toteż wiele badań dotyczy oceny przydatności różnych kwestionariuszy do pomiaru określonych kategorii jakości życia i ich skuteczności [10].

Wydawać by się mogło, że już samo rozpoznanie cukrzycy typu 2 (najczęściej bezobjawowej), np. w czasie badań przesiewowych, może być powodem obniżenia jakości życia, na zasadzie działającej na psychikę etykiety: „jestem chory – jestem inny – gorszy”. Jednak analiza przeprowadzona podczas badania skriningowego rok później wykazała, że samo rozpoznanie nie wpływa na obniżenie jakości życia [11]. Jedynie rozpoznanie cukrzycy u osób w młodym wieku obniża ich ocenę jakości swego życia. Porównując odczucia subiektywne stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą typu 2 i osób bez żadnej choroby przewlekłej, stwierdzono, że osoby z cukrzycą oceniają swój stan zdrowia gorzej niż osoby bez chorób przewlekłych, jednak w porównaniu z osobami chorymi na potencjalnie bardziej zagrożające życiu choroby (np. na nowotwory), lepiej oceniają jakość swojego życia. Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy typem cukrzycy i długością jej trwania a jakością życia pacjentów [12]. Jeśli chodzi o leczenie, to oceny są różne w zależności od narzędzi, jakich użyto. Grupa badaczy UKPDS stwierdziła, że zastosowane leczenie miało neutralny wpływ na QoL badanych [13]. Redeskop i wsp. stwierdzili, że leczenie insuliną obniżało QoL pacjentów, chociaż po zastosowaniu innego rodzaju analizy statystycznej różnica ta okazała się nieistotna statystycznie. Jedynie występowanie epizodów hipoglikemii istotnie obniżało QoL. Również inten-

sywne leczenie, chociaż bardziej absorbujące pacjenta i jego otoczenie, nie obniżało jakości życia, a osiągnięcie lepszej kontroli glikemii jest skojarzone z wyższą jakością życia [14].

Oceniono, że HRQoL jest związana z regularnymi badaniami lekarskimi (kontrola co najmniej dwa razy w roku) i ciągłością opieki (ten sam lekarz prowadzący GP przez ostatnie dwa lata); edukacją przez pielęgniarki diabetologiczne i satysfakcją z edukacji diabetologicznej, wyrażającą się przekonaniem o możliwości osobistej kontroli nad chorobą. Nie stwierdzono zależności między HRQoL a prowadzeniem samokontroli glikemii, udziałem w kursach edukacyjnych czy satysfakcją z opieki. Ciekawe, że poprawie QoL, związanej z ciągłością opieki lekarskiej, towarzyszyło pogorszenie wyrównania glikemii [15]. Poprawa wyrównania metabolicznego prowadząca do ustąpienia objawów i poprawy stanu zdrowia pacjentów wpływa na podwyższenie QoL. Wysoki poziom glikemii na czczo i wysoki poziom hemoglobiny glikowanej wpływają negatywnie na QoL. Istotny wpływ na satysfakcję ze swojego życia wywiera otyłość, niezależnie od płci i wieku badanych [16].

Wiele badań potwierdziło najistotniejszy wpływ obecności powikłań cukrzycy na jakość życia pacjentów. Zwłaszcza wystąpienie w ostatnim roku przed badaniem powikłań sercowo-naczyniowych pogarsza ocenę jakości życia przez pacjentów. Również wystąpienie w ostatnim roku mikroangiopatii znacząco obniża QoL. Stwierdzono, że stosowanie leczenia zapobiegającego powikłaniom nie wpływa na jakość życia [13].

W licznych badaniach oceniano wpływ cukrzycy typu 2 na funkcjonowanie pacjenta w codziennym życiu jako jedną ze składowych jakości życia. Stwierdzono, że status funkcjonalny osób z cukrzycą typu 2 był obniżony, szczególnie przy współistnieniu chorób układu sercowo-naczyniowego, a także chorób narządu ruchu, narządu wzroku i gdy cukrzyca trwała już długo. Choroby układu sercowo-naczyniowego są nie tylko najczęstszą przyczyną przedwczesnych zgonów chorych na cukrzycę typu 2, ale także mają największy wpływ na obniżenie jakości funkcjonowania pacjenta na wiele lat wcześniej [17].

Na obniżenie jakości funkcjonowania pacjenta w codziennym życiu wpływają też: poziom glikemii na czczo, obecność nadciśnienia tętniczego, otyłość i obecność powikłań.

Dane te, jakkolwiek nie stanowią rewelacji, a raczej na ogół potwierdzają w sposób naukowy nasze codzienne obserwacje, stanowią bardzo istotne zaplecze dla podejmowania nie tylko przez służbę zdrowia, ale również przez samorząd na poziomie lokalnym i państwowym działań mających na celu przedłużenie długości życia osób z cukrzycą, ale też, a może przede wszystkim, poprawę jego jakości.

Piśmiennictwo

1. Ostasiewicz W. Konferencja „Jakość życia”. Wrocław 18–20.09.2002 r. Materiały zjazdowe. <http://statystyka.ae.wroc.pl>.
2. WHOQoL Group: The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQoL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sc Med* 1995; 41: 1402–1409.
3. Orden SR, Bradburn NM. Working wives and marriage happiness. *AJS* 1969; Jan. 74(4): 392–407.
4. Campbell A i wsp. *The quality of American life*. New York: Russel Sage Foundation; 1976.
5. Headey B, Wearing A. Coping with the social environment: the relationship between life events, coping strategies and psychological distress. *Community Health Stud* 1988; 12(4): 444–452.
6. Niewiadomski TJ. *Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia w aspekcie opieki zdrowotnej*. Piąta ogólnopolska konferencja „Jakość w Opiece Zdrowotnej”, Kraków 12–14.04.2000 r. Kraków; 2000: 297.
7. Szulc W. Podejście holistyczne do zdrowia i choroby. *Pielęgniarstwo* 2000; 3(26) 1996.
8. Szulc W. Jakość życia a kulturoterapia. Ujęcie modelowe. *Pielęgniarstwo* 2000; 2 (25) 1996.
9. Ostasiewicz W (red.). *Metodologia pomiaru jakości życia*. Wrocław: Wyd. AE; 2002.
10. Welch GW, Jacobson AM i wsp. *Health-related quality of life in patients with type 2 diabetes: assessment of a test battery American Diabetes Association*. 59th Scientific Session San Diego, June 19th–23rd 1999.
11. Grauw de WJC i wsp. The impact of type 2 diabetes mellitus on daily functioning. *Family Practice* 1999; 16, 2: 133–139.
12. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; May–Jun. 15(3): 205–218.
13. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37).U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999; Jul. 22(7): 1125–1136.
14. Redeskop WK i wsp. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; Mar. 25(3): 458–463.
15. Hanninen J, Takala J, Keinanen-Kiukaanniemi S. Good continuity of care may improve quality of life in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; Jan. 51(1): 21–27.
16. Weinberger M i wsp. The relationship between glycemic control and health-related quality of life in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med Care* 1994; 29: 1173–1181.
17. de Visser CL i wsp. The influence of cardiovascular disease on quality of life in type 2 diabetics. *Qual Life Res* 2002; May 11(3): 249–261.

Adres Autorki:

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Katedry Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Lublinie
ul. Staszica 13
20-081 Lublin

Chory z cukrzycą w rodzinie

Diabetic in family

EWA SZYPROWSKA, JERZY ŁOPATYŃSKI

Z Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej

Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik Zakładu i Katedry: prof. dr hab. med. Jerzy Łopatyński

Streszczenie W pracy omówiono najczęstsze problemy, z jakimi spotykają się w codziennym życiu osoby chore na cukrzycę i ich rodziny. Cukrzyca rozpoznawana jest u dzieci i dorastającej młodzieży, chorują na nią osoby w wieku produkcyjnym (wśród nich znajdują się kobiety pragnące urodzić dziecko), a także osoby w wieku podeszłym. Cukrzyca występująca u ciężarnej wywiera istotny wpływ na przebieg ciąży, porodu i stan zdrowia urodzonego przez nią dziecka. Zwrócono także uwagę na istotny aspekt psychologiczny, związany z rozwojem zdrowego dziecka w atmosferze przewlekłej choroby innego członka rodziny.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1 i typu 2, chory w wieku podeszłym, cukrzyca a ciąża.

Summary The study describes the most often everyday problems of people suffering from diabetes and of their families. Diabetes is diagnosed in children, adolescents, adults, women planning pregnancy, the elderly. Diabetes mellitus has a significant influence on the course of the pregnancy, delivery and health state of a born child. The study also focuses on the psychological aspects connected with the development of healthy child in the family with one (or more) person suffering from diabetes mellitus.

Key words: type 1 diabetes, type 2 diabetes, the elderly, diabetes and pregnancy.

Cukrzyca we wszystkich swoich postaciach dotyczy obecnie około 5% populacji polskiej, tj. około 2 milionów osób. Według prognozy WHO, liczba ta w ciągu najbliższych 25 lat może ulec podwojeniu do około 10% populacji, tj. około 4 milionów osób [1].

Cukrzyca z racji swojego częstego występowania otrzymała status choroby społecznej. Można ją także nazwać chorobą rodzinną. Trudno jest wskazać na inną chorobę, która mogłaby dotyczyć praktycznie każdego członka rodziny. Jeżeli cukrzyca zostanie rozpoznana u pacjenta, modyfikuje przebieg codziennego życia i zwyczaje pozostałych, zdrowych członków jego rodziny.

Pacjent z nowo rozpoznaną cukrzycą, oprócz prawidłowego doboru terapii, wymaga także pomocy socjologicznej i wsparcia ze strony rodziny, która towarzyszy mu w codziennym zmaganiu się z przewlekłą chorobą.

Wiek podeszły definiowany jest jako wiek powyżej 65 r.ż. W tej grupie pacjentów wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy wynosi 8,6%, a z powodu upośledzenia tolerancji glukozy – 14,2% [2]. Wskaźniki te są około dwa razy większe, aniżeli spotykane w ogólnej populacji. U 95% osób w starszym wieku rozpoznajemy cukrzycę typu 2, pozostały, niewielki procent to cu-

krzyca wtórna i bardzo rzadkie przypadki paradoksalnie późnej cukrzycy typu 1.

W leczeniu pacjenta starszego, chorego na cukrzycę, często muszą uczestniczyć inni członkowie rodziny, sprawniejsi małżonkowie, dorosłe dzieci lub dorastające wnuki. W tej grupie pacjentów szczególnie nasilone są przewlekłe powikłania cukrzycy, zarówno o typie makroangiopatii, jak i mikroangiopatii cukrzycowej. Dodatkowym problemem w terapii cukrzycy jest współistnienie innych chorób upośledzających sprawność psychofizyczną pacjenta i wymagających stosowania szeregu leków, które niejednokrotnie pogarszają wyrównanie cukrzycy.

Do chorób często występujących u starszych pacjentów należą:

1. Schorzenia upośledzające widzenie

- zaćma,
- jaskra,
- retinopatia cukrzycowa.

Pacjent z upośledzeniem wzroku nie może prowadzić samokontroli i prawidłowo samodzielnie wstrzykiwać insuliny.

2. Zmiany zwyrodnieniowe układu ruchu.

3. Parkinsonizm.

4. Choroby układu sercowo-naczyniowego i nasilona niewydolność krążenia.

Choroby te uniemożliwiają samodzielne po-

ruszanie się i przy zaawansowanym stadium sprawiają, że pacjent wymaga codziennej pomocy osób bliskich. Nierealne jest także w tej sytuacji leczenie ruchem i aktywnością fizyczną, tak istotne w wieloczynnikowej terapii cukrzycy.

Trudna do przecenienia jest rola najbliższych członków rodziny opiekującej się pacjentem w wieku podeszłym. Uczestniczą oni w edukacji pacjenta, pomagają w realizacji zaleceń dietetycznych i prowadzeniu aktywności fizycznej. To właśnie opiekunowie niesprawnych pacjentów nadzorują przyjmowanie leków doustnych i wykonują wstrzyknięcia insuliny. Prowadzą kontrolę glikemii, a także rozpoznają hipoglikemię u pacjenta i odgrywają główną rolę w jej zapobieganiu.

Cukrzyca istotnie zwiększa śmiertelność w grupie osób starszych i przyczynia się do skrócenia czasu przeżycia w tej grupie chorych.

Cele leczenia cukrzycy u pacjentów w wieku podeszłym wymagają liberalizacji i indywidualizacji zależnej od możliwości współpracy z chorym lub jego rodziną [3].

Ścisłe wyrównanie metaboliczne w tej grupie pacjentów nie przynosi istotnych korzyści klinicznych, a może wiązać się z ryzykiem szczególnie niebezpiecznej dla nich hipoglikemii. Niezauważone spadki cukru mogą prowadzić do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, mogą także warunkować występowanie niebezpiecznych dla życia zaburzeń rytmu, zwłaszcza pochodzenia komorowego [4].

Należy pamiętać o tym, że chorzy w wieku podeszłym są zasadniczo w gorszej sytuacji materialnej i społecznej niż osoby w tym wieku bez współistniejącej cukrzycy. Dlatego to właśnie oni szczególnie często zdani są na pomoc bliskich. Współpraca między lekarzem rodzinnym, pacjentem w wieku podeszłym i jego rodziną musi być tak ułożona, aby mimo istnienia przewlekłej choroby zapewnić pacjentowi komfort codziennego funkcjonowania.

Rozpoznanie cukrzycy typu 1 w dzieciństwie przypada na najmniej stabilny biologicznie okres życia człowieka, obciążony procesem rozwoju fizycznego i psychicznego, okresem dojrzewania, zachorowań na choroby zakaźne itp. [5].

Edukację i czuwanie nad procesem leczenia w przypadku małego pacjenta siłą rzeczy muszą przejąć rodzice. Wybór modelu insulinoterapii u dziecka zależy nie tylko od dobowego zapotrzebowania na insulinę czy okresu rozwojowego. Często decydującym aspektem wyboru leczenia są możliwości intelektualne opiekunów i rodziców zajmujących się dzieckiem. Rodzice, w związku z chorobą dziecka, niejednokrotnie prezentują postawę nadopiekuńczą. Dzieci z cukrzycą typu 1 rzadko chodzą do przedszkola, a rozpoczynając naukę w szkole, mają trudności z prawidłowym funkcjonowaniem w grupie.

Z wielu badań wynika, że główny ciężar obowiązków związanych z dzieckiem chorym na cukrzycę przejmują matki. To ona przygotowuje zgodne z dietą posiłki, ustala dawki i podaje insulinę, prowadzi kontrolę glikemii i obserwuje oraz zapobiega epizodom hipoglikemii. To właśnie matka najczęściej zgłasza się z dzieckiem na wizyty do Poradni Diabetologicznej [6].

Niejednokrotnie cała rodzina zmienia nawyki żywieniowe, stosując dietę cukrzycową, aby dziecko nie czuło się wyobcowane z powodu rygorów związanych z chorobą [7].

Okres dojrzewania jest szczególnie trudny dla nastolatków chorych na cukrzycę. Choroba może powodować frustrację, uczucie inności, mniejszej wartości i osamotnienia. W okresie dorastania dziecko chore na cukrzycę powinno znaleźć oparcie w rodzinie [8]. W wyjątkowo trudnych przypadkach niezbędna jest pomoc psychologa lub psychiatry. Przy nieprawidłowych układach rodzinnych fachowa terapia musi obejmować całą rodzinę. Rodzice pomagają dzieciom chorym na cukrzycę w wyborze odpowiedniego zawodu, aby zapewnić im samodzielne funkcjonowanie w dorosłym życiu.

Ciąża u kobiety chorującej na cukrzycę, mimo ogromnego postępu osiągniętego w ostatnich latach, nadal uważana jest za ciężą wysokiego ryzyka. Polega ono na zwiększonym ryzyku występowania powikłań, zarówno ze strony matki, jak i płodu. Ciąża, jako stan diabetogenny, zmienia dotychczasowy przebieg cukrzycy u matki. Płód rozwijający się w łonie kobiety chorej na cukrzycę narażony jest na wpływ wielu zaburzeń metabolicznych. Decydują one o zwiększonej ilości powikłań w przebiegu ciąży u matki i o nieprawidłowościach u płodu i noworodka.

Przed zastosowaniem insuliny dziewczęta chore na cukrzycę, leczone obowiązującą wtedy dietą głodową, rzadko dożywały wieku rozrodczego.

Dopiero era insulinoterapii dała szansę macierzyństwa kobietom chorym na cukrzycę. Początkowo śmiertelność okołoporodowa noworodków była bardzo wysoka i wynosiła 40–60% [9]. W latach osiemdziesiątych XX w. w nowoczesnych ośrodkach spadła do 5% [10], a obecnie wynosi 1–2%.

U dzieci matek chorych na cukrzycę częściej występują następujące powikłania:

1. Zwiększona śmiertelność okołoporodowa.
2. Powikłania okresu adaptacji noworodka
 - hipoglikemia,
 - hiperbilirubinemia,
 - hipokalcemia,
 - zaburzenia oddychania,
 - wcześniactwo.
3. Wady wrodzone najczęściej dotyczą: serca, ośrodkowego układu nerwowego i kośćca. Charakterystyczny jest także niedorozwój ko-

ści udowej i nieprawidłowa budowa twarzy z rozszczepieniem wargi i podniebienia [10].

Kobieta z cukrzycą planująca macierzyństwo powinna być bardzo dobrze wyedukowana i zdawać sobie sprawę z tego, że od jej zdyscyplinowania zależy urodzenie zdrowego dziecka. W tym trudnym dla każdej kobiety okresie powinna być ona szczególnie wspierana przez najbliższych.

Opiekę nad zdrowo urodzonym dzieckiem sprawuje Poradnia dla Dzieci Matek Chorych na Cukrzycę. Celem pracy tej Poradni jest analiza rozwoju somatycznego, rozwoju psychomotorycznego, wczesne wykrywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz diagnozowanie wad wrodzonych, nierozpoznanych w okresie noworodkowym.

Kiedy kobieta chora na cukrzycę urodzi zdrowe dziecko, nadal posiada wiele obaw. Zadaje sobie i lekarzowi pytanie: jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy u jej potomka? Jaki wpływ może wywrzeć wzrastanie dziecka w atmosferze przewlekłej choroby matki lub innego członka rodziny? Na te pytania nie mamy jednoznacznej odpowiedzi.

Dzieci od najmłodszych lat obserwują wykonywanie iniekcji oraz prowadzenie samokontroli i konieczność przestrzegania rygorów dietetycznych. Zdarzają się sytuacje, że to dziecko zauważa objawy hipoglikemii u dorosłego i umie bardzo prawidłowo interweniować w tej sytuacji. Z obserwacji rodziców wynika, że dzieci te są dojrzałe i bardziej odpowiedzialne niż ich rówieśnicy [11].

Subpopulacja osób z cukrzycą jako całość znajduje się w sytuacji materialnej istotnie gorszej aniżeli populacja osób zdrowych. Odsetek osób utrzymujących się wyłącznie z renty, zasiłków lub emerytury jest wśród osób z cukrzycą co najmniej dwa razy większy aniżeli w populacji ogólnej [12]. Z racji rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy nie są zdolni do wykonywania pracy zapewniającej dodatkowe dochody. Sytuacja ekonomiczna rodzin, w których żyje osoba z cukrzycą, jest niejednokrotnie trudna. Pogarsza ją konieczność zakupu leków i sprzętu medycznego. Zdarzają się sytuacje, że zdrowe osoby nie umieją zaakceptować choroby najbliższych i nie oferują swojego wsparcia i pomocy w pokonywaniu codziennych trudności związanych z chorobą.

Piśmiennictwo

1. Czech A, Tatoń J. *Standardy rozpoznawania i leczenia cukrzycy*. Warszawa: PZWL; 2003: 16–17.
2. Tatoń J. *Cukrzyca*. T. 2. *Przewodnik dla lekarzy*. Warszawa: PZWL; 2001: 156–157.
3. Piniewska-Hułas D. Postępowanie u chorego z cukrzycą w szczególnych sytuacjach. *Nowa Klin* 1999; 6: 743–746.
4. Wierusz-Wysocka B. Cukrzyca u osób w starszym wieku. *Med Metabol* 2000; IV: 66–74.
5. Bodalski J, Szadkowska A. Problemy opieki nad dzieckiem chorym na cukrzycę. *Służba Zdrowia* 2001; nr 32–35.
6. Kiess W, Galler A, Schmidt A i wsp. Fathers of Children with Diabetes Mellitus and their Role in Coping Strategies in the Family. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001; 14: 639–643.
7. Virtanen S, Virta-Autio P i wsp. Changes in Food habits in Families with a Newly Diagnosed Child with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001; 14: 627–636.
8. Symonides-Ławecka A. Problemy młodzieży chorej na cukrzycę. *Diabetol Pol* 1998; 5 (supl. 1).
9. Olofsson P. i wsp. Diabetes and pregnancy. A 21-year Swedish material. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; Suppl. 122.
10. Cousin L. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers. Etiology, prevention, prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 34: 481–486.
11. de Alva ML. Psychological Aspects of Motherhood with Type 1 Diabetes Mellitus – A Personal Experience. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2001; 14: 637–638.
12. Tatoń J. Dlaczego musimy rozwijać diabetologię społeczną w Polsce? *Przewodnik Lekarza* 2003; 4: 14–29.

Adres Autorów:

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Katedry Medycyny Rodzinnej AM w Lublinie
ul. Staszica 13
20-081 Lublin

Patogeneza i klasyfikacja otyłości dla celów prewencji i leczenia

Pathogenesis and classification of obesity aimed at prevention and therapy

JAN TATOŃ

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Akademia Medyczna w Warszawie (Szpital Bródnowski)

Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Czech

Streszczenie Otyłość jest epidemiczną, przewlekłą, zwyrodnieniową chorobą o dużym, negatywnym znaczeniu dla sprawności i perspektywy życia. Powoduje ona również zagrożenia dla zdrowia społecznego oraz kształtowania opieki zdrowotnej. W opracowaniu podsumowano kolejno wskaźniki epidemiologiczne i oceny zagrożenia zdrowia z powodu otyłości, kierunki głównych badań etiologicznych i patofizjologicznych. Podkreślono wieloskładnikowość ich mechanizmów odnoszących się do zaburzeń genetycznych i patofizjologicznych, jak i środowiskowych. Służą one za podstawę do klinicznej (praktycznej) klasyfikacji otyłości oraz jej powikłań. Metodologia prewencji i leczenia otyłości oraz jej powikłań powinna mieć za podstawę dane etiologiczne i patofizjologiczne. Wtedy jest bardziej skuteczna i bezpieczna.

Słowa kluczowe: otyłość, epidemiologia, etiologia, patofizjologia, metaboliczny zespół, leczenie.

Summary Obesity could be determined as the epidemic, chronic, degenerative disease, with the potent, negative influence on the life quality and duration. It creates also disturbance in the social and economical dimensions of health. In the presented review subsequently, the epidemiology, clinical scope and main directions of the etiology and pathophysiology research are summarized. It was underlined, that the causative mechanisms are multifactorial and could be differentiated into genetic and environmental. They serve as the base for classification of obesity and of its complications. Methodology of prevention, of therapy of obesity and, of complications should be governed by the etiological and pathophysiological evidence. This makes obesity control more effective and safe.

Key words: obesity, epidemiology, etiology, pathophysiology, metabolic syndrome, therapy.

Biologiczne, medyczne i społeczne problemy otyłości mają wieloskładnikową naturę. Przedstawiono je w następującej kolejności:

1. epidemiczny charakter otyłości,
2. kierunki badań etiologicznych,
3. patofizjologia,
4. klasyfikacja,
5. powikłania,
6. zapobieganie i zasady leczenia.

1. Epidemiczny charakter otyłości

Wskaźnik chorobowości
– wielka skala problemu

Większość przeglądów epidemiologicznych wskazuje, że około 50% społeczeństwa z kręgu zachodniej cywilizacji wykazuje nadwagę lub otyłość [1, 3–5]. Sumując tę liczbę z liczbą osób aktywnie stosujących przeciwdziałanie otyłości,

wynoszącą około 25%, uzyskuje się ogólny wskaźnik częstości występowania problemów wynikających z otyłości i predyspozycji do tego stanu na poziomie 75% całej populacji. Zobrazowano to poniżej [5, 7]:

1. dorośli bez problemów otyłości lub nadmiaru masy ciała – 25%;
2. dorośli świadomie przeciwdziałający otyłości – 25%, w tej grupie:
 - a) osoby skutecznie zapobiegające otyłości – 25%,
 - b) osoby nieskutecznie zapobiegające otyłości – 75%;
3. osoby z BMI > 26 kg/m² – nadwaga + otyłość – 50%.

Na podstawie badań różnych grup reprezentatywnych dla populacji polskiej można przypuścić, że częstość występowania masy ciała odpowiadającej BMI > 30 kg/m² mieści się – w zależności od grupy – w granicach 12–16%, a częstość masy ciała odpowiadającej BMI 25–29 kg/m² za-

wiera się w granicach 30–40%. Wśród dzieci i młodzieży częstość występowania masy ciała charakteryzującej się BMI > 30 kg/m² wynosi 5–8%, a BMI w zakresie 25–29 kg/m² 8–12%. Częstość odchyień w wielkości masy ciała wyraźnie zwiększa się u osób w wieku dojrzałym i starszym, u kobiet, u osób wykonujących pracę obciążoną małym wydatkiem energetycznym, u mieszkających w mieście, w grupach społecznych o niższych dochodach, w rodzinach o niższym wykształceniu.

U kobiet otyłość jest najczęstsza w wieku późnej dojrzałości i wczesnej starości, natomiast u mężczyzn występuje ona często już w okresie wczesnej dojrzałości, a zapadalność na otyłość nie wykazuje tak znacznego skoku w okresie późniejszym życia, jak to się dzieje u kobiet.

Iloraz obrazujący proporcję liczby mężczyzn do kobiet we własnym materiale przypadków otyłości wynosi 0,71.

Wskaźnik śmiertelności

– bezpośrednie i pośrednie zagrożenie dla życia

Wskaźnik śmiertelności w populacji osób z otyłością jest wysoki – obejmuje wynikające z otyłości zagrożenia **bezpośrednie**, jak np. ryzyko urazu mechanicznego, bardziej złośliwy przebieg infekcji, niewydolność serca i oddychania, jak i **pośrednie** – zagrożenia życia wynikające z powikłań otyłości jak cukrzyca typu 2, dyslipidemia, powikłania nadciśnienia tętniczego, miażdżycy tętnic i inne.

Zwiększona śmiertelność istnieje w grupie z BMI obniżonym poniżej 19 kg/m², opada dla BMI w zakresie normy 19–25 kg/m² i ostro podnosi się w górę dla BMI > 30 kg/m² – szczególnie dla BMI > 40 kg/m².

Koszty pośrednie i bezpośrednie otyłości i jej powikłań pochłaniają najczęściej – w zależności od kraju – od 5 do 10% całego budżetu na ochronę zdrowia.

2. Kierunki badań etiologicznych

Otyłość nie jest ukaraniem obżarstwa. Jest chorobą wynikającą z zaburzeń adaptacji organizmu (genotypu) do ciągle i szybko zmieniających się warunków stylu życia, pracy i cywilizacji. Należy podkreślić, że rozpoczyna się ona podstępnie, powoli i najczęściej stopniowo. Z tego względu działania prewencyjne powinno się realizować wcześnie. Już BMI rzędu 25–29 kg/m² powinno być powodem do radykalnej interwencji medycznej. Zwlekanie z leczeniem aż do powstania znacznej otyłości jest szkodliwe, ponieważ wtedy powstają już wtórne powikłania metaboliczne i narządowe.

Do czynników etiologicznych otyłości

zalicza się zwykle [1, 2, 6–8]:

1. mechanizmy genetyczne – dziedziczenie wielogenowe,
2. nieprawidłową regulację apetytu i sytości – czynniki psychoemocjonalne, nerwowe i endokrynne,
3. nieprawidłowe odżywianie – ilość i styl, wpływy cywilizacyjne,
4. beczynność mięśniową – mechanizacja i automatyzacja pracy, wpływy cywilizacyjne.

W istocie, w każdym klinicznym przypadku otyłości można się doszukać współistnienia zaburzeń wszystkich tych mechanizmów. Początek zaburzeń może się zacząć w każdej grupie układu przyczyn [1–4]. Jedna z nich może dominować, ale z reguły wszystkie są obecne.

Genetyczne uwarunkowanie otyłości

Na znaczenie czynników genetycznych wskazują badania dotyczące różnic w zapadalności na otyłość w odmiennych etnicznie i rasowo populacjach i subpopulacjach oraz w rodzinach. Genetyka epidemiologiczna i populacyjna wytworzyła pojęcie odziedziczalności otyłości (tab. 1). Przyczyny otyłości u ludzi w około 30% są odziedziczalne, a w 70% mają środowiskowy, zewnętrzny charakter [8].

Sądzić należy, że w znacznej większości przypadków (ok. 90%) mechanizm dziedziczenia skłonności do otyłości dotyczy wielu procesów sprzyjających powstawaniu długotrwałego, dodatniego bilansu energetycznego, jest więc wielogenowy, a sposób transmisji otyłości jako cechy dziedzicznej jest nieregularny. U ludzi nie wyisobniono pojedynczych genów powodujących prostą otyłość. Wyjątek – być może dotyczy genu ob/ob regulującego wytwarzanie i wydzielanie leptyny [7].

W nowszych badaniach odślonięto wyraźniej znaczenie mechanizmów genetycznych w powstawaniu otyłości u ludzi niż znano to dawniej (tab. 3). Obok badań biologicznych, przyczyniły się do tego badania populacyjne. Na przykład badania BMI u dzieci adoptowanych wykazały, że ich BMI był bardziej zbliżony do wartości BMI rodziców biologicznych niż do BMI rodziców prawnie przybranych. Interesujące są też wyniki oceny BMI w grupach bliźniąt jednojajowych (ten sam genotyp) i dwujajowych (różne genotypy) żyjących w tym samym środowisku lub oddzielnie – różne środowisko (tab. 1). Wskazały one, że u osób żyjących w warunkach cywilizacji zachodniej mechanizmy genetyczne określają BMI i to zarówno w zakresie niskich, jak i wysokich jego wartości, z siłą równą 70% działania wszystkich wpływów. Działanie środowiska nie było przyczyną więcej niż 30% wariacji BMI.

Tabela 1. Masa ciała w parach bliźniąt jednojajowych (MZ) i dwujajowych (DZ) we wczesnym dzieciństwie

Wiek	r – MZ	r – DZ	h
Masa urodzeniowa	0,62	0,66	0,00
6 miesięcy	0,78	0,61	0,34
12 miesięcy	0,87	0,57	0,60
24 miesiące	0,87	0,58	0,58
4 lata	0,85	0,54	0,62
6 lat	0,88	0,56	0,64

r – współczynnik korelacji liniowej, h – wpływ czynników dziedzicznych („odziedziczalność” cechy), h – czynnik dziedziczenia w miarę upływu wieku ujawnia się coraz bardziej (wzrost od h = 0,00 do h = 0,64) (Wilson RS, *Acta Genetica*. Liczba jednojajowych par 152, liczba dwujajowych par tej samej płci 91). W tabeli podano współczynniki korelacji między masą ciała dla par bliźniaków jednojajowych (MZ – monozygotyczne) oraz dwujajowych, a więc o innym genotypie (DZ – dwuzygotyczna para). Z tych relacji obliczono wskaźnik h. Jest on miarą wpływu dziedziczności.

Otyłość uwarunkowana pojedynczym genem u zwierząt doświadczalnych. Na podstawie selekcji szczepów zwierząt, u których spontanicznie zdarzały się lub powstały w wyniku indukcji mutacje warunkujące otyłość, uzyskano wiele modeli tego zaburzenia. Modele te są często wyczerpująco opracowane genetycznie i patogenezy (tab. 2).

Wpływy środowiska biologicznego i społecznego

Wpływy środowiska zewnętrznego i biologiczne cywilizacyjne uwarunkowania życia człowieka wywierają bardzo widoczny wpływ na narastanie epidemii otyłości i jej powikłań. Obejmują one wiele szczegółowych mechanizmów.

Są to wpływy środowiskowe dotyczące:

1. środowiska życia i rozwoju osobniczego: w okresie płodowym i wczesnego dzieciństwa, w późniejszych okresach życia o charakterze indywidualnym, rodzinnym i społecznym,
2. stylu życia, a więc spontanicznej aktywności i fizycznej pracy, działania stresów, reklamowanej dostępności obesogennych produktów żywnościowych, wpływów kulturowych, tradycji i wierzeń na żywienie,
3. spaczonych adaptacji do obesogennych czynników środowiska, zmian behawioralnych, np. reakcja konwersji i zespół bulimii, stosowanie używek, narażenia na dodatkowe choroby, stosowania niektórych leków [2, 10, 11].

Tabela 2. Loci skojarzone z masą ciała (BMI) u zwierząt doświadczalnych i u ludzi

Gen	Lokalizacja w chromosomie
3-beta-HSD	1 p 11–13
Na/K ATP-aza	
beta	1 q
alfa-2	1 cen-q 32
Szczur fa	(1 p31)
Mysz db	(1 p3 1-ter)
GLUT-1	1p 1-35
RBC-AcP	2p25
HGR	5q31-32
Mysz ob.	(7q31)
KELL	7q33
LPL	8p22
AK-1	9q34
Mysz BSB	(10, 11, 16)
Mysz tub	(11p15.1)
ESD	13q14
Prader-Willi	15q11–13
Mysz fat	(16q22–24)
GLUT-4	17p14
Mysz A ^a	(20q13)
ADA	20q13
Pętla D mitochondrialna	mitochondrialny DNA
3-beta-HSD	deksydrogenaza 3-beta- hydroksysteroidowa
LPL	lipaza lipoproteinowa
ESD	esteraza D
RBC-AcP	fosfataza kwaśna erytrocytów
ADA	deaminaza adenozy
HGR	receptor glukokortykoidowy

Nawiasy oznaczają homologiczne loci u ludzi, równoważne dla genomu zwierzęcego.

Wśród typowo społecznych czynników wpływających na powstawanie otyłości można wymienić następujące:

- klasa społeczna,
- materialne warunki wyboru pokarmu,
- czynniki ekologiczne,
- aktywność przemysłowa i marketingowa producentów żywności,
- kultura, obyczaje,
- warunki aktywności fizycznej, beczynność ruchowa.

Środowisko zewnętrzne – biologiczne i społeczne – współdziała z czynnikami dziedzicznymi. Takie składniki środowiskowe, jak: zwiększona dostępność pożywienia, marketingowa agresja przemysłu i handlu dostarczającego przetworzone produkty żywnościowe, o zwiększonych wodorach smakowych, zapachowych, wizualnych, bogatych w energię, napotyka na nieprzystosowane do takich obciążeń mechanizmy genetycz-

Tabela 3. Mechanizmy działania genów w rozwoju otyłości u ludzi	
Związane z metabolizmem:	
<ul style="list-style-type: none"> • Lipoliza w tkance tłuszczowej • Aktywność LPL w tkance tłuszczowej i mięśniowej • Ilościowy i jakościowy skład tkanki mięśniowej i jej sprawności oksydacyjnej • Aktywność receptorów dla kwasów tłuszczowych w adypocytach • Aktywność receptorów beta-adypocytów • Sprawność oksydacji tłuszczów i węglowodanów (RQ) • Preferencje w selekcji składników pożywienia 	
Związane ze zużyciem energii:	
<ul style="list-style-type: none"> • Podstawowa przemiana materii • Odczyn termogenetyczny na pożywienie • Rozdział składników odżywczych (losy metaboliczne – „partitioning”) • Nasilenie spontanicznej aktywności fizycznej 	
Związane z hormonami:	
<ul style="list-style-type: none"> • Wrażliwość na insulinę • Sekrecja i działanie hGH • Działanie leptyny i innych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową • Działanie neurotransmiterów mózgu 	
Związane z układem nerwowym:	
<ul style="list-style-type: none"> • Regulacja apetytu – napędu żywieniowego • Psychoemocjonalna reaktywność na bodźce pokarmowe • Aktywność adrenergiczna. 	

(LPL – lipoza lipoproteinowa, hGH – ludzki hormon wzrostu).

ne i regulacyjne, bardzo powoli się przystosowujące do nadmiaru szkodliwej oferty żywnościowej. Mechanizmy te są atawistycznie nastawione na gromadzenie energii, zwiększanie masy tłuszczu, mimo że jest to w warunkach cywilizacji niepotrzebne (tab. 3).

Wśród wpływów środowiskowych 2 grupy mechanizmów zasługują na wyróżnienie

Zaburzenia psychoemocjonalne odnoszące się do napędu żywieniowego

Wynikają one zarówno ze zmniejszenia sprawności w psychospołecznej adaptacji, jak i konfliktu między cywilizacyjnym wzorem zachowania i wyglądu a cechami osób otyłych. Otyłość jest przyczyną izolacji, depresji i innych nieprawidłowych postaw psychospołecznych. Mogą one być domeną leczenia.

W postępowaniu diagnostycznym konieczne jest indywidualne bilansowanie różnych wpływów patogenetycznych oraz określenie wzajemnych powiązań między nimi. Umożliwia to zaproponowanie skuteczniejszej taktyki zapobiegania i leczenia. Analiza takiego diagnostycznego bilansu ujawnia z reguły wiele mechanizmów otyłości i chorób, które ona kształtuje lub nasila. Fakt ten kryje niewykorzystaną stąd szansę profilaktyki [1, 12].

Uwarunkowania cywilizacyjne – beczynność mięśniowa

Człowiek jako gatunek, a także jako jednostka poddawany jest zwrótnie wpływom sztucznego środowiska zewnętrznego, które sam wytworzył. Między innymi wprowadzenie powszechnej industrializacji, wielu nowych źródeł energii i mechanizacji wyparło mniej sprawne i ilościowo niewystarczające korzystanie z pracy mięśni człowieka.

Ogromne i ciągle wzrastające zużycie energii węgla i paliw węglowodorowych, elektryczności, energii atomowej jest miarą tego wpływu. W codziennym bilansie energetycznym każdego człowieka żyjącego w warunkach rozwiniętej, przemysłowej cywilizacji należy w istocie uwzględnić czerpanie przez niego energii z tych właśnie źródeł obok energii z pożywienia. To zewnętrzne źródło energii pokrywa wydatki energetyczne na pracę, z której zwolnione są mięśnie. Cywilizacja wytworzyła właściwie przymus zaniechania pracy mięśniowej, tak ze względów przemysłowych, jak i urbanizacyjnych, głęboko przeobraziła styl życia, wprowadzając beczynność mięśniową.

3. Patofizjologia otyłości

Jak to wynika z przedstawionego powyżej przeglądu, otyłość jest najczęściej wynikiem genetycznie uwarunkowanych reakcji patofizjologicznych, psychoemocjonalnych i behawioralnych na wiele „obesogennych” czynników środowiska. Dokonajmy ich bardziej systematycznego przeglądu [1, 3, 5–8].

Regulacje nerwowe i psychoemocjonalne

Zachowanie człowieka w zakresie instynku odżywiania

Jego charakter kształtowany jest przez ośrodkowy układ nerwowy – ośrodki podwzgórzowe, węchomózgowe, układ limbiczny, twór siatkowaty, jądra migdałkowate i korę mózgową. Ośrodki te otrzymują stale bodźce informujące o stanie odżywienia tkanek typu psychicznego, nerwowego, hormonalnego i metabolicznego. Bodźce te ulegają w tych ośrodkach organizacji i powodują wysyłanie bodźców odśrodkowych do mechanizmów regulacyjnych. Kształtują one także uczucie głodu, apetytu, sytości, są powodem odruchowego poszukiwania pożywienia i polifagii. Zaburzenie czynnościowe lub organiczne tych ośrodków może zmieniać zachowanie się człowieka w zakresie nawyków alimentacji, może drogą mechanizmu psychosomatycznego powodować otyłość. Zmieniają się wtedy pod względem ilościowym warunki zużywania energii z przewagą jej spichrzania [7].

Napęd żywieniowy

Jest to suma odruchów bezwarunkowych i warunkowych oraz emocjonalnych i psychicznych określająca zachowanie się osobnika wobec pożywienia. Jego zasadniczym celem jest utrzymanie właściwego pod względem ilości i jakości składu produktów odżywczych w organizmie. Tę złożoną czynność homeostatyczną można podzielić na grupy wpływów realizowanych w drodze zmian behawiorystycznych (odruchowości warunkowej, reakcji wyuczonych lub sterowanych przez układ nerwowy autonomiczny na drodze odruchów bezwarunkowych).

Te dwa rodzaje regulacji zawsze są skojarzone.

Wynikiem działania takich grup mechanizmów jest utrzymywanie stałej, fizjologicznej masy ciała. U ludzi, przy wielu dodatkowych, np. socjalnych i psychicznych uwarunkowaniach, pojawia się szczególnie możliwość zaburzeń w homeostazie energii. Przyczyniają się one między innymi do powstania otyłości (tab. 4).

Rola podwzgórza

Badania z tego zakresu mają już długą tradycję. Można je podzielić na 3 grupy: 1) doświad-

czalne, punktowe uszkodzenia mózgu, 2) badania neurofarmakologiczne i neurohormonalne, 3) technika pobudzania elektrycznego, np. przez wszczępienie do wybranych ośrodków mózgowych mikroelektrody, rejestracja prądów czynnościowych (EEG).

Wyniki obserwacji zwierząt i ludzi za pomocą tych 3 metod doprowadziły do sformułowania tezy o istnieniu w obrębie podwzgórza 2 układów nerwowych: 1) układu jądra bocznego podwzgórza (LH – Lateral Hypothalamus); jest to ośrodek apetytu, głodu lub żywienia – pobudzenie tego ośrodka wywołuje hiperfagię, tycie oraz 2) układu jądra brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza (VMH – Vento-Medial Hypothalamus); jest to ośrodek sytości, hamowania żywienia – pobudzenie wywołuje hipofagię, ubytek masy ciała (tab. 5 i 6). Zidentyfikowano także struktury doprowadzające i odprowadzające bodźce z tych ośrodków, a także wiążące je z innymi ośrodkami mózgu [7, 9, 10].

Regulacje endokryne

W doświadczalnych badaniach dotyczących poboru i zużywania składników odżywczych i dotyczących zaburzeń przemiany energii wykryto wiele mechanizmów endokrynych, które je regulują.

Ważniejsze hormony i kierunki ich działania

Pobór pożywienia regulują neurochemiczne mechanizmy mózgowie. Regulacja dotyczy wielkości energii pobieranej z pożywienia, wielkości apetytu na różne jakościowo rodzaje składników pożywienia (białko, węglowodany, tłuszcze, woda – wybredność oraz w końcowej formie BMI). Na regulację poboru pożywienia wpływają struktury kory mózgowej wzgórze, układu limbicznego, podwzgórza – ośrodek sytości w przyśrodkowym podwzgórze i głodu w bocznym podwzgórze, układ nerwowy obwodowy (autonomiczny) oraz także substraty metaboliczne hipoglikemii, który pobudza, a hiperglikemii, który hamuje ośrodek głodu, tryptofan i tyrozyna natomiast pobudzają.

Listy neuroprzekazników i hormonów, które wykazują fizjologiczny wpływ na kształtowanie się napędu żywieniowego, przedstawiają tabele 5 i 6.

Leptyna

Sygnal z tkanki tłuszczowej w postaci leptyny przekazany jest drogą krwi przez barierę krew/mózg do ośrodków regulujących apetyt i sytość w podwzgórze oraz w innych strukturach mózgowych. Wywołuje on uczucie sytości, zmniejszenie apetytu oraz powstanie zachowań zmniejszających pobór pożywienia. Hamuje peptyd Y, pobudza alfa-melanotropinę, kortykoli-

Tabela 4. Czynniki psychologiczne i behawioralne, których łatwo można doszukać się w klinicznych informacjach o wielu chorych, można ująć jak to podano niżej

Rodzaj	Styl odżywiania lub postawa wobec żywienia	Inne cechy
„Nocni szperacze”	Budzi się w nocy, poszukuje żywności w kuchni, spożywa przypadkowe produkty. Spożywa posiłek przed snem w celu „nasennym”. Zazwyczaj w ciągu dnia odżywia się nieregularnie, rzadziej niż 3 × dziennie, często pomija śniadanie lub podwieczerek	10% osób otyłych należy do tej kategorii. Wykazują one życie obfitujące w stresy. Mogą być palaczami papierosów i nadużywają kawy.
„Zjadacze konwersyjni” emocjonalnie uzależnieni od jedzenia	Używają jedzenia do blokowania lęku, depresji, gniewu lub jako substytutu za przyjaźń, uznanie, miłość albo nagrodę za niepowodzenie. Jedzą często i bardzo dużo aż do nudności. Niektórzy należą do spożywających posiłki w izolacji. Rzadko siadają za stołem do powoli spożywanego posiłku.	Często otyłe dzieci.
„Wypijacze płynów” (dipsomania)	Wypijają kilka litrów kawy, soków, oranżady, piwa i napojów alkoholowych dziennie. Większość energii czerpią z płynów. Stosują często dietę z niedoborem białka i witamin oraz włókna roślinnego.	Często osoby nadużywające alkohol – pod stresem. Są stale pod wpływem stresu.
„Zjadacze paroksyzmalni” (bingeaters)	Cierpią na nagłe, niepoddające się kontroli, paroksyzmy głodu (żarłoczności), często wyzwalane przez stres, agresję, gniew, depresję. Przeciętnie 3–4 paroksyzmy głodu w miesiącu. Między napadami napęd alimentacyjny jest prawidłowy.	5% otyłych wykazuje to zaburzenie, w 75% dotyczy ono kobiet.
„Tradycyjni zjadacze – nadmiernych ilości pokarmu”	Wychowani w rodzinach stosujących 3 główne, duże posiłki z wieloma doraźnymi przekąskami. Traktują żywienie symbolicznie. Pokarm przedstawia bezpieczeństwo, miłość rodzinną, nawiązanie do dzieciństwa. Napotykają opór rodziny, gdy chcą zmienić obyczaje żywieniowe.	15% otyłych należy do tej kategorii.
„Okolicznościowi żarłocy”	Sztafaż przyjęcia, uczyty, widok i zapach pokarmów wywołują hiperfagię. Jedzą, ponieważ jest dostęp do pokarmu.	Często urzędnicy, pracownicy nocni. Aktywne życie towarzyskie, zawodowe, podróże.
„Przekarmiani rekonwalescenci”	Po ostrym okresie choroby spontanicznie nadal zbyt dużo jedzą (wierzą w uzdrawiający wpływ dużej ilości jedzenia) lub są przymuszani do tego przez opiekunów. Stosują jedzenie do ulżenia depresji, obaw, frustracji. W jednej trzeciej przekarmianie pozostaje po zakończeniu rekonwalescencji na zawsze.	U około 60% osób po operacji, po ostrej chorobie.
„Uparci badacze”	Wiedzą sporo o diecie, ale nie stosują tej wiedzy w praktyce. Często pojawiają się u lekarzy w grupach „obserwatorów wagi”, leczenia psychoterapeutycznego, używają dziwnych diet, leków a nawet przyrządów. Pragną natychmiastowych wyników.	Najczęściej kobiety po 40. roku życia.

berynę, układ sympatyczny, nasila insulinooporność. Sygnał leptyny odbierany jest za pomocą swoistych receptorów w podwzgórzu i w mózgu. Brak genu leptyny lub jego dysfunkcja (mutacja) może być przyczyną upośledzenia tego fizjologicznego mechanizmu przejawiającego się zerwaniem sprzężenia zwrotnego pomiędzy ilością energii gromadzonej w adipocytach a poziomem odczucia sytości, ograniczeniem apetytu i poboru pożywienia. Mutacja tego genu jest przyczyną otyłości u myszy ob/ob. Okazało się, że mutację i upośledzenie działania genu ob/ob spotyka się także u ludzi. W otyłości można wykryć stan hi-

poleptynemii. Obok stanu hipoleptynemii w niektórych przypadkach u otyłych ludzi wykrywa się hiperleptynemię współdziałającą z innym zaburzeniem, a mianowicie z opornością na leptynę. Wynika to z dysfunkcji receptorów dla leptyny. Ilość leptyny może być znaczna, ale nie powoduje ona fizjologicznej reakcji. Wynika to z mutacji genu regulującego strukturę i funkcję receptorów dla leptyny w mózgu. Oporność na leptynę może wtedy być przyczyną nadmiernego poboru pożywienia i otyłości. Zaburzenia powyżej opisane są bardzo interesujące z patofizjologicznego punktu widzenia. Stwierdzono je u myszy oraz w rzad-

Tabela 5. Ważniejsze neuropeptydy regulujące apetyt i sytość

Działanie	Peptyd	Komentarz
Pobudzenie głodu i poboru pożywienia	neuropeptyd Y	silny wpływ na głód węglowodanów
	galanina	pobudza głód tłuszczów
	dynorfina B-endorfina hormon melanocytotropowy (MSH)	pobudzają pobór białka i tłuszczu
Hamują głód, powodują zaniechanie poboru pożywienia	insulina	przy domózgowym podaniu pobudza sytość
	hormon uwalniający ACTH	czynnik anorektyczny
	neurotensyna	hamuje pobór pokarmu
	cholestystokina C	powoduje przerwanie jedzenia
	bombezyna	hamuje pobór pożywienia
Inne peptydy	peptyd glukagonopodobny – 1 leptyna i wiele innych	

Tabela 6. Układy nerwowo-endokryne zwiększające apetyt i głód oraz pobór pożywienia

Układ mózgowy	Mechanizm działania	Wykorzystanie w farmakoterapii
adrenergiczny noradrenalina	agonista receptorów adrenergicznych; pobudzenie uwalniania noradrenaliny i blokowanie zwrotnego poboru nora- drenaliny na synapsach	fenylopropanoamina johimbina klenbuterol fentermina teronac
dopaminoergiczny dopamina	receptor D ₂	apomorfina
histaminoergiczny	receptor H ₁	chlorfenfluramina

kich przypadkach otyłości u ludzi. Nie znajduje się ich w większości przypadków prostej otyłości.

Hiperleptynemię uznano za składnik zespołu metabolicznego, wywołuje ona oporność na insulinę i zwiększa gotowość prozakrzepową.

Obok leptyny adypocyty wydzielają wiele innych ważnych regulatorów przemiany energii

Należą do nich: adyponektyna – hormon zmniejszający insulinooporność, a także resystyna – hormon o odwrotnym działaniu zwiększającym oporność na insulinę, białko ASP, PAI-1, interleukina-6, angiotensyna II, adypsyna, białko Crp i inne peptydy będące przedmiotem badań doświadczalnych. Odbierają też sygnały regulujące ich czynnościowe stany za pomocą swoistych dla nich receptorów dla insuliny, czynników insulinopodobnych, hormonu wzrostu, katecholamin (np. receptory adrenergiczne beta 3) oraz innych regulatorów. Zaburzenia w działaniu odpowiednich

genów regulujących ekspresję cząsteczek takich receptorów mogą mieć znaczenie w patogenezie otyłości.

W otyłości wykazano pierwotne zaburzenia w wydzielaniu i działaniu hormonu wzrostu (upośledzenie), a także zwiększenie aktywności osi podwzgórze–kora nadnerczy i obniżenie aktywności osi podwzgórze–gonady ze zmniejszeniem wydzielania testosteronu u mężczyzn otyłych [7]. Wyizolowano szereg innych wydzielanych przez adypocyty molekuł regulacyjnych. Adypocyty wydzielają także wiele cytokin, np. TNF-alfa (insulinooporność) i inne.

Otyłość endokrynną objawowa (wtórna)

Otyłość może być objawem pierwotnych zaburzeń czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego. Jest to postać objawowej (wtórnej) otyłości. Występuje w przebiegu niedoczynności tarczycy, choroby Cushinga (także jatrogennie – korykoterapia), niektórych postaci wirylizacji

nadnerczowej lub jajnikowej u kobiet (otyłość androidalna), w zespole przekwitania, niekiedy u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, w przebiegu wyspiaka wydzielającego insulinę. Otyłość może być także objawem potencjalnej cukrzycy, przebiegającej z zaburzeniami wydzielania insuliny, w tym także z hipoglikemiami [15].

4. Klasyfikacja otyłości

Podłoże genetyczne określa charakter reakcji na zaburzenie czynników regulujących ilość tłuszczu, do których – jak to wcześniej podano – u człowieka należą wpływy kulturowe, cywilizacyjne, intelektualne, psychoemocjonalne i neurotyczne, a także pierwotne lub wtórne wpływy zaburzeń w wydzielaniu i działaniu na tkanki niektórych hormonów oraz innych zespołów chorobowych lub niepożądanych działań leków. Z powyższych uwag wynika, że otyłość można by także podzielić na taką, w której dominujący wpływ wywierają czynniki genetyczne, a więc wewnętrzne, i inne, w której dominującą rolę mają czynniki zewnętrzne. Oczywiście jest, że leczenie i rokowanie jest od początku lepsze w tej ostatniej formie otyłości.

Do użytku praktycznego można więc wydzielić następujące postaci otyłości:

1. Otyłość wynikającą z braku umiejętności „radzenia sobie” ze stresem cywilizacyjno-społecznym.

Stanowi ona reakcję na zagrożenia w sytuacjach życiowych, ma pierwotnie podłoże psychoemocjonalne, poznawcze, odruchowe, a później neuroendokrynne i metaboliczne. Jest to otyłość psychoreaktywna, często nerwicowa.

2. Otyłość podwzgórzową obejmującą:

- guzy mózgu,
- stany zapalne mózgu,
- urazy mózgu,
- zabiegi chirurgiczne na podwzgórzu.

3. Otyłość jako objaw endokrynopatii:

- choroba Cushinga,
- wyspiak wydzielający insulinę i hiperinsulinizm czynnościowy,
- zespół po kastracji, hipogonadyzm (także menopauza u kobiet i u mężczyzn),
- rzekoma niedoczynność przytarczyc,
- niedobór hormonu wzrostu,
- zespół Steina-Leventhala.

4. Otyłość bezpośrednio uwarunkowaną genetycznie:

- zespoły: Laurence’a-Moona-Biedla,

- *hyperostosis frontalis interna*,
- Alströma,
- Prader Willi,
- otyłość sprzężona z chromosomami płciowymi.

5. Otyłość polekową przy stosowaniu:

- pochodnych fenotiazyny,
- glukokortykosteroidów,
- pochodnych estrogenów,
- pochodnych progestagenu,
- środków uspokajających,
- cyproheptadyny,
- przedawkowanie insuliny w przewlekłej insulinoterapii.

6. Otyłość z braku wysiłku fizycznego wymuszona długotrwałym przebywaniem w łóżku, niepełnosprawnością ruchową, w więzieniu, starzeniu.

7. Otyłość z wadliwej alimentacji:

- żywienie pokarmami zawierającymi dużo tłuszczu, zwłaszcza nasyconego,
- żywienie produktami przygotowywanymi przemysłowo, smakołykami kawiarniano-restauracyjnymi, gotowymi zakąskami, np. hamburger zawierający więcej niż 50% tłuszczu itp.

Otyłość brzuszna – szczególnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Otyłość brzuszna przeważnie jest wynikiem przerostu adypocytów (powiększenie). Cechują się one zwiększeniem aktywności lipolitycznej i przekazują zwiększone ilości WKT do układu wrotnego i wątroby. Powoduje to serie zaburzeń metabolicznych w wątrobie, jak: zmiany w ekstrakcji wątrobowej insuliny, zwiększenie wytwarzania VLDL, glukoneogenezy, a także powstawania globuliny wiążącej hormony płciowe (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG).

Otyłość brzuszna w dużo większym stopniu aniżeli otyłość udowo-pośladkowa wywołuje powstanie powikłań naczyniowych (tab. 7).

Wpływ dystrybucji tkanki tłuszczowej na stan układu krążenia obserwowano w wielu badaniach epidemiologicznych. Są to np.: badania z Framingham, badania serca z Honolulu i badania prospektywne z Paryża [7, 15].

Z powyższych badań wynika, że tłuszcz nagromadzony w jamie brzusznej działa aterogennie (tab. 7) i to w sposób niezależny od otyłości ogólnej. Iloraz obwodów w talii i w biodrach (W/H) jest lepszym predyktorem zawału serca, śmierci sercowej lub udaru mózgu aniżeli wskaźnik masy ciała (BMI) [15].

Dla osób z zespołem metabolicznym charak-

Tabela 7. Zależność +/- między niektórymi czynnikami ryzyka miażdżycy a otyłością

Czynniki ryzyka	Wskaźnik BMI	Wskaźnik W/H
choroby układu sercowo-naczyniowego	-	+
udar mózgu	-	+
cukrzyca	-	+
nagły zgon	+	+
nadciśnienie tętnicze	+	+
stężenie cholesterolu w surowicy	-	+
stężenie triglicerydów w surowicy	+	+
stężenie insuliny w surowicy	+	++
stężenie fibrynogenu w surowicy	+	+
palenie tytoniu	-	+

+ wg Björntop P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493–496.

terystyczne są także: stłuszczenie wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego i nerek, zwiększone spożycie alkoholu, siedzący tryb życia, dojrzały wiek, często rodzinne występowanie. Wzajemne zależności między poszczególnymi składowymi tego zespołu nie są jednakowe. Wskaźnik masy ciała koreluje ze wszystkimi pozostałymi składowymi. Iloraz obwodów w talii i bioder jest szczególnie wyraźnie związany ze stężeniem triglicerydów insuliny oraz z ciśnieniem tętniczym.

5. Powikłania otyłości

Znaczna i długotrwała otyłość powoduje powstanie wielu powikłań zmniejszających sprawność i szansę osiągnięcia średniego okresu życia. Należy tutaj szczególnie wymienić: cukrzycę, zmiany w sercu polegające na przeroście i zwyrodnieniowych zmianach mięśniowych, miażdżycę tętnic i jej narządowe powikłania, zaburzenia składu krwi i perfuzji narządów, hipowentylację z zespołem Pickwicka, stłuszczenie wątroby, zwiększenie możliwości rozwoju kamicy dróg żółciowych, kamicy nerkowej, zaburzenia w czynności jajników, przebiegu ciąży i porodu, niektóre choroby skóry, zmiany w biostatyce.

Listę powikłań można by uszeregować jak to podano poniżej. Redukcja nadmiernej masy ciała zapobiega tym powikłaniom [2]

- Niedokrwienna choroba serca
- Przewlekła zastoinowa niewydolność serca
- Cukrzyca typu 2
- Upośledzenie tolerancji glukozy
- Hipertrójglicydemia
- Dna
- Hiperurikemia
- Choroba zwyrodnieniowa stawów
- Rak trzonu macicy
- Żylaki kończyn dolnych, odbytu, zapalenie zakrzepowe żyłaków

- Kamica pęcherzyka żółciowego
- Kamica układu moczowego
- Rak sutka – po menopauzie
- Zaburzenia miesiączkowania – długie, obfite, nieregularne miesiączki
- Niepłodność
- Hirsutyzm
- Obturacyjna choroba oskrzelowo-płucna
- Zespół bezdechu w czasie snu
- Różne zmiany zwyrodnieniowe i infekcyjne skóry
- Ryzyko dla anestezji i zabiegu operacyjnego
- Zaburzenia psychoemocjonalne i socjalne.

6. Zapobieganie

Liczne badania nad otyłością, a także uciążliwość leczenia oraz mała jego efektywność, podkreślają znaczenie zapobiegania. Jego podstawą jest wprowadzenie prozdrowotnych modyfikacji stylu życia we wszystkich jego aspektach.

Edukacja żywieniowa

Wychowanie zdrowotne rodzin w zakresie racjonalnego odżywiania jest na pewno jedną z najbardziej opłacalnych inwestycji służby zdrowia. Nacisk tradycji, zwyczajów i poglądów utrzymywanych w rodzinach lub w pewnych regionach oraz tradycyjne wzorce odżywiania hamują często racjonalizm żywienia.

Starania o redukcję nadmiaru masy, a następnie o utrzymanie masy należyj wiele osób musi świadomie prowadzić przez całe życie. Wymaga to pełnej świadomości samokontroli trybu życia, diety oraz regularnego ważenia się, aby uchwycić moment nawrotu tycia. Niewielkie wahania masy ciała (ok. 500 g), oscylujące wokół średniej, nie mają większego znaczenia, jeżeli nie wzrasta masa ciała.

Skuteczność zapobiegania i leczenia otyłości oraz profilaktyki nawrotów po zmniejszeniu nadmiernej masy tkanki tłuszczowej jest ograniczona przez wysoki poziom dziedziczności tego zaburzenia. Może ją zwiększać dokładna analiza i rozpoznanie mechanizmów patogenetycznych. Działanie w pełni skuteczne będzie możliwe po wyjaśnieniu pierwotnego mechanizmu działania genów określających charakter przemiany energii, a więc etiologii otyłości.

7. Ogólne zasady leczenia otyłości oparte na dowodach

Cele leczenia otyłości

1. **Cele maksymalne:** zmniejszenie BMI poniżej 25 kg/m², a więc uzyskanie normalizacji masy ciała za pomocą bezpiecznych, powolnych działań wychowawczych i medycznych, bez ryzyka powikłań powodowanych przez metody lecznicze, zapobieganie nawrotom nadwagi.

Cel ten może dotyczyć osób z nadwagą lub I stopniem otyłości, szczególnie w młodszym wieku, osób ze specjalnymi medycznymi wskazaniami (np. powikłania otyłości) oraz wszystkich osób, które pragną uzyskać normalizację BMI.

2. **Cele praktyczne:** obejmują one uzyskanie i utrzymanie redukcji masy ciała o 10–15% wyjściowej rzeczywistej masy za pomocą bezpiecznego, powolnego programu leczniczego i zapobiegawczego. Tego rodzaju częściowa redukcja otyłości przynosi już wiele pozytywnych skutków pod postacią zmniejszenia ryzyka powikłań otyłości i zgonu. Cel ten dotyczy zazwyczaj osób znajdujących się w warunkach nie sprzyjających realizacji celu maksymalnego lub też jest wstępem do jego osiągnięcia.

Osobna grupa celów dotyczy zapobiegania lub ograniczenia powikłań otyłości. Ich listę podano poniżej:

1. Normalizacja lub zmniejszenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 i upośledzenia tolerancji glukozy – redukcja interwencji farmakologicznych.
2. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego w nadciśnieniu tętniczym – redukcja zakresu farmakoterapii hipotensyjnej.
3. Zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu w LDL, trójglicerydów na czczo i po posiłku, zwiększenie cholesterolu w HDL.
4. Zmniejszenie obwodu brzucha i proporcji W/H.
5. Ustąpienie lub zmniejszenie bezdechu w czasie snu.
6. Zwiększenie ruchliwości.
7. Normalizacja miesiączkowania i funkcji reprodukcji.

8. Polepszenie tolerancji wysiłków.
9. Uzyskanie lepszego gojenia się ran.
10. Wytworzenie większej odporności na infekcję.
11. Ograniczenie skłonności do zakrzepów i zatorów.

Program leczenia otyłości

1. Zmiany w środowisku zewnętrznym, a więc przebudowę stylu życia, zmianę zawodu, sytuacji rodzinnej, miejsca zamieszkania, zainteresowań, sposobu spędzania wolnego czasu, podjęcie szczególnych zadań życiowych.
2. Zmiany behawioralne indukowane celowo za pomocą oddziaływań psychoterapeutycznych, edukacyjnych, treningu osobowościowego.
3. Zmniejszenie łaknienia za pomocą leków pobudzających sytość lub hamujących łaknienie, posiłków ubogoenergetycznych, objętościowych.
4. Wprowadzenie opartego na edukacji i współpracy z pacjentem kontrolowanego żywienia z niedoborem energetycznym o różnym nasileniu.
5. Postępowanie chirurgiczne.
6. Ocenę wyników i zapobieganie nawrotom otyłości.

Kształtowanie nowych zachowań

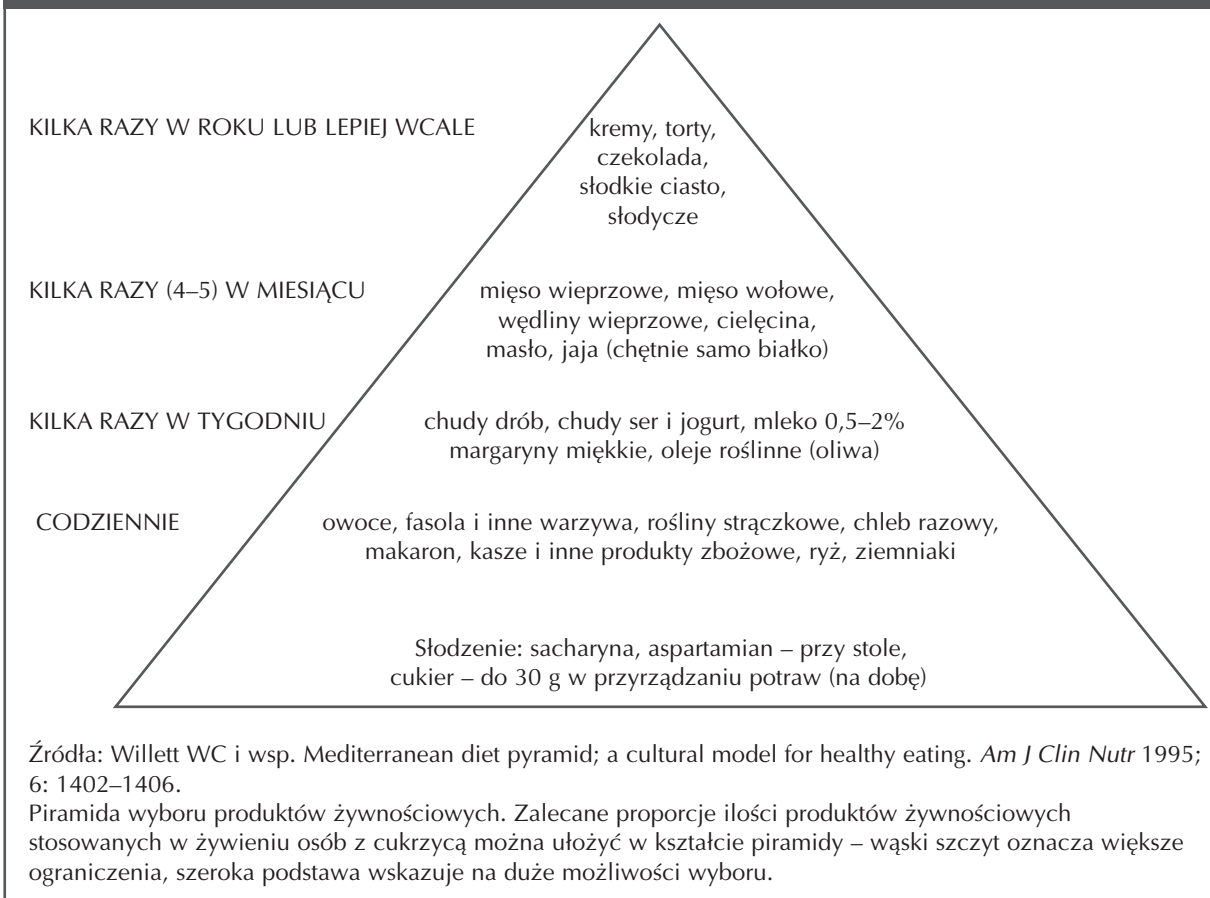
W wielu przypadkach otyłości odpowiednie poinstruowanie pacjenta i stworzenie emocjonalnych bodźców ułatwia redukcję nadmiaru masy ciała. Tego rodzaju postawy mogą powstawać po zorganizowaniu dla tych pacjentów tzw. terapii grupowej. Wymiana opinii między pacjentami pod kierunkiem lekarza może przyczynić się do odprężenia emocjonalnych i ułatwia wdrożenie nowych przyzwyczajzeń dotyczących trybu życia. Wyjaśnienie mechanizmu powstawania otyłości, a także omówienie sposobów jej eliminacji, mogą mieć istotne znaczenie w leczeniu, szczególnie w odniesieniu do pacjentów gotowych do współpracy, inteligentnych.

Szczegółowa analiza zachowań i emocji związanych z żywieniem, a także wprowadzenie zmian w tym zakresie za pomocą pogładowych dyskusji i wpływów psychoterapeutycznych przyczynia się do redukcji nadmiaru masy ciała, nawet bez przypisywania specjalnych diet redukujących. Należy podkreślić, że leczeni za pomocą uczenia się nowego zachowania alimentacyjnego w warunkach grupowych wykazują najmniejszy odsetek nawrotów otyłości.

Leczenie deficytową dietą o fizjologicznym, mieszanym składzie

Należy stosować dietę mieszaną, zapewniającą wszystkie niezbędne składniki pokarmowe [16, 17].

Tabela 8. Wybór zdrowych produktów żywnościowych



Zapewnić trzeba umiarkowany, ale stały niedobór energetyczny około 2093–4187 kJ/d (500–1000 kcal) poniżej uprzedniego „zwykłego” dla osoby leczonej poziomu (tab. 8).

W wyspecjalizowanych ośrodkach można stosować diety bardzo niskoenergetyczne (Very Low Calorie Diet – VLCD), wprowadzone przez Apfelbauma. Stosuje się wtedy kolejne, kroczące ograniczenia: 2 tygodnie dieta 6280 kJ (1 500 kcal), 2 tygodnie dieta 4187 kJ (1000 kcal) i 2 tygodnie dieta 2093 kJ (500 kcal), a następnie stopniowy powrót do diety o deficycie 2093–4187 kJ (500–1000 kcal) w stosunku do zapotrzebowania, stosowanej przez dłuższy czas. W toku stosowania tych diet konieczne jest podanie kompletu witamin i soli mineralnych.

Po osiągnięciu pożądanej masy ciała należy przez dłuższy czas realizować program podtrzymania zmniejszonej masy tkanki tłuszczowej. Wymaga to przebudowy stylu życia i zmiany zachowań. Wykazanie pozytywnych zmian w stanie zdrowia umacnia motywację chorego i ułatwia mu utrzymanie ograniczeń energetycznych w diecie przez długi okres.

Na początku leczenia, kiedy chory nie opanował jeszcze praktycznych zasad leczenia dietetycznego i sposobu jego prowadzenia, praktyczne okazuje się przepisanie prostej diety wstępnej.

Polega ona na ogólnym podaniu przepisów, które mogą ułatwić następny etap leczenia, bardziej już rygorystycznego.

Dieta sztuczna

Przez pojęcie „dieta sztuczna” należałoby rozumieć jadłospis przyrządzany z produktów przygotowanych metodą przemysłową i dostępnych np. w postaci gotowych porcji w puszkach konserwowych. Dieta tego rodzaju może być stosowana u tych osób otyłych, które nie potrafią lub nie chcą stosować zasad diet redukujących, a także u wykazujących brak zdyscyplinowania lub też nerwicowe podejście do leczenia. Diety sztuczne zalecać można także w leczeniu osób z bardzo silnie wykształconymi przyzwyczajeniami w żywieniu lub też w przypadkach trudności w prowadzeniu domowej kuchni dietetycznej. Koncentraty podawane w diecie sztucznej porcjowane bywają w racjach całodobowych, zawartych w jednej puszcze o znanej zawartości energetycznej.

Leczenie wysiłkiem fizycznym

Skuteczne zastosowanie treningu leczniczego wymaga znajomości wielu praktycznych zasad (tab. 9).

Tabela 9. Piramida zwiększania aktywności fizycznej. Zalecenie: jeśli prowadziłeś dotąd siedzący tryb życia, zacznij od wprowadzenia w życie wskazówek zamieszczonych w dolnej części piramidy i stopniowo przechodź do zaleceń podanych na jej wyższych piętrach



Kwalifikacja do treningu.

Czynności kwalifikacyjne obejmują:

- rozpoznanie i ocenę ewentualnie istniejących naczyniowych lub neurologicznych powikłań, ocenę EKG, zwłaszcza u osób powyżej 30 r.ż.,
- rozpoznanie i ocena ewentualnie chorób towarzyszących.

Program treningu.

Powinien on uwzględniać szczególnie przydatne cechy wysiłku [18].

Wysiłek

Rodzaj:	Opis
Intensywność:	tlenowy, dynamiczny
Czas trwania:	50–70% wartości maksymalnego pochłaniania tlenu
Częstość:	20–60 min
Zapobieganie powikłaniom:	3–5 razy w tygodniu
	– stosowanie rozgrzewek i wychłodzenia po wysiłku,

- staranny wybór rodzaju i intensywności wysiłku,
- edukacja chorego,
- monitorowanie glikemii przez chorego i ćwiczeń przez personel medyczny,
- wysiłek przynoszący radość,
- wygodna pora i miejsce,
- wsparcie ze strony rodziny i lekarza.

Tworzenie motywacji do treningu:

Ocena kliniczna przed treningiem.

Przed rozpoczęciem treningu chory powinien być starannie zbadany. Zbiera się wywiady, wykonuje badanie fizykalne i badania dodatkowe, mające na celu rozpoznanie i ocenę ewentualnie występujących chorób. Ze względu na możliwość obecności utajonej postaci choroby niedokrwiennej serca zaleca się wykonanie EKG w czasie stopniowego wysiłku. Pożyteczne jest także zbadanie

reakcji presyjnej na wysiłek – może ona być zwiększona. U wielu chorych na cukrzycę typu 2 powstaje po wysiłku nadciśnienie tętnicze.

Leczenie farmakologiczne

Historia farmakologii otyłości obejmuje badania, stosowanie i odrzucanie bardzo wielu leków. Wskazuje także na wiele leków, które mogły odgrywać wyłącznie rolę placebo lub też przynosiły wyłącznie szkody. Te doświadczenia wskazują na potrzebę dużego krytycyzmu w farmakoterapii otyłości.

Do leków, których stosowanie z grupy substancji pobudzających układ monoamin może przejściowo hamować apetyt można zaliczyć johimbiny i efedrynę. Ze względu jednak na działanie uboczne tych leków można je stosować przez krótki okres u osób, które nie mają medycznych przeciwwskazań. Lekiem hamującym apetyt zarejestrowanym w Polsce jest sibutramina. Sibutramina jest inhibitorem zwrotnego poboru serotoniny i noradrenaliny w zakończeniach – synapsach – nerwów. Jak wiadomo, zwrotny pobór monoamin w zakończeniach nerwów jest głównym mechanizmem ustania działania neuroprzekazników sygnalizujących między innymi uczucie apetytu i głodu na te zakończenia. Wiele leków, które pobudzają zwrotny pobór monoamin, powoduje redukcję BMI. Sibutramina działa także w ośrodkach mózgowych, pobudza termogenezę. Do efektów ubocznych należą więc suchość w ustach, bezsenność, wyższe ciśnienia tętnicze i częstości skurczów serca, bóle głowy.

U osób otyłych z hiperглиkemią biguanidy (np. metformina) zmniejszają apetyt i ułatwiają redukcję masy ciała.

Praktycznie ważną grupą są leki hamujące trawienie skrobi (np. akarboza: tabl. à 50 i 100 mg 2–3 x dziennie) lub tłuszczów (trójglicerydów) (np. Orlistat – Xenical – kapsułki, 120 mg 2–3 x dz.). Do działań ubocznych należą wzdęcia, skłonność do biegunek, a w przypadku Orlistatu – stolce tłuszczowate).

Do leków użytecznych należy także zaliczyć produkty, które nie podlegają trawieniu, a „wypełniają” żołądek, dając uczucie sytości (preparaty agaru).

Przy dużym nasilaniu stanów psychoemocjonalnych korzystne może być podanie leków uspokajających te odczyny. Przy istnieniu otyłości wtórnej leczenie farmakologiczne choroby podstawowej ułatwia redukcję nadmiernej masy ciała (np. tyroksyna w niedoczynności tarczycy, testosteron w hipogonadyzmie itp.).

Podsumowanie

Otyłość jest epidemiczną, przewlekłą zwyrodnieniową chorobą o wieloskładnikowej etiologii. W jej obrębie wyróżnić można grupę mechanizmów genetycznych i grupę mechanizmów środowiskowych – w tym w dużej mierze indukowanych przez warunki stylu życia wynikające z industrialnej cywilizacji. Powodują one głęboko zaburzające metabolizm nadmierne nagromadzenie tłuszczu w ustroju i bardzo nasiloną kaskadę wtórnych zaburzeń czynnościowych i strukturalnych. Stanowią one istotny czynnik ryzyka inwalidztwa i wczesnego zgonu. Z tego względu konieczne jest wdrażanie aktywnych programów zapobiegania i leczenia zarówno w wymiarze klinicznym, jak i społecznym.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1998.
2. Tatoń J. *Otyłość, patofizjologia, diagnostyka, leczenie*. Warszawa: PZWL; 1995.
3. British Nutrition Foundation *Obesity. The Report of British Nutrition Task Force*. Oxford: Blackwell Science; 1999.
4. Lean M. *Clinical Handbook of Weight Management*. London: Martin Dunitz; 1998.
5. Björntorp P. (red.). *International Textbook of Obesity*. Chichester etc.: Wiley and Sons; 2001.
6. Björntorp P, Brodoff BN. *Obesity*. Filadelfia etc.: JB. Lippincott Comp.; 1992.
7. Bray GA, Bouchard C, James WPT (red.). *Handbook of obesity*. New York, Basel, Hongkong: Marcel Dekker Inc.; 1997.
8. Stuncard AJ, Wadden TA. *Obesity – Theory and therapy*. New York: Raven Press; 1993.
9. Bouchard C, Bray GA. *Regulation of Body Weight, biological and behavioral mechanisms*. Chichester etc.: Wiley and Sons; 1996.
10. Baranowska B, Białkowska M, Wasilewska-Dziubińska E, Pachocki R. *Otyłość – choroba cywilizacji*. Płońsk: MP Press; 1994.
11. Goldstein DJ (red.). *The Management of Eating Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 1999.
12. Kopelman PG (red.). *Management of Obesity and Related Disorders*. London: Martin Dunitz; 2001.
13. Nazar K, Kaciuba-Uściłko H. Aktywność ruchowa w zapobieganiu i leczeniu otyłości. *Pol Tyg Lek* 1995; 50 (Supl. 1): 68.
14. Kopelman PG, Stock MJ (red.). *Clinical Obesity*. Oxford: Blackwell Science; 1998.
15. Tatoń J, Czech A (red.). *Diabetologia*. t. I i II. Warszawa: PZWL; 2001.

16. Ziemiański Ś, Budzyńska-Topolowska J. *Tłuszcz pożywienia i lipidy ustrojowe*. Warszawa: PWN; 1991.
17. Ziemiański Ś (red.). *Normy żywienia człowieka*. Warszawa: PZWL; 2001.
18. Gumbiner B. *Obesity*. Filadelfia: American College of Physicians; 2001.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii AM w Warszawie

ul. Kondratowicza 8

03-242 Warszawa

(Szpital Bródnowski)

Wczesne rozpoznawanie i profilaktyka zespołu metabolicznego – trudne i odpowiedzialne zadanie lekarza POZ

Early diagnosis and prophylaxis of metabolic syndrome – a difficult and responsible task for general practitioner

GRAŻYNA MARDAROWICZ, JERZY ŁOPATYŃSKI, KAROLINA MARDAROWICZ

Z Zakładu Podstawowej Opieki Zdrowotnej
i Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik Zakładu i Katedry: prof. dr hab. Jerzy Łopatyński

Streszczenie Autorzy przedstawiają wyniki badań populacyjnych na Lubelszczyźnie, wskazujące na epidemię zespołu metabolicznego i wysoki odsetek nierozpoznanych zaburzeń metabolicznych, będących elementem zespołu. Wskazują metody wczesnego wykrywania prostych do zdiagnozowania w codziennej praktyce lekarskiej elementów zespołu, takich jak otyłość, nadciśnienie i dyslipidemia, i szacują prawdopodobieństwo wykrycia zespołu X w przypadku różnych konstelacji tych elementów u poszczególnych pacjentów.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, cukrzyca, otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, epidemiologia, profilaktyka, wczesne wykrywanie.

Summary Authors present results of population survey in Lublin Region indicating epidemic of metabolic syndrome and high prevalence of latent metabolic disorders. Authors also propose methods of early detection of easy to diagnose in everyday practice elements of metabolic syndrome depending on the constellation in which they occur in particular patient.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, dyslipidaemia, epidemiology, prophylaxis, early diagnosis.

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w wybranych próbach populacji polskiej w latach 1998–2001 w ramach projektu zrealizowanego na zamówienie Ministra Zdrowia wykazały, że epidemii cywilizacyjnych chorób metabolicznych nie oparło się również społeczeństwo naszego kraju. Badania przeprowadzone na Lubelszczyźnie wskazują, że problem ten dotyczy w równym stopniu populacji miejskiej, jak i mieszkańców wsi.

Posługując się pojęciem **metabolicznych chorób cywilizacyjnych**, mamy na myśli otyłość, cukrzycę, zaburzenia gospodarki lipidowej, nadciśnienie tętnicze. Wspólnym elementem patofizjologicznym tych zaburzeń jest zwiększona insulinooporność, a konsekwencją rozwój choroby naczyniowej, odpowiedzialnej za śmiertelność współczesnych społeczeństw krajów wysoko rozwiniętych. Skojarzenie wyżej wymienionych zaburzeń opisywane było w literaturze pod różnymi nazwami (zespół plurimetaboliczny, kwartet śmierci, zespół X) od kilkudziesięciu lat. Po raz pierwszy zostało opisane jako **zespół polimetaboliczny**

przez G. Reavena w 1988 r. Jasne kryteria diagnostyczne zostały opracowane przez Komitet Ekspertów WHO w 1999 r. Zgodnie z nimi, zespół metaboliczny możemy rozpoznać, jeżeli u pacjenta ze stanem upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) lub cukrzycą (typu 2) i/lub insulinoopornością współistnieją co najmniej dwa z następujących zaburzeń metabolicznych: nadciśnienie tętnicze (RR \geq 140/90 mm Hg), dyslipidemia (stężenie trójglicerydów \geq 1,7 mmol/l i/lub cholesterolu HDL \leq 0,9 mmol/l u mężczyzn, a \leq 1,0 mmol/l u kobiet), otyłość centralna (wskaźnik talia/biodro – WHR $>$ 0,9 u mężczyzn i $>$ 0,85 u kobiet) i/lub wskaźnik masy ciała BMI $>$ 30 kg/m², mikroalbuminuria [10].

We wspomnianych wyżej badaniach populacji miejskiej i wiejskiej Lubelszczyzny próbę populacji wyłoniono metodą podwójnego losowania (po 100 000 mieszkańców Lublina i 100 000 mieszkańców wsi lubelskiej, z których następnie wylosowano grupę badaną po 3000 każda) i przebadano $>$ 60% wylosowanych osób. Rozpowszechnienie otyłości oszacowaliśmy na 30,1% w populacji miejskiej i 30,8% w populacji

wiejskiej, cukrzyca na odpowiednio 14,1 i 17,6%, hipo-HDL-emii na 32% i 21,7%, hipertrójglicydemii na 22 i 15,1%, nadciśnienia tętniczego u 68% i 69% [1]. Alarmującym spostrzeżeniem jest to, że zaburzenia te u znacznego odsetka badanych przebiegają w sposób utajony (cukrzycę rozpoznaliśmy po raz pierwszy aż w 56% badanych w mieście i 75% na wsi, nadciśnienie tętnicze odpowiednio w 28 i 29%).

Zaburzenia te współistniały w różnych konstelacjach u tych samych osób. I tak na przykład 55% osób otyłych ma zaburzenia tolerancji glukozy, 84% otyłych ma nadciśnienie tętnicze, a 56% dyslipidemię. Aż u 36% osób z BMI powyżej 30 kg/m² stwierdza się skojarzenie trzech wymienionych składników. Z kolei wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 35% ma otyłość, 38% zaburzenia tolerancji glukozy, 67% dyslipidemię. Te trzy elementy współistnieją u 20% pacjentów z nadciśnieniem [3].

Postępując się kryteriami WHO, zespół metaboliczny rozpoznaliśmy u 30,9% populacji miejskiej i 38,8% populacji wiejskiej [2]. Te dane uświadamiają, jak wielkim wyzwaniem dla medycyny jest wczesne wykrywanie, walka z tą epidemią, a przede wszystkim opracowanie zasad skutecznej profilaktyki [8].

Jak ten wiodący problem ochrony zdrowia publicznego w naszym kraju przekłada się na język codziennej praktyki lekarskiej?

Pragniemy podzielić się spostrzeżeniami, które opierają się na wynikach badań wielu prób populacji w naszym regionie, które – jak nam się wydaje – mogą pomóc w udzieleniu odpowiedzi na to pytanie.

Oczywiste jest, że rozpoznawanie zespołu metabolicznego w codziennej praktyce lekarskiej jeszcze długo nie będzie się opierać na oznaczaniu stężenia insuliny we krwi czy na którejś z metod określania insulinooporności [9]. Ze względów ekonomicznych nie wyobrażamy sobie również, aby u wszystkich pacjentów wykonywać test tolerancji glukozy. Racjonalnym podejściem jest poszukiwanie zaburzeń tolerancji glukozy jako podstawowego elementu decydującego o rozpoznaniu zespołu X w codziennej praktyce lekarskiej u osób z grupy podwyższonego ryzyka. Jeśli w gabinecie pojawia się pacjent, u którego stwierdza się otyłość i rozpoznaje nadciśnienie tętnicze, należy u takiego pacjenta wykonać badanie lipidów krwi. Wyniki naszych badań wskazują na to, że co drugi pacjent ze skojarzeniem nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii ma zaburzenia tolerancji glukozy [7]. Niezwykle istotnym spostrzeżeniem jest, że odsetki występowania stanu zaburzonej tolerancji glukozy czy cukrzyca są jednakowe u pacjentów otyłych, jak i szczupłych. Wynika z tego, że nawet u pacjenta szczupłego, u którego współistnieją z nadciśnieniem zaburzenia gospodarki lipidowej,

warto w sposób aktywny poszukiwać cukrzyca, zlecając wykonanie testu tolerancji glukozy.

Prawdopodobieństwo wykrycia zespołu metabolicznego zwiększa się u osób, u których w wywiadzie stwierdza się częste występowanie zaburzeń metabolicznych wśród krewnych pierwszego stopnia. Wyniki naszych badań sugerują, że zarówno otyłe, jak i szczupłe potomstwo rodziców, u których występuje skojarzenie otyłości i nadciśnienia tętniczego, ma istotnie wyższe wskaźniki insulinooporności (mierzone metodą HOMA), niż osoby z nieobciążającym w tym względzie wywiadem rodzinnym [6]. Waga pozytywnego i łatwego do ustalenia wywiadu okazała się niezwykle znacząca w badaniach rodzin, w których probandami były dzieci w wieku szkolnym [5]. Obserwacje nasze wskazują, że u zdrowych klinicznie, szczupłych, z prawidłową tolerancją glukozy i bez nadciśnienia dzieci w wieku 7–16 lat u 10% badanych stwierdza się hiperinsulinemię na czczo oraz 34% hipo-HDL-emii, jeśli byli oni potomkami rodziców ze skojarzeniem nadciśnienia tętniczego i otyłości [4]. Wskazuje to, jak dużą szansę ma lekarz rodzinny, mając pod opieką wielu członków rodziny, aby wykryć osoby zagrożone. Wyniki wskazują również na fakt, jak wczesnie programy profilaktyki powinny być wdrożone u osób z grup podwyższonego ryzyka.

Lekarze POZ powinni pamiętać, że stwierdzenie jednego z omawianych tutaj zaburzeń metabolicznych najprawdopodobniej jest wierzchołkiem góry lodowej, której pozostałe, utajone klinicznie elementy należy w sposób aktywny wykrywać. Nie do zaakceptowania jest praktyka oczekiwania na pacjenta, który zgłasza się z objawami rozwiniętej cukrzyca czy powikłaniami naczyniowymi, będącymi następstwem zespołu X. Taką aktywnością diagnostyczną lekarz POZ powinien szczególnie wykazywać się w odniesieniu do najmłodszego pokolenia, zwłaszcza pochodzącego z rodzin obciążonych, i wdrażać prewencję pierwotną. Osoby z rozpoznaniem zespołem metabolicznym powinny być objęte programem prewencji wtórnej. Przeciążony lekarz rodzinny powinien znaleźć zatem minimum czasu na rozmowę z pacjentem o poprawie diety, skłonieniu do zwiększenia aktywności fizycznej i zaprzestania palenia tytoniu. Powinien zobligować tych pacjentów do okresowego zgłaszania się na kontrolę ciśnienia tętniczego oraz badania glikemii i lipidów krwi.

Pacjenci z zespołem metabolicznym powinni być w sposób szczególny obiektem daleko idącej rozważań terapeutycznej. Lekarz nie ma prawa koncentrować się na leczeniu jednego z zaburzeń bez baczenia na metaboliczny wpływ tego leczenia na pozostałe elementy (lek hipotensyjny nie powinien wpływać niekorzystnie na gospodarkę lipidową czy tolerancję glukozy, leczenie przeciwcukrzycowe nie może powodować zwiększenia masy ciała itp.).

Piśmiennictwo

1. Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G i wsp. Badania nad występowaniem cukrzycy typu 2 w populacji powyżej 35 roku życia na wsi i w mieście w regionie lubelskim. *Pol Arch Med Wewn* 2001; CVI, 3: 37.
2. Łopatyński J, Mardarowicz G, Szcześniak G, Nicer T. Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego wśród mieszkańców Lubelszczyzny w oparciu o nowe propozycje diagnostyczne WHO. *Diabetol Pol* 2003; 10: 51.
3. Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in rural and urban population over 35 years in Lublin region (Eastern Poland). *Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 1): A106.
4. Mardarowicz G, Łopatyński J, Szydłowski W. Incidence of insulin resistance syndrome in children aged 7–16 from families with hypertension and obesity. *Diabetologia* 1997; 40: (Suppl. 1): A277.
5. Mardarowicz G, Łopatyński J. Metabolic abnormalities in children of parents with obesity and hypertension. *Int J Obesity* 2000; 24(Suppl.1): 84.
6. Mardarowicz G, Łopatyński J, Szydłowski W, Matej A, Nicer T. Metabolic disorders in adult offspring whose both parents have obesity nad hypertension. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl.1): A86.
7. Mardarowicz G, Nicer T, Łopatyński J, Matej A. Poszukiwanie utajonych zaburzeń tolerancji glukozy u pacjentów ze skojarzeniem nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii w populacji regionu lubelskiego. *Diabetol Pol* 2003; 10: 154.
8. Mardarowicz G. Zespół metaboliczny – wielki problem ochrony zdrowia publicznego czy trudne wyzwanie dla codziennej praktyki lekarskiej? *The Berlin-Chemie News*; 2001; 19: 5.
9. Szybiński Z, Szurkowska M. *Insulinemia w Zespole Metabolicznym*. Kraków: Wydawnictwo Medyczne; 2003.
10. WHO: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Report of a WHO Consultation. WHO, Geneva: 1999.

Adres Autorów:

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Katedry Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Lublinie
ul. Staszica 13
20-081 Lublin

Naczyniopochodne zaburzenia mowy; obraz kliniczny, diagnostyka, możliwości leczenia

Speech disturbances in vascular lesions of central nervous system; clinical statement, diagnosis, therapy

RYSZARD PODEMSKI, KRZYSZTOF SŁOTWIŃSKI, KONSTANTY GURAŃSKI

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Podemski

Streszczenie Autorzy przedstawili charakterystykę zaburzeń mowy, występujących w przebiegu naczyniopochodnego uszkodzenia mózgowia. W części wstępnej omówiono strukturalne podstawy ośrodkowych i obwodowych mechanizmów mowy na podstawie doświadczeń klinicznych i nowoczesnych metod obrazowych. Wskazano na rolę półkuli niedominującej, która w badaniach pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) wykazuje aktywność w procesie mowy, równoległe z półkulą dominującą.

W części klinicznej zdefiniowano podstawowe postaci afazji i dysartrii, przedstawiono również wybrane metody neuropsychologicznego badania zaburzeń mowy. Zwrócono uwagę na korzystne aspekty monitorowania tych zaburzeń, m.in. za pomocą akustycznej analizy mowy, która może stanowić obiektywną weryfikację logopedycznego programu rehabilitacyjnego.

Słowa kluczowe: mowa – podstawy strukturalne, afazja, dysartria, analiza akustyczna.

Summary The authors presented the profile of speech disturbances in vascular central nervous system lesions. In the preface the structural bases of central and peripheral speech mechanisms based of clinical and radiological methods was discussed. The authors indicated to the role of non dominant hemisphere which is as active in speech process as dominant one in PET.

In the clinical part the definition of basis types of aphasia and dysarthria and some neuropsychological methods useful in evaluation of speech disturbances were presented. The authors emphasized the advantages of speech disturbances monitoring, mainly by use of acoustic speech analysis method. Acoustic speech analysis could be an objective method in verification of speech therapy.

Key words: structural basis of speech, aphasia, dysarthria, acoustic analysis.

Wstęp

Mowa należy do wyższych czynności nerwowych i stanowi podstawową formę porozumiewania się ludzi między sobą. Jest to czynność złożona, wymagająca aktywacji struktur korowo-podkorowych mózgu oraz obwodowego aparatu wykonawczego. Zaburzenia mowy, ujawniające się już podczas zbierania wywiadu lekarskiego, mogą wskazywać na lokalizację i charakter uszkodzenia układu nerwowego. Ułatwia to odpowiednie ukierunkowanie i zaplanowanie postępowania diagnostycznego. Upośledzenie sprawności mowy w znacznym stopniu ogranicza funkcjonowanie społeczne chorego, wywołuje często reakcje depresyjne, utrudniając proces leczenia i rehabilitacji (Sutcliffe LM, Lincoln NB, 1998). Stanowi więc ważny problem ogólnolekarski.

Anatomiczno-fizjologiczne podłoże procesu mowy

Strukturalną podstawę dla ruchowych procesów mowy stanowią: asocjacyjna kora przedczerwona (obszar Broca oraz dodatkowe pole ruchowe w dominującej półkuli mózgu), ruchowe pole piramidowe (reprezentacja korowa dla mięśni narządu mowy), włókna dróg korowo-jądrowych, neurony jąder ruchowych nerwów czaszkowych w pniu mózgu wraz z ich wypustkami tworzącymi nerwy obwodowe, synapsy nerwo-mięśniowe, mięśnie artykulacyjne i oddechowe. Podkorowe elementy układu pozapiramidowego oraz mózdzek modulują przebieg aktu ruchowego mowy, który podlega także wpływom układu emocyjno-pamięciowego (limbicznego). Wykonawcza część aktu ruchowego mowy jest powiązana z układem aferentnym i korowym

obszarem Wernickiego w płacie skroniowym, odpowiedzialnym za słuchową percepcję mowy oraz jej rozumienie (Benson JC, 1994).

Nowoczesne badania obrazowe: czynnościowy rezonans magnetyczny – fMRI, pozytronowa tomografia emisyjna – PET, emisyjna tomografia pojedynczego fotonu – SPECT, w znacznej mierze zmodyfikowały zdefiniowane w XIX wieku przez Paula Broca i Karla Wernickiego „ośrodki mowy”. Wykazano m.in. współaktywację lustrzanych obszarów kory półkuli niedominującej, a także aktywność jąder podkorowych, wzgórza, mózdzku i układu emocyjnego podczas wykonywania określonych zadań werbalnych wraz z charakterystyczną dla każdego języka prozodią (rytm, akcenty, cechy intonacyjno-melodyczne) (Abe K, Ukita H, 1997; Cao Y, Vikingstad EM, 1999). Koncepcja topograficznej organizacji ruchowego obszaru mowy, wskazanego przez Broca (44 pole Brodmana), nie straciła na aktualności w świetle czynnościowych badań obrazowych, natomiast odpowiedzialny za rozumienie obszar Wernickiego (22 pole Brodmana) okazał się topograficznie niejednorodny, wykazując indywidualną i zależną od czynnościowego wzorca mowy zmienność topograficzną w obrębie płata skroniowego oraz pogranicza skroniowo-ciemieniowo-potylicznego (Miura K, Nakamura Y, 1999; Warburton E, Price CJ, 1999).

Na proces mowy składają się czynności językowe i wykonawcze. Do czynności językowych zalicza się funkcje leksykalne (wykorzystanie zasobu słów), semantyczne (rozumienie słów), fonologiczne (różnicowanie znaczenia słów) i syntaktyczne (zachowanie reguł gramatycznych). Procesy wykonawcze obejmują czynności ruchowe mowy (fonacja i artykulacja) oraz percepcję słuchową. Istotną rolę odgrywa tu również układ emocyjno-pamięciowy, który warunkuje sprawny przebieg procesu mowy, moduluje ekspresję wypowiedzi i nadaje emocjonalne znaczenie zarówno treściom wypowiedzianym, jak i słyszonym (Kirshner HS, 1995).

Klinika ośrodkowych i obwodowych zaburzeń mowy

Zaburzenia mowy mogą mieć charakter ośrodkowy. Dotyczą wówczas czynności językowych i klinicznie manifestują się różnymi typami afazji oraz upośledzeniem sprawności mowy z przyczyn pamięciowych, leksykalnych i/lub semantycznych.

Afazja ruchowa (non-fluent; niepłynna) związana jest z uszkodzeniem obszaru Broca w okolicy przedruchowej płata czołowego dominującej półkuli mózgu i polega na zaburzeniu ekspresji mowy, trudności z wypowiedzaniem sylab, słów,

zdań lub fraz, często z ich persewerowaniem (wielokrotnym powtarzaniem). Mechanizmy nerwowo-mięśniowe odpowiedzialne za artykulację funkcjonują prawidłowo, rozumienie mowy jest zachowane. Afazja czuciowa, czyli sensoryczna (fluent; płynna), powstaje w wyniku uszkodzenia tylnej części płata skroniowego dominującej półkuli mózgu (pole Wernickiego i sąsiadujące obszary kory asocjacyjnej). Podstawowym objawem są zaburzenia rozumienia dobrze słyszanej i znanej mowy, z płynną, często „żargonową” mową ekspresyjną, neologizmami oraz parafazjami głoskowymi i werbalnymi. Afazja amnestyczna nie posiada ścisłego umocowania lokalizacyjnego, jakkolwiek najczęściej występuje przy uszkodzeniu zakrętów nadbrzeźnego i kąтового w płacie ciemieniowym dominującej półkuli mózgu. Polega na zaburzeniu aktualizacji nazw własnych znanych pacjentowi przedmiotów i zjawisk (anomalia). Inne postaci afazji korowej, o mniejszym znaczeniu klinicznym, powstają w wyniku uszkodzenia dróg kojarzeniowych i obszarów otaczających pola Broca, Wernickiego oraz części płata ciemieniowego półkuli dominującej. Są to: afazja przewodzenia z dominującymi zaburzeniami powtarzania oraz transkorowa afazja motoryczna, sensoryczna i mieszana. Na podstawie danych klinicznych oraz czynnościowych badań obrazowych wyróżnia się również podkorowe postaci afazji, z łagodnymi zaburzeniami najczęściej ruchowymi (afazja wzgórzowa).

Dysartria dotyczy upośledzenia wykonawczych czynności mowy i może mieć charakter zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy. Upośledzona jest wówczas zdolność wytwarzania prawidłowo artykułowanych dźwięków mowy, wskutek zakłócenia mechanizmów nerwowo-mięśniowych w zakresie czynności wytwarzania głosu, regulacji jego natężenia i artykulacji. Podstawowe rodzaje zaburzeń dysartrycznych w chorobach naczyniowych wiążą się z uszkodzeniem dróg korowo-jądrowych, jąder i nerwów opuszkowych, układu pozapiramidowego oraz mózdzku (Ziegler W, 1998).

Korowe obszary mowy zaopatrywane są w krew przez odgałęzienia tętnicy środkowej mózgu, należące do unaczynienia przedniego (z tt. szyjnych wewnętrznych). Ocenia się, że około 2/3 udarów dotyczy tego obszaru unaczynienia (Mumenthaler M, 2001), stąd zaburzenia mowy o typie afazji są częstym zjawiskiem u chorych z poudarowym, zwykle niedokrwiennym uszkodzeniem mózgu.

Unaczynienie wzgórza i pozostałej części pnia mózgu, a także mózdzku, należy w większości do tylnego obszaru unaczynienia (z tętnic kręgowych i tętnicy podstawnej) (Mumenthaler M, 2001). Niedostateczność krążenia w tylnym obszarze unaczynienia po części prowadzi do afazji podkorowych oraz jest przyczyną większości postaci dysartrii.

Częstość występowania afazji naczyniowej waha się w zależności od opracowań epidemiologicznych od 20 do 42% (Hier DB, Yoon WB, 1994; Pedersen PM, Jorgensen HS, 1995; Ryglewicz D, Hier DB, 2000).

Dane dotyczące występowania dysartrii naczyniopochodnej są zdecydowanie bardziej rozbieżne (2 do 55%), co wiąże się m.in. z różnym podejściem metodologicznym (Arboix A, Martí-Vilalta JL, 1990; Chamorro A, Sacco RL, 1991; Kataoka S, Hori A, 1997).

Metody badania zaburzeń mowy

Diagnostyka zaburzeń mowy opiera się głównie na badaniu neuropsychologiczno-logopedycznym. U chorych z afazją znajduje zastosowanie wiele testów, np. Test Żetonów (Token Test), Bostoński Test Afazji (Boston Diagnostic Aphasia Examination), Skala Komunikacji Słownej (Goodglass-Kaplan Communications Scale) (De Renzi E, Vignolo L, 1962; Borod JC, Goodglass H, 1980; Poeck K, 1994) i inne, w tym opracowane w języku polskim na potrzeby poszczególnych ośrodków naukowo-rehabilitacyjnych. Umożliwiają one ilościowo-jakościową ocenę zaburzeń podstawowych form czynności mowy (mowa spontaniczna, automatyzmy, powtarzanie, nazywanie, czytanie, pisanie i rozumienie) u chorych z afazją naczyniową. W warunkach klinicznych najbardziej oczekiwane są takie metody badania testowego, których przeprowadzenie nie wymaga długotrwałego angażowania pacjenta.

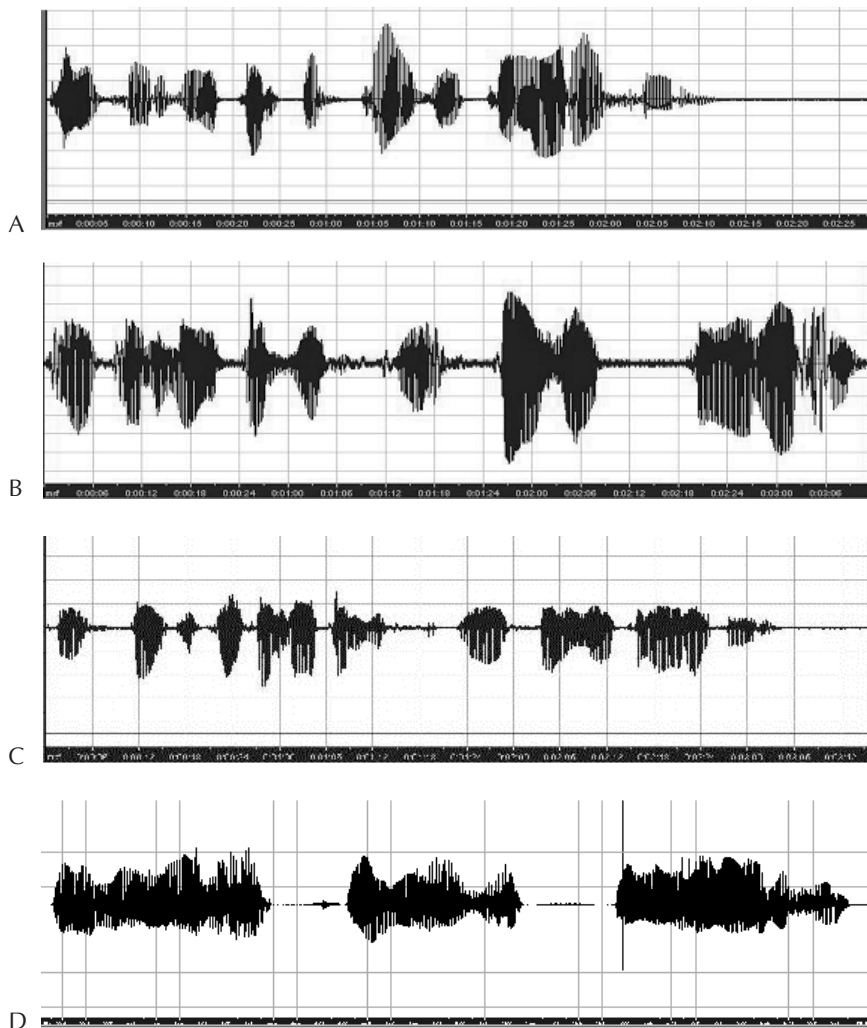
U chorych z dysartrią diagnostyka oraz różnicowanie zaburzeń czynności wykonawczych mowy opierają się przede wszystkim na ocenie słuchowej i doświadczeniu badającego. Zastosowanie szczegółowych skal czy testów szeregujących stopień i rodzaj zaburzeń dysartrycznych ograniczone jest przede wszystkim ich stopniem trudności i czasochłonnością. Stąd ocena postępów w rehabilitacji mowy dokonywana jest najczęściej arbitralnie przez logopedę.

Nowoczesne techniki obrazowania służą przede wszystkim do określenia rodzaju, lokalizacji i rozległości zmian strukturalnych wywołanych naczyniowym uszkodzeniem mózgu. Istnieją wprawdzie techniki obrazowania czynnościowego, które ujawniają aktywację odpowiednich obszarów mózgowia podczas wykonywania zadań językowych, mają one jednak znaczenie głównie eksperymentalne (Warburton E, Price CJ, 1999; Calvert GA, Brammer MJ, 2000). Są to: czynnościowy rezonans magnetyczny – fMRI, pozytronowa tomografia emisyjna – PET oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu – SPECT.

Ciekawą propozycją obiektywnej rejestracji i oceny zaburzeń mowy wydaje się metoda komputerowej analizy akustycznej. Cechy dźwięków mowy, które pozostają poza zasięgiem zakresu częstotliwości i możliwości odbiorczych ucha ludzkiego, zostają uwidocznione w obrazie widmowym. Przebieg mowy może być analizowany i porównywany w oparciu o wymierne parametry fizyczne (czas, natężenie, częstotliwość) (Ackermann H, 1991; Basztura C, Podemski R, 1996). Diagnostyka zaburzeń mowy powinna być jednak przeprowadzana w sposób kompleksowy, uwzględniający przedmiotowe badanie neurologiczne, badanie neuropsychologiczne i logopedyczne, badanie obrazowe oraz analizę akustyczną mowy. W eksperymentalnej Pracowni Akustyki Mowy Katedry i Kliniki Neurologii AM we Wrocławiu wykorzystywane są programy komputerowe „Medfon”, „Wavelab”, „Iris”, które stwarzają możliwość uzyskania graficznego obrazu przebiegu mowy oraz przeprowadzenie analizy czasowo-częstotliwościowej (Podemski R, Słotwiński K, 2002; Budrewicz S, Słotwiński K, 2003). Przykłady sonograficznego zapisu mowy u chorych z afazją naczyniową, dysartrią pozapiramidową i opuszkową przedstawiono na rycinach.

Mózgowe mechanizmy kompensacyjne i leczenie zaburzeń mowy

Mechanizm powrotu wyższych czynności nerwowych zależy od charakteru zaburzeń, które mogą mieć charakter czynnościowy (neurodynamiczny), wynikający z zahamowania przewodnictwa synaptycznego lub są spowodowane nieodwracalnym zniszczeniem tkanki nerwowej. W miarę wycofywania się zmian chorobowych, np. obrzęku mózgu, zaburzenia neurodynamiczne mogą ustępować samoistnie, natomiast w przypadku zmian strukturalnych zostają uruchomione procesy kompensacyjne (Musso M, Weiller C, 1999; Kreisler A, Godefroy O, 2000). W miarę szybka i pełna restytucja zaburzeń afatycznych jest możliwa jedynie wówczas, kiedy odbudowa sieci neuronalnych zachodzi w oparciu o zaoszczędzone obszary mowy w dominującej półkuli mózgu. Półkula niedominująca pełni tu rolę pomocniczą, stwarzając m.in. dobre warunki do rehabilitacji mowy na podstawie czynności niewerbalnych (melodyka, akcent, rytm i in.) (Karbe H, Thiel A, 1998). W tych wypadkach możliwa jest jednak tylko częściowa poprawa sprawności mowy. Ważną rolę odgrywają tu odpowiednio dobrane ćwiczenia, stymulujące procesy kompensacyjne zarówno w dominującej, jak i niedominującej półkuli mózgu.



Ryc. 1. Sonograficzny obraz sekwencji wyrazów – „konserwator uszczelnia kaloryfer” (Pracownia Akustycznej Analizy Mowy, Klinika Neurologii AM we Wrocławiu)
 A – D.J.m. 1.54 – zapis prawidłowy
 B – M.B.m. 1.51 – afazja non-fluent (4. dzień po udarze niedokrwiennym mózgu); wydłużenie czasu wypowiedzi z persewacją sylab
 C – M.B.m. 1.51 – afazja non-fluent (10. dzień po udarze niedokrwiennym mózgu); poprawa – skrócenie czasu wypowiedzi, zmniejszenie liczby persewacji w porównaniu z poprzednim badaniem
 D – J.K. m. 1.55 – zaawansowany zespół rzekomoopuškowo-opuškowy z anatrią; całkowite zatarcie selektywności poszczególnych sylab i wydłużenie czasu trwania sekwencji

W rehabilitacji zaburzeń ruchowych mowy należy rozpocząć od ćwiczeń aparatu artykulacyjnego. Przydatne jest korzystanie z melodycznych i automatycznych ciągów słownych, typu znane piosenki, liczenie od 1 do 10, wymienianie dni tygodnia itd. Przy rozszerzaniu zasobu słownictwa wskazane jest posługiwanie się zestawem słów z określonej kategorii znaczeniowej. Stwarza to dogodne warunki do spontanicznej odbudowy ruchowego wzorca wyrazów. Dobre rezultaty przynosi wykorzystywanie antonimów (znaczeń przeciwstawnych) i synonimów. Ćwiczenia powinny być odpowiednio dobrane pod względem fonetyczno-gramatycznym, aby nie prowokować persewacji, czyli patologicznego powtarzania sylab lub wyrazów (Greener J, Enderby P, 2000).

Najlepszą drogą rehabilitacji zaburzeń rozumienia mowy jest stymulacja wzrokowa oraz czuciowo-dotykowa. Wykorzystuje się obrazy, przedmioty oraz sytuacje, które wymagają uruchomienia procesów poznawczych ułatwiających rozumienie zadań werbalnych. Ważne jest

także ćwiczenie różnicowania dźwięków mowy na podstawie prostych zestawów dwuzgłoskowych i wyrazów jednosylabowych o prostej strukturze fonetycznej (Hillis AE, 1998).

Chory z afazją z reguły zdaje sobie dobrze sprawę z upośledzenia sprawności porozumiewania się słownego. Powoduje to często psychiczne zahamowanie oraz reakcję depresyjną. Adaptacja do tej trudnej sytuacji wymaga czasu i umiejętnego wspomaganie psychologicznego. Jest to jeden z niezbędnych warunków powodzenia planu reedukacyjnego, zmierzającego do odzyskania sprawności mowy.

Postępowanie logopedyczne w przypadku dysartrii obejmuje codzienne ćwiczenia oddechowe, głosowe oraz ćwiczenie sprawności ruchowej języka, warg i podniebienia miękkiego. Rehabilitacja chorych z dysartrią powinna być prowadzona systematycznie i konsekwentnie, wymaga dużej cierpliwości, czasu oraz zaangażowania ze strony terapeuty, chorego oraz jego najbliższego otoczenia (Schulz GM, 2002).

Piśmiennictwo

1. Sutcliffe LM, Lincoln NB. The assessment of depression in aphasic stroke patients: the development of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire. *Clin Rehabil* 1998; Dec. 12(6): 506–513.
2. Benson DF. *The neurology of thinking*. New York–Oxford: Oxford University Press; 1994.
3. Abe K, Ukita H, Yanagihara T. Imaging in primary progressive aphasia. *Neuroradiology* 1997; 39(8): 556–559.
4. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999; 30(11): 2331–2340.
5. Miura K, Nakamura Y, Miura F. Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca's aphasia. *J Neurol* 1999; 246(10): 939–942.
6. Warburton E, Price CJ, Swinburn K. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(2): 155–161.
7. Kirshner HS (ed.). *Handbook of neurological speech and language disorders*. New York, Basel – Hongkong: Marcel Dekker; 1995.
8. Ziegler W. *Dysarthrie, Grundlagen – Diagnostik – Therapie*. Thieme; 1998.
9. Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologia*. Podemski R, Wender M (red.). Wrocław: Urban & Partner; 2001.
10. Hier DB, Yoon WB, Mohr JP. Gender and aphasia in the Stroke Data Bank *Brain Lang* 1994; 47(1): 155–167.
11. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery patients. *Ann Neurol* 1995; 38(4): 659–666.
12. Ryglewicz D, Hier DB, Wiszniewska M. Ischemic strokes are more severe in Poland than in the United States. *Neurology* 2000; 54(2): 513–515.
13. Arboix A, Martí-Vilalta JL, Garcia JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke* 1990; 21(6): 842–847.
14. Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 1991; 22(2): 175–181.
15. Kataoka S, Hori A, Shirakawa T. Paramedian pontine infarction. Neurological/topographical correlation *Stroke* 1997; 28(4): 809–815.
16. De Renzi E, Vignolo L. The Token Test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain* 1962; 85: 665–678.
17. Borod JC, Goodglass H, Kaplan E. Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *J. Clin. Neuropsychol* 1980; 2: 209–215.
18. Poeck K. *Neurologie*. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
19. Calvert GA, Brammer MJ, Morris RG. Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain Lang* 2000; 71(3): 391–399.
20. Ackermann H. Articulatory deficits in parkinsonian dysarthria an acoustic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(12): 1093–1098.
21. Basztura Cz, Podemski R. Usefulness of the acoustic speech signal information in the nervous system evaluation. *Arch of Acoustics* 1996; 21: 3–13.
22. Podemski R, Słotwiński K, Budrewicz S. *Time factor in speech acoustic analysis in patients with aphasia*. [w:] *Structures-Waves-Biomedical Engineering*. Vol. XI (ed. R. Panuszka). Kraków: Pol. Acous. Soc; 2002: 311–316.
23. Budrewicz S, Słotwiński K, Podemski R, Koszewicz M. *Acoustic Assessment of time parameters of speech in patients with Parkinson's disease treated with L-Dopa*. [w:] *Structures-Waves-Human Health*. Vol. XII, No.2. (ed. R. Panuszka). Kraków: Pol. Acous. Soc; 2003: 127–132.
24. Musso M, Weiller C, Kiebel S. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999; 122(9): 1781–1790.
25. Kreisler A, Godefroy O, Delmaire C. The anatomy of aphasia revisited. *Neurology* 2000; 54(5): 1117–1123.
26. Karbe H, Thiel A, Weber-Luxenburger G. Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere? *Brain Lang* 1998; 64(2): 215–230.
27. Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000425.
28. Hillis AE. Treatment of naming disorders: new issues regarding old therapies. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4(6): 648–660.
29. Schulz GM. The effects of speech therapy and pharmacological treatments on voice and speech in Parkinson's disease; a review of the literature. *Curr Med Chem* 2002; 9(14): 1359–1368.

Adres Autora:

Katedra i Klinika Neurologii AM

ul. Traugutta 118

50-420 Wrocław

Diagnostyka, profilaktyka i leczenie przewlekłego niedokrwienia narządów – co należy do lekarza rodzinnego, a co do specjalisty?

In the diagnosis, prophylaxis and treatment of the chronic organ ischaemia – what be done by should by specialist family doctor and what?

PIOTR SZYBER, ARTUR MILNEROWICZ, KATARZYNA OLSZEWSKA*

Z Katedry i Kliniki Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Piotr Szyber

* Z Modelowej Praktyki Lekarza Rodzinnego przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Streszczenie Przewlekłe niedokrwienie narządów wywołuje różnorakie patologie, z którymi pacjenci zgłaszać się będą w pierwszej kolejności do lekarza pierwszego kontaktu lub lekarza rodzinnego. Przede wszystkim będą to chorzy z dolegliwościami związanymi z niedokrwieniem kończyn dolnych, rzadziej kończyn górnych. Dużą grupę stanowią będą pacjenci z objawami niedokrwienia mózgowia. Wśród chorych z nadciśnieniem odmienne postępowania wymagać będą ci z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym. W każdym przypadku dużą rolę w diagnostyce, terapii i odpowiednim pokierowaniu chorych odgrywa lekarz rodzinny.

Słowa kluczowe: przewlekłe niedokrwienie narządów, diagnostyka, leczenie, lekarz rodzinny.

Summary The chronic ischaemia of organs calls out with which patients varied pathologies they will answer in first order to doctor first contact or family doctor. They first of all will be this ill with connected with ischaemia of bottom limbs affections, more seldom upper limbs. The large group of these people will be patients with the symptoms of cerebral insufficiency. They among sick with hypertension different conducts will require you with renovascular hypertension. In every case large part in diagnosis, family doctor plays therapy and suitable controlling sick.

Key words: chronic ischaemia, diagnosis, treatment, family doctor.

Mówiąc o niedokrwieniu narządów, mamy na myśli każdy obszar, w tym i narządy, do których dochodzą naczynia tętnicze doprowadzające krew i odpowiedzialne za jego funkcjonowanie. Przerwanie dopływu krwi czy to przez uraz, czy zator lub zakrzepicę powoduje objawy niedokrwienia, a przy braku krążenia obocznego lub nieskutecznej terapii nieodwracalne zmiany martwicze. W przypadku narządów ich niedokrwienie zaburza ich funkcje fizjologiczne, a w krańcowych przypadkach prowadzi do ich utraty. Wyżej wymienione stwierdzenia dotyczą każdego narządu, a skutki wynikające z niedokrwienia dają różne objawy, których znajomość potrzebna jest do rozpoznania i wdrożenia odpowiedniej terapii. Można zaryzykować stwierdzenie, że większość schorzeń organicznych ma u swego podłoża zaburzenia ukrwienia, przede wszystkim na poziomie

mikrokrążenia. W takiej sytuacji trudno o uogólnienia, a szczególnie od lekarzy pierwszego kontaktu trudno wymagać szczegółowej diagnostyki.

Niemniej jednak to lekarze rodzinni i lekarze pierwszego kontaktu są tymi, do których chorzy zgłoszą się z określonymi dolegliwościami w pierwszej kolejności. Dlatego na użytek własnie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej należy przy omawianiu tego zagadnienia przyjąć pewne uproszczenia i algorytmy postępowania, pozostawiając szczegóły i niuanse lekarzom specjalistom, a więc angiologom i angiochirurgom.

Niedokrwienie kończyn dolnych

1. Najczęstszą patologią z powodu niedokrwienia, z którą zgłaszają się chorzy do lekarza ro-

- dzinnego będzie niedokrwienie kończyn dolnych. Klasycznym objawem będzie ból łydek pojawiający się po przejściu określonego dystansu i ustępujący w spoczynku. Jest to „chromanie przestankowe”, podstawowy objaw wynikający z wywiadu. Podanie tej informacji musi uruchomić następną czynność diagnostyczną – badanie fizykalne.
2. W badaniu fizykalnym podstawową czynnością jest badanie obecności tętna na tętnicach – grzbietowej stopy, piszczelowej tylnej, podkolanowej oraz udowej. Lokalizacja miejsc badanych to grzbiet stopy i obszar za kostką przyśrodkową, dół podkolanowy (tu tętno jest trudno wyczuwalne) oraz pachwina. Brak wyczuwalnego tętna nad wymienionymi tętnicami oznacza, że poziom niedrożności naczyń tętniczych znajduje się powyżej. Obecność tętna na stopach, przy braku innych objawów (zacierwienie, zasinienie, zmiany troficzne), w zasadzie wyklucza tło niedokrwienne dolegliwości. Jak widać, do podstawowej diagnostyki niepotrzebna jest żadna aparatura (przepływomierze, USG, angiografia). Dlatego ten obszar diagnostyczny z powodzeniem mogą wypełniać lekarze opieki podstawowej. Jest rzeczą dyskusyjną, czy na tej podstawie lekarz rodzinny może podjąć terapię. Uważamy, że bezpieczniej jest skierować pacjenta na konsultację specjalistyczną i prowadzić leczenie według wskazań specjalisty.
 3. Wydaje się jednak uzasadnione, aby po stwierdzeniu objawów przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych włączyć leki naczyniorozszerzające oraz antyagreganty lub antykoagulanty, gdyż na pewno będą one składową zalecanej przez specjalistów terapii zachowawczej. Jest to szczególnie potrzebne w sytuacji, kiedy dostęp do poradni specjalistycznej jest utrudniony lub czas oczekiwania na wizytę wydłużony.
 4. Nagłe pojawienie się bólów kończyn dolnych obustronnie lub częściej jednostronnie, połączone z oziębieniem kończyny, jej zblednięciem oraz zaburzeniami czucia, musi budzić podejrzenie ostrego niedokrwienia kończyny. Dla lekarza rodzinnego jest to sygnał alarmujący. W tym przypadku pacjent wymaga badania fizykalnego, jak powyżej, celem potwierdzenia danych z wywiadu. Ostre niedokrwienie kończyn pełnoobjawowe lub jego podejrzenie (przy niepełnych lub osłabionych objawach, np. przez wcześniej podjęte leczenie) wymaga natychmiastowego skierowania na ostry dyżur angiochirurgiczny.

Niedokrwienie kończyn górnych

1. Objawy niedokrwienia kończyn górnych o charakterze przewlekłym manifestują się

o wiele słabiej niż w kończynach dolnych. Oziębienie, blednięcie lub zasinienie palców rąk z towarzyszącym bólem i zaburzeniami czucia (najczęściej drętwienie) to klasyczny obraz tej patologii. Natomiast tło przewlekłego niedokrwienia kończyn górnych może być różne. Od bardzo rzadkiej miażdżycy zlokalizowanej najczęściej w tętnicy podobojczykowej, przez zespół uciskowy górnego otworu klatki piersiowej, zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń (choroba Bürgera), chorobę lub zespół Reynauda do całej gamy schorzeń o charakterze *immunovasculitis*.

2. Rozpoznanie na podstawie wywiadu i badania fizykalnego nie jest trudne. Objawy są dość charakterystyczne. Wydaje się jednak, że dla lekarza rodzinnego pozostaje przede wszystkim nabranie podejrzenia co do tła niedokrwiennego dolegliwości i skierowanie pacjenta do poradni specjalistycznej angiologicznej lub angiochirurgicznej. Zbyt duża różnorodność patologii prowadzących do objawów niedokrwienych kończyn górnych wyklucza w zasadzie możliwość pełnej diagnostyki w warunkach praktyki lekarza rodzinnego. W większości przypadków nawet poradnie specjalistyczne nie podejmują szczegółowej diagnostyki, tylko kierują tych chorych na hospitalizację.
3. Ważną sprawą dla lekarza pierwszego kontaktu jest, aby nie przeoczył ostrego niedokrwienia kończyny górnej, które przebiega często dość skrycie i nie tak charakterystycznie, jak w kończynach dolnych. W kończynie górnej ostre objawy niedokrwienne, szczególnie o charakterze obwodowego niedokrwienia, ustępują dość szybko samoistnie, ale nieodwracalne skutki w postaci zmian troficznych palców ujawniają się po pewnym czasie (nawet po kilku dniach) i są z reguły nieodwracalne. Wynika to z uruchomienia krążenia obocznego, o ile zator dotyczy tętnic poniżej odejścia tętnicy głębokiej ramienia. W tej sytuacji decyduje wywiad (nagły początek, przy najczęściej współistniejącej arytmii). Dlatego w tych przypadkach istotna jest rola właśnie lekarza pierwszego kontaktu.
4. W każdym przypadku podejrzenia patologii niedokrwiennej kończyn uzasadnione jest podanie antykoagulantów lub heparyny drobnocząsteczkowej oraz leków naczyniorozszerzających.

Niedokrwienie mózgowia

1. Przemijające niedowład, zaburzenia widzenia i mowy, niespecyficzne przemijające parestezie w obrębie kończyn oraz krótkotrwałe

utruty przytomności to objawy przemijającego niedokrwienia mózgowia (T.I.A.). Objawy te ustępują samoistnie, jednak są na tyle niepokojące, że chorzy zwracają się o pomoc do lekarza. Przede wszystkim do lekarza pierwszego kontaktu.

2. Ponieważ przemijające objawy niedokrwienia mózgowia są prodromalne dla udaru mózgowego, lekarz rodzinny powinien takich chorych natychmiast kierować do neurologa (celem przeprowadzenia diagnostyki różnicowej i wykluczenia innych przyczyn objawów neurologicznych) lub do angiologa czy angiochirurga (celem potwierdzenia naczyniowych przyczyn niedokrwienia). Tło naczyniowe objawów związane jest najczęściej z miażdżycą zarostową tętnic dogłowych, szczególnie w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej.
3. Diagnostyka naczyniowa to przede wszystkim badanie USG z podwójnym kolorowaniem (duplex-Doppler) tętnic szyjnych i kręgowych. Skierowanie na to badanie w przypadku T.I.A. jest zawsze uzasadnione, gdyż przyspiesza pełną diagnostykę, a czasem stanowi wystarczający dowód kwalifikacji chorego do zabiegu operacyjnego (udroźnienia lub plastyki tętnic dogłowych).
4. Lekarz rodzinny powinien tym chorym zaordynować profilaktycznie leki antyagregacyjne i neuroprotektoryjne, pozostawiając pełne leczenie neurologom i angiologom.

Niedokrwienie nerek

Dużą grupę chorych zgłaszających się do lekarzy rodzinnych stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym. Leczenie nadciśnienia to obecnie wiele metod postępowania oraz coraz doskonalsze leki. Sztuka leczenia często sprowadza się do ustawienia różnych kombinacji leków i ustalenia rytmu ich podawania. Jednak w sytuacji nadciśnienia opornego na leczenie lekarz rodzinny musi wiedzieć o konieczności wzięcia pod uwagę tła endokrynnego lub nerkowo-naczyniowego nadciśnienia. W obu przypadkach możliwości diagnostyczne i terapeutyczne leżą poza zasięgiem możliwości lekarza pierwszego kontaktu. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego w rachubę wchodzi zabieg angioplastyczny – endowaskularny lub poważny zabieg angiochirurgiczny odtworzenia przepływu przez zwężoną lub niedrożną tętnicę nerkową.

Te cztery grupy chorób, wynikających z niedokrwienia narządów, wyczerpują w zasadzie możliwości patologii na tym tle. Jak widać, w każdym przypadku lekarzowi rodzinemu przypada niebagatelna rola w rozpoznaniu, leczeniu lub odpowiednim pokierowaniu pacjentem. Oddzielnym problemem jest niedokrwienie mięśnia sercowego, co wymaga oddzielnego omówienia i wykracza poza tematykę niniejszej publikacji.

Adres | Autora:
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Ogólnej i Transplantacyjnej AM we Wrocławiu
ul. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Wpływ suplementacji magnezem (Slow-Mag B₆) na eliminację ołowiu i kadmu z organizmu oraz na wybrane parametry laboratoryjne i kliniczne u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego

The effect of Slow-Mag B₆ supplementation on the elimination of lead and cadmium from human body and selected laboratory and clinical parameters in patients with arterial hypertension

TADEUSZ KOZIELEC, PIOTR MICHONŃ, ANNA SAŁACKA

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Kozielec

Streszczenie Celem pracy było określenie zawartości magnezu zjonizowanego w surowicy krwi 92 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, nieleczonych i leczonych lekami z następujących grup: blokery ACE, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne. Ponadto pacjenci poddani zostali badaniu ankietowemu określającemu kliniczne cechy niedoboru magnezu. Wszyscy pacjenci pochodzili z Praktyki Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie i leczeni byli z powodu nadciśnienia tętniczego od co najmniej 6 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiło 18 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nieleczonych oraz 10 honorowych dawców krwi (zdrowych).

W przypadku niedoboru magnezu we krwi oraz pozytywnych odpowiedzi na 3 pytania kwestionariusza pacjenci kwalifikowani byli do 3-miesięcznej suplementacji magnezem w postaci preparatu Slow-Mag B₆ w dawce 320 mg/dzień.

Po 3 miesiącach suplementacji magnezem ponownie oznaczono magnez i ciśnienie tętnicze krwi. Stwierdzono znaczący wzrost zawartości magnezu zjonizowanego w przypadku pacjentów leczonych dotychczas lekami z grup: blokerów ACE z 0,48–0,59 mmol/l, otrzymujących beta-blokery z 0,46–0,55 mmol/l, blokery kanału wapniowego z 0,47–0,57 mmol/l, leki moczopędne z 0,49–0,57 mmol/l. Ponadto po suplementacji magnezem stwierdziliśmy obniżenie się zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W przypadku ciśnienia skurczowego średni spadek wynosił 13–16 mm Hg, a w przypadku ciśnienia rozkurczowego 5–9 mm Hg. Zauważono również zmniejszenie częstości zgłaszanych uprzednio objawów klinicznych wskazujących na niedobór magnezu u pacjentów, którzy do dotychczasowej terapii przeciwnadciśnieniowej otrzymali 3-miesięczną suplementację preparatem magnezu.

Badania własne wykonano u 124 osób (53 mężczyzn i 71 kobiet) w wieku od 19 do 72 lat, mieszkańców Szczecina. Stężenie ołowiu i kadmu oznaczono we włosach. Do oznaczenia zastosowano metodę woltamperometrii inwersyjnej (chromowoltamperometrii). Z badanej grupy 124 osób wydzielono 65 osób z podwyższonym stężeniem ołowiu. Osoby te podzielono na 2 grupy: grupę badaną (50 osób) otrzymującą magnez oraz 15-osobową grupę kontrolną otrzymującą placebo.

Do suplementacji użyto preparatu Slow-Mag B₆ w dawce 5 tabletek/dobę w 2–3 dawkach. Suplementację prowadzono przez okres 3 miesięcy. Ostatecznie suplementację ukończyły 32 osoby z grupy badanej i 10 osób z grupy kontrolnej.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono znamienne niższe stężenie ołowiu po suplementacji magnezem przy poziomie istotności $p < 0,001$ oraz niższe stężenie kadmu przy poziomie istotności $p < 0,02$.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że suplementacja magnezem jest przydatnym sposobem redukcji ołowiu i kadmu w organizmie człowieka i oprócz zastosowania w uzupełnianiu niedoboru tego pierwiastka w ustroju może służyć jako ochrona organizmu przed nadmierną kumulacją tych metalotoksyn.

Słowa kluczowe: ołów, kadm, włosy, nadciśnienie, suplementacja magnezem.

Summary The aim of the study was to estimate ionised magnesium concentration in blood serum in 92 patients with primary arterial hypertension, previously not treated or treated with the following agents: ACE inhibitors, beta-blockers, calcium channel blockers and diuretics. Moreover, the patients responded to the questionnaire in order to evaluate the clinical symptoms of magnesium deficiency. These patients were from General Practice Unit of Pomeranian Medical Academy in Szczecin and they were treated by monotherapy of hypertension from at least

6 months. The control group consisted of 18 patients with untreated primary hypertension and also 100 blood donors in good health.

In case of laboratory deficiency of magnesium and positive response to the three questions about magnesium shortage symptoms questionnaire, these patients were qualified for 3 months magnesium supplementation by Slow Mag B₆ preparation in dose 320 mg per day.

After 3 months of magnesium supplementation the concentration of ionised magnesium was assessed again, and control blood pressures were measured. The studies revealed a significant increase in ionised magnesium concentration: in ACE group patients from 0.48 to 0.59 mmol/l, in beta blockers from 0.46 to 0.55 mmol/l, in Ca channel inhibitors from 0.47 to 0.57 mmol/l and in diuretics treated patients from 0.49 to 0.57 mmol/l. We have noticed decrease in both systolic and diastolic blood pressure values after magnesium supplementation, in case of systolic blood pressure on an average about 13–16 mmHg and in case of diastolic blood pressure about 5–9 mmHg. We noticed decrease in frequency of the majority of investigated clinical magnesium deficiency symptoms after 6 weeks of magnesium supplementation as an addition to the previous anti-hypertensive therapy.

The statistical analysis estimating the concentration of lead, cadmium in hair was based on the samples taken from 42 people aged 19–72. The sample group consisted of 32 people receiving magnesium. The control group received placebo. The lead, cadmium and calcium concentrations were measured twice: before and after the supplementation.

The supplement Slow-Mag B₆ was administered five tablets a day during the period of three months. For marking the elements in hair a method of inversion(al) voltamperometry was used with the EDD-Tribo PC-ETP voltamperometer. The statistical analysis has shown that the concentration of lead in the sample group was significantly lower ($p < 0,01$) as well as the concentration of cadmium ($p < 0,02$) after the magnesium supplementation. The concentration of magnesium after the supplementation significantly increased ($p < 0,04$).

The results have shown that a magnesium supplementation is a beneficial way of reducing the levels of lead and cadmium in the human body and that it may be used not only to cure magnesium deficiency, but also as a protection against accumulation of these metalotoxins.

Key words: lead, cadmium, hair, hypertension, magnesium supplementation.

Magnez jest kationem wewnątrzkomórkowym o wielkim znaczeniu w fizjologii naszego organizmu, bierze udział w większości funkcji komórki i różnych organów, w przemianach energetycznych, w sposób bezpośredni lub pośredni wpływa na poziom innych elektrolitów, spełniając swoją funkcję w pompie sodowo-potasowej oraz wapniowej, jest aktywatorem i kofaktorem ponad 300 enzymów. Poprzez procesy te magnez odgrywa rolę w regulacji napięcia mięśni gładkich endotelium naczyniowego – kontrolując napływ jonów wapnia do wnętrza komórki. Magnez jest więc bezpośrednio zaangażowany w regulacji wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej homeostazy potasu i wapnia [1–3]. Liczne badania dobowych racji pokarmowych wykazały, że podaż magnezu jest znacznie mniejsza od zapotrzebowania [4, 5].

Wyniki badań epidemiologicznych dowodzą, że im wyższe jest ciśnienie tętnicze krwi, tym większe jest ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób układu krążenia. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi w naszym kraju podwyższone ciśnienie krwi występuje u około 20–22% dorosłej populacji [6].

Wartości ciśnienia tętniczego, powyżej którego rozpoznajemy nadciśnienie, są wartościami przyjętymi umownie jako te, powyżej których w określonym czasie dochodzi do powstawania powikłań. Według ogłoszonego pod koniec 1997 r. „VI Raportu Komitetu do spraw Prewencji, Wy-

krywania, Diagnozowania i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego (JNC-VI)” za prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego przyjęto pomiary poniżej 130 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i poniżej 85 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. Ponadto w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem wyodrębniono osoby z wysokim prawidłowym ciśnieniem mieszczącym się w granicach 130–139 mm Hg dla ciśnienia skurczowego lub 85–89 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. Za wartości upoważniające do rozpoznania nadciśnienia tętniczego przyjęto 140 mm Hg i wyżej (skurczowe) lub 90 mm Hg i wyżej (rozkurczowe) [1, 7–9].

Ważną i coraz częściej wyróżnianą grupą czynników predysponujących do rozwoju ujawnienia się nadciśnienia tętniczego (zwłaszcza o charakterze pierwotnym) są zaburzenia zawartości biopierwiastków. Szczególnie istotne są stężenia pierwiastków wewnątrzkomórkowych, czyli aktywnych biologicznie, odpowiedzialnych za regulację układów enzymatycznych. Wśród nich zwrócić należy uwagę na rolę sodu, magnezu i potasu [2, 10–12].

W przypadku magnezu jego rola w rozwoju nadciśnienia tętniczego ma charakter pośredni poprzez wpływ na przemianę potasu i skłonność do zatrzymywania sodu i wody w organizmie, zależną od bezpośredniego mechanizmu błonowego. Powoduje on modyfikacje fizykochemiczne struktur błonowych oraz mechanizmu komórkowego wskutek inaktywacji magnezozależnej NaK ATP-azy (enzymu odpowiedzialnego za transport sodu przez błony komórkowe). Magnez

w tym wypadku konkuruje z wapniem w miejscu wiązania Ca przez układy enzymatyczne, co w konsekwencji zmniejsza pobudliwość włókna nerwowo-mięśniowego. Prowadzi to do tworzenia kompleksów Mg-ATP i zmniejsza wymianę sodowo-wapniową na poziomie błon komórkowych oraz zmniejsza aktywność pompy sodowej, co obniża w efekcie potencjał błonowy i działa miorelaksacyjnie na endotelium naczyń krwionośnych – jest to działanie muskulotropowe [2, 10, 13–15].

Badania własne dotyczyły określenia stanu magnezu zjonizowanego i całkowitego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz określenie wpływu suplementacji doustnej preparatem Slow-Mag B₆ na parametry laboratoryjne i kliniczne u tych pacjentów. Drugim celem badań było oznaczenie stężenia ołowiu i kadmu u osób dorosłych w organizmie oraz wykazanie wpływu suplementacji doustnej preparatem Slow-Mag B₆ na eliminację tych metalotoksyn z organizmu.

Metale ciężkie, takie jak: ołów i kadm, uznane są za jedne z najniebezpieczniejszych trucizn dla życia biologicznego w środowisku naturalnym. Niebezpieczeństwo szkodliwego wpływu tych metali na organizm ludzki wynika z bardzo długiego okresu ich biologicznego półtrwania i dużego stopnia kumulacji w organizmie, a także zdolności wypierania z połączeń chemicznych mikroelementów [16–20].

Ołów wywołuje zaburzenia w funkcjonowaniu układu krwionośnego, uszkadza układ nerwowy, moczowy, pokarmowy [16]. Z danych zawartych w piśmiennictwie wynika, że ołów i kadm mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego [20]. Ponadto kadm uszkadza nerki, układ pokarmowy, kostny i może być czynnikiem rakotwórczym [16, 18].

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na możliwość zastosowania substancji mogących skutecznie usuwać metale toksyczne z organizmu [16, 22, 23]. W literaturze znajdują się wzmianki o wykorzystaniu magnezu i innych biopierwiastków do eliminacji metali ciężkich z organizmu [24–27]. Również wcześniej wykonane badania własne wykazały korzystny wpływ suplementacji magnezem na eliminację ołowiu i kadmu z organizmu. Fakty te stały się podstawą do podjęcia dalszych badań mających na celu wykazanie ewentualnego wpływu suplementacji preparatem magnezu Slow-Mag B₆ na redukcję ołowiu i kadmu z organizmu u osób dorosłych.

Celem badań u pacjentów z chorobą nadciśnieniową, leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi różnych grup, była ocena stężenia magnezu całkowitego i jego frakcji zjonizowanej oraz innych wybranych biopierwiastków. Ponadto postanowiono ocenić:

- czy suplementacja preparatem Slow-Mag B₆

u pacjentów z chorobą nadciśnieniową wpływa na wartość ciśnienia tętniczego,

- czy zawartość magnezu w organizmie po suplementacji Slow-Mag B₆ zmieniła się w sposób istotny statystycznie,
- czy stężenie magnezu u badanych pacjentów koreluje z innymi parametrami mającymi znaczenie w rozwoju i przebiegu nadciśnienia tętniczego (poziom cholesterolu całkowitego, trójglicerydy, wskaźnik Sokołowa, poziom kreatyniny, glukozy),
- czy podawanie preparatu magnezu Slow-Mag B₆ wywiera wpływ na zgłaszane objawy kliniczne wskazujące na niedobór magnezu u badanych osób.

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podzielono na 4 grupy w zależności od stosowanych leków:

1. pacjenci leczeni lekami z grupy blokerów konwertazy angiotensynowej,
2. chorzy leczeni β-blokerami,
3. pacjenci leczeni blokerami kanału wapniowego,
4. pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

oraz grupa kontrolna (otrzymywali placebo).

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono występowanie obniżonych zawartości magnezu całkowitego w grupach pacjentów leczonych blokerami konwertazy angiotensynowej i lekami moczopędnymi w odniesieniu do grupy kontrolnej i do wartości referencyjnych w sposób znamienny statystycznie. Stężenie magnezu zjonizowanego u badanych we wszystkich grupach było niższe w stosunku do grupy kontrolnej i wzrastało w wyniku suplementacji w sposób istotny statystycznie. Średnie wartości ciśnienia tętniczego w wyniku 3-miesięcznej suplementacji w dawce 320 mg magnezu w preparacie Slow-Mag B₆, jako leczenia dodatkowego do dotychczas stosowanej terapii, zmniejszyły się zarówno w zakresie ciśnienia skurczowego (średnio o około 15–20 mm Hg) oraz w zakresie ciśnienia rozkurczowego (średnio o około 5–9 mm Hg) (tab. 1). Ponadto stwierdzono korelacje istotne statystycznie pomiędzy stężeniem magnezu zjonizowanego w surowicy krwi u pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego przed suplementacją a wartościami trójglicerydów we krwi. W grupie pacjentów leczonych lekami moczopędnymi stwierdzono zależności znamienne statystycznie pomiędzy zawartością magnezu całkowitego a stężeniem cholesterolu całkowitego.

W przeprowadzonych badaniach w wyniku suplementacji preparatem magnezu Slow-Mag B₆ stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania niektórych ze zgłaszanych przez pacjentów objawów klinicznych, np. uczucie nierównego bicia serca, klucie w okolicy serca, wzmożona pobudliwość – nerwowość, zaburzenia snu, drażliwość – płacliwość. Nie

Tabela 1. Wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego przed i po suplementacji preparatem magnezu

Badana grupa	RR skurczowe przed suplementacją	RR rozkurczowe przed suplementacją	RR skurczowe po suplementacji	RR rozkurczowe po suplementacji
ACE inhibitory	162,1	94,85	141,2	85
Beta-blokery	155,3	94,16	136,6	88,05
Blokery kanału Ca	162,2	90,27	142,2	84,72
Leki moczopędne	157,56	93,88	141,66	86,66
Grupa kontrolna	155	93,5	–	–

Tabela 2. Częstość występowania klinicznych objawów niedoboru magnezu na podstawie kwestionariusza pytań przed i po suplementacji preparatem magnezu

Leki	ACE inhibitory n = 20		Beta-blokery n = 18		Ca blokery n = 18		Leki moczopędne n = 18		Grupa kontrolna n = 18
	PRZED	PO	PRZED	PO	PRZED	PO	PRZED	PO	
Objawy									Nie suplement.
Uczucie nierównego bicia serca	18 (90%)	1 (5%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	16 (88,9%)	5 (27,7%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	6 (33,3%)
Kłucia w okolicy serca	13 (65%)	1 (5%)	9 (50%)	2 (11,1%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	14 (77,7%)	0 (0%)	8 (44,4%)
Wzmoczona pobudliwość nerwowa	15 (75%)	3 (15%)	18 (100%)	4 (22,2%)	15 (83,3%)	5 (27,7%)	16 (88,9%)	9 (50%)	8 (44,4%)
Zaburzenia snu – zasypiania	9 (45%)	5 (25%)	11 (61,1%)	2 (11,1%)	13 (72,2%)	5 (27,7%)	14 (77,7%)	9 (50%)	6 (33,3%)
Zmęczenie psychiczne	6 (30%)	3 (15%)	9 (50%)	2 (11,1%)	6 (33,3%)	3 (16,6%)	11 (61,1%)	7 (38,8%)	5 (27,7%)
Zmęczenie fizyczne	5 (25%)	3 (15%)	6 (33,3%)	0 (0%)	6 (33,3%)	3 (16,6%)	7 (38,8%)	4 (22,2%)	3 (16,6%)
Zaburzenia koncentracji	5 (25%)	1 (5%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	7 (38,8%)	2 (11,1%)	5 (27,7%)
Zaparcia/biegunki	3 (15%)	2 (10%)	0 (0%)	2 (11,1%)	6 (33,3%)	3 (16,6%)	4 (22,2%)	0 (0%)	1 (5,55%)
Stany lękowe	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (16,6%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Drażliwość płaczliwość	2 (10%)	1 (5%)	2 (11,1%)	0 (0%)	6 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania takich cech, jak: zmęczenie psychiczne i fizyczne, zaburzenia koncentracji, zaparcia – biegunki, stany lękowe (tab. 2).

Stosowanie preparatu magnezu Slow-Mag B₆ stanowi cenne uzupełnienie dotychczas stosowanej terapii przeciwnadciśnieniowej, nie stanowi natomiast metody prewencji nadciśnienia tętniczego [28, 29].

Kolejnym etapem badań było oznaczenie stężenia magnezu i innych biopierwiastków oraz ołowiu i kadmu w organizmie osób dorosłych. Celem tych badań było poznanie wpływu suple-

mentacji Slow-Mag B₆ na eliminację ołowiu i kadmu z organizmu badanych osób na podstawie analizy włosów.

Ze względu na antagonizm magnezu i ołowiu, toksyczne działanie ołowiu zależy nie tylko od jego bezwzględnej zawartości w organizmie, ale także od stężenia magnezu. W przypadku niskiego stosunku zawartości Mg/Pb, nawet przy niewielkim stężeniu ołowiu w organizmie, może wystąpić silne toksyczne działanie ołowiu na ośrodkowy układ nerwowy. Ołów wykazuje wielokierunkowe szkodliwe działanie na organizm; blokuje enzymy układu krwiotwórczego, powo-

Tabela 3. Zawartość magnezu, ołowiu i kadmu przed i po suplementacji w grupie badanej w $\mu\text{g/g}\cdot\text{m}$.

Pierwiastek	Suplementacja	Min-max	Me	p
Magnez	przed	5,88–120,69	20,77	< 0,04
	po	8,50–127,36	32,04	
Ołów	przed	8,34–28,37	14,68	< 0,001
	po	0,00–13,77	2,78	
Kadm	przed	0,00–1,92	0,00	< 0,02
	po	0,00–0,45	0,00	

Min-max – zakres wartości, Me – mediana, p – poziom istotności.

duje inhibicję enzymów wątrobowych, nerkowych, powoduje uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Ołów działa antagonistycznie do innych pierwiastków o znanym działaniu fizjologicznym, np. żelazo, cynk, miedź, kobalt [16, 30].

W grupie 124 badanych osób, u 65 stwierdzono podwyższone stężenie ołowiu i kadmu we włosach. Do oznaczenia stężeń ołowiu, kadmu i magnezu zastosowano metodę voltamperometrii inwersyjnej, stosując voltamperometr EDD-Tribo PC-ETP [31].

Po 3-miesięcznej suplementacji preparatem Slow-Mag B₆ w dawce 300 mg/dobę nie stwierdzono, podobnie jak w przypadku suplementacji Slow-Mag B₆ u chorych z nadciśnieniem, żadnych objawów ubocznych stosowanego preparatu. W wyniku przeprowadzonej suplementacji preparatem Slow-Mag B₆ u osób z podwyższonym stężeniem ołowiu i kadmu stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia magnezu.

Zakres stężeń ołowiu przed suplementacją wynosił od 8,34 $\mu\text{g/g}\cdot\text{m}$. (mikrogramów na gram suchej masy) do 28,37 $\mu\text{g/g}\cdot\text{m}$., a po suplementacji obniżył się i wynosił od 0,0 (od stężenia nie-

oznaczalnego według przyjętej metody) do 13,77 $\mu\text{g/g}\cdot\text{m}$. Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono znamienne istotne obniżenie się stężenia ołowiu po suplementacji magnezem przy poziomie istotności $p < 0,001$ (tab. 3).

Zakres stężeń kadmu w grupie badanej przed suplementacją wynosił od stężenia nieoznaczalnego według przyjętej metody do 1,92 $\mu\text{g/g}\cdot\text{m}$. Zakres stężeń po suplementacji wynosił od stężenia nieoznaczalnego według przyjętej metody do 0,45 $\mu\text{g/g}\cdot\text{m}$. W grupie badanych osób wzrosła liczba badanych o stężeniu nieoznaczalnym o 93,7%. Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono znamienne istotne niższe stężenia kadmu po suplementacji magnezem przy poziomie istotności $p < 0,02$ (tab. 3).

Przeprowadzone badania wykazały, że suplementacja preparatem magnezu Slow-Mag B₆ skutecznie wpływa na redukcję ołowiu i kadmu w organizmie człowieka. Preparat jest przydatny w leczeniu hipomagnezemu, jest dobrze tolerowanym preparatem magnezu i może służyć w ochronie organizmu przed nadmierną kumulacją ołowiu i kadmu.

Piśmiennictwo

1. Cohen L. *Magnesium and essential hypertension Lady Davis Carmel Medical Center, Haifa 34362*. Israel, 6th European Congress of Magnesium Research, Budapest 13–16.05.1998, materiały konferencyjne.
2. Garcia J, Padilla M. Alterations of calcium, magnesium, and zinc in essential hypertension: their relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Invest Clin* 1997; 38 (Suppl. 2): 27.
3. Katz A i wsp. Effect of a mineral salt diet on 24-h blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13(11): 777.
4. Burgess E i wsp. *Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. Recommendations on potassium, magnesium and calcium*. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada. Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ*; 1999; 4, 160 (9 Suppl.): 35.
5. Ceremużyński L. Co nowego dla lekarzy praktyków? *Kardiologia Światowa* 1996; 9.
6. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze, zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Med Prakt* 1997.
7. ISIS 4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group ISIS 4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669.
8. Stamler J. The INTERSALT study: background, methods, findings and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 626.

9. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413.
10. Canestrari F i wsp. Erythrocyte Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase properties and adenylate energy charge in normotensives and in essential hypertensives. *Clin Chim Acta* 1994; 31, 224(2): 167.
11. Dorup I, Skajaa K, Thybo N. Oral magnesium supplementation to patients receiving diuretics – normalization of magnesium, potassium and sodium, and potassium pumps in the skeletal muscles. *Ugeskr* 1994; 4, 156(27): 4007.
12. Geleijnse J i wsp. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* 1994; 309(6952): 436.
13. Kawasaki T, Itoh K, Kawasaki M. Reduction in blood pressure with a sodium-reduced, potassium- and magnesium-enriched mineral salt in subjects with mild essential hypertension. *Hypertens Res* 1998; 21(4): 235.
14. Touyz R, Milne F. Alterations in intracellular cations and cell membrane ATPase activity in patients with malignant hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(8): 867.
15. Touyz R, Schiffrin E. Activation of the Na⁽⁺⁾-H⁺ exchanger modulates angiotensin II-stimulated Na⁽⁺⁾-dependent Mg²⁺ transport in vascular smooth muscle cells in genetic hypertension. *Hypertension* 1999; 34(3): 442.
16. Seńczuk W. *Toksykologia*. Warszawa: PZWL; 1999: 470–478.
17. Kluska A. Toksyczne działanie kadmu – biologicznego analogu wapnia. *Kosmos* 1990; 39, 2–3: 253–263.
18. Floriańczyk B. Toksyczne i kancerogenne właściwości kadmu. *Nowiny Lekarskie* 1995; 64, 6: 737–754.
19. Graczyk A. Rola biopierwiastków w funkcjonowaniu organizmu ludzkiego. I Międzynarodowa konferencja nt. „Obieg pierwiastków w przyrodzie – bioakumulacja, toksyczność, przeciwdziałanie – integracja europejska”. Warszawa, wrzesień 1995: 6–8.
20. Dobrzańska B, Moniuszko-Jakoniuk J. Ocena narażenia ludności na wybrane metale ciężkie. *Pol Tyg Lek* 1991; 46, 24–26: 443–447.
21. Skoczyńska A. Miazdzycowe działanie ołowiu i kadmu. *Czynniki Ryzyka* 1999/2000; 4–1: 20–25.
22. Kleczewska E. Reakcje witaminy C z wybranymi biopierwiastkami na przykładzie miedzi, rtęci i kadmu. *Terapia* 1999; 7: 48–51.
23. Kulikowska E, Moniuszko-Jakoniuk J, Miniuk K. Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu. *Pol Tyg Lek* 1991; 46, 24–26: 470–473.
24. Kozielec T, Radomska K, Kędzińska E, Graczyk A, Durska G, Karakiewicz B, Fabian W. Wpływ suplementacji magnezem na stężenie ołowiu i kadmu w erytrocytach i we włosach u dzieci. *Ped Pol* 2002; 67, 4: 7–12.
25. Kawano Y i wsp. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32(2): 260.
26. Rubio L i wsp. Variations in magnesium and zinc in hypertensive patients receiving different treatments. *Am J Hypertens* 1995; 8(7): 689.
27. Sanjuliani A i wsp. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *Int J Cardiol* 1996; 11, 56(2): 177.
28. Woods K i wsp. Intravenous magnesium sulphate intravenous trial (LIMIT 2). *Lancet* 1992; 339: 1553.
29. Yang C, Chiu H. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 894.
30. Olejnik D, Krejpcio Z, Strugała-Stawik H. i wsp. Zawartość ołowiu we krwi i włosach dzieci jako wskaźnik narażenia środowiskowego. *Ped Pol* 1997; 72, 6: 529–534.
31. Wasiak W, Ciszewska W, Ciszewski H. Hair analysis. Part 1: Differential pulse anodic stripping voltammetric determination of lead, cadmium, zinc and copper in human hair samples of persons in permanent contact with a polluted workplace environment. *Analitica Clinica Acta* 1996; 335: 201–207.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej PAM w Szczecinie

ul. Podgórna 22/23

70-205 Szczecin

Choroby współistniejące z narkomanią

Drug – addiction related diseases

GRAŻYNA CHOLEWIŃSKA

Z Oddziału dla Narkomanów z HIV/AIDS
Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie
Dyrektor Szpitala: dr n. med. Andrzej Horban

Streszczenie Uzależnieni od dożylnych środków odurzających to głównie ludzie młodzi, częściej mężczyźni. Problem rynku narkotycznego koncentruje się przede wszystkim w dużych miastach. W wyniku wieloletniego, zaawansowanego uzależnienia pojawiają się choroby zależne od dożylnego podawania narkotyków. Zarówno infekcje HIV, jak i HBV, HCV, gruźlica, choroby bakteryjne i inne w grupie osób uzależnionych występują znacznie częściej niż w ogólnej populacji. Substytucyjne programy leczenia uzależnienia mają na celu m.in. ograniczenie szkód zdrowotnych (harm reduction).

Słowa kluczowe: uzależnienie, infekcje krwiopochodne, HIV/AIDS, gruźlica, redukcja szkód.

Summary Use of illegal substances in our country is concentrated among young adults and particularly males in urban areas. The main route of drug administration is injecting of heroin. This is the essential reason of drug-related infectious diseases. Prevalence of HIV, HBV, HCV, bacterial infections etc. in majority have occurred among intravenous drug users, than in general population. HCV prevalence is extremely high in drug addicts subpopulation in Poland. Methadone maintenance treatment has a substantial protective effect on mortality and drug-related infections.

Key words: drug addiction, drug-related diseases, HIV/AIDS, TB, harm reduction.

Wstęp

Uzależnienie od środków psychoaktywnych jest chorobą złożoną. Prowadzi do nieodwracalnych szkód somatycznych, psychicznych, moralnych i społecznych, a nielezione grozi śmiercią – albo w wyniku przedawkowania narkotyków, albo z powodu chorób ściśle związanych z dożylnym stosowaniem substancji odurzających [1]. Dramatyczne narastanie zakażeń HIV, wirusowych zapaleń wątroby i innych krwiopochodnych chorób infekcyjnych wśród narkomanów sprawia, że problem uzależnień staje się ostatnio istotnym tematem nie tylko w środowisku medycznym, ale także dla polityków, kreatorów promocji zdrowia, organizacji społecznych i środowisk edukacyjnych. Obok leczenia uzależnień w specjalistycznych placówkach (szpitalach, poradniach, ośrodkach rehabilitacyjnych) wprowadza się ostatnio programy substytucyjnego leczenia pacjentów głęboko uzależnionych od opiatów [2]. W Polsce, w leczeniu zastępczym używa się metadonu (methadone hydrochloride). Jest to syntetyczny opioid, którego dostępność biologiczna po podaniu doustnym przekracza 85%. Stąd stosowanie doustnej terapii substytucyjnej w dawkach dostosowanych do indywidualnego

zapotrzebowania pacjenta uzależnionego pozwala na systemową kontrolę medyczną, oddziaływania psychologiczne i socjalne, a przede wszystkim na uniknięcie zakażeń krwiopochodnych wśród osób przyjmujących środki odurzające [3].

Z drugiej strony, należy sobie uświadomić, że w polskiej populacji narkomanów jest duża grupa osób już zakażonych HIV, HBV, HCV, HDV, prątkiem gruźlicy i innymi, a część z nich demonstruje objawy zaawansowanej choroby. Pacjenci tego typu wymagają szczególnej czujności ze strony lekarza rodzinnego, by w porę rozpoznać zagrożenie i skierować do stosownej placówki leczącej. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni także wykazywać się znajomością różnorodnych form i lokalizacją w swoim regionie ośrodków zajmujących się leczeniem uzależnienia.

Problemy zdrowotne

Problemy zdrowotne związane z uzależnieniem od środków odurzających najczęściej są uwarunkowane dożylną drogą ich podawania, a zakażenia przenoszone w związku z wielokrotnym używaniem igieł i strzykawek stanowią

w naszym kraju istotny problem w epidemiologii chorób zakaźnych.

W oddziałach zatruc oraz intensywnej terapii znajdują się narkomani w ciężkim stanie ogólnym, z mniejszym lub większym toksycznym uszkodzeniem wątroby, nerek, mózgu. Stopień uszkodzenia narządów zależy od charakteru użytej substancji odurzającej, jej dawki, ale często zależy także od dodatkowych składników chemicznych stosowanych w recepturach „kompotu”, tj. polskiej heroiny domowej produkcji

Problemy psychiatryczne ściśle związane z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych trudno zidentyfikować i leczyć, jeśli pacjent jest ustawicznie w ciągu narkotycznym. Już na wczesnym etapie uzależnienia występują zaburzenia osobowości. Przejawiają się utratą aktywności, zahamowaniem rozwoju emocjonalnego, wybiórczym nastawieniem do wewnętrznej i zewnętrznej rzeczywistości. Zaburzenia nastroju z przewagą złego samopoczucia, drażliwość, wybuchy agresji słownej i ruchowej są zewnętrznym przejawem stanów dysforycznych. W populacji narkomanów istnieje pewna grupa, u której, oprócz uzależnienia, występuje jednocześnie endogenna psychoza. Dotychczasowe leczenie u tych osób nie przynosiło zwykle remisji, bowiem po ustąpieniu ostrych objawów psychotycznych nigdy nie było kontynuacji leczenia ambulatoryjnego, a zaraz po hospitalizacji pacjenci wracali do nałogu. Szansą dla takich chorych stał się udział w programach metadonowych – dał im bowiem możliwość przewlekłego leczenia psychiatrycznego pod kontrolą lekarza. U pacjentów z organicznym uszkodzeniem OUN, spowodowanym przez wieloletni nałóg, niekiedy dodatkowo przez wirus HIV, *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* i inne patogeny, częściej rozwijają się psychozy egzogene. Chorzy ci wymagają wówczas hospitalizacji i leczenia specjalistycznego. Stany depresyjne są zarówno konsekwencją przewlekłego przyjmowania narkotyków, jak i nagłego ich odstawienia. Lęk, tłumienie uczuć, niska ocena własnej wartości sprawiają, że każde niepowodzenie w walce o swoje zdrowie pogłębia u narkomana poczucie, że jest osobą nic niewartą.

Szczególna rola i bliski kontakt lekarza rodzinnego w wielu przypadkach pozwoli na wczesną ocenę zmiany w zachowaniu osoby uzależnionej i umożliwi pokierowanie dalszą diagnostyką psychiatryczną. Wzbudzenie u tak trudnego pacjenta zaufania do „swojego” lekarza umożliwi kontynuację leczenia po hospitalizacji psychiatrycznej i pozwoli uniknąć sytuacji „odrzucenia” przez pracowników medycznych.

Problemy somatyczne. Zdrowotne implikacje wieloletniego uzależnienia od dożylnych substancji odurzających stanowią problem medyczny wielu specjalistów. Stopień degradacji organi-

zmu zależy od rodzaju przyjmowanego narkotyku oraz czasu jego przyjmowania. Postęp degradacji zdrowotnej u narkomana jest z czasem tak ogromny, że stał się przyczyną rozbudowania całego systemu oddziaływań, określanego mianem „redukcja szkód” (ang. harm reduction). W tym systemie mieści się także ograniczanie szkód zdrowotnych związanych z dożylną drogą podawania narkotyków [4, 5].

HIV i narkomania. Narkomani na całym świecie są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka zakażenia wirusem HIV [6, 7]. Transmisja zakażenia następuje najczęściej w wyniku podawania środków odurzających drogą dożylną, poprzez wielokrotne używanie oraz dzielenie się igłami i strzykawkami, tak samo jak przez zakażony „towar”. Drugim źródłem infekcji HIV, oprócz transmisji przez zakażony sprzęt, są kontakty seksualne. Prostytucja wśród uzależnionych kobiet i mężczyzn jest często źródłem zarabiania pieniędzy na środki odurzające. Narkomani nie przestrzegają zasad bezpiecznego seksu, bo niewiele o tym wiedzą [8]. Edukacyjna rola lekarza pierwszego kontaktu w tym obszarze wydaje się być nie do przecenienia. System dostarczania prezerwatyw, ulotek, bezpośrednich konsultacji u specjalistów powinien znajdować się w planach programowych lekarzy POZ, tak samo jak możliwość szybkiego wykonania testu na obecność wirusa HIV. Oddziaływania te dają z jednej strony możliwość ochrony dla osób jeszcze niezakażonych, a w przypadku wykrycia zakażenia pozwalają wcześniej kierować do specjalistycznych ośrodków leczenia HIV/AIDS. Niska samoocena u narkomana pozbawionego realnej pomocy medycznej wiąże się z wypaczoną oceną stanu własnego zdrowia i niechęcią do zajęcia się swoimi problemami zdrowotnym samodzielnie. Dlatego lekarz rodzinny powinien kierować krok po kroku procesem diagnostyczno-leczniczym narkomana. Osoby HIV(+), używające aktywnie środków odurzających i uzależnione od nich, stanowią grupę najtrudniejszych pacjentów. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest rozbieżność ustalonych algorytmów procedur postępowania z pacjentami HIV(+) niezwiązanymi z problemem uzależnienia, a postępowaniem medycznym wobec narkomana z HIV/AIDS. Współwystępowanie HIV i uzależnienia wymaga tworzenia osobnych standardów diagnostyczno-leczniczych.

W ostatnich latach zmieniło się zasadniczo podejście do zagadnienia infekcji HIV i choroby AIDS. Dzięki lekom przeciwretrowirusowym, wprowadzonym do leczenia w połowie lat 90., zmieniło się postrzeganie choroby, a więc i rokowanie. Dawniej zakażenie identyfikowano z chorobą o złym rokowaniu i szybkim przebiegu, wśród cierpienia fizycznego i psychicznego. Niewielka była wówczas motywacja do życia w peł-

nej trzeźwości, a pomoc osobie chorej sprowadza się do terapii wsparcia, przygotowania do życia z chorobą o niepomyślnym rokowaniu i pracy z chorym terminalnym. Obecnie zakażenie HIV postrzega się jako przewlekłą chorobę wirusową, której wprawdzie nie udaje się skutecznie eradykować, ale która poddaje się leczeniu i z którą można żyć przez wiele lat. Współczesne możliwości terapeutyczne poprawiły wyraźnie komfort życia zakażonych ludzi, pozwalając uwierzyć, że wprawdzie choroby nie można całkowicie wyleczyć, ale można skutecznie spowolnić jej przebieg. Celem leczenia antyretrowirusowego jest zahamowanie replikacji wirusa HIV oraz poprawa wykładników odporności. Wypadkową obu tych działań jest odsunięcie momentu przejścia bezobjawowego nosicielstwa HIV w pełnoobjawowy zespół AIDS. Odbudowanie układu odpornościowego w wyniku terapii przeciwwirusowej sprawia, że narkoman leczony rzadziej zapada na infekcje oportunistyczne. Spektakularnym efektem terapii antyretrowirusowej jest pacjent zdrowszy, rzadziej manifestujący infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze i pasożytnicze, żyjący we względnie komfortowym zdrowotnym, znacznie później umierający z powodu AIDS. Jeśli taki pacjent jest równolegle uczestnikiem programu substytucyjnego leczenia uzależnienia, może korzystać z pomocy psychologa, terapeuty i pomocy społecznej, a to w efekcie pozwala mu uporządkować swoje życie [9]. Decyzja o rozpoczęciu terapii antyretrowirusowej każdorazowo powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem. W leczeniu tym, bardziej niż w jakiegokolwiek innej terapii, powodzenie ostateczne zależy od pacjenta, od stopnia jego adherencji i gotowości do współpracy. W przypadku pacjenta uzależnionego edukacja przed terapią HIV/AIDS jest niezbędnym warunkiem decyzji o rozpoczęciu leczenia. Oddziaływanie lekarza rodzinnego w tym wstępnym okresie jest niezmiernie ważne dla uświadomienia narkomanowi, że zaprzestanie czynnego stosowania środków odurzających, tak samo jak współpraca z ośrodkiem leczącym AIDS i unikanie ryzykownych zachowań, przerywa łańcuch epidemiczny infekcji HIV w jego otoczeniu, daje mu szansę na długie życie. Narkoman niewspółpracujący lub pozbawiony opieki systemowej (holistycznej) nie ma szans na osiągnięcie dobrego efektu terapeutycznego.

W naszym kraju każdy pacjent zakażony HIV, który kwalifikuje się do terapii antyretrowirusowej, ma zapewniony bezpłatny do niej dostęp w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych. Problemem dużej wagi staje się zatem dotarcie do osoby uzależnionej z HIV/AIDS, praca edukacyjna oraz stałe monitorowanie w trakcie terapii. Wspomagająca rola w tym procesie należy do lekarza rodzinnego.

Choroby nowotworowe w populacji narkomanów. Zarówno badania epidemiologiczne, jak i szczegółowe molekularne badania naukowe potwierdziły, że zaburzenia immunologiczne w przebiegu AIDS zwiększają ryzyko zachorowania na chłoniaki i są przyczyną rozwoju mięsaka Kaposiego. Wzrost zapadalności na nowotwory inne niż wskaźnikowe w AIDS wśród narkomanów potwierdzają liczne doniesienia. W W. Brytanii wykazano w tej grupie większą zapadalność na zianicę złośliwą, raka płuc i raka szyjki macicy oraz guzy złośliwe odbytu. Patogeneza niektórych chłoniaków wskazuje na wspólne obszary onko- i narkogenne na poziomie molekularnym.

Zadania lekarza rodzinnego w zakresie profilaktyki nowotworowej w standardzie opieki nad pacjentem uzależnionym sprowadzają się do wnikliwego wywiadu w kierunku chorób nowotworowych i kierowania na regularne (przynajmniej raz w roku) badania w celu wczesnej identyfikacji nowotworu. U narkomaneek, zwłaszcza prostytutek oraz zakażonych HIV, zaleca się okresowe badanie ginekologiczne, w tym cytologię i badanie w kierunku onkogenego HPV (*Human Papilloma Virus*).

Wirusowe zapalenie wątroby. Ryzyko zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby (wzw) związane jest w głównej mierze z krwiopochodną transmisją wirusów HBV, HCV, HDV, ale także ze stylem życia, brakiem higieny (HAV), wyniszczeniem i ryzykownymi zachowaniami seksualnymi [10]. Oprócz używania zakażonych igieł, infekcjom tego typu sprzyjają złe warunki bytowe. Zamieszkiwanie narkomanów w dużych zbiorowościach, jak noclegownie, schroniska, więzienia itp., jest także czynnikiem usposabiającym do rozprzestrzeniania się chorób infekcyjnych [11]. Dane epidemiologiczne na temat rozpowszechnienia *Hepatitis B* i *C* wśród narkomanów w naszym kraju są zróżnicowane, zależnie od regionu. W niektórych obszarach Polski dodatni wynik anty-HCV stwierdza się u blisko 90% narkomanów dożylnych. U niektórych zakażonych stwierdza się koinfekcję dwoma lub trzema typami wirusów. Zapadalność na wzw typu B w Polsce znacznie się obniżyła w ostatnich latach, tym niemniej narkomani dożylni nadal pozostają grupą najwyższego ryzyka. Częstość występowania HBsAg w tej grupie wynosi w Polsce od 12% do 16% (Opoka-Kegler i wsp., 1994), a wśród narkomanów HIV(+) dochodzi do 80% (Trocha i wsp., 1994). Przewlekłe zapalenie wątroby, marskość, rak wątroby są następstwami zakażenia i mają niepomyślne rokowanie. Informowanie pacjentów o drogach transmisji wirusów HBV i HCV oraz wczesne wykrywanie i leczenie wzw leży w gestii lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i wykonawców programów promocji zdrowia. Zagrożenie epidemiologiczne HBV

i HCV w grupie narkomanów powinno być uzasadnieniem dla Narodowego Funduszu Zdrowia do refundowania badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby w tej populacji. Niezakażeni jeszcze HBV narkomani powinni być jak najszybciej zaszczepieni odpowiednią szczepionką. Profilaktyka przeciwko HCV polega obecnie jedynie na przerwaniu dróg transmisji, jako że nie istnieje skuteczna szczepionka prewencyjna.

Zastąpienie dożylnych opioidów doustnym metadonem, odstąpienie od używania wspólnych igieł i strzykawek oraz zaprzestanie używania narkotyków w ogóle mają znaczenie epidemiologiczne i razem z oświatą zdrowotną i szczepieniem profilaktycznym przeciwko wzw typu A i B – sprzyjają ograniczeniu rozpowszechniania się wzw w tej populacji.

Ciężkie zakażenia bakteryjne u narkomanów wiążą się albo z ich stylem życia, albo z dożylnymi iniekcjami za pomocą brudnego sprzętu, albo z zakażeniem przyrannym. Ropnie i ropowice skóry w miejscach wkłucia do żyły, z towarzyszącymi objawami bakteriemii, są częstym powodem interwencji chirurgicznej, a nieleczone – prowadzą do poważnych powikłań w postaci wstrząsu septycznego, bakteryjnego zapalenia wsierdza, zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego oraz wtórnych zmian narządowych. Objawy kliniczne ciężkiej posocznicy, takie jak dezorientacja, zaburzenia świadomości, objawy neurologiczne, są trudne do oceny u pacjenta pozostającego stale pod wpływem środków odurzających, czyli pozostającego w ciągu opiatowym [12]. Wymaga to ostrożnych decyzji w postępowaniu z takim pacjentem, zwłaszcza w kwestii kwalifikowania do szpitala. Lekarz POZ powinien wykazać doświadczenie i cierpliwość, by nie przeoczyć pierwszej fazy poważnej infekcji bakteryjnej.

Zapalenie dróg oddechowych. Tryb życia, bezdomność, niedobory pokarmowe, oziębienie ciała, obniżona odporność sprzyjają występowaniu zapalenia dróg oddechowych u narkomanów. Przyczyny tej patologii są złożone; od uszkodzenia śluzówki nosa przez środki „do wachania”, poprzez zaburzenia w ukrwieniu, aż do depresyjnego działania niektórych narkotyków na ośrodek oddechowy. Zapalenie płuc rozwija się często w wyniku infekcji gronkowcowej (pierwotne ognisko w skórze) i nierzadko bywa powikłane ropniami płuc i wysiękowym zapaleniem opłucnej. Zapalenie płuc spowodowane tzw. atypowymi patogenami, jak *Mycoplasma pn.*, *Legionella pn.*, *Chlamydia pn.* itp., coraz częściej obserwuje się w populacji narkomanów. U osób nieprzytomnych, podczas ataku padaczki lub pozostających pod wpływem środków odurzających, wy-

stąpić może tzw. zachłystowe zapalenie płuc, o złożonej, wielobakteryjnej etiologii. Zapalenie płuc, o ciężkim przebiegu wymaga hospitalizacji i kosztownej antybiotykoterapii.

Gruźlica. Nie istnieją dokładne dane epidemiologiczne na temat zapadalności na gruźlicę (Tbc) u narkomanów w Polsce. Dodatkowo zakażenie HIV zwiększa o prawie 100% ryzyko zachorowania na gruźlicę. Zakaźność gruźlicy jest uwarunkowana zawartością prątków w płwocinie. Z tego powodu chorzy prątkujący wymagają izolacji i leczenia swoistego. Szerzeniu się Tbc w populacji narkomanów sprzyjają wędrowki po całym kraju, bezdomność, niedożywienie i przebywanie w większych skupiskach ludzkich w złych warunkach sanitarnych. Skuteczność leczenia Tbc jest determinowana przyjmowaniem przez chorego leków zgodnie z planem leczenia, regularnie. Oznacza to, że chory powinien przyjąć dobową dawkę leków w obecności personelu medycznego. Dlatego terapia DOT (ang. Directly Observed Therapy) jest najważniejszą metodą eliminacji źródeł zakażenia, a więc zahamowania szerzenia się choroby. Trudności w leczeniu gruźlicy u narkomanów potęguje brak dyscypliny w przyjmowaniu leków, niesystematyczne leczenie, styl życia – „na ulicy”, w noclegowniach i schroniskach.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Wiele stanów, takich jak posocznica, zaburzenia wątrobowych czynników krzepnięcia, długotrwałe unieruchomienie podczas ciągu opiatowego oraz bezpośrednie działanie substancji toksycznych, jest czynnikiem ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko powikłań zatorowych związane jest z lokalizacją skrzepliny, np. zakrzepica segmentu udowo-biodrowego, zakrzepica głęboka żył goleni itp. Typowy zespół pozakrzepowy charakteryzuje się wieloma postaciami klinicznymi – od brunatnego przebarwienia skóry aż do rozległej i głębokiej martwicy, wymagającej przeszczepu skóry.

Choroby skóry u osób uzależnionych najczęściej są związane ze złymi warunkami sanitarnymi. Świerzb, wszawica, grzybica, dermatozy i reakcje toksyczno-alergriczne są najczęstszym problemem dermatologicznym, podobnie jak skórne manifestacje po używaniu konkretnych narkotyków, np. po amfetaminie.

Choroby przenoszone drogą płciową oraz prostytutka są nieodłącznym zjawiskiem w środowisku narkomanów. Choroby o etiologii wirusowej to HIV, opryszczka narządów płciowych, kłykciny kończyste, a także niewielki odsetek wirusowych zapaleń wątroby typu B. Kiła, rzeżączka, wrzód weneryczny są wywołane przez drobnoustroje bakteryjne. Częstym zakażeniem grzybiczym przenoszonym drogą płciową jest kandydoza. W ostatnim czasie wzrosła wykrywalność zakażeń genitalnymi typami wirusa ludzkie-

go brodawczaka HPV (*Human Papilloma Virus*), który jest odpowiedzialny za powstawanie raka szyjki macicy. Cechą charakterystyczną nowotworów związanych z zakażeniem onkogennymi typami wirusa HPV jest wieloletni okres utajenia. W tym kontekście powinno się przeprowadzać regularne badania ginekologiczne wraz z cytologią i rozmazem w kierunku HPV u wszystkich narkomanek, szczególnie u kobiet często zmieniających partnerów.

Padaczka. U pacjentów z uzależnieniem od substancji toksycznych często występują napady padaczki, spowodowane różnymi przyczynami. Padaczka u narkomana jest wynikiem urazów czaszki, chorób infekcyjnych OUN, hiponatremii w przebiegu odwodnienia, a także bezpośrednio wpływu substancji toksycznych oraz leków na ośrodkowy układ nerwowy. Oprócz diagnostyki przyczynowej i leczenia padaczki ważne jest zapewnienie choremu stałej opieki i nadzoru w sytuacjach prowokujących napad.

Wnioski

Racjonalne podejście do planowania systemowej opieki dla osób uzależnionych powinno być ukierunkowane na:

- Zmniejszenie śmiertelności z powodu nadużywania i przedawkowania substancji odurzających.
- Poprawienie wskaźników epidemiologicznych chorób zakaźnych, jak HIV, gruźlica, HBV, HCV itp.
- Poprawę jakości życia osób uzależnionych, szczególnie w zakresie ich zdrowia.

Implikacją wymierną tych trzech zadań powinny być korzyści ekonomiczne, do których prowadzi szeroki program redukcji szkód związanych z uzależnieniem. Narkoman pozbawiony pomocy nie jest w stanie kierować samodzielnie swoim życiem tak, by uniknąć zagrożeń zdrowotnych, ani nie jest w stanie sam podjąć leczenia. Każda infekcja krwiopochodna, szczególnie u osoby wyniszczonej, z niską odpornością, może się okazać groźna dla życia. Pacjenci tacy wymagają hospitalizacji i kosztownego leczenia, a następnie opieki ambulatoryjnej. Pozostawieni bez pomocy, źle traktowani przez służby porządkowe, a nawet przez niektóre środowiska medyczne, napiętnowani przez opinię społeczną i odrzuceni przez własne rodziny, nierzadko umierają z przedawkowania narkotyków lub w wyniku chorób.

Piśmiennictwo

1. Nadelmann EA. Narkotyki – polityka zdrowego rozsądku. *Alkoholizm i Narkomania* 1998; 3 (32): 361–374.
2. Farrell M, Ward J i wsp. Methadone maintenance treatment in opiate dependence. *BMJ* 1994; 309: 997–1001.
3. Farrell M, Howes S, Vester A i wsp. *Reviewing Current Practice in Drug Substitution Treatment in Europe*. E.M.C.D.D.A Project 1999; No. CT 98.
4. *Annual Report on the State of the Drug Problem in the European Union 2002*. E.M.C.D.D.A Lisboa; 2002.
5. Inciardi JA, Harrison LD. *National and International Perspectives. Harm Reduction 1999*. London & New Delhi: Sage Publications Inc. International Educational and Professional Publisher; 1999.
6. Burrows D. Factors that predict HIV epidemics among injecting drug users. *Harm Reduction News* 2000; 1: 10–14.
7. Ameijden EJC. *Evaluation of AIDS-prevention measures among drug users. The Amsterdam experience*. Posen & Looijen: Wageningen; 1994.
8. Drucker E, Lurie P, Wodak A, Alcabes P. Measuring harm reduction – the effects of needle and syringe exchange programs and methadone maintenance on the ecology of HIV. *AIDS* 1998; 12: 217–230.
9. *European Network on HIV/AIDS and Hepatitis Prevention in Prison. Final progress report*. Bonn and Marseille; 2001.
10. Hope V, Judd A, Hickman M i wsp. Prevalence of Hepatitis C Among Injection Drug Users in England and Wales: is harm reduction working? *Am J Public Health* 2001; 91(1): 38–42.
11. Burke M. Methadone Treatment to Prevent Hepatitis Transmission. *Euro Methwork Newsletter* 1998; 13: 3–5.
12. Stańczuk W. *Toksykologia*. Warszawa: PZWL; 1999.

Adres Autorki:
Oddział dla Narkomanów z HIV/AIDS
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

Gorączka o nieznannej przyczynie u dzieci – trudności diagnostyczne

BARBARA BASIEWICZ-WORSZTYNOWICZ, DAIVA GORCZYCA, BARBARA NIENARTOWICZ
Katedra Propedeutyki Pediatrii i Klinika Immunologii Wieków Rozwojowych Akademii Medycznej we Wrocławiu

U dzieci gorączka najczęściej jest objawem odpowiedzi zapalnej na egzogenne pirogeny, aktywujące makrofagi do wydzielania IL-1, która poprzez syntezę PGE₂ oddziałuje bezpośrednio na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu.

Cel pracy: Przedstawiamy dwa przypadki gorączki przekraczającej 39°C i utrzymującej się dłużej niż 5 tygodni,

Przypadek 1. 6-letnia dziewczynka, przyjęta do Kliniki z powodu kaszlu i gorączki. W wywiadzie – niedokrwistość. Badaniem fizykalnym stwierdzono powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Gorączka utrzymywała się przez 7 tygodni. **Przypadek 2.** 11-letni chłopiec, przyjęty do Kliniki z powodu gorączki oraz bólów głowy, po przebytych zapaleniu płuc. W wywiadzie: pyłkowica, zaparcia nawykowe. Gorączkował przez 5 tygodni. Temperatura ciała mierzona była wielokrotnie w obecności personelu medycznego.

W obu przypadkach wykonano badania w kierunku chorób zakaźnych (CMV, Coxackie, HBV, HCV, EBV, HIV, tbc, boreliozy, mycoplazmozy, chlamydiozy, toksoplazmozy, krztuśca), hematologicznych, układu krążenia, chorób tarczycy, OUN, tkanki łącznej, układu immunologicznego.

W pierwszym przypadku jako przyczynę gorączki rozpoznano glistnicę, w drugim – zakażenie EBV.

Wnioski: Dzieci z długo utrzymującą się gorączką o nieznannej przyczynie wymagają wszechstronnej, wnikliwej analizy. Przyczyną długotrwałej gorączki u dzieci może być robaczycza, jak i zakażenia wirusowe. Należy również brać pod uwagę świadome działanie pacjenta, jakie obserwowaliśmy w drugim przypadku, gdzie przedłużająca się gorączka po ustąpieniu infekcji spowodowana była pocieraniem termometru w celu przedłużenia pobytu w szpitalu.

Jakość życia dzieci z cukrzycą insulinozależną

ANNA BEDNAREK, KRYSZYNA BERNAT, AGNIESZKA BARTOSIEWICZ
Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego Akademii Medycznej w Lublinie

Celem pracy było ustalenie wpływu wybranych czynników (wg Kunsbecka) na jakość życia (QL) dzieci z cukrzycą insulinozależną w wieku 7–18 lat.

Badania przeprowadzono wśród 73 dzieci i 131 rodziców metodą sondażu diagnostycznego i analizy dokumentacji medycznej. Ustalono czynniki wpływające różnicująco na QL dzieci.

Czynnikami obiektywnymi dodatkowo wpływającymi okazały się: prawidłowy rozwój somatyczny, brak innych chorób przewlekłych i powikłań cukrzycy, pełna struktura rodziny, dobre warunki materialne i mieszkaniowe.

Natomiast czynnikami subiektywnymi są: samodzielność w zakresie samokontroli i terapii, wysoki stopień niezależności od otoczenia zwią-

zany z wiedzą o chorobie, uczestnictwo w życiu grupy rówieśniczej oraz akceptacja choroby.

Wnioski: 1. Czynniki obiektywne, wpływające na QL dziecka z cukrzycą, to: stan zdrowia oraz status i pozycja społeczno-materialna rodzi-

ny dziecka. 2. Czynniki subiektywnymi wpływającymi na QL dziecka z cukrzycą są: subiektywne odczucie choroby, niezależność od otoczenia oraz kontakty rówieśnicze.

Problemy rodziców w opiece nad dzieckiem z fenylketonurią

KRYSTYNA BERNAT, ANNA BEDNAREK, DANUTA STERNAL

Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego Akademii Medycznej w Lublinie

Celem pracy była identyfikacja najczęstszych problemów rodziców w opiece nad dzieckiem z fenylketonurią w wieku przedszkolnym i szkolnym. Badania przeprowadzono wśród 91 rodziców mieszkających na Górnym i Dolnym Śląsku oraz w Małopolsce. Metodą badawczą był sondaż diagnostyczny. Stwierdzono, że rodzice mają trudności w realizacji diety ze względu na: małą dostępność różnorodnych produktów niskofenylalaninowych (84,4%), niechęć lekarzy p.o.z. do wypisywania recept ulgowych na preparaty lecznicze (76,9%), niemożność zaspokojenia poczucia sytości u dzieci (45,0%). Zaburzone

funkcjonowanie dziecka jest problemem najczęściej związanym z trudnością koncentracji uwagi (78,3%), trudnościami w nauce (68,1%) i nadpobudliwością psychoruchową (50,7%). Rodzice w 96,7% deklarowali zmęczenie psychiczne, a w 75,0% negatywne emocje, wynikające z genetycznego uwarunkowania choroby, specyfiki zachowania się dziecka i sposobu leczenia.

Wniosek: Problemy rodziców w opiece nad dzieckiem z fenylketonurią związane są z: 1. dietoterapią, 2. psychospołecznym funkcjonowaniem dziecka, 3. genetycznym uwarunkowaniem choroby.

Problem otyłości dziecięcej w praktyce lekarza rodzinnego

MARIA BUJNOWSKA-FEDAK, IWONA GŁĄBEK, ANDRZEJ STECIWKO

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Otyłość, stan patologicznego zwiększania w organizmie ilości tkanki tłuszczowej, jest zaliczana do chorób cywilizacyjnych. Występuje u około 5–15% dzieci w Polsce.

Według danych epidemiologicznych Zakładu Medycyny Szkolnej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, w grupie dzieci w wieku 7–15 lat nadwagę stwierdzono u 5,8%, a otyłość u 3,4% dzieci. O otyłości prostej, jednoobjawowej czy pierwotnej, mówimy, gdy masa ciała przekracza o 20% stosunek masy należnej do wzrostu, przy czym nie towarzyszą temu inne objawy chorobowe. Określa się ją jako zaburzenie w odżywianiu, u podstaw którego leży brak równowagi między energią pobraną z pokarmu, a wydatkowaną przez organizm dziecka, co prowadzi do rozwoju tkanki tłuszczowej. U dzieci występuje tzw. otyłość hiperplastyczna, charakteryzująca się dużą liczbą drobnych komórek tłuszczowych, które przy stałym utrzymującym się dodatnim bilansie energetycznym mogą wzrosnąć 3- lub nawet 5-krotnie.

Istnieje szereg czynników przyczyniających się do powstania otyłości: uwarunkowania genetyczne, czynniki środowiskowe, psychoemocjonalne. W patomechanizmie otyłości coraz częściej uwzględnia się rolę leptyny, odkrytego w 1994 r. hormonu polipeptydowego, wytwarzanego przez dojrzałe komórki tłuszczowe, który podawany u myszy powoduje normalizację masy ciała. Istotny jest również nieprawidłowy, utrwalaony sposób żywienia: przekarmienie w okresie niemowlęcym, nieregularność spożywanych posiłków, podjadanie między posiłkami, mała aktywność ruchowa.

Otyłość przyczynia się do rozwoju wielu problemów zdrowotnych. U dzieci obserwuje się nieprawidłowości przeciążeniowe w układzie kostno-stawowym: deformacje szkieletu, szpotałość, koślawość kończyn dolnych, zmiany w stawach biodrowych i kolanowych oraz w kręgosłupie. Występują też zaburzenia gospodarki lipidowej z upośledzoną tolerancją glukozy, co

w konsekwencji może prowadzić do wystąpienia objawów cukrzycy typu 2.

W zwalczaniu otyłości dziecięcej istotne jest wczesne wdrożenie skutecznych metod kontroli masy ciała. Jeśli w młodości nie uda się uzyskać utraty masy ciała, to w wieku dojrzałym uda się to tylko w 5%. Najskuteczniejsze programy charakteryzują się wielodyscyplinarnym podejściem i uwzględniają dietę, kontrolę wydatkowania energii oraz behawioralne aspekty otyłości. Podstawą postępowania terapeutycznego jest przebudowa modelu żywieniowego bez stosowania far-

makoterapii. Ważną rolę odgrywa regularny pomiar masy ciała w odstępach comiesięcznych. Obniżenie masy powinno być stopniowe, ale systematyczne, a osiągnięte efekty utrwalane w późniejszych latach życia dziecka. Aktywność fizyczna powinna mieć formę zabawy i sprawiać dziecku przyjemność. Zalecane są szczególnie zajęcia na świeżym powietrzu oraz w wodzie. Ćwiczenia siłowe powinny być dostosowane do umiejętności dzieci i rozłożone w czasie – 3–4 razy w tygodniu. Do działań profilaktycznych należy włączyć szkołę, rodzinę i środowisko dziecka.

Metody fizykoterapeutyczne w leczeniu zachowawczym nietrzymania moczu w praktyce lekarza rodzinnego

MARIA BUJNOWSKA-FEDAK¹, KRZYSZTOF KASSOLIK², ANDRZEJ STECIWKO¹

¹ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Wydział Fizjoterapii, Zespół Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Według International Continence Society terminem „nietrzymanie moczu” określa się stan niekontrolowanego, mimowolnego wyciekania moczu, powodujący trudności zarówno w zachowaniu higieny, jak i funkcjonowaniu społecznym jednostki. W leczeniu nietrzymania moczu dostępnych jest wiele metod terapii. Ich wybór uzależniony jest od rodzaju nietrzymania moczu, patomechanizmu, stopnia nasilenia oraz schorzeń współistniejących. Leczenie zachowawcze jest postępowaniem pierwszego wyboru u chorych z nietrzymaniem moczu. Może ono zapewnić poprawę lub całkowite ustąpienie dolegliwości w przypadku małego lub średniego stopnia nasilenia dolegliwości. Metody fizykoterapeutyczne, obok farmakoterapii, obdarzonej często licznymi działaniami niepożądanymi, odgrywają tu niewątpliwą rolę. Należą do nich: ćwiczenia mięśni przepony moczowo-płciowej, terapia behawioralna: trening pęcherza moczowego, biofeedback oraz elektrostymulacja.

Ćwiczenia wzmacniające mięśnie dna miednicy są zestawem ćwiczeń mających za zadanie wzmocnienie mięśni szkieletowych, stanowiących podporę dla pęcherza i cewki moczowej. Są one najczęściej stosowane w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu. Przynoszą także wymierne korzyści kobietom, które wielokrotnie przechodziły operacje układu moczowo-płciowego oraz mężczyznom po operacji wycięcia prostaty. Uważa się, że regularne ćwiczenia mięśni dna miednicy zwiększają liczbę aktywnych

jednostek motorycznych, a także prowadzą do zwiększenia objętości mięśni na drodze ich przerostu. Podstawowym elementem wysokiej skuteczności stosowanych ćwiczeń jest dobra motywacja pacjenta, jego cierpliwość, wytrwałość i sumienność w wykonywaniu ćwiczeń.

Terapia behawioralna obejmuje zakres działań mających na celu świadome wytworzenie u pacjenta zachowań i reakcji pozwalających kontrolować i w pewnym zakresie modyfikować mechanizmy związane z utrzymywaniem moczu. Trening pęcherza moczowego polega na oddawaniu moczu o ustalonych porach, a nie w razie potrzeby. Ćwiczenia pęcherza prowadzą do przywrócenia korowej kontroli nad funkcją pęcherza. Metoda ta znalazła zastosowanie przede wszystkim w leczeniu niestabilności mięśnia wypieracza, ale jest również przydatna w terapii wysiłkowego nietrzymania moczu.

Elektrostymulacja polega natomiast na wywoływaniu mimowolnego skurczu mięśni pod wpływem odpowiedniego bodźca elektrycznego. Terapia TENS (transcutaneous electrical nervous stimulation) okazała się potwierdzoną naukowo metodą rehabilitacji mięśni i nerwów, stymulującą regenerację chorych tkanek, usprawniającą reakcje nerwów i wzmacniającą mięśnie dna miednicy i mięśnie szkieletowe. Elektrostymulację można prowadzić za pomocą sondy dopochwowej, doodbytniczej lub też elektrod umieszczonych na skórze pacjenta. Badania naukowe udowodniły możliwość uzyskania wzrostu siły mięśni

u osób niewytrenowanych o 50% w okresie 3 tygodni przy codziennej 20–30 minutowej stymulacji. Stymulacja elektryczna okazała się skuteczna nie tylko w wysiłkowej postaci nietrzymania moczu, ale również w pęcherzu nadreaktywnym i postaciach mieszanych. Metody fizykoterapeu-

tyczne uważane są za bezpieczne, pozbawione działań niepożądanych i obdarzone dużą skutecznością. Powinny stać się podstawową opcją terapeutyczną dla lekarzy rodzinnych u chorych z nienasiloną postacią choroby.

Ocena poziomu wiedzy lekarzy specjalizujących się z medycyny rodzinnej na temat rozwiązywania problemów alkoholowych w praktyce lekarza rodzinnego

LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW, ANNA WAWRZYŃIAK, MICHALINA MARCINKOWSKA, WANDA HORST-SIKORSKA
Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Wstęp: Problem nadużywania lub uzależnienia od alkoholu, z którym zetknie się każdy lekarz rodzinny w swojej praktyce, wymaga odpowiedniego przygotowania. Istotne jest nie tylko rozpoznanie problemu dotyczącego konkretnego pacjenta, ale również skupienie uwagi lekarza rodzinnego na opiece całej rodziny oraz podjęcie działań profilaktycznych.

Cel pracy: Przeprowadzone badanie miało na celu sprawdzenie rzeczywistej wiedzy na temat znajomości problemów nadużywania i uzależnienia od alkoholu. Badanie przeprowadzone było dwuetapowo: w 1 etapie sprawdzano wiedzę przed rozpoczęciem kursu na temat rozpoznawania problemów alkoholowych w praktyce lekarza rodzinnego i w 2 etapie sprawdzano wiedzę po zakończeniu kursu.

Metoda: Badanie przeprowadzono przy zastosowaniu ankiety zawierającej pytania otwarte i zamknięte.

Wyniki badań: Na podstawie przeprowadzonej ankiety stwierdzono, że przed kursem na temat rozwiązywania problemów alkoholowych w praktyce lekarza rodzinnego poziom wiedzy lekarzy kształtował się następująco: 50% poprawnych odpowiedzi uzyskano na pytanie o czynniki ryzyka nadużywania lub uzależnienia od alkoholu, 31% poprawnych odpowiedzi uzyskano na pytania o alkoholowy zespół płodowy. Najniższy procent prawidłowych odpowiedzi uzyskano na pytanie o porcję standardową

(2,22%), a także co oznacza termin „picie ryzykowne” (2,22%) oraz na pytanie o wczesne oznaki nadużywania alkoholu (2,14%).

Po zakończeniu kursu procent prawidłowych odpowiedzi kształtował się następująco: 100% prawidłowych odpowiedzi uzyskano na pytanie o porcję standardową alkoholu, 97,12% na pytanie o zasady krótkiej terapii interwencyjnej, 94,39% odpowiedzi na pytanie o biochemiczne wykładniki nadużywania alkoholu. Najniższy procent prawidłowych odpowiedzi (46,51%) uzyskano na pytanie: co to jest „picie ryzykowne”.

Wnioski: 1. Wiedza lekarzy na temat rozpoznawania problemów alkoholowych pacjenta, metod terapii jego i rodziny jest niewystarczająca do prowadzenia prawidłowej opieki. 2. W badaniach przeprowadzonych przed rozpoczęciem kursu zwraca przede wszystkim uwagę niewielka znajomość lekarzy specjalizujących się na temat wczesnych oznak nadużywania alkoholu, cech charakterystycznych dla zespołu uzależnienia, metody krótkiej terapii interwencyjnej oraz programów profilaktycznych. 3. Ankietowani lekarze dysponują większym zakresem wiadomości na temat alkoholowego zespołu płodowego, biochemicznych wykładników nadużywania alkoholu oraz czynników ryzyka uzależnienia od alkoholu. 4. Ankieta przeprowadzona po zakończeniu kursu szkoleniowego przynosi znaczący wzrost procentu prawidłowych odpowiedzi w stosunku do wartości wyjściowych.

Detoksykacja i farmakoterapia uzależnień w praktyce lekarza rodzinnego

JAN CHROSTEK MAJ

Z Poradni Leczenia Uzależnień WSS im. L. Rydygiera w Krakowie

Autor przedstawił zasady postępowania zalecane lekarzom rodzinnym w uzależnieniach od alkoholu, benzodwuzepin i niektórych związków psychoaktywnych, tj. marihuany, amfetaminy, opiatów.

Leczenie uzależnienia może być podejmowane w trybie ambulatoryjnym i szpitalnym. Nowo-

czesne leczenie uzależnień prowadzone na każdym szczeblu winno być kompleksowe i obejmować prowadzone jednocześnie: farmakoterapię, psychoterapię i działania socjalne. Podstawowym warunkiem leczenia jest zgoda pacjenta na proponowany sposób leczenia. Rozpoznanie uzależnienia jest oparte na kryteriach zawartych w ICD-10.

Rysunek w medycynie

KONSTANCJA FORMALCZYK

Studenckie Koło Naukowe Medycyny Rodzinnej

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

W swojej codziennej praktyce lekarz rodzinny może stanąć w obliczu konieczności zdiagnozowania zaburzeń psychicznych. Wyjątkowo cenną metodą, pomocną we właściwym ich diagnozowaniu, jest rysunek. Umiejętność rysowania stanowi najwcześniejszą formę ekspresji własnego „ja”. Jako dzieci, na długo przed tym, nim nauczymy się pisać, w sposób spontaniczny przejawiamy jakby wrodzoną zdolność do rysowania.

Już w 1921 r. C. Burt, dokonując analizy dziecięcych rysunków, dostrzegł, że ewoluują one i „dojrzewają” wraz z wiekiem dziecka; od bezładnych bażgrołów w wieku dwóch, trzech lat, przez pierwsze schematyczne reprezentacje ludzi i zwierząt w wieku lat pięciu, fascynację formą geometryczną, przypadającą na wiek 11–14 lat, aż do artystycznego odrodzenia w okresie dojrzewania. To właśnie te obserwacje stworzyły podwaliny dla zastosowania technik rysunkowych jako metod pomiarowych w ocenie dojrzałości poznawczej i sprawności intelektualnej u dzieci. Najpopularniejszą z nich jest test Goodenough-Harrisa „Narysuj osobę”, stosowany przez psychologów i pediatrów.

Dziś rysunek jest uznawany za cenne narzędzie kliniczne w procesie oceny osobowości, w diagnostyce rodzin dysfunkcyjnych, w terapii indywidualnej, grupowej, rodzinnej. Pozostaje w kręgu zainteresowań lekarzy klinicystów, psychologów klinicznych, pedagogów i terapeutów. Rozwój tej metody diagnozowania i terapii stał się możliwy dzięki rozwojowi nurtu psychoana-

lizy. Teorie Freuda o tłumionych przeżyciach, nieświadomianych lękach, przejawiających się poprzez sny i sztukę, stały się przyczynkiem do wykorzystania rysunku w diagnostyce i terapii.

Jako metoda diagnostyczna rysunek łączy w sobie szereg zalet. Jest stosunkowo łatwy do zaordynowania, niezasochłonny i umożliwia przekazanie w sposób niewerbalny zarówno treści świadomych, jak i nieświadomych, w mniejszym stopniu podlegających autocenzurze. Rysowanie chroni przed bezpośrednią konfrontacją z obciążającymi wydarzeniami, nie wzmacnia niepokoju, nie wzbudza oporu. Rysunek zastosowany w terapii pobudza kreatywność, wzmacnia poczucie własnego ego, ułatwia autoekspresję i samorozumienie, umożliwiając osiągnięcie wglądu.

Do dziś opracowano szereg technik rysunkowych, które sprawdzają się w procesie poznania i leczenia pacjenta. Wśród nich popularny jest test „Narysuj osobę”, służący do różnicowania poszczególnych typów osobowości. W tej procedurze diagnostycznej zwraca się uwagę na pewne symboliczne wskaźniki emocjonalne. Na przykład: słabo zintegrowane części ciała wyrażają niską tolerancję stresu i niepokój, zaczerwienie rąk ma być przejawem agresji, a zaczerwienie twarzy wskazuje na poważnie zaburzony wizerunek samego siebie. Małe wymiary postaci świadczą o depresji, wycofaniu, braku poczucia bezpieczeństwa, duże – o słabej kontroli wnętrza.

Test „Narysuj dom” stosowany jest w celu oceny sytuacji rodzinnej (symbol „domu” znamionuje kwestie dotyczące rodziny). Kolejny test, „Narysuj drzewo”, określa sposób, w jaki rysujący postrzega swoją rolę życiową i jaka jest jego zdolność do odbierania nagród od otoczenia. Wymienione powyżej testy stosowane są częściej w łącznej formie jako test „Dom – drzewo – osoba”. Wśród procedur diagnostycznych stosuje się także test „Narysuj rodzinę”, w którym zwraca się uwagę na: odległości w rozmieszczeniu postaci przedstawiających członków rodziny, uwzględnienie bądź pominięcie pewnych osób czy też samego siebie, zachowanie proporcji lub zniekształcenie wymiarów postaci. Ciekawą techniką jest również test „Narysuj osobę w deszczu”. Do-

starcza on informacji dotyczących umiejętności radzenia sobie w obliczu sytuacji stresowych (symboliczny deszcz).

Przedstawione tu techniki rysunkowe i podstawy interpretacji symboliki rysunku stanowią przede wszystkim domenę specjalistów od zdrowia psychicznego: psychologów klinicznych i lekarzy psychiatrów. Mogą się one okazać przydatne w szybkiej i bardziej dokładnej diagnostyce zaburzeń psychicznych w praktyce lekarza rodzinnego, szczególnie w przypadku dzieci, lecz także młodzieży czy osób dorosłych, mających kłopoty z wyrażeniem siebie za pomocą słów. Włączenie technik rysunkowych w proces oceny psychicznego stanu pacjenta umożliwia skuteczne postawienie bardziej obiektywnej diagnozy.

Najnowsze aspekty aktywacji układu krzepnięcia krwi

BOGUMIŁ KISS

SM ZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Do prawidłowej interpretacji zaburzeń koagulologicznych niezbędna jest znajomość nowego schematu krzepnięcia krwi.

Streszczenie: Obecnie wyróżnia się trzy fazy w schemacie krzepnięcia krwi: indukcji, wzmocnienia i efektorową.

Faza indukcji. Główną rolę w zapoczątkowaniu krzepnięcia krwi przypisuje się obecnie drodze zewnątrzpochođnej, prawdziwej primabalerinie tego układu. Pierwszą reakcją po uszkodzeniu ściany naczynia krwionośnego jest tworzenie kompleksu pomiędzy uwolnionym z niej czynnikiem tkankowym a nieaktywnym czynnikiem VII, co prowadzi do przekształcenia czynnika X w Xa i czynnika IX w IXa. Czynniki Xa, powstający na powierzchni komórek, tworzy kompleks ze swoim kofaktorem, czyli czynnikiem Va, i tak wzmocniony powoduje zamianę protrombiny w trombinę. Jednak stężenie powstałej w ten sposób trombiny jest za małe, aby spowodować utworzenie stabilnej fibryny, ale w zupełności wystarczające do aktywacji płytek krwi, czynników: V i VIII oraz XI.

Faza wzmocnienia. Wytworzona w fazie indukcji niewielka ilość trombiny aktywuje coraz większe ilości czynników tworzących tenażę (IXa–VIIIa) i protrombinazę (Xa–Va). Wykreowana już w dużym stężeniu trombina umożliwia powstanie stabilnej fibryny z fibrynogenu. Tak więc

fizjologicznym aktywatorem czynnika XI nie jest aktywny czynnik Hagemana, ale trombina i to utworzona przede wszystkim na wspomnianym wyżej zewnątrzpochođnym szlaku krzepnięcia krwi. Te rewolucyjne informacje pozwalają tłumaczyć coraz częstsze doniesienia, że głębokie niedobory czynnika XII, prekalikreiny i wielko-cząsteczkowego kininogenu (a więc inicjatorów, jak wydawało się do niedawna, wszechmocnej wewnątrzpochođnej drogi układu krzepnięcia) nie powodują upośledzenia hemostazy.

Faza efektorowa. Kulminacyjną fazą krzepnięcia jest przekształcanie fibrynogenu w sieć fibryny pod wpływem tworzącej się trombiny. Wytworzona pośpiesznie taka postać skrzepliny jest jeszcze zbyt słaba, pomimo silnego wsparcia płytek krwi, aby skutecznie zatamować krwawienie w uszkodzonym naczyniu krwionośnym. Dopiero działanie aktywnego XIII czynnika układu krzepnięcia stabilizuje polimery fibryny. Tak uformowana fibryna ma większą odporność mechaniczną i jest mniej podatna na rozpuszczanie przez plazminę.

Wnioski: Nowe poglądy na inicjację układu krzepnięcia tłumaczą m.in. dużą skuteczność koncentratów czynnika VII w leczeniu różnych stanów klinicznych związanych z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Diagnostyka koagulologiczna w praktykach lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS
SM ZOZ w Białymstoku

Cel pracy: W każdej praktyce lekarza rodzinnego zdarza się pacjent podejrzany o zaburzenia hemostazy, czyli całości procesów związanych z utrzymaniem krwi w stanie płynnym w naczyniach krwionośnych i szczelności łożyska naczyniowego, oraz z hamowaniem krwawienia w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej.

Streszczenie: Wstępna ocena układu hemostazy, przeprowadzana w gabinetach lekarzy rodzinnych, powinna być oparta nie tylko na dokładnym wywiadzie, badaniu przedmiotowym pacjenta, ale i zleceniu wykonania podstawowych badań laboratoryjnych krzepnięcia, fibrynolizy i płytek krwi. Bywa, że analiza niektórych takich wyników przyprawia o zawrót głowy niejednego koagulologa. Ogromna odpowiedzialność spada na lekarzy pierwszego kontaktu,

którzy muszą wcześniej dostrzec niebezpieczeństwo kryjące się w schorowanym układzie hemostazy swoich pacjentów, by skierować ich w odpowiednim czasie do koagulologów.

Wnioski: Spośród całej plejady analiz układu hemostazy niezbędne lekarzowi rodzinemu wydają się być: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas protrombinowy, czas trombinowy, D-dimery, czas krwawienia, liczba płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, czas fibrynolizy. Chcąc uzyskać wiarygodny wynik, a co za tym idzie – ustalić dalsze prawidłowe postępowanie z pacjentem, należy ustalić badania, ograniczyć do minimum możliwości popełnienia błędu laboratoryjnego, wynikającego z niewłaściwej techniki pobierania i nieodpowiedniego przechowywania uzyskanej krwi i osocza.

Zespół Nicolau w praktykach lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS
SM ZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Podawanie domięśniowe różnorodnych preparatów może stać się przyczyną niezamierzonych powikłań, zależnych od wprowadzenia leku bezpośrednio do tętnic o małym przekroju.

Streszczenie: W przypadku, gdy lek trafi do światła tętniczki, np. jednej z gałęzi tętnicy pośladkowej górnej, może przedostać się wstecznie – „pod prąd” – do tętnicy biodrowej wewnętrznej i jej odgałęzień, następnie do tętnicy biodrowej wspólnej, a nawet aż do aorty brzusznej. Wówczas istnieje możliwość dotarcia leku już z prądem krwi do tętnicy biodrowej zewnętrznej, a stąd do tętnic kończyn dolnych (tętnicy udowej, podkolanowej, tętnic piszczelowych i dalszych odgałęzień).

Objawy kliniczne zależą od umiejscowienia się materiału zatorowego w tętniczkach. Zgłaszany jest silny ból w miejscu wstrzyknięcia, promie-

niujący zwykle wzdłuż kończyny dolnej. Dochodzi do nagłego zblednięcia i obrzęku skóry, miejscowej martwicy tkanek w miejscu iniekcji. Obserwuje się krwimocz, krwiste stolce, a nawet objawy poprzecznego uszkodzenia rdzenia kręgowego. W określeniu rozległości następstw tego zespołu pomocne są próby stosowane przy ocenie sprawności naczyń krwionośnych: obmacywanie tętnic, wykonanie próby odruchowego przekrwienia. Leczenie zespołu polega na postępowaniu przeciwstrząsowym, przeciwzakrzepowym, trombolitycznym, naczyniorozszerzającym oraz usprawniającym.

Wnioski: Skuteczną metodą zapobiegającą występowaniu zespołu Nicolau jest poprawne wykonywanie każdej domięśniowej iniekcji, w trakcie której należy zawsze cofnąć tłok strzykawki w celu skontrolowania, czy nie jest aspirowana krew.

Alergie i nietolerancje pokarmowe u dzieci z uwzględnieniem nowych propozycji żywieniowych niemowląt w praktykach lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS, WŁODZIMIERZ BOŁTRUCZUK, HANNA KULPA

SM ZOZ Białystok, Praktyka Lekarzy Rodzinnych w Trzciannem, NZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Jedną z częstszych przyczyn wizyt dzieci obciążonych atopią w gabinetach lekarzy rodzinnych stanowią dolegliwości dotyczące alergii i nietolerancji pokarmowej. Wczesne i prawidłowe rozpoznanie schorzeń uwarunkowanych nadwrażliwością pokarmową nie tylko umożliwia całkowite wyleczenie, ale również zapobiega niepotrzebnym powikłaniom, także i tym wynikającym z niewłaściwie prowadzonej terapii. Ogromną szansą w profesjonalnym postępowaniu z atopowym dzieckiem stanowią odpowiednio przygotowane i właściwie podawane pokarmy.

Streszczenie: Z inicjatywy Specjalisty Krajowego w dziedzinie Pediatrii i Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej opracowano schemat postępowania w zakresie alergii i nietolerancji pokarmowej na każdym szczeblu postępowania diagnostyczno-leczniczego. Oznacza to, że zostały określone kompetencje lekarzy w poszczególnych jednostkach. Założono, że większość takich chorych powinna być leczona w gabinetach

lekarzy rodzinnych (etap I). W przypadku trudności diagnostycznych lub leczniczych należy chorożo szybko przekazać do jednostki specjalistycznej (etap II) lub do placówki wysokospecjalistycznej (etap III). Po opanowaniu groźnych objawów chorobowych, ustaleniu leczenia dietetycznego i farmakologicznego pacjenci zostaną z powrotem skierowani do praktyk lekarzy rodzinnych.

Wnioski: Leczenie dietetyczne w alergii i nietolerancji pokarmowej. W 2001 r. znowelizowano zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów z 1997 r. stwierdzając, że podstawowym, a często jedynym sposobem leczenia alergii pokarmowych są diety eliminacyjne. W leczeniu i zapobieganiu alergiom pokarmowym zastosowanie mają hydrolizaty białkowe, mieszanki elementarne oraz preparaty sojowe. Zapewniają one nie tylko ustąpienie objawów chorobowych, ale i prawidłowy rozwój psychosomatyczny dziecka. Każde dziecko powinno mieć dostęp do najlepszych, najskuteczniejszych, bezpiecznych i akceptowanych smakowo preparatów mlekozastępczych.

Choroba von Willebrandta – diagnostyka w praktykach lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS, WŁODZIMIERZ BOŁTRUCZUK, HANNA KULPA

SM ZOZ Białystok, Praktyka Lekarzy Rodzinnych w Trzciannem, NZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Choroba ta jest rozpoznawana najczęściej przypadkowo i dlatego tylko w niewielkiej liczbie przypadków.

Streszczenie: Jest to wrodzona skaza krwotoczna osoczkowa, spowodowana nieprawidłową budową, niedoborem lub brakiem tzw. czynnika von Willebrandta (vWf), który w warunkach fizjologicznych jest nośnikiem czynnika VIII krzepnięcia. Obecność vWf jest niezbędna do prawidłowej adhezji i agregacji płytek krwi, ponieważ cząsteczka koagulacyjna czynnika VIII (VIII:C) zostaje związana w kompleks właśnie z tym czynnikiem, który stabilizuje i ochrania czynnik VIII. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się

wydłużony czas krwawienia przy prawidłowej liczbie płytek krwi oraz wydłużony czas krzepnięcia i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT).

Wnioski: Lekarz rodzinny musi wykazać znajomość rozpoznawania skaz krwotocznych i wspólnie z klinicystami powinien ustalić bezpieczną strategię postępowania terapeutycznego. W diagnostyce choroby von Willebrandta każdy z nas może samodzielnie (bez laboratoryjnego zaplecza) wykonać bardzo obiektywne i niezbędne badanie czasu krwawienia według standaryzowanej metody Ivy w modyfikacji Mielke.

Ergonomiczne zasady tworzenia praktyki lekarza rodzinnego

BOGUMIŁ KISS, MAGDALENA POPKO, WŁODZIMIERZ BOŁTRUCZUK, HANNA KULPA
SM ZOZ w Białymstoku, Oddział Podlaski Polskiego Towarzystwa Ergonomicznego,
Praktyka Lekarza Rodzinnego w Trzciannem, NZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Na każdym etapie tworzenia własnej praktyki warto uwzględnić oparte na zdrowym rozsądku zasady ergonomii, w szczególności te dotyczące wyodrębnienia stref i wyposażenia praktyki lekarskiej w ergonomiczne meble.

Streszczenie: Każdy lekarz rodzinny, tworząc swą praktykę, staje przed problemem wyodrębnienia strefy dla pacjentów (poczekalnia, hol, rejestracja, wc), strefy medycznej (gabinety lekarskie, gabinet zabiegowy, ewentualnie pokój pobierania, badań, analiz lub laboratorium) i strefy personelu (pomieszczenia administracyjne, pokój socjalny, niewielki magazyn, wc). Następnym etapem jest wyposażanie wspomnianych pomieszczeń w ergonomiczne meble. Utrzymanie w czystości bakteriologicznej kozetek lekarskich, taboretów, materacyków do stołów do pielęgnacji

niemowląt, krzeseł lekarskich itp. zapewnia tapicerowanie bezszwowe („lane”). Ergonomicznym rozwiązaniem jest pokrycie mebli metalowych (stoły do pielęgnacji niemowląt, stoliki zabiegowe, stojaki do kroplówek, kozetki lekarskie itp.) lakierem proszkowym (żywice epoksydowo-poliestrowe), co umożliwi bezpieczne zmywanie ich stosownymi płynami dezynfekcyjnymi oraz powoduje znaczną odporność na mechaniczne uszkodzenia.

Wnioski: Tworząc swoje praktyki należy przede wszystkim kierować się ergonomicznym zdrowym rozsądkiem. Niejednokrotnie wystarczające jest wyposażenie z odzysku, po upadających przychodniach czy szpitalach, które po odnowieniu przez „złotą rączkę” służyć będą z powodzeniem jeszcze przez dłuższy czas.

Miejsce lekarza rodzinnego w społeczności sierot

BOGUMIŁ KISS, MAGDALENA POPKO, ANNA ZIENIEWICZ, HANNA KULPA
SM ZOZ w Białymstoku, Oddział Podlaski Polskiego Towarzystwa Ergonomicznego,
Dom Dziecka w Krasnem, NZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Zmieniają się rządy i samorządy, natomiast stale istnieją nierozwiązane problemy dzieci skrzywdzonych przez los lub „rodziców”. Celem pracy jest przedstawienie realnej sytuacji życiowej czy zdrowotnej sierot biologicznych i społecznych oraz znalezienie miejsca dla medycyny rodzinnej w poprawie losu tych małych biedaków.

Streszczenie: Aby zrozumieć psychikę i potrzeby niechcianych dzieci, trzeba poznać ponure fakty z ich życia. To, co rozgrywa się bardzo często w pozornie normalnych domach rodzinnych, domach dziecka, w melinach, na ulicach czy dworcach, zwykle nie jest w ogóle postrzegane przez otoczenie, a więc również przez zabieganą i ciężko chorą służbę zdrowia. Bardzo trud-

ne problemy skrzywdzonych dzieci przez podłych ludzi powinny być rozwiązywane między innymi przez powołaną na szczęście i do takich działań medycynę rodzinną. Wydaje się, że wdzięcznym zadaniem dla coraz liczniejszych tutorów rozsianych po całej Polsce mogą być nie tylko działania medyczne, ale równie ważne – psychospołeczne, na rzecz sierot z państwowych czy rodzinnych domów dziecka oraz zaniedbanych maluchów – bardzo potrzebujących i oczekujących takiej pomocy.

Wnioski: Postuluje się jak najszybsze wprowadzenie problematyki dotyczącej dzieci pokrzywdzonych przez los do programów kursów i publikacji z zakresu medycyny rodzinnej.

Krztusiec problemem lekarzy rodzinnych

BOGUMIŁ KISS, ELŻBIETA RADIUKIEWICZ, MARIA AKSIUCIK, HANNA KULPA, WŁODZIMIERZ BOŁTRUCZUK, HANNA KULPA
SM ZOZ w Białymstoku, Miejska Stacja Sanitarно-Epidemiologiczna w Białymstoku, Praktyka Lekarzy Rodzinnych w Białymstoku i Trzciannem, NZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Wzrost zachorowań na krztusiec w Polsce związany jest ze spadkiem odporności poszczepiennej u dzieci. Przypomnienie diagnostyki i leczenia krztuśca oraz współczesnych metod profilaktyki krztuśca prezentowane jest w związku z coraz częstszym zgłaszaniem się kaszlących pacjentów do lekarzy rodzinnych.

Przyczyny: 1) zmiana epidemiologicznych cech szerzenia się krztuśca (poziom naturalnej odporności jest mniejszy), 2) krótsza w czasie odporność poszczepienna, prowadząca do częstszych zakażeń starszych dzieci, młodzieży i ludzi dorosłych (to właśnie ta część populacji, chorując skąpoobjawowo, stanowi realne zagrożenie epidemiologiczne dla małych dzieci), 3) zmiana antygenowa krążących szczepów *Bordetella pertussis*.

Streszczenie: Wielki niepokój muszą budzić

zachorowania na krztusiec, zwłaszcza dzieci zaszczipionych zgodnie z kalendarzem szczepień. Duże nadzieje należy wiązać ze szczepionką nowej generacji, tzw. acellularną, stosowaną bezpiecznie, z niską reaktogennością i dużą skutecznością u dzieci w wieku szkolnym w Szwecji, Włoszech i Niemczech. Takie postępowanie pozwala na bezpieczne przedłużanie sztucznej odporności poszczepiennej u dzieci.

Wnioski: 1. Lekarze pierwszego kontaktu powinni odgrywać podstawową rolę w profilaktyce, rozpoznawaniu i leczeniu krztuśca. 2. Szczepionka w zasadzie zabezpiecza dzieci przed zachorowaniem na krztusiec, aczkolwiek po zastosowaniu szczepionki acellularnej jest znamienne rzadsza możliwość powikłań. 3. Istnieją przesłanki do stwierdzenia niepokojącego wzrostu liczby zachorowań na krztusiec.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych w praktyce lekarza rodzinnego

BOGUMIŁ KISS, ANNA ROMATOWSKA-DZIÓB, HANNA KULPA, WŁODZIMIERZ BOŁTRUCZUK, SM ZOZ w Białymstoku, ZOZ Gruzlicy i Chorób Płuc w Białymstoku, NZOZ w Białymstoku, Praktyka Lekarza Rodzinnego w Trzciannem

Cel pracy: W swej codziennej pracy lekarze rodzinni bardzo często przyjmują pacjentów w różnym wieku z zakażeniami dolnych dróg oddechowych: zapalenie tchawicy i oskrzeli, obturacyjne zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików, przewlekła obturacyjna choroba płuc (PO-ChP), zapalenia płuc, w tym pozaszpitalne – CAP (community-acquired pneumonia) i szpitalne – HAP (hospital-acquired pneumonia) oraz atypowe zapalenia płuc. W praktykach lekarzy rodzinnych możliwości oznaczenia czynnika etiologicznego są przeważnie ograniczone. Najczęściej występują trudności w uzyskaniu właściwego materiału, nieprawidłowy jego transport oraz kłopot z wykonaniem badania.

Streszczenie: Zakażenia układu oddechowego mogą być wywoływane przez wszystkie grupy drobnoustrojów – wirusy, bakterie, grzyby i pierwotniaki. Najpoważniejszą przyczyną zakażeń

dróg oddechowych są wirusy, a dopiero potem bakterie. Bakteryjna etiologia dotyczy zarówno zakażeń domowych, jak i szpitalnych czy przychodniowych. Zakażenia grzybicze i pierwotniakowe obejmują przeważnie grupy chorych z problemami dodatkowego ryzyka, najczęściej w postaci pierwotnych lub wtórnych zaburzeń odporności.

Wnioski: W zależności od stanu ogólnego należy jak najszybciej wdrożyć terapię empiryczną lub skierować pacjenta do leczenia szpitalnego. Posłużyć się trzeba danymi statystycznymi o najczęściej izolowanych patogenach i ich lekooporności. Istotne są też dane epidemiologiczne, warunki środowiskowe i wiek pacjenta. W dążeniu do ustalenia czynnika etiologicznego wykorzystuje się możliwości diagnostyczne: posiewy, bezpośrednie wykrywanie antygenów drobnoustrojów, diagnostykę serologiczną czy genetyczną.

Wczesne rozpoznawanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – edukacja pacjenta

SYLWIA KAŁUCKA

Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wprowadzenie: Od trzech lat na świecie i od dwóch lat w Polsce obowiązuje nowa strategia rozpoznawania, leczenia i zapobiegania przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), w skrócie zwana GOLD 2000. Duży nacisk ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na wczesne rozpoznawanie POChP jest podyktowany tym, że obecnie zajmuje ona czwarte miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie. Niestety, w Polsce nadal nie mamy pełnego obrazu rozpoznania tej przewlekłej choroby.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy było wyłonienie pacjentów pozostających pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, u których mogą występować czynniki ryzyka POChP lub I stopień POChP według GOLD 2000.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono u 1000 osób – podopiecznych podstawowej opieki zdrowotnej, u których występowały obja-

wy kaszlu lub/i odkrztuszania plwociny oraz w wywiadzie odnotowano palenie papierosów.

Wyniki: Na podstawie ankiety, badania lekarskiego, badań dodatkowych (w tym spirometrii) u 28% rozpoznano I stopień POChP. U przeszło połowy badanych występowały czynniki ryzyka rozwoju choroby, a prawie 20% pacjentów musiało skorzystać z konsultacji specjalistycznej celem dalszej diagnostyki (w tym testów alergologicznych). Mimo iż bardzo wysoki odsetek pacjentów (ok. 80%) wie nt. szkodliwości palenia papierosów, wśród badanych przeszło połowa była czynnymi palaczami, a 31% pozostawało w oparach dymu tytoniowego w środowisku domowym lub/i pracy. Fakt ten nakłada na barki lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej obowiązek ciągłej edukacji pacjentów w celu zaniechania nałogu palenia papierosów, a najlepiej w ogóle jego nierozpoczynania.

Związki przyczynowo-skutkowe zachowań zdrowotnych z występowaniem uzależnień u dzieci i młodzieży (konspekt wykładu)

BEATA KARAKIEWICZ, TADEUSZ KOZIELEC*

Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Rodzinnego Katedry Medycyny Rodzinnej
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

* Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Rodzinnej
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Młodzi ludzie mają bardzo często lekceważący stosunek do zagrożenia, jakie niesie ze sobą narkomania. Najczęściej zaczyna się od spróbowania. Nikt nie bierze narkotyku po to, żeby się uzależnić i nie uwzględnia takiej ewentualności. Natomiast ten jeden raz może być początkiem uzależnienia ze wszystkimi zagrażającymi życiu następstwami.

Światowa Organizacja Zdrowia podkreśla także dostępność i społeczną akceptację używania narkotyków, jak też niekorzystne sytuacje rodzinne i socjalne (bezrobocie, zaburzenia umysłowe, przemoc seksualna itp.) W kontekście społecz-

nym mówi się również o powstawaniu uzależnienia społecznego, które obejmuje całą gamę sytuacji i zachowań wymuszonych przez stosowanie substancji psychoaktywnych.

Coraz częściej pojawia się problem nadużywania alkoholu przez dzieci. Szczególnie preferowane przez młodzież jest piwo – napój ogólnie dostępny i sprzedawany bez żadnych ograniczeń wiekowych na imprezach młodzieżowych.

Problem stanowi również palenie papierosów przez dzieci, które nierzadko podejmują również próby palenia marihuany.

Używanie substancji psychoaktywnych może

w efekcie prowadzić do wielu zachowań ryzykownych związanych ze sferą seksualną.

Obecny stan wiedzy nie pozwala na wskazanie żadnego indywidualnego czynnika ani grupy czynników, które umożliwiłyby stwierdzenie, że dana osoba będzie używała narkotyki lub uzależni się od nich. Można jednak wyróżnić czynniki, które mogą wpływać na skłonności do nadużywania substancji uzależniających. Czynniki te można podzielić na trzy grupy: czynniki społeczne, psychologiczne i biologiczne.

Czynniki społeczne odnoszą się do różnych sfer środowiska społecznego jednostki, grupy rówieśniczej, rodziny.

Do **czynników psychologicznych**, które mogą poprzedzać używanie substancji uzależniających, należą: niepewność i niedojrzałość emocjonalna, chwiejność emocjonalna, mała odporność na frustrację, słaba motywacja do działań nieprzynoszących natychmiastowej korzyści, mała zdolność rozumienia i odgadywania indywidualnych stanów emocjonalnych oraz konflikty z rodzicami.

Młodzież powinna być objęta szczególnymi oddziaływaniami profilaktycznymi w zakresie walki z uzależnieniami.

W latach 2001–2003 w Katedrze Medycyny Rodzinnej PAM w Szczecinie prowadzone były badania ankietowe, dotyczące oceny postaw, wiedzy oraz zachowań młodzieży związanych

z używaniem substancji psychoaktywnych w trzech szkołach ponadpodstawowych na terenie Polski Zachodniej. Badania przeprowadzono w Zielonej Górze (138 osób), w Kamieniu Pomorskim (148 osób) i w Szczecinie (137 osób). Do badania został wykorzystany kwestionariusz ankiety (opracowany przez członków Studenckiego Koła Naukowego). Przeanalizowano 434 poprawnie wypełnione ankiety.

Wyniki przeprowadzonych badań poddano analizie statystycznej i przedstawiono w formie graficznej.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano **następujące wnioski**:

1. Młodzież szkół średnich ma zdecydowanie łatwy dostęp do narkotyków w szkole.
2. Używanie substancji psychoaktywnych przez młodzież, takich jak alkohol i nikotyna, często związane jest z wzorcami wyniesionymi ze środowiska domowego i niedostateczną opieką ze strony rodziców.
3. Narkotyki najczęściej są zażywane przez młodzież w grupie podczas spotkań towarzyskich.
4. Jedną z głównych przyczyn sięgania po narkotyki jest presja ze strony grupy rówieśniczej.
5. Najczęściej zażywane narkotyki to substancje psychoaktywne, amfetamina i jej pochodne oraz marihuana.
6. W opinii młodzieży, szkolna profilaktyka dotycząca uzależnień jest niewystarczająca.

Samoleczenie bólów głowy przez pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej

PRZEMYSŁAW KARDAS, MARCIN DYMANOWSKI

Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Założenia i cel badania: Bóle głowy są częstym powodem zgłaszania się pacjentów do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Przed zgłoszeniem się do lekarza POZ wielu pacjentów podejmuje jednak próby samoleczenia. Postępowaniu takiemu sprzyja szeroka dostępność leków przeciwbólowych bez recepty. Samoleczenie tymi środkami wiąże się jednak z pewnymi zagrożeniami. W wyniku ich stosowania u części chorych może dochodzić do poważnych działań ubocznych, a także do pojawiania się bólów głowy z odbicia. W pracy niniejszej postanowiono zatem zbadać częstość występowania bólów głowy wśród podopiecznych poradni podstawowej opieki zdrowotnej, a także metody oraz środki farmaceutyczne stosowane przez nich w przy-

padku bólów głowy. Wiedza na temat tych zagadnień wydaje się istotna dla prawidłowego rozpoznania i odpowiedniego leczenia bólów głowy przez lekarzy rodzinnych.

Materiały i metody badania: Badanie wykonano wśród podopiecznych 3 poradni podstawowej opieki zdrowotnej, zlokalizowanych w dzielnicach Górna i Widzew w Łodzi. Do badania włączono 300 osób w wieku 18 lat i więcej, które z różnych powodów, w tym także jako osoby towarzyszące, zgłaszały się do poradni. Badanie oparto na skonstruowanym w tym celu kwestionariuszu ankietowym.

Wyniki: Przed zgłoszeniem się do lekarza rodzinnego ankietowani wykorzystują zwykle różnicowane sposoby samoleczenia bólów głowy.

Wśród środków stosowanych przez pacjentów znalazły się leki należące do różnych grup, w tym kwas acetylosalicylowy, niesterydowe leki przeciwzapalne oraz metody nefarmakologiczne. Podstawowym źródłem informacji na temat metod samoleczenia były dla badanych środki masowego przekazu (telewizja, prasa i radio).

Wnioski: Stosowanie leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty w samoleczeniu bólów

głowy jest zjawiskiem powszechnym. Związane jest to z szeroką dostępnością tych leków oraz z rozpowszechnieniem ich reklam w środkach masowego przekazu. Wskazuje to na ważną rolę lekarzy rodzinnych nie tylko w diagnozowaniu i leczeniu bólów głowy, ale także w informowaniu pacjentów o możliwości wystąpienia poważnych objawów niepożądanych przy stosowaniu tych leków.

Badanie rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego wśród młodzieży łódzkiej

PRZEMYŚŁAW KARDAS, DANIEL HERCZYŃSKI, MAJA KUFELNICKA
Zakład Medycyny Rodzinnej Katedry Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Założenia i cel badania: Nadciśnienie tętnicze jest chorobą często występującą wśród osób dorosłych. Z mniejszą częstością choroba ta występuje także wśród dzieci i młodzieży. Większość przypadków nadciśnienia w tych grupach wiekowych nie jest jednak rozpoznana. Brak jest również w Polsce badań częstości występowania nadciśnienia tętniczego wśród dzieci i młodzieży, opartych na aktualnych wytycznych rozpoznawania tego schorzenia. Celem niniejszej pracy było określenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego wśród łódzkich dzieci i młodzieży gimnazjalnej.

Materiał i metoda: Badanie przeprowadzono wśród dzieci i młodzieży w wieku 9–14 lat, uczęszczających do jednej szkoły podstawowej oraz jednego z łódzkich gimnazjów. Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywany był trzykrotnie. Pomiarów dokonywano metodą pośrednią przy użyciu sfigmonanometru rtęciowego, w pozycji siedzącej, na prawym ramieniu. Za wartość ciśnienia skurczowego przyjmowano wartość ciśnienia, przy którym pojawiał się 1 ton Korotkowa, za

wartość ciśnienia rozkurczowego natomiast przyjmowano wartość ciśnienia, przy którym pojawiał się 5 ton Korotkowa. Uzyskane wartości porównywano z wartościami normalnymi, rozpoznając nadciśnienie, gdy wartość ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego była równa lub przekraczała wartość dla 95 centyla z uwzględnieniem wzrostu i płci.

Wyniki: Łącznie zbadano 637 dzieci i młodzieży. Pomiar jednorazowy (screening) ujawnił nieprawidłowo wysokie wartości ciśnienia u 13,2% badanych, nieco częściej u dziewcząt niż chłopców (odpowiednio 14,6 i 11,4%). Pomiar trzykrotny pozwolił rozpoznać nadciśnienie u 3,3% badanych, w tym 2,9% dziewcząt i 3,8% chłopców. Częstość występowania nadciśnienia malała wraz z wiekiem badanych.

Wnioski: Nadciśnienie tętnicze występuje wśród młodzieży łódzkiej ze znaczną częstością. Wskazuje to na pilną potrzebę uwzględnienia powtarzanych pomiarów ciśnienia krwi w badaniach dzieci i młodzieży.

Czy intensywna modyfikacja czynników ryzyka zawału serca zmniejsza również ryzyko udaru mózgu?

M. KLOCZKOWSKI¹, W. JANUSZKO¹, P. BANDOSZ², T. ZDROJEWSKI²

¹ NZOZ w Kartuzach

² Akademia Medyczna w Gdańsku

Cel pracy: Porównanie zmian prawdopodobieństwa (ryzyka) incydentu wieńcowego oraz udaru mózgu w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2.

Materiał i metody: 103 chorych (40–70 lat, 55% K), ankieta (wywiad), pomiary RR, BMI, cholesterolu całkowitego i HDL, obliczenie aktualne-

go ryzyka (obecne parametry kliniczne) oraz hipotetycznego (modyfikacja czynników ryzyka do wartości prawidłowych: SAP \leq 120 mm Hg, cholesterol \leq 200 mg%, HDL \geq 40 mg%, BMI \leq 25

kg/m², palenie (-). Model kalkulacji ryzyka – Pre-card (Copenhagen Risk Score).

Wyniki:

	Udar			Incydent wieńcowy		
	aktualne	docelowe	różnica	aktualne	docelowe	różnica
Wszyscy	83%	53%	[-] 29%	98%	83%	[-] 16%
K	79%	43%	[-] 36%	96%	71%	[-] 25%
M	87%	66%	[-] 21%	100%	96%	[-] 4%
40–59lat	63%	12%	[-] 51%	95%	63%	[-] 33%
\geq 60 lat	97%	83%	[-] 13%	100%	97%	[-] 3%

Wnioski: 1. Intensywna, do osiągnięcia wartości docelowych, modyfikacja czynników ryzyka incydentu wieńcowego zmniejsza również ryzy-

ko udaru mózgu. 2. Stopień redukcji ryzyka udaru mózgu przewyższa wielkość redukcji ryzyka incydentu wieńcowego.

Występowanie zmian torbielowatych w nerkach u pacjentów powyżej 18 roku życia – zależność liczebności i wielkości zmian od wieku osoby badanej

EWA KRAWIECKA-JAWORSKA¹, IWONA PIROGOWICZ², ANDRZEJ STECIWKO²

¹ Praktyka Lekarza Rodzinnego przy ul. Sadowniczej 32 we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Cel pracy: W ciągu ostatnich dwudziestu lat badanie ultrasonograficzne stało się najczęściej i najpowszechniej stosowaną metodą obrazową w diagnostyce schorzeń jamy brzusznej. W oczywisty sposób zwiększyło to rozpoznawalność różnych zmian morfologicznych nerek, w tym także zmian torbielowatych. Celem pracy była ocena zależności liczebności oraz wielkości zmian torbielowatych w nerkach od wieku badanych osób. Pod uwagę brano badania ultrasonograficzne jamy brzusznej wykonane z różnych wskazań u dorosłych pacjentów, skierowanych do Pracowni Diagnostycznej Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu przez lekarzy rodzinnych.

Streszczenie: W pracy poddano ocenie 154 badania USG jamy brzusznej dorosłych pacjentów, skierowanych do pracowni z różnych przy-

czyn na przestrzeni roku. Analizowano zarówno liczebność, jak i wielkość zmian o charakterze torbieli zlokalizowanych w nerkach – niezależnie od ich etiologii.

Zaobserwowano wyraźną dodatnią korelację zarówno liczebności, jak i wielkości zmian torbielowatych w nerkach z wiekiem pacjentów, istotnym nasileniem u osób po 50. roku życia. Obserwowane zmiany miały w większości charakter torbieli łagodnych. W przypadku podejrzenia nowotworu (dwa przypadki) pacjent był szybko kierowany i diagnozowany w specjalistycznej placówce. W jednym przypadku mnogie zmiany torbielowe współistniały z przewlekłą niewydolnością nerek – wielotorbielowatość nerek o charakterze dziedzicznym, zwykle jednak stwierdzane zmiany nie miały wpływu na stan ogólny osób badanych.

Zachowania prozdrowotne w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej na Dolnym Śląsku

DONATA KURPAS, ANDRZEJ STECIWKO

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Światowa Organizacja Lekarzy Rodzinnych WONCA stwierdza, że „pięciogwiazdkowy LR”: sam świadczy usługi medyczne, podejmuje niezależne decyzje, przekazuje ważne informacje, jest liderem lokalnej społeczności i menadżerem swojej praktyki. W definicji założeń medycyny rodzinnej i pracy lekarza rodzinnego obligatoryjnie poruszana jest również problematyka promocji i profilaktyki zdrowotnej.

Celem naszych badań była ocena działań prozdrowotnych, podejmowanych w opiece podstawowej nad dorosłym pacjentem i dzieckiem w ośrodkach opieki podstawowej Dolnego Śląska.

Naszą ankietę przeprowadziliśmy w 28 ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej: publicznych i niepublicznych, oraz w indywidualnych praktykach lekarzy rodzinnych Wrocławia, losowo wybranych 2 miast województwa dolnośląskiego o populacji do 100 tysięcy mieszkańców, losowo

wybranych 2 miast województwa dolnośląskiego o populacji mniejszej niż 100 tysięcy mieszkańców oraz losowo wybranych 3 wsi województwa dolnośląskiego.

Stwierdziliśmy, że wszelkie działania prozdrowotne przeprowadzane są głównie w zakresie opieki nad pacjentami dorosłymi. Są to przede wszystkim: programy profilaktyki onkologicznej i chorób układu krążenia. We wszystkich ośrodkach opieki podstawowej prowadzone są programy szczepień profilaktycznych. W żadnym z ośrodków nie organizuje się spotkań dla pacjentów, dotyczących profilaktyki chorób dzieci.

Jedno z podstawowych założeń opieki podstawowej – profilaktyka i promocja zdrowia – wydaje się być zogniskowane na opiekę nad pacjentem dorosłym. Poprawy wymagają programy profilaktyczne i podwyższenie świadomości pacjentów w zakresie chorób dzieci.

Poziom usług medycznych świadczonych w opiece podstawowej na Dolnym Śląsku

DONATA KURPAS, ANDRZEJ STECIWKO

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Podstawowa opieka zdrowotna stanowi znaczny obszar funkcjonowania systemu medycznego w każdym kraju. Przyjmuje się, że prawie 80–90% potrzeb zdrowotnych zgłaszających się pacjentów realizuje się na poziomie lekarza pierwszego kontaktu. Tym bardziej wydaje się jasna potrzeba osiągnięcia jak najwyższego poziomu świadczonych usług, której jednym ze wskaźników jest poziom satysfakcji odbiorców tych usług – pacjentów, jako wyraz zaspokajania ich oczekiwań.

W celu ustalenia poziomu usług medycznych na Dolnym Śląsku przeprowadziliśmy badania ankietowe wśród pacjentów ośrodków podstawowej opieki medycznej. Zebraliśmy 1410 ankiet, z czego do dalszej analizy statystycznej zakwalifikowaliśmy 1306. 73,7% pacjentów jest zadowolonych z funkcjonowania podstawowej opieki zdrowotnej na Dolnym Śląsku. Ustaliliśmy najwyższy poziom satysfakcji pacjentów w praktykach lekarzy rodzinnych (83,1%), statystycznie

istotnie niższy w niepublicznych (72,6%) i publicznych (64,4%) ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej ($p = 4,11191E-9$). Stwierdziliśmy zależność istotną statystycznie ($p < 0,05$) między satysfakcją pacjentów a ich wiekiem, płcią, odległością ich miejsca zamieszkania od ośrodka opieki podstawowej, czasem oczekiwania na wizytę u lekarza, częstością wizyt u lekarza, celem wizyty, trudnościami z uzyskaniem świadczeń medycznych, oceną zdrowia, obecnością choroby przewlekłej.

Polepszenie usług opieki zdrowotnej wymaga zrozumienia istotności satysfakcji pacjentów i ograniczeń systemu opieki zdrowotnej. Znając istotę satysfakcji, jej konsekwencje i preferencje pacjentów co do opieki zdrowotnej, możemy efektywniej wykorzystywać ograniczone środki opieki medycznej, próbując zmniejszać lukę między wymaganiami konsumentów i możliwościami systemu opieki zdrowotnej.

Bakterie i grzyby w zakażeniach u pacjentów oddziału intensywnej terapii (OIT)

BOŻENA ŁAZIŃSKA, ALICJA ROKOSZ, ANNA SAWICKA-GRZELAK,
KATARZYNA KOT, MIROSŁAW ŁUCZAK

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

Celem pracy była mikrobiologiczna analiza próbek materiału klinicznego od pacjentów leczonych w OIT warszawskiego szpitala.

Wśród próbek materiału klinicznego badanych w 2001 r. dominowały aspiraty tchawicze, punktaty ropne, popłuczyny drzewa oskrzelowego, płyny ustrojowe (krew, płyn mózgowo-rdzeniowy), końcówki cewników, rurki intubacyjne. Do hodowli mikroorganizmów tlenowych i bez-tlenowych, ich identyfikacji i określenia lekowrażliwości stosowano standardowe procedury bakteriologiczne i mikologiczne. Oznaczenia wykonywano w automatycznym systemie ATB (bioMerieux, Francja). Zastosowano specjalne testy do wykrywania metycylinoopornych (MR) gronkowców, enterokoków opornych na wysokie stężenia aminoglikozydów (HLAR) oraz Gram-ujemnych pałeczek, tworzących beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL).

Od pacjentów OIT wyhodowano 297 szczepów, w tym 139 bakterii Gram-ujemnych, 135 bakterii Gram-dodatnich i 23 grzybów. Wśród bakterii Gram-dodatnich dominowały szczepy

Staphylococcus aureus (43), a wśród Gram-ujemnych – *Acinetobacter baumannii* (39) i *Pseudomonas aeruginosa* (35). Wśród 13 szczepów bez-tlenowców dominowały szczepy rodzajów *Peptostreptococcus* (7) i *Gemella* (5). Najwięcej grzybów należało do gatunku *Candida albicans* (15).

Największą aktywnością *in vitro* wobec bakterii Gram-ujemnych odznaczały się imipenem i piperacylina z tazobaktamem. Wykryto 13 szczepów ESBL-dodatnich. Antybiotyki glikopeptydowe były najbardziej aktywne *in vitro* wobec bakterii Gram-dodatnich. Wykryto 38 szczepów gronkowców MR i 10 szczepów enterokoków HLAR.

Wyniki: W 2001 r. w hodowlach z próbek materiałów klinicznych od pacjentów OIT nieznacznie przeważała bakteryjna mikroflora Gram-ujemna nad mikroflorą Gram-dodatnią. Do empirycznego leczenia zakażeń u pacjentów tego oddziału najbardziej przydatne są karbapenemy i piperacylina z tazobaktamem (wobec bakterii Gram-ujemnych) oraz antybiotyki glikopeptydowe (wobec bakterii Gram-dodatnich).

Oczekiwanie pacjentów wobec opieki lekarza rodzinnego

LUDMIŁA MARCINOWICZ

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Akademii Medycznej w Białymstoku

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki oczekiwań pacjentów wobec opieki lekarza rodzinnego.

Badaniami objęto 33 pacjentów kardiologicznych – podopiecznych Akademickiej Praktyki Lekarza Rodzinnego w Białymstoku.

Do poznania oczekiwań pacjentów posłużyły wywiady pogłębione, które były nagrywane na taśmę magnetofonową, a następnie szczegółowo zapisywane.

Analiza pozwoliła ustalić, że oczekiwania pacjentów wobec lekarza rodzinnego odnosiły się do czterech grup: oczekiwania działania medycznego, oczekiwania wyniku opieki, oczekiwania uzyskania informacji, oczekiwania określonego zachowania lekarza oraz oczekiwania uczestnictwa pacjenta w procesie leczenia.

Badania wykazały złożoną naturę oczekiwań, które różniły się pod względem rodzaju, treści oraz były zależne od indywidualnych zmiennych pacjenta.

Próchnica wczesna problemem lekarzy rodzinnych

GRAŻYNA MARCZUK-KOLADA, BOGUMIŁ KISS, ELŻBIETA ŁUCZAJ-CEPOWICZ
SM ZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Przedstawienie problemu próchnicy wczesnej zębów mlecznych u dzieci.

Streszczenie: Próchnica zębów mlecznych może zaatakować już pierwszy wyrzynający się ząb, tzn. przed upływem pierwszego roku życia niemowlęcia. W sprzyjających okolicznościach taka patologia może dość szybko rozprzestrzenić się na dalsze wyrzynające się zęby, co zwykle doprowadza do przedwczesnej ich utraty, czego konsekwencją są zaburzenia prawidłowego zgryzu, szczególnie pomiędzy 3 a 5 rokiem życia dziecka. Najgorszym jednak powikłaniem zlekceważonej próchnicy wczesnej jest wytworzenie się zębowych ognisk zakażenia w jamie ustnej.

Spośród drobnoustrojów bytujących w tych ogniskach najczęściej spotyka się paciorkowce, gronkowce, pneumokoki, odmieńce i pałeczki okrężnicy. Gdy dojdzie do rozprzestrzenienia się zakażenia w organizmie, tworzą się ogniska wtórne, niebezpieczne zwłaszcza w sercu, ośrodkowym układzie nerwowym, płucach i opłucnej. Ogromna odpowiedzialność za wychwycenie próchnicy wczesnej spoczywa na lekarzach rodzinnych ze względu ich na znacznie częstszy kontakt z małym dzieckiem niż stomatologa.

Zastosowanie kryteriów oceny poprawności wykonania badania spirometrycznego według American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS) w zależności od stopnia obturacji

J. MAZUREK, E. KOWALCZYK, K. WROTEK, R. CHAZAN
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii

Celem pracy była ocena, w jakim stopniu obturacja dróg oddechowych utrudnia poprawne wykonanie badania spirometrycznego według powszechnie obowiązujących kryteriów. Poprawność badania stwierdza się m.in. na podstawie następujących parametrów: time to peak expiratory flow (TPEF < 0,12s wg ATS), forced expiratory time (FET-6s wg ATS lub/i plateau w zakresie krzywej objętość–czas), time of total breathing cycle (TTOT), forced inspiratory time (FIT), forced expiratory volume in one second (FEV1), które w obecnej pracy poddano szczegółowej analizie i skorelowano z ciężkością obturacji.

Materiał i metody: Do badania włączono 103 osoby w wieku od 18 do 81 roku życia, które miały wykonane badanie spirometryczne za pomocą aparatu LUNG TEST 1000 (MES). Wśród nich wyodrębniono grupę kontrolną bez cech obturacji w spirometrii (35 osób) oraz 68 osobową grupę chorych z różnym stopniem obturacji, odpowiednio: 18 – z lekką, 27 – ze średnią i 23 osoby z ciężką obturacją. Różnice w zakresie poszczególnych parametrów analizowano przy uży-

ciu testu U Mann-Whitneya, odpowiedniego dla grup niezależnych. Współczynnik korelacji liniowej Pearsona (r) wyznaczano używając programu STATISTICA OFFICE 6.0. Znamienność statystyczną (p) przyjęto < 0,05.

Wyniki: TPEF wahał się w zakresie 0,03–0,65s i nie różnił się znamiennejmi pomiędzy grupami. Zaobserwowano znamiennejmi wyższe wartości FET i TTOT, szczególnie w grupach chorych ze średnią (FET – 4,33±1,05s) i ciężką obturacją (FET – 5,52±1,62s), w przeciwieństwie do grupy kontrolnej (FET – 3,01±0,79s) – p < 0,05. Stwierdzono wysoką korelację pomiędzy FET i TTOT (r = 0,96). Znalaziono też istotną ujemną korelację pomiędzy wartościami FEV1 i FET oraz TTOT (r = –0,49).

Wnioski: Czas trwania natężonego wydechu oraz całkowitego cyklu oddechowego korelował ze stopniem obturacji. Co ciekawe, pacjenci z cięższą obturacją mieli mniej problemów ze spełnieniem większości kryteriów ATS i ERS, a w związku z tym z prawidłowym wykonaniem badania spirometrycznego. Dlatego wydaje się,

że uzyskanie poprawnej krzywej przepływ–objętość zależy głównie od mobilizacji chorego przez

personel medyczny do wykonania odpowiedniego wysiłku oddechowego.

Nowe dawki paracetamolu (acetaminofenu)

MARIA MROZIŃSKA

Szpital Zachodni w Grodzisku Mazowieckim

Skuteczność przeciwgorączkowa acetaminofenu jest zależna od dawki. Szereg nowych badań klinicznych potwierdza skuteczność przeciwbólową i przeciwgorączkową acetaminofenu dla dorosłych w pojedynczej dawce 1 g (max. 4 g/dobę), podważając skuteczność stosowanych dotąd małych dawek 500 mg.

Pośród leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych jedynie acetaminofen jest lekiem skutecznym i bezpiecznym dla wszystkich grup wiekowych. Pediatriczne, zarejestrowane aktualnie dawki paracetamolu wynoszą od 10 do 15 mg/kg (max 60 mg/kg/dobę). Ostatnie badania kliniczne przeprowadzone wśród dzieci pokazują, iż dla uzyskania stężenia terapeutycznego leku (10–20 mg/l) i szybkiego efektu klinicznego konieczne jest zastosowanie pierwszej dawki wzmocnionej 30 mg/kg doustnie (PO) lub 40 mg/kg doodbytniczo (PR). Dawki podtrzymujące 15 mg/kg PO lub 20 mg/kg PR należy podawać co 6 godzin w razie utrzymywania się bólu i gorączki. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 90 mg/kg niezależnie od drogi podania. Wyniki jednego z badań klinicznych pokazują, że pierwsza dawka acetaminofenu 30 mg/kg (PO) doprowadza do oczekiwanego obniżenia temperatury ciała do 38,5°C (PR) średnio o 30

min. szybciej niż stosowana zwykle dawka 15 mg/kg. Maksymalne stężenie terapeutyczne leku po dawce wzmocnionej wynosi 25–27 mg/kg/8 godzin, tzn. dużo poniżej stężenia progowego (120 mg/L). Kliniczna tolerancja jest tak samo dobra po każdej z dawek.

Jednorazowe dawki 1,0 g (max. 4 g/dobę) dla matki karmiącej piersią wydają się bezpieczne dla dziecka.

Acetaminofen jest jedynym lekiem przeciwgorączkowym bez recepty, zarejestrowanym od 3 miesiąca życia i rekomendowanym dla noworodków (w tym wcześniaków) na zlecenie lekarza. Oczekiwane średnie stężenie terapeutyczne 10 mg/l można uzyskać po doustnej dawce 25 mg/kg/dobę u wcześniaków w 30 Hbd, 45 mg/kg/dobę w 34 Hbd, 60 mg/kg/dobę u dzieci urodzonych o czasie i 90 mg/kg/dobę w 6 m.ż. Oczekiwane C_{max} można uzyskać po 25 mg/kg/dobę w czopkach żelatynowych lub 30 mg/kg/dobę w trójglicerydowych u wcześniaków w 30 Hbd; dawki paracetamolu muszą być proporcjonalne do wieku ciążowego, tak że w 6 m.ż. dziecko powinno otrzymać 90 mg/kg/dobę w czopkach żelatynowych lub 120 mg/kg/dobę w czopkach triglicerydowych.

Zastosowanie masażu klasycznego jako metody wspomagającej leczenie nadwagi i otyłości

JACEK NIEMIEC¹, DONATA KURPAS², BARTOSZ SAPIŁAK², ANDRZEJ STECIWKO²

¹ Wydział Fizjoterapii, Zespół Fizykoterapii, Masażu i Balneoklimatologii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Cel pracy: Głównym założeniem pracy było ustalenie, czy masaż kliniczny z równoczesną gimnastyką wpływa na spadek masy ciała u osób z nadwagą i otyłych oraz czy wiek pacjentów ma wpływ na zmianę masy ciała oraz jej stopień.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w gabinecie masażu Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu od sierpnia 2002 do stycznia 2003 r. Analizie poddano 54 osoby, w tym 41 kobiet (75,9%) w wieku od 19 do 58 lat

(średnia 43,3 lat) oraz 13 mężczyzn (24,1%) w wieku od 24 do 53 lat (średnia 40,4 lat).

Pacjentów losowo podzielono na dwie podgrupy: podgrupę badaną, którą stanowiło 31 osób, w tym 23 kobiety (74,2%) i 8 mężczyzn (21,7%) oraz podgrupę kontrolną, składającą się z 23 osób, w tym 18 kobiet (78,3%) i 5 mężczyzn (21,7%).

Średnia wieku w podgrupie badanej wynosiła 42,2 lat, w podgrupie kontrolnej: 44,3 lat. Średni BMI w podgrupie badanej wyniósł 28,1, a w podgrupie kontrolnej 27. W podgrupie kontrolnej zastosowano gimnastykę, przeprowadzono słowny instruktaż dotyczący odżywiania oraz badania ankietowe, oraz wykonano pomiar wagi ciała. W podgrupie badanej dołączono masaż klasyczny. Wszyscy pacjenci zostali przebadani przez lekarza rodzinnego w celu wykluczenia przeciwwskazań do masażu klasycznego oraz gimnastyki.

Wyniki: Spadek masy ciała uzyskano u 26 osób (83,9%) w podgrupie badanej oraz u 15 osób (65%) w podgrupie kontrolnej. Wartości spadku masy ciała wahały się od 0,3 do 4,4 kilograma w podgrupie badanej (średnio 1,63 kg) i od

0,1 do 2 kilogramów w podgrupie kontrolnej (średnio 0,48 kg).

Waga ciała nie zmieniła się u 1 osoby (3,2%) w podgrupie badanej i u 3 osób w podgrupie kontrolnej (13%). U 4 osób (12,9%) w podgrupie badanej i u 5 osób (22%) w podgrupie kontrolnej stwierdzono przyrost masy ciała.

Największy spadek masy ciała obserwowano u pacjentów powyżej 50 roku życia (2,4 kg w podgrupie badanej vs 0,7 kg w podgrupie kontrolnej). W przedziale wiekowym 30–50 lat średni spadek masy ciała wyniósł 1,9 kg w podgrupie badanej vs 0,9 kg w podgrupie kontrolnej. U pacjentów poniżej 30 roku życia wartości wynosiły odpowiednio: 1,7 kg vs 0,3 kg.

Wnioski: Stosowanie masażu klasycznego ma wspomagający wpływ na niefarmakologiczne leczenie nadwagi i otyłości, zwłaszcza u osób po 50 roku życia. W połączeniu z aktywnością fizyczną oraz zmianą stylu życia masaż klasyczny może znamienne wpływać na obniżenie masy ciała u osób z nadwagą i otyłością.

Ocena przemiany lipidowej w różnych stanach patologii u dzieci i młodzieży

ELŻBIETA PAC-KOŻUCHOWSKA¹, HANNA CHRZĄSTEK-SPRUCH², LESZEK SZEWCZYK³

¹ Zakład Propedeutyki Pediatrii Akademii Medycznej w Lublinie

² Klinika Patologii Noworodków, Niemowląt i Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie

³ Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

Hiperlipoproteinemia są najczęściej występującymi zaburzeniami przemiany lipidowej w ustroju, a także jednym z ważniejszych czynników ryzyka miażdżycy. Mogą one występować jako schorzenia pierwotne oraz wtórne. Hiperlipoproteinemia wtórna towarzyszą różnym stanom chorobowym.

Celem pracy była ocena wybranych parametrów przemiany lipidowej w różnych stanach patologii u dzieci i młodzieży.

Badania przeprowadzono u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat, u 32 dzieci otyłością prostą, u 17 dziewcząt z jądłowstrętą psychiczną oraz u 53 dzieci z cukrzycą typu 1.

U wszystkich badanych dzieci oznaczono w surowicy krwi stężenie triglicerydów, choleste-

rolu całkowitego, cholesterolu we frakcji LDL, VLDL i HDL, a także apolipoprotein Apo-AI i Apo-B.

Uzyskane wyniki porównano z wcześniej opracowanymi normami dla dzieci w zależności od płci i wieku.

Przeprowadzone badania wykazały, że zaburzenia gospodarki lipidowej towarzyszą różnym stanom patologii już u dzieci i młodzieży. Hiperlipoproteinemia sprzyjają przedwczesnemu rozwojowi miażdżycy, jednej z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych naszych czasów, dlatego też bardzo ważnym problemem jest wczesne wykrycie tych nieprawidłowości, leczenie oraz prowadzenie profilaktyki.

Wybrane parametry gospodarki lipidowej w przebiegu marskości wątroby

JACEK PIĄTEK, MAGDALENA GIBAS, EDYTA MAJDRY
Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Wątroba odgrywa kluczową rolę w przemianie lipoprotein. Wytwarzane są tu cząsteczki VLDL oraz syntetyzowane apolipoproteiny. Zaburzenia czynności wątroby znajdują wyraz w zmianach ilościowych i jakościowych lipoprotein.

Cel pracy: Celem pracy była ocena profilu lipidów osocza oraz stężenia apolipoprotein A i B u chorych z marskością wątroby.

Materiał i metodyka: W surowicy krwi pacjentów z marskością wątroby (n = 21) oraz pacjentów stanowiących grupę kontrolną (n = 8) oznaczaliśmy następujące parametry: apoproteiny A i B (Apo A i Apo B), trójglicerydy (TGA), wol-

ne kwasy tłuszczowe (WKT), cholesterol całkowity, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol oraz glicerol. Oznaczenia biochemiczne wykonano za pomocą odczynników firmy Randox.

Wyniki: Porównując z grupą kontrolną, u pacjentów z marskością wątroby zaobserwowano znaczący wzrost stężenia Apo A, TGA, LDL i glicerolu, podczas gdy stężenie HDL uległo obniżeniu. Pozostałe parametry nie zmieniły się.

Wnioski: Zburzenia metabolizmu białek w przebiegu marskości wątroby prowadzą do zmian stężenia apolipoprotein oraz niektórych frakcji cholesterolu w surowicy krwi.

Poziom wiedzy na temat kwasu foliowego studentek uczelni wrocławskich

IWONA PIROGOWICZ, AGNIESZKA ANDRYKIEWICZ, EWA KONARZEWSKA, ANDRZEJ STECIWKO
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Cel pracy: Celem podjętych badań ankietowych wśród młodych kobiet była ocena poziomu wiedzy związanej ze znaczeniem i suplementacją kwasu foliowego. Świadomość tego problemu wiąże się ze zmniejszeniem liczby urodzeń dzieci z wadami cewy nerwowej, powodzeniami prokreacyjnymi i zmniejszeniem nakładów finansowych na postępowanie rehabilitacyjne i zabiegowe w tym schorzeniu. Ma to bardzo duże znaczenie na świecie, jak i w Polsce, gdyż w naszym kraju rodzi się w ciągu roku około 1200 dzieci z wadą cewy nerwowej, z czego połowa z nich z postacią letalną, jaką jest bezmózgowie.

Profilaktyka pierwotna, związana z podawaniem kwasu foliowego, egzogenego mikroelementu w zalecanej dawce i we właściwym czasie przed ciążą, nabiera więc zasadniczego znaczenia.

Streszczenie: Kwas foliowy należy do grupy witamin B i jest niezbędnym do prawidłowego roz-

woju CUN w życiu płodowym oraz konieczny do właściwej hematopoezy. Wady cewy nerwowej wynikające z braku kwasu foliowego powstają na przełomie 3. i 4. tygodnia życia płodowego i są spowodowane niezamknięciem cewy nerwowej. Jest to przyczyna bezmózgowia, przepuklin okolicy potylicy i rdzenia kręgowego na różnej wysokości. Udowodniono, że podawanie kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym i w pierwszych tygodniach ciąży skutecznie im zapobiega, zmniejszając o ponad 60% ryzyko wystąpienia wady dysraficznej. Podjęte badania ankietowe miały na celu wykazanie stanu wiedzy młodych kobiet na temat znaczenia kwasu foliowego. Badaniami objęto 300 studentek 6 uczelni we Wrocławiu. Wyniki wskazują na konieczność uzupełnienia wiedzy o tym problemie zdrowotnym i sugerują wielokierunkowe propagowanie wiedzy: w gabinecie lekarza rodzinnego, specjalisty ginekologa oraz w mediach.

Rola lekarza rodzinnego w rozpoznawaniu i profilaktyce wad wymowy u dzieci

IWONA PIROGOWICZ, EWA KONARZEWSKA, BOGUSŁAWA ZIARKIEWICZ, AGNIESZKA ANDRYKIEWICZ, ANDRZEJ STECIWKO
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Cel pracy: Wady wymowy są bardzo częstym zaburzeniem, występującym u dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym. W ostatnim dziesięcioleciu liczba dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowości rozwoju mowy wyraźnie się zwiększyła. Celem pracy było podkreślenie znaczenia udziału lekarza rodzinnego w rozpoznawaniu i profilaktyce wad wymowy u dzieci.

Streszczenie: Bardzo ważną rolą lekarza rodzinnego jest prowadzenie opieki nad dzieckiem, obserwacja jego rozwoju psychicznego i ruchowego – co związane jest z przeprowadzaniem systematycznych badań bilansowych. W ich trakcie konieczne jest zwrócenie pilnej uwagi na kształtowanie się słuchu i mowy. Wczesne wykrycie wady wymowy umożliwia jej szybką korektę pod kierunkiem specjalisty – logopedy.

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację 87 dzieci przedszkolnych i klas od 0 do III, które w roku szkolnym 2002/2003 uczęszczały na zajęcia logopedyczne w Zespole Szkolno-Przedszkolnym nr 1 we Wrocławiu.

Najczęściej problem zaburzeń mowy występował w klasie 0 (42,5%) i grupach przedszkolnych (12,98%). Najczęstszą wadą wymowy było seplenie – 82% przypadków i rwanie – 29% przypadków. Bardzo często stwierdzano także deformacje głosek poprzez ich realizację międzyzębową – w 19% przypadków.

Wyniki retrospektywnej analizy przypadków pozwoliły na ustalenie wniosków, w tym także tego, że bardzo znaczącą rolę w diagnostyce, profilaktyce i edukacji odnośnie tego problemu ma lekarz rodzinny.

Izolacje grzybów z próbek kału pacjentów z objawami biegunki poantybiotykowej (AAD)

ALICJA ROKOSZ, ANNA SAWICKA-GRZELAK, KATARZYNA KOT, EWA SWOBODA-KOPEĆ, MIROSŁAW ŁUCZAK
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

Celem badań była izolacja, identyfikacja i oznaczenie lekowrażliwości grzybów wyhodowanych z próbek kału rutynowo przesyłanych do pracowni bakteriologicznej do badania w kierunku izolacji *Clostridium difficile* i wykrycia toksyn A/B tego gatunku bakterii w przypadkach biegunki poantybiotykowej (AAD).

Poantybiotykowe schorzenia przewodu pokarmowego związane są z eliminacją naturalnej mikroflory jelita w czasie antybiotykoterapii i zwiększonym namnażaniem się enteropatogennych szczepów. Mogą to być chorobotwórcze szczepy bakteryjne – *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* lub grzybicze – najczęściej *Candida albicans*.

Zbadano 100 próbek kału biegunkowego, stosując standardowe procedury bakteriologiczne (izolacja i identyfikacja *C. difficile*: podłoże CC-CA, charakterystyczny zapach i fluorescencja ko-

lonii w świetle UV), serologiczne (wykrywanie toksyn A/B *C. difficile*: immunoenzymatyczny test *C. DIFFICILE TOX A/B II*) i mikologiczne (izolacja, identyfikacja i oznaczenie lekowrażliwości grzybów: chromogenne podłoże *Candida ID*, testy biochemiczne ID 32 C, antybiogramy ATB FUN-GUS).

W 27 próbkach kału biegunkowego (27%) stwierdzono obecność grzybów, w 20 próbkach (20%) wykazano obecność szczepu *C. difficile* i/lub toksyn A/B *C. difficile*. W 23 próbkach kału (23%) wykryto grzyby oraz szczepy *C. difficile* i/lub toksyny A/B tej laseczki. Lekiem o największej aktywności *in vitro* wobec 62 wyhodowanych szczepów grzybiczych była nystatyna (55 wrażliwych szczepów). Stwierdzono wrażliwość 53 szczepów na 5-fluorocytosynę i 52 – na amfoterycynę B. Mniej aktywne były leki z grupy azoli.

W podsumowaniu można stwierdzić, że

szczepy grzybicze odpowiadają za część przypadków biegunki poantybiotykowej. Niezbędna jest więc diagnostyka mikologiczna próbek kału biegunkowego od pacjentów po leczeniu anty-

biotykami. Zaobserwowano przypadki biegunek o mieszanej etiologii bakteryjno-grzybiczej (*Clostridium difficile* i grzyb drożdżopodobny).

Gruźlica problemem lekarzy rodzinnych

ANNA ROMATOWSKA-DZIÓB, BOGUMIŁ KISS, WŁODZIMIERZ BOŁTRUCZUK, HANNA KULPA
ZOZ Gruźlicy i Chorób Płuc w Białymstoku, SM ZOZ w Białymstoku,
Praktyka Lekarza Rodzinnego w Trzciannem, NZOZ w Białymstoku

Cel pracy: Zwrócenie uwagi lekarzy rodzinnych na narastający problem gruźlicy w Polsce i skuteczną metodę walki z tą chorobą w postaci Narodowego Programu Zwalczenia Gruźlicy.

Streszczenie: Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis*, atakujące przede wszystkim drogi oddechowe. Najczęstszym źródłem zakażenia prątkami gruźlicy w Polsce (95–99%) jest chory na gruźlicę i prątkujący człowiek. Zmiana w ustawie o chorobach zakaźnych, wprowadzając obowiązek hospitalizacji i leczenia pacjentów z gruźlicą, otwiera możliwości walki z tą chorobą społeczną. Głównymi celami walki z gruźlicą są: zmniejszenie śmiertelności, zapadalności i przenoszenia choroby oraz zapobieganie rozwojowi lekooporności. Istniejący Narodo-

wy Program Zwalczenia Gruźlicy (NPZG) jest narzędziem do wprowadzania strategii zwalczania gruźlicy w krajowym systemie ochrony zdrowia. Celem działań NPZG jest leczenie chorego, szybkie przywrócenie mu zdolności uczestniczenia w czynnościach życia codziennego i umożliwienie pozostania wśród rodziny i społeczności. WHO zaleca strategię walki z gruźlicą nazwaną DOTS (bezpośrednie, nadzorowane leczenie krótkoterminowe), która została uznana za najbardziej efektywną kosztowo strategię zwalczania gruźlicy.

Wnioski: Nawet najlepiej opracowane programy działania w zwalczaniu gruźlicy skazane będą na niepowodzenie przy braku współdziałania jednostek specjalistycznych – ftyzjatrycznych z podstawową opieką zdrowotną, a zwłaszcza z praktykami lekarzy rodzinnych.

Wpływ zachorowania na udar niedokrwienny mózgu na wybrane dziedziny życia chorych

IWONA ROTTER, PIOTR MICHONÍ*, BEATA KARAKIEWICZ

Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Rodzinnego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

* Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Wstęp: Udary mózgu zajmują pierwsze miejsce wśród przyczyn inwalidztwa w populacji powyżej wieku średniego. U około 50% chorych po przebytych udarze mózgu pozostają trwałe objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu w postaci niepełnosprawności średniego i głębokiego stopnia. Powstające w wyniku udaru nagłe, trwałe, często znaczne inwalidztwo prowadzi wielokrotnie do całkowitej zmiany trybu życia chorego. Zachodzi konieczność zaprzestania pracy zawodowej, następuje pogorszenie sytuacji ekonomicznej, zmniejszenie aktywności społecznej, uniemożliwienie pełnienia dotychczasowej roli w rodzinie, ograniczenie kontaktów międzyludz-

kich, co w efekcie powoduje obniżenie jakości życia.

Jednym z najistotniejszych celów badania jakości życia jest wykazanie tych dziedzin życia, które w wyniku choroby zostają najbardziej upośledzone. Dzięki temu można tak ukierunkować postępowanie terapeutyczno-lecznicze, aby zmniejszyć negatywne następstwa choroby i ułatwić adaptację pacjenta do powstałych ograniczeń.

Cel pracy: Celem pracy było wykazanie dziedzin życia, na które przebieg udaru wywiera najbardziej negatywny wpływ.

Materiał i metody: Badaniem wstępnie objęto 88 chorych po przebytych pierwszorazowym uda-

rze niedokrwiennym mózgu. Każdy chory badany był trzykrotnie w warunkach środowiskowych – po 3, 6 i 12 miesiącach od zachorowania. Badanie ukończyło 79 osób. Wśród badanych przeprowadzono ankietę zawierającą następujące pytania:

- 1) Czy choroba spowodowała u Ciebie poczucie utraty statusu społecznego?
- 2) Czy choroba spowodowała obniżenie twojej stopy życiowej?
- 3) Czy po zachorowaniu doszło do ograniczenia kontaktów towarzyskich?
- 4) Czy choroba spowodowała zmniejszenie twojego udziału w życiu rodziny?

Chorych poproszono o udzielenie twierdzącej bądź przeczącej odpowiedzi na powyższe pytania.

Wyniki: Stwierdzono, że dla pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu najbardziej odczuwalne jest ograniczenie kontaktów międzyludzkich. W badaniu po 3 miesiącach 75,95% badanych zgłaszało ograniczenie kontaktów towarzyskich. Stopniowo w kolejnych badaniach odsetek ten zmniejszał się, jednakże w badaniu po 12 miesiącach 55,70% pacjentów nadal twier-

dziło, że choroba spowodowała zmniejszenie kontaktów międzyludzkich.

Pogorszenie sytuacji ekonomicznej w badaniu po 3 miesiącach zgłaszało 59,49% chorych. W kolejnym badaniu odsetek osób uskarżających się na obniżenie stopy życiowej wynosił 60,76%, a po roku – 56,96%.

Odpowiedzi twierdzące, dotyczące poczucia utraty statusu społecznego, w całym okresie obserwacji kształtują się na podobnym poziomie (3 miesiące – 44,30%, 6 miesięcy – 44,30%, 12 miesięcy – 40,51%).

W badaniu po 3 miesiącach 50% badanych twierdziło, że choroba spowodowała u nich zmniejszenie udziału w życiu najbliższej rodziny. W następnych badaniach odsetek ten zmniejszył się (6 miesięcy – 36,84%, 12 miesięcy – 39,47%).

Wnioski: 1. Udar niedokrwienny mózgu najbardziej negatywnie wpływa na kontakty międzyludzkie i sytuację ekonomiczną chorych. 2. Przebieg udaru mózgu najmniej negatywnie odbija się na życiu rodzinnym chorych, co przemawia za tym, że w środowisku rodzinnym najłatwiej jest zaakceptować negatywne następstwa wywołane chorobą.

Typowe urazy ręki – zasady postępowania w praktyce lekarza rodzinnego

ROMAN RUTOWSKI

Katedra i Klinika Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Urazy rąk należą do najczęstszych i liczba ich jest z reguły proporcjonalna do industrializacji. Jest to zrozumiałe, bowiem ręka człowieka stanowi najdoskonalsze narzędzie.

W pracy omówiono szczegółowo diagnostykę urazów od drobnych uszkodzeń, które z powodzeniem mogą być zaopatrzone i leczone ambulatoryjnie, do ciężkich, wielotkankowych uszko-

dzeń, wymagających wyszukanych technik operacyjnych wykonywanych w specjalistycznych oddziałach.

Przedstawiono na podstawie własnego materiału postępowanie doraźne i specjalistyczne uszkodzeń prostych (powłok skórnych, ścięgien, mięśni, nerwów i kości) – niejednokrotnie bagatelizowanych, jak i najcięższych, z replantacjami włącznie.

Przebieg ciąży u kobiet z toczniem rumieniowatym układowym oraz odradzanie ciąży i sugerowanie aborcji tym pacjentkom przez lekarzy

AGATA SADOWSKA, ZOFIA BABIŃSKA

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Gdańsku

Cel pracy: Celem pracy jest retrospektywna ocena przebiegu ciąży u pacjentek z rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układuowego (t.r.u.).

Materiał i metody: Badaniem objęto 192 kobiety z rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układuowego, obserwowane i leczone w latach

1964–2001 w Poradni Układowych Schorzeń Tkanki Łącznej przy SPSK nr 1 w Gdańsku (dawnej Poradnia Konsultacyjna Instytutu Chorób Wewnętrznych przy PSK nr 1 w Gdańsku). Badaniem objęto pacjentki z toczniem układowym rozpoznany na podstawie obecności co najmniej czterech kryteriów ARA. Zakres wieku badanych – 19–72 lata, średni wiek, w którym rozpoznano chorobę – 34,5 r.ż. (11–68 r.ż.). Oceniano wyniki ciąży, tj.: częstość żywych urodzeń oraz strat ciąży (sumy poronień i obumarć wewnątrzmacicznych płodu), występowanie porodów przedwczesnych, poronień, częstość wykonywania zabiegów usunięcia ciąży i cięć cesarskich. Wyniki ciąż porównywano w trzech grupach: I – przed rozpoznaniem tocznia, bez jakichkolwiek objawów mogących sugerować kolagenozę (264 ciąży u 112 pacjentek), II – przed rozpoznaniem, po wystąpieniu objawów mających związek z chorobą (82 ciąży u 54 pacjentek), III – po rozpoznaniu tocznia (63 ciąży u 47 pacjentek). Ciążę zaliczone do grupy I można potraktować jako grupę kontrolną, gdyż, praktycznie, choroba nie miała wpływu na ich przebieg. Przebieg ciąży badano za pomocą wywiadu medycznego. Oceniano również, jak często pacjentkom po rozpoznaniu tocznia lekarz odradzał zajście w ciążę lub sugerował usunięcie ciąży w przypadku jej stwierdzenia. Badanie przeprowadzono na podstawie kwestionariusza ankiet.

Wyniki: W grupie ciąż po rozpoznaniu t.r.u. (III) w porównaniu z ciążami zaliczonymi do grupy I stwierdzono znamienne częstsze występowanie porodów przedwczesnych (23,2 % vs 7,1%, $p = 0,000$), poronień (23,2% vs 11,4%, $p = 0,020$) oraz strat ciąży (24,5% vs 13,2%, $p =$

0,031), a także częstsze wykonywanie cięć cesarskich (30,2% vs 7,1%, $p = 0,000$) i zabiegów usunięcia ciąży (11,1% vs 3,8%, $p = 0,019$). W grupie II ciąż również częściej niż w grupie I występowały poronienia i straty ciąż oraz częściej wykonywano cięcia cesarskie (różnice były istotne statystycznie, odpowiednio $p = 0,020$, $p = 0,035$, $p = 0,000$), a także częściej występowały porody przedwczesne i wykonywanie zabiegów aborcji (bez znamienności statystycznej).

Częstość żywych urodzeń wynosiła w grupach ciąż I, II i III odpowiednio 86, 75,6 i 71,9%.

Ciążę odradzano w 55 przypadkach (dotyczyło to 46 pacjentek, co stanowiło 27% tych, u których chorobę rozpoznano przed menopauzą). Aborcję lekarze sugerowali w 21 przypadkach (dotyczyło to 14 pacjentek, co stanowiło prawie 30% kobiet, które zaszły w ciążę po postawieniu diagnozy). 88 pacjentek, z których 76% miało chorobę rozpoznaną w czasie, kiedy jeszcze miesiączkowały, nigdy nie uzyskało żadnych informacji na temat prokreacji (po rozpoznaniu choroby).

Wnioski: 1. Ciąża u kobiet z rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, poronienia i obumarcia wewnątrzmacicznego płodu. 2. Możliwe jest urodzenie zdrowego dziecka przez kobiety z t.r.u. 3. Lekarze zbyt często odradzają ciążę i sugerują aborcję kobietom chorym na t.r.u., co jest niezgodne z zaleceniami w literaturze światowej. 4. Lekarze często nie udzielają żadnych informacji na temat możliwości urodzenia zdrowego dziecka przez kobiety z toczniem.

Czy możemy zapobiegać nagłemu zatrzymaniu krążenia?

ANNA SAMBORSKA-SABLIK¹, WOJCIECH GASZYŃSKI², ZBIGNIEW SABLİK³

¹ Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie czynników prognostycznych i predysponujących do nagłego zatrzymania krążenia oraz ocena możliwości ich modyfikacji w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej.

Streszczenie: Autorzy podjęli próbę opisu czynników epidemiologicznych i prognostycznych u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia wewnątrz- i zewnątrzszpitalnym. Liczba incydentów zatrzymania krążenia wzrasta wraz

z wiekiem i dotyczy częściej mężczyzn w każdej grupie wiekowej. Śmiertelność rośnie wraz z wiekiem. U większości pacjentów zatrzymanie krążenia jest wynikiem chorób układu krążenia. U pacjentów z etiologią kardiologiczną do nagłego zatrzymania krążenia najczęściej dochodzi w mechanizmie migotania lub trzepotania komór.

Wśród czynników prognostycznych można wyróżnić 3 grupy: czynniki predysponujące do i zmniejszające prawdopodobieństwo wystąpie-

nia nagłego zatrzymania krążenia, czynniki przedszpitalne, czynniki szpitalne, wpływające na przeżycie po nagłym zatrzymaniu krążenia. Na wczesne przeżycie mają wpływ: szeroko pojęty sposób życia, czynniki genetyczne, choroby współistniejące oraz podjęcie wczesnej resuscytacji przez świadka obecnego podczas wystąpienia incydentu nagłego zatrzymania krążenia, migotanie lub trzepotanie komór jako mechanizm zatrzymania krążenia, krótki czas pomiędzy zatrzymaniem krążenia a przyjazdem pogotowia oraz wczesna defibrylacja. Na przeżycie w fazie

szpitalnej wpływa: szybki powrót świadomości i spontanicznego oddechu, powrót rytmu zatokowego, brak gotowości drgawkowej, wysokie średnie ciśnienie krwi oraz temperatura ciała poniżej 37°C, ponadto poziom glukozy poniżej 10 mmol/l, a poziom mleczanów poniżej 5 mg/dl. Pozytywny wpływ na przeżycie długofalowe ma zatrzymanie krążenia w przebiegu zawału serca, wiek poniżej 70 lat, wysoka frakcja wyrzutowa oraz nieobecność objawów niewydolności krążenia i pozytywnego wywiadu kardiologicznego.

Ocena jakości i skuteczności nauczania studentów VI roku w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

BARTOSZ J. SAPILAK, DONATA KURPAS, ANDRZEJ STECIWKO
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Wstęp: Każdy program edukacyjny, niezależnie od odbiorcy, jest tworem sztucznym i może sam w sobie zawierać błędy mimo nawet najbardziej precyzyjnych założeń teoretycznych.

Program edukacyjny w dziedzinie tak obszernej, jak medycyna rodzinna, obejmującej nie tylko elementy teorii nauk klinicznych czy założenia orzecznictwa, zarządzania i marketingu, ale i wymagającej znajomości praktycznej wielu specjalistycznych procedur, stwarza szczególnie problemy podczas opracowywania.

W Akademii Medycznej we Wrocławiu przedmiot „Medycyna rodzinna” pojawia się dopiero w szóstym roku nauczania przeddyplomowego. Szkolenia prowadzone w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu odbywają się w dwóch blokach jednotygodniowych w semestrze zimowym, co łącznie stanowi 50 godzin (w tym: seminaria 10 godzin i ćwiczenia 40 godzin). Forma zaliczenia przedmiotu jest pisemno-testowa.

Seminaria dotyczą: nowej definicji medycyny rodzinnej i lekarza rodzinnego według WONCA 2002, organizacji i specyfiki pracy lekarza rodzinnego (w tym standardów udzielania świadczeń w zakresie medycyny rodzinnej oraz najczęstszych przyczyn zgłoszeń pacjentów do lekarza rodzinnego), roli, zakresu działań i kompetencji lekarza rodzinnego, problemów związanych z zakładaniem i prowadzeniem praktyki (procedury rejestracyjne, ryzyko finansowe, architektura gabinetów praktyki, wyposażenie praktyki, personel – zespół lekarza rodzinnego), dokumentacji me-

dycznej w praktyce lekarza rodzinnego (zasady i tryb orzekania o czasowej niezdolności do pracy – formularz zaświadczenia lekarskiego ZUS ZLA, skierowania na badania diagnostyczne, konsultacje specjalistyczne, rehabilitację, do szpitala i sanatorium, zasady wystawiania recept), opieki przewlekłej w warunkach ambulatoryjnych i domowych, zasad kierowania do leczenia sanatoryjnego, komunikacji między lekarzem a pacjentem i jego rodziną, wybranych zagadnień medyczno-prawnych funkcjonowania praktyki lekarza rodzinnego (Karta Praw Pacjenta, ochrona danych osobowych, Ustawy: o zawodzie lekarza i o zakładach opieki zdrowotnej, obowiązki i uprawnienia oraz odpowiedzialność lekarza rodzinnego). Zajęcia praktyczne to ćwiczenia warsztatowe z zakresu komunikacji między lekarzem a pacjentem, zajęcia w modelowej praktyce lekarza rodzinnego, ćwiczenia w pracowniach fantomowych (pierwsza pomoc i reanimacja, urologia i tzw. „mała” chirurgia, ginekologia i położnictwo, otorynolaryngologia, okulistyka), ćwiczenia w poradniach przyklinikalnych i izbach przyjęć, ćwiczenia w przedszkolu z zakresu opieki nad dzieckiem zdrowym.

Cel pracy: Zdając sobie sprawę z możliwych niedoskonałości systemu nauczania przeddyplomowego w medycynie rodzinnej, wynikających ze złożoności problemu, postanowiliśmy ustalić zwłaszcza jego niedociągnięcia i słabe ogniwa.

Przeprowadzając szkolenia w dziedzinie medycyny rodzinnej, oczekujemy konkretnego efektu: nie tylko większej wiedzy teoretycznej u szko-

lących się, ale i konkretnych umiejętności praktycznych.

Uznaliśmy, że najbardziej obiektywną ocenę naszego systemu nauczania przeddyplomowego uzyskamy od jego odbiorców – studentów.

Materiał i metody: Wśród studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu przeprowadziliśmy anonimowe badania o charakterze wywiadu kwestionariuszowego.

Naszym studentom przedstawiliśmy dwie ankiety. Pierwszą z nich przed rozpoczęciem zajęć z medycyny rodzinnej. Zawierała ona podstawowe dane demograficzne studenta (wiek, płeć) oraz 26 pytań zamkniętych, oceniających w skali od 0 do 10 poziom wiedzy teoretycznej i praktycznej w zakresie poruszonym podczas planowanych seminariów oraz ćwiczeń w pracowniach fantomowych. Zapytaliśmy również studentów o specjalizację, jaką chcieliby wybrać po studiach oraz jaką prawdopodobnie wybiorą.

Drugą ankietę studenci wypełniali po zakończeniu dwutygodniowego cyklu zajęć. Zawierała ona te same pytania, co ankietę pierwszą. Dodatkowo poprzez pytanie otwarte umożliwiliśmy naszym respondentom wskazanie konkretnych błędów, które są według nich popełniane podczas realizacji programu nauczania.

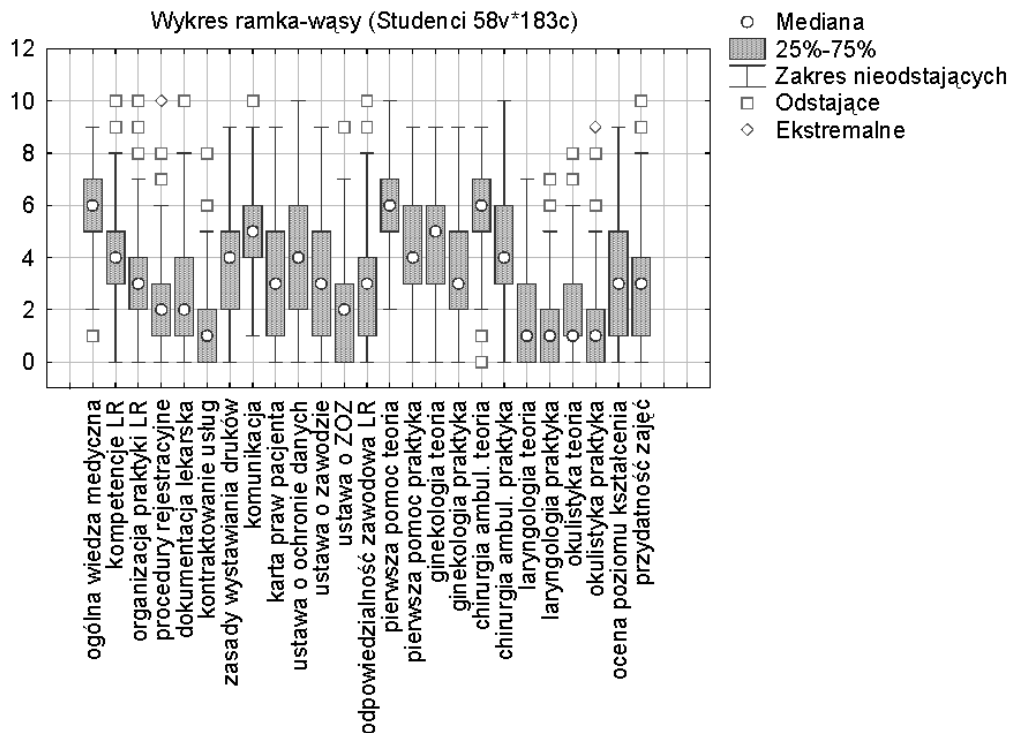
Wyniki: Ankiety wstępną wypełniło 204 studentów, a ankietę na zakończenie ćwiczeń 225. Wyniki samooceny poziomu wiedzy przed rozpoczęciem zajęć prezentuje rycina 1.

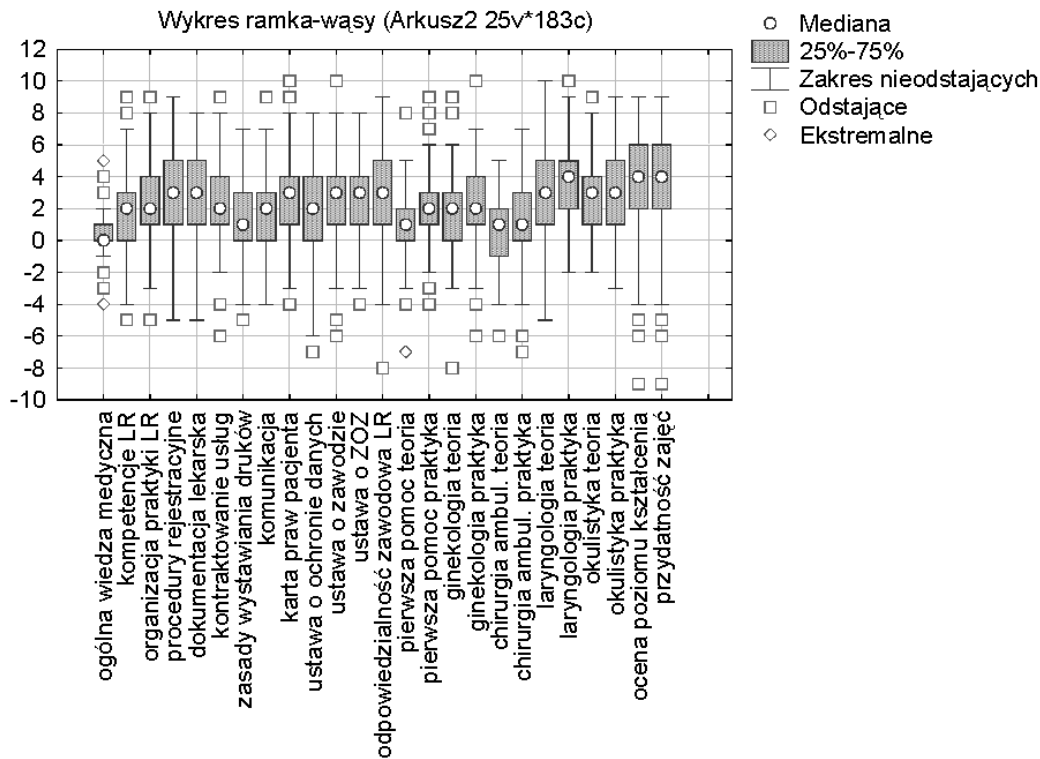
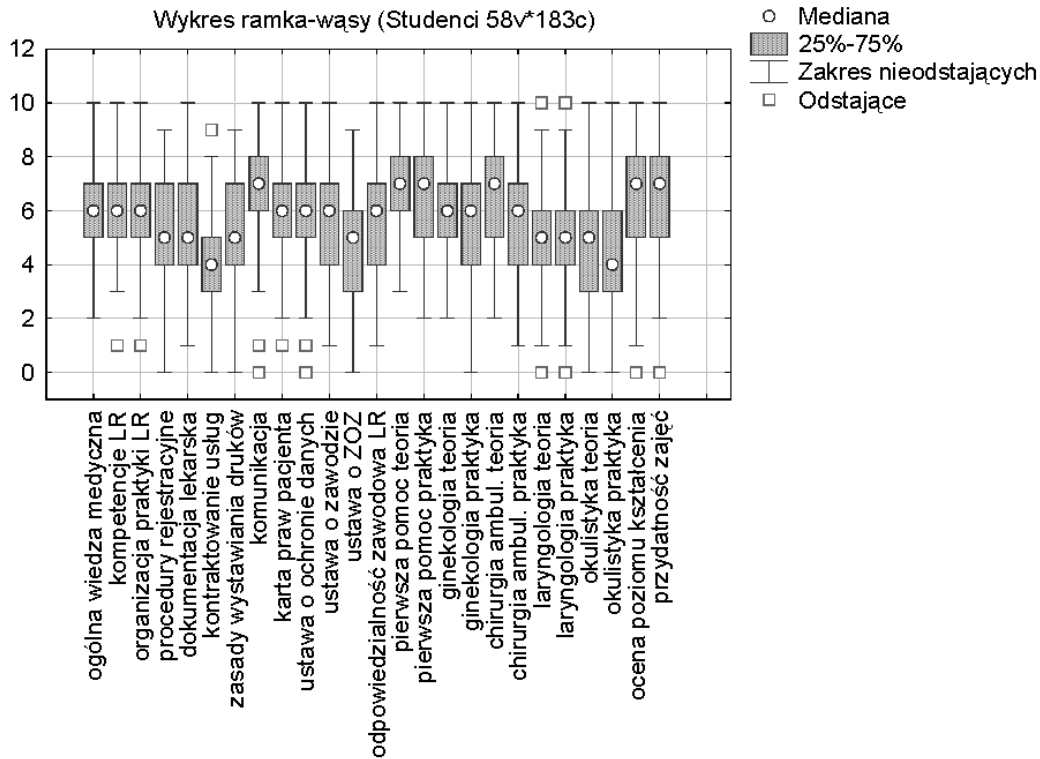
Najniżej studenci ocenili swoje umiejętności z zakresu laryngologii i okulistyki. Wiąże się to z tym, że dla większości grup zajęcia w Katedrze Medycyny Rodzinnej poprzedzały blok zajęć z tych przedmiotów. Nisko została również oceniona znajomość wymogów formalnych kontraktowania usług medycznych, procedur rejestracyjnych praktyki i prowadzenia dokumentacji medycznej. W zakresie poszczególnych pracowni badań wyżej oceniali swoją wiedzę teoretyczną niż praktyczną.

Wyniki badania przeprowadzonego po zakończeniu ćwiczeń prezentuje rycina 2.

Po zakończeniu cyklu ćwiczeń studenci najwyżej oceniali swoje umiejętności z zakresu komunikacji lekarz–pacjent, wiedzy teoretycznej i praktycznych umiejętności z zakresu pierwszej pomocy medycznej oraz wiedzy teoretycznej z chirurgii. Podobnie jak w badaniu wstępnym, najniżej oceniona została zdobyta wiedza z laryngologii i okulistyki, pomimo że względny przyrost wiedzy był w tych dwóch działach największy. We wszystkich ocenianych parametrach zanotowano poprawę wiedzy studentów. Przyrost umiejętności praktycznych został oceniony wyżej niż wiadomości teoretycznych, co potwierdza celowość kształcenia w pracowniach fantomowych. Szczegółowy rozkład przedstawia rycina 3.

Wnioski: Z wyników badania i komentarzy studentów zawartych w pytaniach otwartych wynika, że organizacja zajęć, stawiająca większy nacisk na ćwiczenia praktyczne kosztem zajęć te-





oretycznych, spotkała się z bardzo przychylnym odbiorem przez kształconych studentów i przyniosła zamierzony efekt końcowy w postaci pozytywnej oceny poziomu wiedzy.

W większości zagadnień studentki oceniały

swą wiedzę wyżej niż studenci. Skutkowało to wyższą ogólną oceną wystawioną poziomowi prowadzenia zajęć i ich przydatności w grupie męskiej. Średnio poziom prowadzenia zajęć oceniono na 6,45, a ich przydatność na 6,72.

Wrażliwość na linezolid Gram-dodatnich ziarenkowców wyizolowanych z zakażeń chirurgicznych

ANNA SAWICKA-GRZELAK, ALICJA ROKOSZ, KATARZYNA KOT, JADWIGA MESZAROS, MIROŚLAW ŁUCZAK

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

Celem pracy było określenie aktywności leku z nowej grupy oksazolidynonów – linezolidu wobec Gram-dodatnich ziarenkowców.

Szczepy Gram-dodatnich ziarenkowców wyizolowano od pacjentów z ciężkimi zakażeniami chirurgicznymi, leczonych w klinicznym szpitalu w Warszawie. Identyfikację szczepów przeprowadzono w automatycznym systemie ATB (bioMerieux, Francja), używając pasków ID 32 STAPH i API 20 STREP. Wrażliwość drobnoustrojów na linezolid (30 µg, Oxoid, Anglia) oznaczono za pomocą metody krążkowo-dyfuzyjnej na podłożu Mueller-Hinton 2 agar (bioMerieux, Francja) według rekomendacji NCCLS. Do kontroli stosowano szczepy wzorcowe: *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* metycylinyoporny MR 3 oraz *E. faecalis* ATCC 29212. W ciągu czterech miesięcy (marzec–czerwiec 2002) wyhodowano 126 szczepów Gram-dodatnich ziarenkowców – 78 szczepów z rodzaju *Staphylococcus*, 43 – z rodzaju *Enterococcus*, 3 – z rodzaju *Streptococcus* i 2 – *A. viridans*. Wśród ziarenkowców rodzaju *Staphylococcus* dominowały gronkowce koagulazo-ujemne (60 szcze-

pów), a wśród enterokoków szczepy *E. faecium* (21). Spośród 18 szczepów *S. aureus* 14 wykazało wrażliwość na linezolid (12 MSSA i 2 MRSA). Lek ten okazał się aktywny wobec 48 szczepów gronkowców koagulazo-ujemnych (38 MRCNS i 10 MSCNS). Ogólnie linezolid wykazał aktywność wobec 62 szczepów ziarenkowców z rodzaju *Staphylococcus*. Wśród enterokoków zaobserwowano wrażliwość na linezolid 23 szczepów (21 z nich wykazało cechę HLAR). Wśród izolatów opornych na badany lek wykryto 10 szczepów *E. faecium*, 9 – *E. faecalis* i 1 – *E. avium*.

Wyniki: Linezolid, nowy lek przeciwbakteryjny, wykazał aktywność wobec wyizolowanych ziarenkowców Gram-dodatnich. Aktywność linezolidu *in vitro* była wyższa wobec gronkowców (79,5% szczepów wrażliwych) w porównaniu do enterokoków (53,5% szczepów wrażliwych). Otrzymane przez nas wyniki wskazują na narastającą oporność na linezolid klinicznych szczepów Gram-dodatnich ziarenkowców, co oznacza, że lek ten powinien być stosowany jedynie w ciężkich, zagrażających życiu zakażeniach i po oznaczeniu.

Identyfikacja i lekowrażliwość uropatogennych bakterii Gram-ujemnych

IWONA SERAFIN, ALICJA ROKOSZ, ANNA SAWICKA-GRZELAK, MARTA SŁOMKA, MIROŚLAW ŁUCZAK

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

Celem pracy była analiza wyników posiewu próbek moczu pod kątem występowania Gram-ujemnych bakterii jako czynnika etiologicznego ZUM oraz analiza wrażliwości uropatogennych szczepów na leki przeciwbakteryjne.

Materiałem do badań były wszystkie próbki moczu pobrane w 2001 r. od pacjentów Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus – Centrum Leczenia Obrażeń w Warszawie i przychodni przyszpitalnych. Wykonywano ilościowe posiewy moczu na podłożach: MacConkey'a i agar z krwią lub zamiennie na podłożu CPS (bioMerieux, Francja). Identyfikację biochemiczną i oznaczenie lekowrażliwości szczepów uropatogennych wykony-

wano w automatycznym systemie ATB Expression (bioMerieux, Francja). Dodatkowo stosowano testy krążkowo-dyfuzyjne w celu wykrycia Gram-ujemnych pałeczek ESBL-dodatnich.

Przebadano 6843 próbki moczu. Dodatnie posiewy stanowiły 24,7% wszystkich badanych próbek. Ogółem wyhodowano 1497 szczepów Gram-ujemnych bakterii: 1244 szczepy należące do rodziny *Enterobacteriaceae* (83,1%), 180 szczepów należących do rodziny *Pseudomonadaceae* (12%) i 73 szczepy z innych rodzin bakterii Gram-ujemnych (4,9%). Wykryto ogółem 106 szczepów (7,1%) pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających ESBL. Oznaczono wrażliwość

wyzolowanych szczepów uropatogennych na leki przeciwbakteryjne.

Wyniki: Uropatogenami najczęściej hodowanymi z próbek moczu pacjentów szpitalnych były wśród pałeczek jelitowych szczepy *Escherichia coli*, a wśród pałeczek niefermentujących szczepy *Pseudomonas aeruginosa*. Wśród wyizolowanych uropatogenów obecne były ESBL-dodatnie

szczepy Gram-ujemnych pałeczek. Największą aktywność *in vitro* wobec pałeczek jelitowych wykazały: fosfomicyna, antybiotyki aminoglikozydowe (głównie amikacyna), aztreonam i cefalosporyny III generacji. Największą aktywność *in vitro* wobec pałeczek niefermentujących wykazały: ceftazydym, amikacyna, tobramycyna, netylmycyna i aztreonam.

Odpowiedź immunologiczna na alergeny biologiczne występujące w rolnictwie, u rolników z podejrzeniem lub rozpoznaniem chorób zawodowych układu oddechowego

SKÓRSKA CZESŁAWA

Cel pracy: Celem pracy była ocena skutków narażenia rolników na wdychanie pyłów organicznych przez stwierdzenie testem precypitacji w żelu częstości występowania swoistych przeciwciał z antygenami środowiskowymi (wcześniej wyizolowanymi ze środowiska pracy rolników) u rolników z rozpoznaniem lub podejrzeniem *alveolitis allergica* i grzybicy płuc oraz dzieci ze środowiska wiejskiego.

Materiał i metody: Do oddziałów szpitalnych i klinik na terenie całego kraju przesłano opracowany wzór skierowania na wykonanie badań surowicy krwi w kierunku *alveolitis allergica* i grzybicy płuc. Przygotowano antygeny drobnoustrojowe ze szczepów (wcześniej izolowanych ze środowisk zanieczyszczonych pyłem organicznym): *Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Streptomyces albus*, *Arthrobacter globiformis*, *Pantoea agglomerans*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium citrinum*, *Candida albicans* oraz biało kurcze, kacze, baranie i dodatkowo gołębie. Wykonywano odczyn precypitacji podwójnej dyfuzji w żelu agarowym (wg Pepysa) z surowicą

niezagęszczoną oraz zagęszczoną trzykrotnie (w celu zwiększenia koncentracji przeciwciał i wykrycia słabych reakcji) oraz stosownie z wyżej wymienionymi antygenami.

Ogółem wykonano badania surowicy krwi odczynem precypitacji w żelu u 1296 pacjentów dorosłych i 226 dzieci. Do badań ankietowych wybrano 698 skierowań (ankiet) w kierunku *alveolitis allergica*, 118 skierowania w kierunku grzybicy płuc i 114 dzieci.

Wyniki badań: Badania surowicy krwi pacjentów wykazały wysokie odsetki reakcji dodatnich z alergenami środowiskowymi. Odsetki reakcji dodatnich z antygenem *Pantoea agglomerans* i *Aspergillus fumigatus* były statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Najczęstszymi objawami chorobowymi wykazywanymi u dzieci ankietowanych (144 dzieci) były: suchy kaszel (95,1%), duszność (45,8%), kaszel z odkrztuszaniem (23,6%) oraz rżęzenie w klatce piersiowej lub świsty (24,5%). U badanych 226 dzieci w odczynie precypitacji w żelu, stwierdzającym obecność swoistych przeciwciał, stwierdzano reakcje dodatnie z antygenami środowiska pracy rolników.

Znaczenie wiedzy behawioralnej w praktyce lekarza rodzinnego

MICHAŁ SKRZYPEK

Pracownia Socjologii Medycyny Katedry Nauk Humanistycznych Akademii Medycznej w Lublinie

Do centralnych założeń programowych medycyny rodzinnej należy przyjmowanie podejścia biopsychospołecznego do zagadnień zdro-

wia i choroby, w związku z czym medycyna rodzinna jest naturalnym adresatem problematyki behawioralnej na gruncie medycyny.

Celem pracy będzie omówienie praktycznych aplikacji wiedzy behawioralnej w praktyce lekarza rodzinnego, które dotyczą przede wszystkim kwestii choroby funkcjonalnej, niemającej uchwytne tła organicznego oraz „niemedycznych”, behawioralnych, potrzeb pacjentów. Uwzględnianie czynników emocjonalnych i społecznych w praktyce lekarskiej umożliwia udzielenie pomocy pacjentom, którzy zgłaszają się z objawami, których nie daje się powiązać z żadnym zaburzeniem fizjologicznym, co dotyczy 30–50% wizyt u lekarzy rodzinnych (ogólnych). Pacjenci kładą duży nacisk na interpersonalne aspekty opieki lekarskiej, w tym całościowe podejście ze strony lekarza. Poziom satysfakcji pacjenta z opieki lekarskiej uzależniony jest w większym stopniu od jej psychospołecznego

lub emocjonalnego wymiaru niż *stricte* medycznych procedur, stosowanych w jej przebiegu, czy technicznych kompetencji lekarza.

Wnioski: Wypracowanie i stałe doskonalenie praktycznych aplikacji podejścia biopsychospołecznego we współpracy z naukami o zachowaniu, obok doskonalenia profesjonalnych kompetencji medycznych, jest ważnym zadaniem dla umacniającej się w Polsce medycyny rodzinnej. Kompetencje behawioralne, nabyte w procesie profesjonalnego kształcenia, powinny należeć do kluczowych umiejętności lekarza rodzinnego, a rozumienie zjawisk związanych z chorobą w kontekście społecznym, rodzinnym i psychologicznym powinno być silną stroną lekarza rodzinnego.

Badanie częstości występowania zakażeń *Chlamydia trachomatis* wśród pacjentów lekarzy rodzinnych przy użyciu testu immunofluorescencji bezpośredniej

ANDRZEJ STECIWKO¹, IRENA CHOROSZY-KRÓL², EWA DRABIK-DANIS², DOROTA TERYKS-WOŁYNIĘC², KATARZYNA LUBOS³, AGNIESZKA MURAWA³

¹ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Mikrobiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

³ Praktyka Lekarza Rodzinnego we Wrocławiu

Cel pracy: Celem pracy była ocena częstości występowania zakażeń układu moczowego wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* wśród pacjentów lekarzy rodzinnych we Wrocławiu.

Streszczenie: Badaniem objęto pacjentów zgłaszających się z różnych powodów do praktyk lekarzy rodzinnych we Wrocławiu. Wśród pacjentów przeprowadzono szczegółową ankietę dotyczącą ich statusu materialnego, wykształcenia, warunków bytowych, nawyków higienicznych, diety, zażywanych leków, przeszłości chorobowej oraz obecnie występujących dolegliwości – ze strony układu moczowego i ze strony innych narządów, a także objawów ogólnoustrojowych. Następnie wykonano u tych pacjentów badanie ogólne moczu przy użyciu testu paskowego Micral-Test II na aparacie Clinitek 50 oraz przeprowadzono badanie fizykalne.

Na podstawie ww. procedur wyłoniono grupę ryzyka (dodatni wywiad i/lub dodatnie badanie fizykalne i/lub dodatni wynik moczu) i wśród niej przeprowadzono badanie w kierunku obecności antygeny *Chlamydia trachomatis* w cewce mo-

czowej (u kobiet też szyjce macicy) za pomocą metody immunofluorescencji bezpośredniej (test MicroTrak *Chlamydia trachomatis* Direct Specimen Test). Pacjentom tym wykonano również posiew moczu.

Wykazano, iż zakażenia *Chlamydia trachomatis* stanowią istotny problem wśród pacjentów lekarzy pierwszego kontaktu. Mogą występować również jako koinfekcje razem z zakażeniami bakteryjnymi, dlatego uzyskanie dodatniego posiewu bakteriologicznego moczu nie zwalnia lekarza z konieczności dalszej diagnostyki także w kierunku zakażenia *Chlamydia trachomatis*, zwłaszcza jeśli infekcja ma charakter nawrotowy, a lekarz napotyka na trudności terapeutyczne.

Infekcje *Chlamydia trachomatis* często przebiegają bezobjawowo; mogą być przyczyną nawracających infekcji oraz różnych powikłań, dlatego częściej winny być brane pod uwagę przez lekarzy rodzinnych w czasie przeprowadzania diagnostyki zakażeń układu moczowego.

Zakażenia dróg moczowych u pacjentów leczonych ambulatoryjnie

E. SWOBODA-KOPEĆ^{1,2}, B. SULIK-TYSZKA², M. WRÓBLEWSKA¹, D. KAWECKI¹, M. ŁUCZAK^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

² Zakład Mikrobiologii CSK Akademii Medycznej w Warszawie

Celem pracy była ocena czynników etiologicznych zakażeń układu moczowego oraz określenie lekooporności izolowanych drobnoustrojów u pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

Materiałem do badania był mocz pobrany od pacjentów z objawami zakażenia dróg moczowych (wg definicji CDC z 1988 r.) na podłoże transportowo-wzrostowe – Uromedium. Ilościowe posiewy moczu przeprowadzono według standardowych metod bakteriologicznych. Identyfikacja wyizolowanych szczepów bakteryjnych oparta była na metodach biochemicznych (API – bioMerieux). Lekowrażliwość oceniano za pomocą metody dyfuzyjnokrażkowej (wg zaleceń NCCLS) lub testów VITEK.

W 2002 r. w ambulatorium zarejestrowano 132 przypadki zakażenia dróg moczowych, z czego wyhodowano 140 szczepów bakteryjnych. Wśród wyizolowanych bakterii dominowały: *E.coli* – 92 szczepy (65,7%), pozostałe pałeczki Gram-ujemne stanowiły 26 szczepów (18,6%).

22 szczepy stanowiły ziarniaki Gram-dodatnie (15,7%), wśród których *E. faecalis* izolowano w 8 przypadkach (5,7%). Ogólnie pałeczki Gram-ujemne stanowiły 84,7% wszystkich zakażeń dróg moczowych.

Wyhodowane szczepy *E.coli* na ogół były wrażliwe na stosowane chemioterapeutyki. Najwięcej szczepów było wrażliwych na nitrofurantoinę (96,7%) i ceftazydim (96,7%) oraz na amikacynę (94,6%). Wszystkie pałeczki Gram-ujemne wykazywały wrażliwość na chinolony (od 85,9 do 100%). Ziarniaki Gram-dodatnie wykazywały dużą wrażliwość na amikacynę i nitrofurantoinę w większości przypadków do 100%.

Przedstawione wyniki sugerują możliwość stosowania nitrofurantoiny i chinolonów u pacjentów pozaszpitalnych w przypadku terapii empirycznej zakażenia dróg moczowych. Należy pamiętać o łatwości rozwinięcia się oporności na chinolony w trakcie leczenia.

Analiza zakażeń grzybiczych u chorych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej w Warszawie w roku 2002

E. SWOBODA-KOPEĆ^{1,2}, B. SULIK-TYSZKA², E. STELMACH^{1,2}, I.W. KRASNODĘBSKI³, R. SŁOTWIŃSKI^{3,4}, J. CYBULSKI³, M. WRÓBLEWSKA¹, D. KAWECKI¹, M. ŁUCZAK^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

² Zakład Mikrobiologii CSK Akademii Medycznej w Warszawie

³ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologii i Żywienia Akademii Medycznej w Warszawie

⁴ Zakład Chirurgii Transplantacyjnej IMDiK PAN w Warszawie

Celem pracy była analiza występowania grzybów w materiałach klinicznych pochodzących od pacjentów leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologii i Żywienia AM w Warszawie oraz ich ewentualnego udziału w zakażeniach. Oceniono lekowrażliwość wyhodowanych szczepów.

Badaniami objęto pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterolo-

gii i Żywienia AM w roku 2002. Materiałami klinicznymi do badań mikologicznych były: wymazy z ran, otrzewnej, jamy ustnej, krew, ropa, kał, żółć, cewniki, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy, płwocina. Identyfikację uzyskanych szczepów grzybów prowadzono według standardowych procedur mikologicznych (bioMerieux, Biorad). Wrażliwość szczepów oceniano używając Fungi testu (Sanofi Pasteur) oraz metodą E-testu (Biodisk).

Ogółem ze zdiagnozowanych materiałów klinicznych uzyskano wzrost grzybów, głównie drożdżopodobnych, w 111 przypadkach. Ogółem wyhodowano 123 szczepy. Najczęstszym materiałem, z którego hodowano grzyby, był kał, (27), krew (14) i wymazy z ran (15). Obserwowano również wzrost grzybów w materiale pochodzącym z otrzewnej (8). Wśród wyhodowanych szczepów przeważała *Candida albicans* (43,1%), *C. glabrata* (26%), *C. parapsilosis* (12%) i *C. tropicalis* (7,3%). Lekowrażliwość wyhodowanych szczepów była dość zróżnicowana.

Wnioski: 1. Obserwuje się niepokojący wzrost liczby wyhodowań grzybów z materiałów klinicznych od pacjentów hospitalizowanych. 2. Racjonalna profilaktyka i terapia przeciwgrzybicza jest ważna w zapobieganiu selekcji szczepów opornych na leki przeciwgrzybicze. 3. Przed podjęciem leczenia przeciwgrzybiczego wskazana jest analiza poszczególnych przypadków, pozwalająca zróżnicować zakażenie od kolonizacji.

Clostridium difficile – czynnik etiologiczny poantybiotykowych biegunek

E. SWOBODA-KOPEĆ^{1,2}, M. WRÓBLEWSKA¹, G. NURZYŃSKA², A. BEDNARSKA²,
M. SŁOMKA¹, M. ŁUCZAK^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie

² Zakład Mikrobiologii CSK Akademii Medycznej w Warszawie

Celem pracy było określenie częstości izolacji *C. difficile* z materiałów klinicznych pochodzących od pacjentów po antybiotykoterapii, leczonych w CSK AM w Warszawie w okresie 2000–2002.

Materiałem do badania był kał, przesyłany do pracowni w podłożu transportowym. Materiał posiewano na podłoża według ustalonych procedur diagnostycznych i inkubowano w temperaturze 37°C przez co najmniej 2 doby w warunkach beztlenowych. Identyfikację szczepów przeprowadzano zgodnie z przyjętymi normami.

Ogółem przebadano 3182 materiały, wśród których uzyskano 1018 (31,99%) pozytywnych wyników. Zaobserwowano zwiększającą się liczbę badanych materiałów w kierunku *C. difficile*

w poszczególnych latach: w 2000 r. – 817 badań, w 2001 r. – 1067, w 2002 r. – 1298. Procent wyhodowanych szczepów w poszczególnych latach nie zmienił się bardzo: w 2000 r. – 33,17%, w 2001 r. – 31,90%, w 2002 r. – 31,90%. Najwyższy procent wyhodowanych szczepów w stosunku do przysyłanych materiałów obserwowano na oddziałach neurologicznych – 62,38% i neurochirurgicznych – 59,54%.

Wnioski. 1. Obserwuje się wzrost liczby biegunek po antybiotykoterapii u pacjentów hospitalizowanych. 2. Wykazano obecność *C. difficile* w około 32% badanych kałach biegunkowych. 3. Częstość występowania *C. difficile* może mieć znaczenie w zakażeniach szpitalnych dla pacjentów hospitalizowanych.

Znajomość zagadnień związanych z niktynizmem wśród studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Poznaniu

ANNA WAWRZYŃSKI, TOMASZ WAWRZYŃSKI, LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW,
MICHALINA MARCINKOWSKA, IZABELA WARMUZ-STANGIERSKA, WANDA HORST-SIKORSKA
Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Cel pracy: Zadaniem stawianym lekarzom rodzinnym jest sprawowanie kompleksowej opieki zdrowotnej nad populacją. Niktynizm i jego

skutki biologiczne mają wpływ na stan zdrowia populacji. Skuteczność profilaktyki i leczenia zależy od przygotowania pracowników służby

zdrowia do ich wdrażania, stąd konieczność znajomości metod profilaktyki, nefarmakologicznego i farmakologicznego leczenia nałogu.

Należy dokładnie znać zdrowotne jego skutki, zarówno dla palaczy czynnych, jak i biernych, metody leczenia i kryteria ich wyboru. Konieczna jest znajomość i umiejętność zastosowania minimalnej interwencji antytytoniowej. Świadomość ekonomicznych skutków palenia papierosów jest potrzebna jako dodatkowy argument w dążeniu do ograniczeniu zasięgu tego zjawiska. Ważne jest zapoznanie się z tymi zagadnieniami z punktu widzenia osoby uzależnionej, jej rodziny (koszt papierosów), ale także dostrzeżenie zwiększonych wydatków dla lekarza rodzinnego (częstszy kontakt z lekarzem, zwiększone wydatki na diagnostykę i leczenie chorób odtytoniowych) oraz, w skali państwa – większe wydatki na ochronę zdrowia, większe zapotrzebowanie na leczenie specjalistyczne i zamknięte, mniejsza wydajność w pracy, krótszy okres pracy, związany z wcześniejszym przejściem na emeryturę z powodu powikłań nikotynizmu.

Metody: W celu poznania stanu wiedzy o nikotynizmie wśród 74 studentów VI roku Wydziału Lekarskiego przeprowadzono ankietę zawierającą 2 pytania otwarte i 8 zamkniętych – testowych, z czego 5 dotyczyło wiedzy nt. skutków

zdrowotnych, 2 – ekonomicznych (w skali rodziny, wydatków lekarza rodzinnego i służby zdrowia w skali kraju), 3 – metod leczenia. Każde z pytań oceniano w skali od 0 do 100% poprawności odpowiedzi.

Wyniki: 1. Studenci dobrze znają skutki biologiczne palenia papierosów, o czym świadczą dobre odpowiedzi na pytanie, w którym ankietowani wykazywali związek nikotynizmu z chorobami układu oddechowego – 86% poprawności odpowiedzi, pytanie dotyczące skutków palenia biernego – 84,6% poprawności odpowiedzi, pytanie wskazujące wpływ nałogu na rozwój ciąży i płodu – 79,8% poprawności odpowiedzi. 2. Najniżej oceniono odpowiedzi na pytania dotyczące minimalnej interwencji antytytoniowej – tylko 26,2% poprawności odpowiedzi, pytanie 10. – o stopień zwiększenia wydatków społeczeństwa na opiekę zdrowotną palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi – 50% poprawności odpowiedzi i pytanie 5 – o palenie przymusowe – 61,2% poprawności odpowiedzi.

Wnioski: 1. Wiedza studentów kończących Akademię Medyczną im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w zakresie zdrowotnych skutków nikotynizmu jest dobra. 2. Ankietowani słabo znają ekonomiczne skutki palenia papierosów oraz metody leczenia z uzależnienia.

Niesienie pomocy innym ludziom oraz możliwość ciągłego rozwoju zawodowego w hierarchii wartości lekarzy POZ w Wielkopolsce

BARBARA WRZECIONO

Studium Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Wstęp: Zgodnie z teorią motywacji A. Masłowa, praca zawodowa powinna umożliwiać zaspokojenie podstawowych potrzeb człowieka oraz sprzyjać osiągnięciu celów i wartości związanych z potrzebą samorealizacji.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie możliwości niesienia pomocy innym ludziom oraz ciągłego doskonalenia zawodowego jako wartości ważnych dla lekarzy POZ w Wielkopolsce w kontekście motywacji do pracy.

Materiał i metoda: Przeprowadzono badania ankietowe wśród 223 lekarzy POZ, pracujących w losowo wybranych poradniach na terenie województwa wielkopolskiego. Ankietowanych poproszono o subiektywną ocenę 46 konkretnych czynników oraz wartości związanych z pracą lekarza rodzinnego. Wprowadzono siedmiostop-

niową skalę ocen: od „-3” (bardzo negatywny wpływ na motywację) do „+3” (bardzo pozytywny wpływ na motywację).

Wyniki: Możliwość niesienia pomocy innym ludziom znalazła się na 3. miejscu w rankingu czynników wpływających na motywację do pracy (mediana 3 pkt., suma ocen 578), nieznacznie wyprzedzona przez dobre warunki pracy (1. miejsce) oraz kontrakt długoterminowy. Zagwarantowany czas wolny na doksztalcanie (mediana 3 pkt., suma ocen 564) oraz możliwość ciągłej edukacji i zdobywania nowych uprawnień (mediana 3 pkt., suma ocen 558) znalazły się, odpowiednio na 5. i 7. pozycji. Z wartościami tymi „konkurowały” następujące czynniki: dobra współpraca z personelem średnim (4. miejsce), dobry przepływ informacji między lekarzem ro-

dzinnym a specjalistą (6. miejsce) oraz możliwość samodzielnego ustalenia czasu i planu pracy (8. miejsce). Wysokie dochody znalazły się na 11. miejscu.

Wnioski: Niesienie pomocy innym ludziom oraz możliwość ciągłego rozwoju zawodowego znalazły się na bardzo wysokiej pozycji wśród

wartości i czynników motywujących do pracy lekarzy rodzinnych. Zaspokojenie potrzeby samorealizacji zdaje się być równie istotne dla badanych lekarzy, jak zaspokojenie potrzeby bezpieczeństwa przez zawarcie kontraktu długoterminowego.

Ocena czynności lewej komory u chorych z niewydolnością nerek przygotowywanych do transplantacji nerek

ANDRZEJ WYSOKIŃSKI, TOMASZ ZAPOLSKI, TERESA WIDOMSKA-CZEKAJSKA, ANDRZEJ KSIĄŻEK*

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie

* Katedra i Klinika Nefrologii Akademii Medycznej w Lublinie

Wstęp: Obciążenie układu krążenia zmieniającymi się warunkami hemodynamicznymi u chorych z niewydolnością nerek wpływa niekorzystnie na czynność lewej komory. Przedmiotem badań była ocena wpływu niewydolności nerek na funkcję rozkurczową lewej komory.

Materiał i metodyka: Badaniami objęto 34 chorych (20 mężczyzn i 14 kobiet) w wieku od 22 do 55 lat (śr. 38,9), chorujących na niewydol-

ność nerek, którzy byli przygotowywani do transplantacji. Grupę kontrolną stanowiły 34 osoby zdrowe w wieku od 21 do 59 lat (śr. 36,7). U każdego z chorych i w grupie kontrolnej wykonano badanie echokardiograficzne przezklatkowe, oceniając następujące parametry: LVEDd, EF, FS, PEPLV, LVET, Ao Vmax, Edcct, E/A, IVRT.

Wyniki:

Parametr	Chorzy z cukrzycą	Grupa kontrolna	p
LVEDd (cm)	5,3 (± 1,1)	4,6 (± 0,7)	p < 0,05
EF (%)	55,2 (± 7,8)	59,6 (± 8,9)	NS
FS (%)	28,8 (± 6,6)	30,3 (± 6,8)	NS
PEPLV(msec)	90,8 (± 9,7)	98,2 (± 8,6)	NS
LVET(msec)	280,6 (± 30,7)	291,0 (± 27,8)	NS
Ao Vmax (cm/s)	93,5 (± 8,6)	99,6 (± 8,4)	NS
Ecdct(msec)	138,4 (± 14,5,3)	203,5 (± 29,4)	p < 0,05
E/A	0,6 (± 0,08)	1,2 (± 0,11)	p < 0,05
IVRT	129,4 (± 19,1)	93,8 (± 16,0)	p < 0,05

Ponadto, obserwowano korelację między wyżej wymienionymi wskaźnikami a czasem trwania niewydolności nerek.

Wnioski: Niewydolność nerek powoduje upośledzenie czynności rozkurczowej lewej komory. Stopień upośledzenia czynności rozkurczowej zależy od czasu trwania choroby podstawowej.

Czynność lewej komory u osób z cukrzycą typu 1 oceniana echokardiograficznie

ANDRZEJ WYSOKIŃSKI, TOMASZ ZAPOLSKI, MARIUSZ KOWALCZYK*, TERESA WIDOMSKA-CZEKAJSKA, ANDRZEJ NOWAKOWSKI*

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie

* Katedra i Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej w Lublinie

Wstęp: Niekorzystny wpływ na czynność skurczową i rozkurczową lewej komory u chorych z cukrzycą typu 2 jest znany od dawna. Celem pracy była ocena wpływu cukrzycy insulinozależnej typu 1 na funkcję lewej komory.

Materiał i metodyka: Badaniami objęto 30 chorych (19 mężczyzn i 11 kobiet) w wieku od 20 do 59 lat (śr. 34,7) chorujących na cukrzycę typu 1 od 5 do 38 lat (śr. 15,9), a grupę kontrolną

stanowiło 30 zdrowych osób w wieku od 21 do 57 (śr. 36,5) lat. Wszyscy pacjenci leczeni byli metodą funkcjonalnej insulinoterapii z zastosowaniem insuliny krótkodziałającej lub jej analogu (Humalog). U każdego z chorych wykonano badanie echokardiograficzne przezklatkowe, oceniając następujące parametry: LVEDd, EF, FS, PEPLV, LVET, Ao Vmax, Edcct, E/A, IVRT.

Wyniki:

Parametr	Chorzy z cukrzycą	Grupa kontrolna	p
LVEDd (cm)	4,78 (± 0,85)	4,56 (± 0,76)	NS
EF (%)	58,4 (± 8,2)	60,2 (± 7,4)	NS
FS (%)	29,8 (± 4,6)	32,1 (± 5,4)	NS
PEPLV (msec)	91,2 (± 10,1)	93,2 (± 9,3)	NS
LVET (msec)	289,2 (± 33,1)	301,0 (± 29,2)	NS
Ao Vmax (cm/s)	98,5 (± 7,8)	102,2 (± 9,8)	NS
Ecdct (msec)	144,2 (± 12,3)	192,6 (± 17,2)	p < 0,05
E/A	0,7 (± 0,1)	1,3 (± 0,2)	p < 0,05
IVRT	124,4 (± 21,1)	98,3 (± 17,2)	p < 0,05

Wnioski: Cukrzyca typu 1 nie powoduje znamienego upośledzenia czynności skurczowej lewej komory. U chorych z cukrzycą typu 1 dochodzi natomiast do istotnego pogorszenia

czynności rozkurczowej lewej komory, co może być przejawem rozpoczynającej się niewydolności krążenia.

Wskazania do leczenia neurochirurgicznego. Choroby wymagające szybkiej diagnostyki

EDWARD ZDERKIEWICZ

Katedra i Klinika Neurochirurgii Akademii Medycznej w Lublinie

Udar mózgowy, objawiający się nagłym wystąpieniem zaburzeń funkcji mózgu, może mieć charakter niedokrwienny lub krwotoczny. Niedokrwienny dotyczy częściej osób starszych, bywa poprzedzony przejściowymi atakami ischemicznymi. Diagnostyka zaczyna się od badania przepływów w naczyniach mózgu i domózgowych metodą ultrasonografii Dopplera. Udar krwotoczny objawia się najczęściej bólem głowy, wymio-

tami, utratą przytomności, szybko rozwijającymi się objawami oponowymi. Diagnostyka: tomografia komputerowa (TK) i nakłucie lędźwiowe.

Ponieważ najczęstszą przyczyną krwotoków wewnątrzczaszkowych są tętniaki (ok. 70%) lub naczyniaki mózgu, dąży się do szybkiego wykonania angiografii naczyń mózgowych przy dobrym stanie chorych (pierwsza i druga grupa według klasyfikacji Hunta-Hessa). I takich chorych

operuje się z powodu tętniaków w ciągu pierwszych trzech dni od krwotoku, aby zapobiec następnym.

Pourazowy krwiak wewnątrzczaszkowy. Jest to zbiorowisko krwi powodujące objawy ucisku mózgu, prowadzące do wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Umiejscowiony może być nad oponą twardą, podtwardówkowo lub śródmózgowo. Charakterystyczną cechą jest narastanie objawów w czasie, i w zależności od okresu między przebytych urazem a wystąpieniem objawów krwiaki dzieli się na: ostre – do 3 dni, podostre – od 4 do 14 dni oraz przewlekłe, w których objawy mogą pojawić się nawet po kilku miesiącach. Są to stany zagrażające życiu chorego i wymagające z reguły szybkiego usunięcia operacyjnego. Rozpoznanie opiera się zwykle na tomografii komputerowej (TK), a w razie braku możliwości wykonania tego badania i naglącego stanu wykonuje się zwiadowczą trepanację wielomiejscową.

Guzy nowotworowe mózgu mogą wywodzić się z tkanek mózgowych i są to w większości mniej lub bardziej złośliwe glejaki, ze struktur przymózgowych – oponiaki lub nerwiaki o charakterze niezłośliwym, a poza tym mogą przywędrować do mózgu drogą krwionośną z innych narządów jako przerzuty. Oprócz objawów ogniskowych, takich jak: niedowład lub niedoczulica połowicza, zaburzenia mowy typu afazji, zaburzenia wyższych czynności nerwowych lub ubytki pola widzenia, z reguły prowadzą do wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Podejrzenie guza mózgu musi budzić pojawienie się napadów padaczkowych u osób dorosłych (*epilepsia tarda*). Diagnostykę opiera się na badaniach

obrazowych, jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny.

Zespoły uciskowe kanału kręgowego. Ucisk rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym i piersiowym kręgosłupa prowadzi do narastającego, spastycznego niedowładu kończyn oraz zaburzeń czucia, pozwalających zwykle na rozpoznanie poziomu uszkodzenia rdzenia. Ucisk odcinka lędźwiowo-krzyżowego powoduje niedowłady wiotkie kończyn dolnych i przebiega najczęściej z silnymi bólami korzeniowymi.

Oprócz guzów nowotworowych kanału przyczyną ucisku mogą być przemieszczenia krążków międzykręgowych (tzw. dysków) w odcinku lędźwiowym lub szyjnym, bardzo rzadko w piersiowym. Przemieszczenia dysków lędźwiowych, występujące zwykle po przeciążeniu kręgosłupa, mogą być boczne – przebiegające w postaci rwy kulszowej lub centralne – powodujące częściej objawy porażenne w postaci dystalnego niedowładu kończyn dolnych oraz zaburzeń zwieraczy pęcherza – zwykle jako zatrzymanie moczu. Te objawy porażenne wymagają szybkiej diagnostyki i leczenia operacyjnego, gdyż po upływie nawet kilku dni mogą powodować trwałe inwalidztwo.

Ucisk przez dyski szyjne może powodować bóle korzeniowe w postaci brachialgii, jak również niedowłady czterokończynowe. W tych przypadkach również konieczna jest szybka interwencja neurochirurgiczna. Podstawowymi badaniami są: tomografia komputerowa, uwidaczniająca lepiej struktury kostne, lub rezonans magnetyczny, pozwalający na dokładniejszą ocenę wnętrza kanału kręgowego.

Hirsutyzm – czy tylko problem kosmetyczny?

KAZIMIERZ DĄBEK

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie

Hirsutyzm można zdefiniować jako nadmierne owłosienie u kobiet, występujące w typowych dla mężczyzn miejscach. Miejsca te są relatywnie czułe na działanie androgenów. Są to: górna warga, broda, klatka piersiowa z okolicą okołobrodawkową, wewnętrzne powierzchnie ramion i ud, nadbrzusze, podbrzusze, górne i dolne plecy. Oczywiście, nie u wszystkich kobiet nadmierne porost włosów musi występować we wszystkich tych miejscach jednocześnie. Różne jest również nasilenie hirsutyizmu u kobiety. Występuje ją rasy i grupy etniczne z większym niż u innych

porostem włosów, jak np. u kobiet zamieszkujących kraje basenu Morza Śródziemnego. Hirsutyzm może również występować rodzinnie. Hirsutyzm jest dużym psychologicznym oraz kosmetycznym problemem. Ale czy tylko? W większości przypadków hirsutyzmowi towarzyszą objawy nadmiernego wytwarzania androgenów. Trądzik zazwyczaj towarzyszy cięższym postaciom hirsutyizmu. Pozostałe objawy to: łysienie typu męskiego, przerost techtaczki, obniżenie skali głosu oraz rozwinięcie się męskiej muskulatury. Źródłem androgenów są jajniki oraz

nadnercza. Zespół policystycznych jajników jest najczęstszym schorzeniem, w którym dochodzi do nadmiernego wytwarzania androgenów. Hiperandrogenizm w tym przypadku jest pochodzenia zarówno jajnikowego, jak i nadnerczowego.

Hiperandrogenizm pochodzenia nadnerczowego występuje w zespole nadnerczowo-płciowym, zespole Cushinga oraz guzach nadnerczy. Najczęstszą przyczyną zespołu nadnerczowo-płciowego jest niedobór 21-hydroxylazy. Klasyczna forma tego zespołu charakteryzuje się utratą sodu oraz wirylizacją w okresie noworodkowym. Zespół Cushinga jest łatwo diagnozowalny ze względu na swoje cechy związane z nadprodukcją kortyzolu. Guzy nadnerczy i jajników produkujące androgeny występują rzadko i możemy podejrzewać ich występowanie u kobiet

z nagłym rozwinięciem się hirsutyzmu i wirylizacji. Nadmierne owłosienie może być również wynikiem długotrwałego stosowania leków, np. sterydów anabolicznych. O hirsutyzmie idiopatycznym mówimy w przypadku prawidłowego poziomu androgenów, a nadmierny porost włosów jest tylko wynikiem zwiększonej wrażliwości cebulek włosowych. Diagnostyka ma na celu przede wszystkim wykluczenie schorzenia współistniejącego z hirsutyzmem.

Wywiad, badanie fizykalne, w tym badanie USG, oraz badania laboratoryjne zazwyczaj wystarczają do zdiagnozowania przyczyny nadmiernego owłosienia. Oprócz leczenia przyczynowego, stosuje się leki hamujące porost włosów oraz ich mechaniczne usuwanie.

Rola metalotionein w wiązaniu jonów metali

BOLESŁAW FLORIAŃCZYK

Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Akademii Medycznej w Lublinie

Metalotioneiny to białka o małej masie cząsteczkowej wynoszącej 6–7 Kda. W swoim składzie zawierają 20 reszt cysteiny, co stanowi ponad 30% składu aminokwasowego. Syntezę metalotionein indukuje wiele czynników: metale ciężkie, czynniki zapalne, wolne rodniki, glikokortykoidy, środki farmakologiczne stosowane w terapii nowotworowej.

Duża ilość grup sulfhydrylowych – SH, które znajdują się w resztach cystein determinuje funkcje tych białek. Metalotioneiny biorą udział w homeostazie jonów metali niezbędnych do prawidłowej przemiany organizmu (cynk, miedź), w regulacji biosyntezy i aktywności cynkoprotein i miedzioprotein oraz w procesach detoksykacyjnych. Ponadto zabezpieczają komórkę przed reaktywnymi formami tlenu, promieniowaniem jonizującym, elektrofilnymi środkami farmakolo-

gicznymi stosowanymi w terapii nowotworów i innymi czynnikami mutagennymi oraz w procesie apoptozy.

Na obszarach o małym skażeniu środowiska metalotioneiny wyizolowane z wątroby zwierząt zawierały głównie cynk i miedź. To spostrzeżenie pomogło sformułować wniosek, że pierwotną, podstawową funkcją metalotionein jest udział w homeostazie pierwiastków niezbędnych do prawidłowego wzrostu i metabolizmu organizmu. Metalotioneiny wiążą nie tylko metale niezbędne dla ustroju. Wiązane są również metale toksyczne, i to jest właściwość metalotionein występująca w całym świecie zwierzęcym. W badaniach okazało się, że zawartość metalotionein może być różna, w zależności od tkanki zwierzęcia poddanego intoksykacji metalami ciężkimi.

Metalotioneiny oraz mikroelementy w gwiazdziakach mózgu

BOLESŁAW FLORIAŃCZYK

Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Akademii Medycznej w Lublinie

Wzmożoną ekspresję wewnątrzkomórkowych metalotionein wykazano w wielu nowotworach u ludzi i zwierząt. Synteza oraz komórkowa dystrybucja metalotionein jest ważnym aspektem

w onkologii; białka te odpowiedzialne są za oporność komórki nowotworowej na środki farmakologiczne.

W niniejszej pracy oznaczono zawartość me-

talotionein w nowotworach mózgu. Materiał badany stanowiły fragmenty guzów nowotworowych mózgu pobierane w trakcie zabiegów operacyjnych. Do badań kwalifikowano tylko te przypadki, które wcześniej nie były poddawane chemio- i radioterapii. Z dalszych badań wykluczono również pacjentów pobierających mikroelementy w celu suplementacji.

Guzy mózgu zakwalifikowane do badań podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia zróżnicowania: jedną grupę stanowiły gwiaździaki G-2, drugą grupę – glejaki wielopostaciowe G-4 (glioblastoma multiforme – GM-4). Materiał do badań pochodził z Kliniki Neurochirurgii

I Neurochirurgii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie.

Zawartość metalotionein oznaczono metodą kadmowo-hemoglobinową z zastosowaniem izotopu kadmu (^{109}Cd). Stężenie mikroelementów (cynku i miedzi) określono za pomocą metody spektrofotometrii absorpcji atomowej (ASA).

Stwierdzono wyższą zawartość metalotionein w nowotworach mózgu w stopniu zróżnicowania GM-4. Wartości współczynników korelacji pomiędzy zawartością metalotionein a zawartością badanych mikroelementów wskazują na istotną rolę metalotionein w gospodarce cynkiem, a także miedzią.

Glukometr – niezbędne narzędzie w gabinecie lekarza rodzinnego

TERESA NICER

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie

W ostatnich latach obserwujemy gwałtowny wzrost zachorowań na cukrzycę. Epidemia cukrzycy dotyczy także Polski. Badania nad występowaniem cukrzycy w populacji powyżej 35 r.ż. na wsi i w mieście w regionie lubelskim w latach 1998–2000 dowiodły występowania cukrzycy u 17,6% badanych na wsi i u 14,1% badanych w mieście, z tego cukrzyca nowowykryta stanowiła odpowiednio 75% na wsi i 56% w mieście.

Lekarz rodzinny ma największe możliwości wczesnego wykrycia cukrzycy. Przy tak wielkiej liczbie chorych to lekarz rodzinny monitoruje przebieg leczenia u dużego odsetka chorych (ponad 50%). Do celów kontroli leczenia (przy systematycznym oznaczaniu HbA1c) należy zaprzestać oznaczania glikemii metodami laboratoryjnymi. European Policy Group dopuszcza wykonywanie diagnostyki na podstawie badania krwi pełnej (w tym włośniczkowej) przy zastosowaniu odpowiednich kryteriów.

Utrzymująca się pewna nieufność do wyników otrzymanych za pomocą glukometru skłoniła nas do sprawdzenia, jaka jest rzetelność ozna-

czeń stężeń glukozy za pomocą nowoczesnego glukometru.

Badani i metody badań: Zbadano 131 pacjentów. Od każdego pobrano na czczo krew żylną do próbki w celu wykonania oznaczenia stężenia glukozy metodą laboratoryjną. Następnie kroplę krwi żyłnej nałożono na pasek glukometru. Natychmiast po tym nakłuto opuszkę palca i z tak uzyskanej krwi włośniczkowej oznaczono stężenie glukozy na glukometrze. W celu określenia stopnia zależności między badanymi wartościami posłużono się współczynnikiem korelacji i analizą liniową regresji. We wszystkich analizowanych przypadkach stwierdzono statystycznie wysoce znamiennej współzależność.

Wnioski: Oznaczanie stężenia glukozy za pomocą glukometru i metodami laboratoryjnymi, przy zachowaniu odpowiednich kryteriów (w plazmie stężenie glukozy jest o 10–15% wyższe niż w pełnej krwi) są jednakowo przydatne. Precyzyjny glukometr, przy założeniu, że procedura oznaczeń jest w pełni przestrzegana, daje gwarancję otrzymania prawidłowego wyniku.

Rozpoznawanie zaburzeń depresyjnych w praktyce lekarza rodzinnego

ADAM PERZYŃSKI¹, IWONA CHMIEL-PERZYŃSKA²

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Lublinie,

² Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie

Celem pracy jest omówienie typowych, a zwłaszcza atypowych postaci depresji, ze szczególnym uwzględnieniem strony praktycznej w diagnostyce zaburzeń depresyjnych.

Lekarz rodzinny w swojej codziennej praktyce udziela pomocy lekarskiej nawet kilkudziesięciu pacjentom dziennie. W takich warunkach zwykle nie wystarcza czasu na dokładne zbadanie somatyczne, nie wspominając o wywiadzie w kierunku zaburzeń psychicznych.

Najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi są zaburzenia depresyjne. Ocenia się, że około 20% populacji przebywa co najmniej jeden epizod depresyjny w swoim życiu. Stany depresyjne utrudniają i przedłużają leczenie chorób somatycznych, a czasem są jedyną chorobą, na jaką cierpi pacjent. Dlatego wykrywanie i leczenie stanów depresyjnych pomaga nie tylko pacjentom w procesie zdrowienia, ale także może odciążyć lekarzy między innymi poprzez skrócenie czasu terapii oraz poprawienie jej skuteczności. Niejednokrotnie poprawa stanu psychicznego pacjenta owocuje lepszą współpracą z lekarzem.

W pracy omówiono różnicowanie zaburzeń depresyjnych z innymi zaburzeniami nastroju oraz diagnozowanie typowych depresji i tzw. masek depresji. W tych drugich, czyli depresjach atypowych, na pierwszy plan wysuwają się mało charakterystyczne objawy (dolegliwości bólowe, zaburzenia snu, zaburzenia lękowe, behawioralne i inne), i to one właśnie są rzadko rozpoznawane przez lekarzy rodzinnych. Mnoży to liczbę porad lekarskich i kosztownych badań dodatkowych. W pracy zwraca się również uwagę na niewłaściwe leczenie, prowadzące często do pogorszenia stanu zdrowia chorego oraz do powstawania uzależnień lekowych (anksjolityki, leki przeciwbólowe, środki nasenne). W pracy są zawarte praktyczne wskazówki, na jakie objawy kliniczne należy zwrócić uwagę, aby wykryć zaburzenia depresyjne, o których niejednokrotnie pacjent nie wspomina, bądź gdy główne skargi pacjenta są mało charakterystyczne dla depresji.

Aktywność fizyczna mieszkańców Lubelszczyzny od 35 roku życia

GRZEGORZ SZCZEŚNIAK, JERZY ŁOPATYŃSKI

Zakład Podstawowej Opieki Zdrowotnej Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie

Prawidłowa aktywność fizyczna uważana jest za jeden z podstawowych elementów prozdrowotnego stylu życia. Celem pracy było ustalenie poziomu tej aktywności u mieszkańców Lubelszczyzny w wieku 35 lat i powyżej. Badano również współwystępowanie wysiłku fizycznego i częstości występowania otyłości, zaburzeń tolerancji glukozy, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Analizą objęte zostały dane zebrane w trakcie badań prowadzonych przez pracowników Zakładu POZ na terenie dawnego województwa lubelskiego w latach 1998–2001. Badani wybrani byli drogą podwójnego losowania proporcjonalnie do grup wiekowych. Aktywność

fizyczną badanych ustalono na podstawie wywiadu opracowanego w formie ankiety. Porównano rozpowszechnienie otyłości ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) i cukrzycy typu 2 (DM 2) (zdiagnozowanych wcześniej lub w oparciu o kryteria WHO z 1985 r. na podstawie glikemii w pełnej krwi żyłnej na czczo i w 2. godzinie po doustnym obciążeniu 75 gramami glukozy), dyslipidemii (stężenie w osoczu krwi żyłnej na czczo cholesterolu całkowitego $\geq 5,2 \text{ mmol/l}$ i/lub cholesterolu HDL $< 1 \text{ mmol/l}$ u kobiet i $< 0,9 \text{ mmol/l}$ u mężczyzn i/lub cholesterolu LDL $\geq 3,5 \text{ mmol/l}$ i/lub trójglicerydów $\geq 2,3 \text{ mmol/l}$) i nadciśnienia tętniczego ($RR \geq 140/90$

stwierdzone przynajmniej dwukrotnie w czasie 3 pomiarów) w grupach: 1) określającej swój wysiłek fizyczny w czasie pracy jako lekki (300 osób) i 2) określającej go jako ciężki (300 osób) i w grupach A) uprawiającej sport aktualnie (systematycznie lub sezonowo) i w przeszłości (rekreacyjnie lub zawodniczo) (200 osób) i B) nigdy nie uprawiającej sportu (500 osób). Porównywane grupy były porównywalne pod względem płci i wieku. Analizy statystycznej dokonano przy pomocy testu Chi-kwadrat, za poziom istotności przyjmując $p < 0,05$.

Wyniki: Zbadano 1973 mieszkańców Lublina i 1809 mieszkańców wsi lubelskich. Aktywnych zawodowo było 923 (47%) badanych w mieście i 590 (33%) badanych na wsi. W mieście 56% pracujących określało swój wysiłek fizyczny w czasie pracy jako lekki, 46% jako średni, a 8% jako ciężki, na wsi odpowiednio: 16% jako lekki, 39% – średni i 45% – ciężki; różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Statystycznie częściej swoją pracę oceniali jako lekką kobiety (45% vs 36%, $p < 0,001$), jako ciężką – mężczyźni (27% vs 18%, $p < 0,001$). W czasie wolnym od pracy zawodowej 43% badanych z miasta uprawia działkę, 3% pracuje w gospodarstwie rolnym,

63% deklarowało, że chodzi codziennie na co najmniej godzinne spacer, a 19% – że uprawia sport. Na wsi odpowiednio: 49% uprawia działkę, 22% pracuje w gospodarstwie rolnym, 78% deklarowało, że chodzi codziennie na co najmniej godzinne spacer, a 4% – że uprawia sport. Częstsze uprawianie sportu przez mieszkańców miasta było istotne statystycznie ($p < 0,001$). Częściej sport uprawiali mężczyźni (15% vs 10%, $p < 0,001$), osoby z wyższym wykształceniem (wyższe – 33%, średnie – 12%, zawodowe – 10%, podstawowe – 3%, $p < 0,001$). Brak jakiegokolwiek z wyżej wymienionych aktywności w czasie wolnym od pracy zawodowej istotnie częściej deklarowali mieszkańcy miasta (19% vs 12%, $p < 0,001$), kobiety (18% vs 13%, $p < 0,001$). Rozpowszechnienie badanych zaburzeń metabolicznych w grupach 1 i 2 przedstawia tabela 1, w grupach A i B – tabela 2.

Wnioski: Aktywność fizyczna mieszkańców Lubelszczyzny powyżej 35 roku życia wydaje się być niewystarczająca. Około 15% tej populacji jest całkowicie nieaktywne. Wykazano, że u osób ciężko pracujących rzadziej występują zaburzenia lipidowe, a u osób uprawiających sport rzadziej występuje otyłość.

	Praca lekka n = 300		Praca ciężka n = 300		p
	x	%	x	%	
otyłość	77	26	80	27	ns
IGT	60	20	78	26	ns
DM2	36	12	24	8	ns
dyslipidemia	232	77	208	69	< 0,05
nadciśnienie tętnicze	172	57	172	57	ns

	Nieuprawiający sportu n = 500		Uprawiający sport n = 200		p
	x	%	x	%	
otyłość	134	27	36	18	$p < 0,02$
IGT	99	20	33	17	ns
DM2	44	9	17	9	ns
dyslipidemia	381	76	144	72	ns
nadciśnienie tętnicze	287	57	124	62	ns