

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
Stowarzyszenie Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych

PL ISSN 1508-2121

Polska Medycyna Rodzinna

Kwartalnik

2003

Tom 5

Zeszyt 4

WYDAWNICTWO
Continuo

Indeksowanie:
Index Copernicus 2,84 pkt.

Komitet Naukowy

Dr hab. med. Jerzy Błaszczuk (Wrocław),
Dr n. med. Stephan Böse-O'Reilly (Monachium, Niemcy),
Prof. dr hab. med. Jerzy Czernik (Wrocław),
Prof. dr hab. Barbara Gąsior-Chrzan (Tromsø, Norwegia),
Prof. dr hab. med. Andrzej Górski (Wrocław),
Dr n. med. Małgorzata Grzemska (WHO, Genewa, Szwajcaria),
Prof. dr hab. med. Antonina Harłodzińska-Szmyrka (Wrocław),
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 Koziolec (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),
PhD Jaime Correia de Sousa (Matosinhos, Portugalia),
Prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Andrzej Szczeklik (Kraków),
Prof. dr hab. med. Zenon Szewczyk (Wrocław),
Dr n. med. Andrzej Szpakow (Grodno, Białoruś),
Prof. dr hab. med. Piotr Szyber (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Barbara Świątek (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Kazimierz Wardyn (Warszawa),
Prof. dr hab. med. Mieczysław Woźniak (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Zygmunt Zdrojewicz (Wrocław),
Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

Komitet Redakcyjny

Redaktor Naczelny: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko
Zastępcy Redaktora Naczelnego: dr n. med. Andrzej Staniszewski,
dr n. med. Iwona Pirogowicz
Sekretarz Redakcji: 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

PRACE POGLĄDOWE

- 613 Marian Grzymisławski • Choroby wątroby w aspekcie praktyki lekarza rodzinnego
- 621 Paweł Migdański, Jacek Juszczyk • Zaburzenia psychomotoryczne i encefalopatia utajona u chorych na wyrównaną marskość wątroby
- 635 Agnieszka Sulkowska, Bronisław Sulkowski, Mikołaj Majkowiak, Bogusław Borys, Magdalena Stojek, Andrzej Jasiński, Andrzej Kryszewski • Diagnostyka i leczenie pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (ZJN) w praktyce lekarza rodzinnego
- 641 Katarzyna Błachut, Wojciech Błoński, Leszek Paradowski • Przygotowanie do badań kontrastowych i endoskopowych jelita grubego
- 647 Ewa Otto Buczkowska • Wrodzone zespoły insulinooporności
- 655 Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mulak, Zygmunt Zdrojewicz, Magdalena Fic, Beata Hercuń • Retinopatia cukrzycowa – diagnostyka i leczenie
- 661 Joanna Urban, Maciej Podgórski, Wojciech Kucharski • Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy
- 669 Zygmunt Zdrojewicz, Kinga Belowska-Bień • Tadalafil – nowy lek w leczeniu zaburzeń erekcji
- 673 Konrad Pawełczyk, Marek Marciniak, Jerzy Kołodziej, Emmanuel Addae-Boateng • Transplantacje płuc
- 681 Beata Zadrozna, Jadwiga Szymczak • Parathormon – nowe możliwości w diagnostyce i terapii
- 685 Wanda Horst-Sikorska, Anna Wawrzyniak, Daria Baszko-Błaszczak, Liliana Celczyńska-Bajew, Michalina Marcinkowska • Zastosowanie badań genetycznych w ocenie indywidualnego ryzyka złamania kości u chorych z osteoporozą
- 689 Beata Januszko-Giergielewicz, Jan Forfa, Bolesław Rutkowski • Czy możliwa jest optymalizacja prywatyzacji w nefrologii?

PRACE ORYGINALNE

- 695 Sławomir Chlabicz, Alicja Małgorzata Ołtarzewska, Barbara Pytel-Krolczuk • Czynniki wpływające na decyzje lekarzy rodzinnych o leczeniu antybiotykami zakażeń układu oddechowego
- 701 Tadeusz Koziół, Jacek Brodowski, Lilia Kotkowiak, Iwona Hornowska • Profilaktyka osteoporozy u kobiet zdrowych i chorujących na osteoporozę – badania ankietowe
- 705 Urszula Grata-Borkowska, Andrzej Steciwko, Kazimierz Gąsiorowski, Jarosław Drobnik, Iwona Pirogowicz, Teresa Banaś, Ewa Cieślak-Marczak • Ocena częstości występowania apoptozy w limfocytach obwodowych u szczurów z guzem Morrisa poddanym działaniu neuraminidazy
- 711 Mariola Seń, Andrzej Steciwko, Urszula Grata-Borkowska, Małgorzata Mielnik • Zależność pomiędzy samooceną stanu zdrowia a przejawianymi zachowaniami zdrowotnymi pacjentów
- 715 Liliana Celczyńska-Bajew, Anna Wawrzyniak, Michalina Marcinkowska, Izabela Warmuz-Stangierska, Wanda Horst-Sikorska • Zakres wiedzy studentów i lekarzy o aktualnie występujących w polskiej populacji problemach zdrowotnych

SPRAWOZDANIA

- 719** Donata Kurpas • Sprawozdanie z Sympozjum „Wymieniając Doświadczenia w Nauczaniu”, 9–10 maja 2003, Dubrownik, Chorwacja
- 721** Andrzej Morawski, Joanna Żórawska, Donata Kurpas • Sprawozdanie z Międzynarodowej Konferencji „Moralne problemy współczesnej medycyny”, Bukowina Tatrzańska, 18–20 maja 2003 r.
- 724** Donata Kurpas • Sprawozdanie z wyjazdu na stypendium dla nauczycieli akademickich w ramach programu ERASMUS/SOCRATES, 2–6.06.2003 r., Greifswald, Niemcy
- 726** Donata Kurpas, Bogusława Pylvänäinen • Sprawozdanie z IX Konferencji Europejskiego Towarzystwa Praktyki Ogólnej / Medycyny Rodzinnej (WONCA Region Europe, 18–21 czerwca, Ljubljana, Słowenia)
- 728** Sylwia Kałucka, Przemysław Kardas • Europejska konferencja lekarzy rodzinnych WONCA Europe 2003, Ljubljana, 18–21 czerwca 2003
- 731** Andrzej Steciwko, Agnieszka Migas • Sprawozdanie z III Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Lublin, 11–13 września 2003 r.

Contents

REVIEWS

- 613 Marian Grzymisławski • Liver diseases in family medicine
- 621 Paweł Migdałski, Jacek Juszczyk • Psychomotoric disorders and latent encephalopathy in patients with compensated liver cirrhosis
- 635 Agnieszka Sulkowska, Bronisław Sulkowski, Mikołaj Majkowicz, Bogusław Borys, Magdalena Stojek, Andrzej Jasiński, Andrzej Kryszewski • Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in general practice
- 641 Katarzyna Błachut, Wojciech Błoński, Leszek Paradowski • The preparation for contrast and endoscopic examination
- 647 Ewa Otto Buczkowska • Hereditary syndromes of insulin resistance
- 655 Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mulak, Zygmunt Zdrojewicz, Magdalena Fic, Beata Hercuń • Diabetic retinopathy – diagnosis and treatment
- 661 Joanna Urban, Maciej Podgórski, Wojciech Kucharski • Therapy of hypertension in diabetes
- 669 Zygmunt Zdrojewicz, Kinga Belowska-Bień • Tadalafil – a new medicine in erectile dysfunction treatment
- 673 Konrad Pawełczyk, Marek Marciniak, Jerzy Kołodziej, Emmanuel Addae-Boateng • Lung transplantation
- 681 Beata Zadrozna, Jadwiga Szymczak • Parathormon – new methods of diagnostic and treatment
- 685 Wanda Horst-Sikorska, Anna Wawrzyniak, Daria Baszko-Błaszczak, Liliana Celczyńska-Bajew, Michalina Marcinkowska • Estimation individual risk of bone fracture using molecular biology methods
- 689 Beata Januszko-Giergielewicz, Jan Forfa, Bolesław Rutkowski • Is optimalization of privatization in nephrology possible?

ORIGINAL CASES

- 695 Sławomir Chlabicz, Alicja Małgorzata Ołtarzewska, Barbara Pytel-Krolczuk • Antibiotics in respiratory tract infections – factors that influence family doctors decisions
- 701 Tadeusz Kozielec, Jacek Brodowski, Lilia Kotkowiak, Iwona Hornowska • Osteoporosis prevention in healthy women and in women with osteoporosis – questionnaire study
- 705 Urszula Grata-Borkowska, Andrzej Steciwko, Kazimierz Gąsiorowski, Jarosław Drobnik, Iwona Pirogowicz, Teresa Banaś, Ewa Cieślak-Marczak • Apoptosis of lymphocytes in peripheral blood of rats with Morris hepatoma treated with neuraminidase
- 711 Mariola Seń, Andrzej Steciwko, Urszula Grata-Borkowska, Małgorzata Mielnik • Dependence on self-assessment of health status and displayed health behaviours of patients
- 715 Liliana Celczyńska-Bajew, Anna Wawrzyniak, Michalina Marcinkowska, Izabela Warmuz-Stangierska, Wanda Horst-Sikorska • Students and family doctors knowledge about actual population health problems

REPORTS

- 719 Donata Kurpas • Report on the Symposium „Exchanging Teaching Experience”, 9–10 May 2003, Dubrovnik, Croatia

- 721** Andrzej Morawski, Joanna Żórawska, Donata Kurpas • Report on the International Conference „Moral problems of contemporary medicine”
- 724** Donata Kurpas • Report on the scholarship for university teachers within the confines of the Erasmus/Socrates Programme
- 726** Donata Kurpas, Bogusława Pylvänäinen • Report on the 9th Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine
- 728** Sylwia Kałucka, Przemysław Kardas • WONCA Europe 2003 Conference
- 731** Andrzej Steciwko, Agnieszka Migas • Report on the 3rd Congress of the Polish Society of Family

Słowo wstępne



Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy!

W niniejszym numerze kwartalnika „Polska Medycyna Rodzinna” znajdą Państwo szereg niezwykle interesujących artykułów. Tematyka w nich poruszana jest Państwu bliska z codziennej praktyki, warto więc wzbogacić swą wiedzę o nowe aspekty i doniesienia dotyczące wybranych jednostek chorobowych.

W numerze tym znajdą Państwo również sprawozdanie z III Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, który odbył się we wrześniu w Lublinie. Osoby, które w nim uczestniczyły zapewne z chęcią powrócą myślą do tych chwil, a na prezentowanych fotografiach być może odnajdą siebie lub znajomych. Tych z Państwa, którzy nie mieli jeszcze okazji być na spotkaniach naukowych organizowanych przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej tym bardziej zachęcam do lektury, co może skłoni Państwa do udziału w II Kongresie PTMR, który odbędzie się we Wrocławiu w dniach 29 września–2 października 2004 r. Już dziś serdecznie zapraszam do uczestnictwa w tym doniosłym wydarzeniu naukowym w imieniu Komitetu Naukowego i Organizacyjnego.

Z okazji Świąt Bożego Narodzenia oraz w Nowym Roku 2004 proszę przyjąć najserdeczniejsze życzenia wszelkiej pomyślności w życiu osobistym i zawodowym, przede wszystkim zdrowia, radości życia oraz spełnienia marzeń i pragnień.

Redaktor Naczelny
Prof. Andrzej Steciwko



ZBIGNIEW RUDKOWSKI
prof. zw. dr hab. n. med.

Ur. 21.03.1929 r. we Lwowie, mieszkaniec Wrocławia od 1948 r. Studia na Wydziale Lekarskim AM we Wrocławiu w latach 1948–1953. Po specjalizacji I^o z pediatrii w 1955 r. nakaz pracy w Państwowym Domu Wychowawczym w Płakowicach (powiat Lwówek Śl.) (dla dzieci sierot wojennych z Korei). Równocześnie Ordynator Oddziału Dziecięcego i Noworodków Szpitala Powiatowego we Lwówku w latach 1955–1958.

W latach 1958–1962 starszy asystent I Kliniki Pediatrii (kier. Prof. dr Halina Hirszfelkowa), następnie w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego (Prof. dr Janina Czyżewska). Od 1.10.1998 r. Kierownik tej Katedry i Kliniki. W latach 1998–1999 w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej (kier. Prof. dr hab. Andrzej Steciwko), od 1.10.1999 przeszedł na emeryturę.

W latach 1973–1981 był zastępcą, a następnie dyrektorem Instytutu Pediatrii AM. W latach 1981–1984 pracował w AL. Hoccima, Maroko jako ordynator pediatrii (szpital, przychodnia, higiena szkolna). Specjalizacja II^o z chorób zakaźnych w 1968 r.

Stopnie naukowe:

Dr med. w 1963 r. na podstawie rozprawy pt. „Dysproteinemia immunoglobulinowa w ostrej białaczce u dzieci”,

Dr med. hab. w roku 1967 zatwierdzony na podstawie pracy „Dysproteinemie immunoglobulinowe (cz. I)” oraz „Dysproteinemie immunoglobulinowe w wybranych chorobach zakaźnych dzieci”.

Stopień i stanowisko prof. dr. nadzw. uzyskał w 1977 r., profesora zwyczajnego w 1990 r.

Był promotorem 16 prac doktorskich i opiekunem 3 przewodów habilitacyjnych oraz 1 przewodu doktora h.c. (prof. Th. Hellbrugge).

Był założycielem Poradni Hematologicznej (1978), pierwszego we Wrocławiu Laboratorium Fenylketonurii, Poradni Szczepień przy Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego oraz kierownikiem Dziecięcej Poradni Chorób Wątroby.

Odbýwał kilkumiesięczne staże naukowo-szkoleniowe w klinikach pediatrycznych i zakaźnych w Bordeaux, Rzymie, Hawanie, Monachium (2-krotnie) i Montrealu oraz brał aktywny udział w wielu kongresach w kraju i zagranicą.

Główne kierunki działalności to choroby zakaźne dzieci, szczepienia i zagadnienia odporności, choroby dzieci w środowisku wielkoprzemysłowym (przewlekłe zatrucia ołowiem).

Opublikował ponad 270 prac w różnych czasopismach, 6 książek (jako współautor), w tym 2 rozdziały w „Handbuch der Inneren Erkrankungen, Band 5, Infektionskrankheiten” red. G. Brusckke (Jena, G. Fischer Verlag 1983) oraz podręcznik autorski „Choroby zakaźne dzieci” (PZWL, Warszawa 2001).

Otrzymał wielokrotnie nagrody Rektora AM za pracę dydaktyczną i naukową oraz nagrodę Falka za pracę hepatologiczną (Bazylea 1999).

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (członek honorowy), Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego, Austriackiego Towarzystwa Pediatrycznego, Niemieckiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych Dzieci, Polskiego Towarzystwa Medycyny Środowiskowej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i innych towarzystw.

Od 1992 r. jest Przewodniczącym Rady Naukowej Fundacji na Rzecz Dzieci Zagłębia Miedziowego i Przewodniczącym Komitetu Naukowego 11 corocznych konferencji na temat zdrowia środowiskowego dzieci.

Od 1998 r. współpracuje dydaktycznie i naukowo z zespołem Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu i jest członkiem Komitetu Naukowego kwartalnika „Polska Medycyna Rodzinna”.

CZŁONKOWIE KOMITETU NAUKOWEGO



IRENA ZIMMERMANN-GÓRSKA
prof. dr hab. med.

Ur. 15.05.1935 we Lwowie. Dyplom AM w Poznaniu w 1957 r. Od 1957 r. asystent, później adiunkt w III Klinice Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu. 1960 – specjalista pierwszego stopnia z chorób wewnętrznych, 1963 – stopień doktora medycyny na podstawie pracy pt. „Rozwój antygenów krwinek czerwonych człowieka na podstawie badań immunochemicznych”. 1964 – specjalista drugiego stopnia z chorób wewnętrznych. 1969 – adiunkt w nowoutworzonym Zakładzie Immunologii Instytutu Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu, przekształconego następnie w Klinikę Reumatologii. 1969 – staż naukowy w Rheumatism Foundation Hospital w Heinoli (Finlandia). 1970 – specjalista drugiego stopnia z reumatologii. 1974 – stopień doktora habilitowanego nauk medycznych w zakresie immunologii i reumatologii na podstawie pracy pt. „Wpływ czynników genetycznych i środowiskowych na agregację rodzinną objawów klinicznych i zaburzeń serologicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów”. 1976 – etat docenta. 1979 – stypendium British Council w Londynie. 1985 – kierownik Ośrodka Badawczo-Konsultacyjnego w Inowrocławiu. 1985 – tytuł i stanowisko profesora nadzwyczajnego w Klinice Reumatologicznej AM w Poznaniu. 1991 – kierownik Pracowni Diagnostyki Reumatologicznej AM. 1993 (i nadal) – Kierownik Regionalnego Ośrodka Kształcenia w zakresie medycyny rodzinnej (ROK). 1994 – stanowisko profesora zwyczajnego. 1994 (i nadal) – Kierownik Studium Medycyny Rodzinnej AM w Poznaniu. 1995 – kurs nauczania medycyny rodzinnej (Galway – Irlandia) – program TEMPUS. 1999 (i nadal) – Kierownik Kliniki (obecnie Katedry) Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu.

Autorka 12 podręczników i skryptów, licznych prac oryginalnych, poglądowych, streszczeń zjazdowych. Tematyka wielu prac związana z badaniem leków. Kierownik specjalizacji 70 rezydentów medycyny rodzinnej, 367 lekarzy szkolonych trybem pozaetatowym oraz 37 lekarzy w zakresie chorób wewnętrznych i reumatologii. Promotor 4 ukończonych przewodów doktorskich (6 następnych w toku), 12 prac magisterskich. Organizator Studium Medycyny Rodzinnej, inicjator nauczania przeddyplomowego medycyny rodzinnej w AM w Poznaniu. Prezes Zarządu Głównego Towarzystwa Internistów Polskich (TIP), członek prezydium ZG Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR), inicjator i przewodnicząca Sekcji Medycyny Rodzinnej PTR, przewodnicząca Sekcji Reumatologicznej TIP, przewodnicząca Zarządu Oddziału Poznańskiego PTR, członek wielu innych towarzystw naukowych polskich i zagranicznych. Członek honorowy Amerykańskiego Towarzystwa Lekarskiego i Amerykańskiego Towarzystwa Internistów. Organizator licznych zjazdów i konferencji naukowych, wśród nich XXXIV Zjazdu Towarzystwa Internistów Polskich oraz siedmiu krajowych konferencji z udziałem wykładowców zagranicznych nt. „Reumatologia w praktyce lekarza rodzinnego” w Inowrocławiu (lata 1993–1999). Wieloletni konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii dla województw poznańskiego, pilskiego i konińskiego. Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych dla województwa wielkopolskiego. Ekspert Wielkopolskiej Izby Lekarskiej w dziedzinie medycyny rodzinnej i reumatologii. Członek zespołu ekspertów do opracowania programu specjalizacji z chorób wewnętrznych przy Ministerze Zdrowia. Członek zespołu ekspertów dla przeprowadzenia państwowego egzaminu kończącego specjalizację z chorób wewnętrznych. Członek takiego samego zespołu dla specjalizacji z medycyny rodzinnej. Wieloletni redaktor kwartalnika „Immunologia Polska”, członek rad redakcyjnych wielu czasopism lekarskich. Członek Rady Naukowej Instytutu Reumatologicznego.

Odnaczenia – Złoty Krzyż Zasługi, Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, Odznaka Honorowa za Zasługi dla Rozwoju Województwa Poznańskiego, Złota Odznaka Honorowa za Zasługi dla Rozwoju Województwa Pilskiego, Medale Honorowe Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Immunologicznego, szereg nagród naukowych i dydaktycznych Ministerstwa Zdrowia.

Choroby wątroby w aspekcie praktyki lekarza rodzinnego

Liver diseases in family medicine

MARIAN GRZYMISŁAWSKI

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Krzysztof Linke

Streszczenie Najczęściej spotykane objawy chorób wątroby to: żółtaczka, cholestaza, hepatomegalia, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, encefalopatia wrotna. Każdy z tych objawów wymaga diagnostyki opartej o wywiad chorobowy, badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne. Zwykle wysokie poziomy aminotransferazy alaninowej (> 500 U/l) sugerują zakażenie wirusem hepatotropowym, niskie stężenie albuminy i wzrost stężenia gamma globulin przemawia za przewlekłym uszkodzeniem wątroby, a wzrost stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej wiąże się zwykle z cholestazą. W szeregu przypadków konieczne jest uzupełnienie diagnostyki przez badania obrazowe, biopsję wątroby, badania biochemiczne (hemochromatoza, choroba Wilsona) lub immunologiczne (pierwotna marskość żółciowa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych). Leczenie schorzeń wątroby poza eliminacją czynnika patogenetycznego (związki toksyczne, wirusy) wymaga modyfikacji metabolicznej (upusty krwi, związki chelatujące), hepatoprotekcji (Boldaloin, Raphacholin, Sylimarol) oraz immunomodulacji (sterydy, azatiopryna). Szczególnej uwagi wymagają od lekarza rodzinnego cechy zaburzonej czynności wątroby w ciąży (ostre ciężowe stłuszczenie wątroby, cholestaza ciężarnych).

Słowa kluczowe: choroby wątroby, cholestaza, diagnostyka.

Summary Most frequently seen symptoms of the liver disease are: jaundice, cholestasis, hepatomegaly, portal hypertension, ascites, portal encephalopathy. Each of the above mentioned symptoms requires thorough diagnostic based on case history, physical examination and laboratory findings. Usually high alanine aminotransferase activity (above 500 U/l) suggests infection with hepatotropic virus, low serum albumin and high gamma globulins may suggest chronic liver damage, whereas increased bilirubin and basic phosphatase activity may indicate cholestasis. In many cases this basic diagnostic must be accompanied by radiological and sonographic examination, liver biopsy, biochemical (hemochromatosis, Wilson's disease) and immunological tests (primary biliary cirrhosis, sclerotic cholangitis). The treatment of liver disorders should not only lead to elimination of the pathogenic stimulus (toxic substances, viruses), but may also include metabolic modification (bloodletting, chelators), hepatoprotection (Boldaloin, Raphacholin, Sylimarol) and immunomodulation (steroids, azathioprin). A general practitioner should pay special attention to symptoms of liver malfunction in pregnant women (acute liver gravidary steatosis, pregnancy cholestasis).

Key words: liver diseases, cholestasis, diagnostic procedures.

Objawy chorób wątroby stanowią częsty problem kliniczny. Z praktycznego punktu widzenia celowe jest wykształcenie umiejętności obiektywnej oceny stanu pacjenta pozwalające na właściwe zaplanowanie badań diagnostycznych, modyfikację leczenia, a w określonych sytuacjach kierowanie chorego do lekarza specjalisty lub na leczenie w warunkach oddziału szpitalnego.

Choroby wątroby wynikające z zakłócenia funkcji metabolicznej, wydzielniczej czy procesu detoksykacji (zdolności do odtruwania organizmu – jest to funkcja ochronna) przejawiają się licznymi objawami, z których najczęściej lekarz–praktyk spotyka się z: żółtaczką, cholestazą, hepatomegalią, nadciśnieniem wrotnym, wodo-

brzuszem, encefalopatią wrotną. Każdy z tych objawów wymaga dokładniejszego omówienia.

Objawy schorzeń wątroby

Przez **żółtaczkę** rozumiemy charakterystyczne zabarwienie skóry, błon śluzowych, białekówek i innych tkanek, wynikające ze wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy powyżej 2,5 mg/dl.

Przyczyny podwyższonego poziomu bilirubiny w surowicy mogą wynikać z zakłócenia przemiany tego barwnika, hemolizy czy najczęściej występujących: uszkodzenia miększu wątroby lub niedrożności dróg żółciowych.

Wzrost stężenia bilirubiny niesprężonej

z kwasem glukuronowym (bilirubina pośrednia) obserwowany jest w zespole **Gilberta** (3–5% populacji) i zespole **Crigler–Najjar**.

O ile zespół Gilberta jest schorzeniem łagodnym bez istotnych konsekwencji klinicznych (żółtaczka nie przekracza 6 mg/dl, w badaniach laboratoryjnych stwierdza się prawidłowe próby wątrobowe; czynniki wyzwalające to zwykle głódzenie, stres, wysiłek), to w zespole Crigler–Najjar – genetycznym niedoborze transferazy glukuronowej – może wystąpić żółtaczka jąder podkorowych. Podobne zjawisko obserwujemy także w warunkach wzmożonej hemolizy, jakkolwiek żółtaczka hemolityczna ma zwykle charakter mieszany.

Żółtaczki wynikające z wzrostu stężenia bilirubiny sprzężonej (związanej z kwasem glukuronowym) występują stosunkowo rzadko, a należy do nich: bezobjawowa, łagodna żółtaczka określana mianem zespołu **Dubin–Johnson** (w zespole tym aktywność aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej zwykle są prawidłowe).

Zespół **Rotora** jest zbliżony do zespołu **Dubin–Johnson**, jednak w badaniach stwierdza się nasilenie żółtaczki mniejsze także w odniesieniu do przebarwienia narządów.

Diagnostykę tak popularnego objawu jak żółtaczka należy rozpocząć bezwzględnie od dokładnego zebrania **wywiadu chorobowego, oceny stanu przedmiotowego** i prawidłowo przeprowadzonych **badania laboratoryjnych**.

W wywiadzie należy zwrócić uwagę na: charakter narastania żółtaczki, występowanie objawów ubocznych, takich jak: wodobrzusze, cechy nadciśnienia wrotnego, nudności, wymioty, cechy wyniszczenia, występowanie cech limfadenopatii (mononukleozą, białaczką, chłoniakiem), występowanie hepatosplenomegalii.

Kluczowym dla diagnostyki jest zaplanowanie prawidłowych badań laboratoryjnych.

Do **badania laboratoryjnych** w pierwszej kolejności należy zaliczyć: oznaczenie poziomu aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, niekiedy także doprowadzenie do oceny stężenia bilirubiny sprzężonej i niesprężonej.

Poziomy bilirubiny powyżej 25 mg/dl zazwyczaj towarzyszą dysfunkcji nerek i hemolizie lub ciężkim stanom uszkodzenia wątroby.

Wysokie poziomy aminotransferaz powyżej 500 j. zazwyczaj wskazują na możliwość występowania podłoża wirusowego schorzenia.

Wysokie wartości fosfatazy alkalicznej związane są zwykle z cholestazą albo bezpośrednim uszkodzeniem komórki wątrobowej. Niskie poziomy albumin, wysokie stężenia globulin wskazują raczej na przewlekły charakter uszkodzenia wątroby.

Z badań obrazowych największe znaczenie mają: ultrasonografia, tomografia komputerowa (szczególnie w diagnostyce schorzeń cholesta-

tycznych, ale także w występowaniu zmian o typie przerzutowym czy ogniskowym w obrębie wątroby).

Wzrasta znaczenie techniki rezonansu magnetycznego, szczególnie z wykorzystaniem oprogramowania umożliwiającego wizualizację dróg żółciowych.

Szczególne znaczenie ma biopsja wątroby, jakkolwiek w przypadku stężenia bilirubiny powyżej 3 mg/dl oraz objawów upośledzonej hemostazy badanie to jest przeciwwskazane.

Częstym objawem chorób wątroby jest powiększenie narządu (**hepatomegalia**), należy pamiętać jednak, że w zaawansowanych schorzeniach wątroba może się zmniejszać.

Hepatomegalia, czyli powiększenie wątroby, może występować w formie ostrej, która zwykle towarzyszy krwawieniu do miększu wątroby, natomiast charakter przewlekły raczej towarzyszy trwałemu uszkodzeniu narządu. W badaniu przedmiotowym należy zwracać uwagę także na konsystencję narządu, występowanie nierównej powierzchni, szmeru naczyńowego (nowotwory, marskość).

Stwierdzane w badaniu przedmiotowym powiększenie śledziony zwykle towarzyszy nadciśnieniu wrotnemu.

Znaczące miejsce w symptomatologii chorób wątroby prezentują objawy cholestazy.

Cholestaza jest to zespół kliniczny wynikający z upośledzenia przepływu żółci. Zazwyczaj wyróżniamy dwa podstawowe typy cholestazy:

- wewnątrzwątrobową (wynikającą z uszkodzenia przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych lub upośledzenia transportu na poziomie kanalików żółciowych),
- zewnątrzwątrobową (spowodowaną zwężeniem lub niedrożnością dróg żółciowych pozawątrobowych).

Najczęstsze przyczyny **cholestazy wewnątrzwątrobowej** to: zapalenie wątroby pochodzenia wirusowego (także CMV, Epstein-Barr), zapalenie wątroby towarzyszące infekcjom bakteryjnym, grzybiczym, pasożytniczym, także uszkodzeniom wątroby spowodowanym przez leki.

Uszkodzenie wątroby przez leki prowadzące do ujawniania cholestazy może być spowodowane przez bezpośrednie, toksyczne oddziaływanie preparatu na komórkę wątrobową, np. tetracykliny, paracetamol, ale także przez spożycie trujących pokarmów, np. grzybów.

Niekiedy martwica komórek wątrobowych może być spowodowana nadmiernymi reakcjami o typie idiosynkrazji, wynikającymi ze stosowania takich leków, jak izoniazyd, inhibitory MAO, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyreostatyki, niektóre środki anestetyczne. Cholestaza najczęściej wynika z nieprawidłowej reakcji organizmu na leki z grupy fenotiazyny, steroidów.

Szczególnie liczną grupę chorych prezentujących objawy cholestazy wewnątrzwątrobowej stanowią osoby z alkoholową chorobą wątroby, rzadziej cholestaza wewnątrzwątrobową towarzyszy pierwotnej marskości żółciowej, autoimmunologicznym zapaleniom wątroby, stanom cholestazy w okresie ciąży czy przerzutowym formom nowotworów.

Cholestaza zewnątrzwątrobową najczęściej jest wywołana:

- obecnością złożeń w przewodzie żółciowym wspólnym, przewodach wątrobowych (kamica przewodowa),
- zwężeniami dróg wewnątrzwątrobowych (*cholangitis sclerosans*, pierwotna marskość żółciowa),
- łagodnym zwężeniem na skutek włóknienia (szkoda chirurgiczna),
- także występowaniem stanów zapalnych trzustki czy stwardniającego zapalenia dróg żółciowych,
- rakiem trzustki.

Kolejnym objawem charakterystycznym dla patologii wątroby jest **wodobrzusze** (*ascites*) – obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej.

Najczęstsze przyczyny to: marskość wątroby (głównie alkoholowa), także przewlekłe zapalenie wątroby, zamknięcie żył wątrobowych (zespół Budd–Chiari).

Niewątrobowe przyczyny wodobrzusza to zwykle: zespół nerczycowy, niedobory albumin, zaciskające zapalenie osierdzia, przewlekła niewydolność krążenia, także zapalenie trzustki.

Z przyczyn różnych wymienić należy: rozsiew procesu nowotworowego lub gruźliczego w obrębie otrzewnej.

Wodobrzusze wywoływać mogą również choroby hormonalne (niedoczynność tarczycy).

Decydujące znaczenie w diagnostyce tego objawu ma nakłucie otrzewnej (pobranie około 100 ml płynu pozwala ocenić zawartość białka, scharakteryzować komórki występujące w płynie, ilość komórek krwi, dokonać posiewu, przeprowadzić badanie cytologiczne).

Zawartość granulocytów obojętnochłonnych powyżej 500/μl sugeruje występowanie zakażenia, obecność płynu krwistego zwykle powiązana jest z występowaniem nowotworu lub zakażenia gruźliczego.

Istotne jest zróżnicowanie między wodobrzuszem pochodzenia wrotnego i wodobrzuszem złośliwym. W przypadku nakłucia diagnostycznego u osób z procesem nowotworowym zawartość cholesterolu przekracza 1,24 mmol/l, fibronektyny > 0,075 g/l, granulocytów > 1,0 g/l, albumin > 15 g/l, białka całkowitego > 30 g/l.

Obecność komórek atypowych stanowi jednoznaczny wykładnik procesu rozrostowego.

Większa objętość płynu (do 500 ml) umożliwia

przeprowadzenie badań określających występowanie markerów nowotworowych (AFP, CEA).

W przebiegu wodobrzusza występuje niekiedy tzw. samoistne, bakteryjne zapalenie otrzewnej, zespół często późno rozpoznawany, wyrażający się niewyjaśnionym pogorszeniem stanu pacjenta, wzrostem ciepłoty ciała, wysokim stężeniem granulocytów we krwi – powyżej 300 komórek/μl.

Szczególnego znaczenia w diagnostyce patologii wątroby, także w warunkach praktyki lekarza rodzinnego, wymaga ocena stanu ośrodkowego układu nerwowego.

Encefalopatia wątrobowa jest to zespół neuropsychiatryczny związany z przeciekiem wrotno-układowym krwi żyłnej. Przyczyny encefalopatii to gwałtowny przebieg zapalenia wątroby, spowodowany infekcją wirusową, lekami lub toksynami.

Dodatkowe czynniki towarzyszące przewlekłym schorzeniom wątroby, takie jak krwawienia, infekcja, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej czy spożycie alkoholu, stosowanie leków uspokajających (ważne jest zebranie wywiadu od członków rodziny), niekontrolowana podaż leków moczopędnych, mogą również leżeć u podstaw tego zespołu. W etiopatogenezie podkreśla się znaczący udział aminokwasów aromatycznych, a także występowanie wzmożonej syntezy i upośledzonego rozpadu neuroprzekazników hamujących (GABA).

Wśród objawów klinicznych encefalopatii wątrobowej na pierwszym miejscu wymienia się:

- zmiany osobowości,
- odwrócenie rytmu dobowego,
- objawy neurologiczne, wśród których wymienić należy nadpobudliwość z występowaniem odruchu Babińskiego, ale także występowanie drżenia dłoniowego (flapping tremor).

Spośród innych objawów związanych ze zjawiskiem **nadciśnienia wrotnego** wymienić należy krwawienia z żyłaków przełyku, gdzie u osób z zaawansowaną niewydolnością komórki wątrobowej istnieje możliwość śmiertelnego powikłania przy pierwszym epizodzie krwawienia dotyczącym 20–40% chorych dotkniętych tym schorzeniem.

Krwawienie z żyłaków przełyku stanowi także czynnik usposabiający do narastania cech encefalopatii wrotnej.

Profilaktyka wtórna polegająca na sklerotyzacji żyłaków, ostrzykiwaniu środkiem zamykającym światło żyłaków, podwiązanie żyłaków (banding) czy farmakoterapia z wykorzystaniem leków obniżających ciśnienie układowe (β-bloker) poprawia jakość życia tych chorych, niestety nie wpływa na czas przeżycia.

Ostatnio diagnozuje się często schorzenia metaboliczne prowadzące do upośledzenia funkcji wątroby, należą do nich m.in. hemochromatoza i choroba Wilsona.

Charakterystyka wybranych chorób wątroby

Hemochromatoza jest uwarunkowana genetycznie, gen hemochromatozy występuje u ponad 6% populacji, warunkiem ujawnienia objawów klinicznych zazwyczaj jest homozygotyzm.

Objawy kliniczne poza ciemnym zabarwieniem skóry, niekiedy powiększeniem wątroby to zmiany w wartościach badań laboratoryjnych (podwyższenie stężenia aminotransferaz, wzrost wysycenia transferyny powyżej 60%, patognomiczny dla hemochromatozy jest wzrost stężenia ferrytyny powyżej 400 µg/l).

W diagnostyce istotna jest biopsja wątroby z ilościowym oznaczeniem zawartości żelaza w tkance. Leczenie to krwiouputy, po ustaleniu rozpoznania leczenie to może być prowadzone przez lekarza rodzinnego w porozumieniu z poradnią specjalistyczną.

Wczesne podjęcie terapii jest niezbędne, bowiem hemochromatoza łączy się z wielokrotnym wzrostem ryzyka pierwotnego raka wątroby. Z innych objawów towarzyszących hemochromatozie wymienić należy cukrzycę (50–60% pacjentów) oraz kardiomiopatię. Często obserwuje się także cechy niewydolności przysadki z obniżeniem libido, atrofią jąder.

Znaczenie szczególne mają dwa elementy: po pierwsze wczesne wdrożenie krwioupuści, które doprowadzają do zmniejszenia ryzyka przemiany nowotworowej (w ciągu życia pacjenta należy ich dokonać nawet ponad 100), drugim elementem niezwykle ważnym to badanie członków rodziny – celem wczesnego wykrycia i leczenia hemochromatozy występującej rodzinie.

Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) występuje u 1/30 000 mieszkańców. Jest to schorzenie polegające na gromadzeniu miedzi w wątrobie wielokrotnie przekraczające dopuszczalne wartości.

Pierwsze oznaki to dysfunkcja wątroby, równie często występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, wyrażające się występowaniem drżeń, zaburzeń czynności stawów, dysfagią, zaburzeniem koordynacji ruchu. Z objawów zewnętrznych charakterystyczne dla choroby jest występowanie pierścienia Keysera–Fleischera, wynikające z pojawienia się złogów miedzi w rogówce.

W diagnostyce prowadzonej zwykle przez jednostkę specjalistyczną ważne jest stwierdzenie:

- obniżenie stężenia ceruloplazminy,
- nadmierne gromadzenie miedzi w wątrobie,
- obecność pierścienia Keysera–Fleischera wokół rogówki,
- zaburzenia neurologiczne.

Prowadzenie leczenia konieczne jest przez całe życie, lekiem z wyboru jest penicylamina, środek chelatujący.

Rozpoznawane często przewlekłe toksyczne zapalenie wątroby prawie w 30% przypadków spowodowane jest alkoholem. Częściej występuje u kobiet. Objawy cholestazy wewnątrzwątrobowej to: wzrost wartości GGTP, podwyższone jest stężenie fosfatazy alkalicznej, przy podwyższonym poziomie aminotransferaz występuje dwukrotnie wyższa wartość aktywności aminotransferazy asparaginianowej w porównaniu z aminotransferazą alaninową, stwierdza się też podwyższenie wartości MCV.

W 80% przypadków osób z przewlekłym, toksycznym zapaleniem wątroby o podłożu alkoholowym występuje ryzyko marskości z możliwością dalszej przemiany do nowotworu.

Leczenie powinno być zapoczątkowane od odstawienia czynnika toksycznego, w sytuacjach bez poprawy stanu klinicznego sugeruje się (zdania są podzielone) włączenie steroidów, suplementację witaminy B.

Schorzeniem rozpoznawanym rzadko jest **pierwotna marskość żółciowa**, występująca głównie u kobiet między 40 a 60 rokiem życia.

Głównym objawem bywa świąd, często poprzedzający znacznie inne objawy kliniczne, z których wymienić należy cechy cholestazy wewnątrzwątrobowej z podwyższonym poziomem GGTP, fosfatazy alkalicznej, zmiany skórne. W diagnostyce istotne jest wysokie miano immunoglobulin M (IgM) i wysokie miano przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA).

Leczenie opiera się na suplementacji witamin, stosowaniu żywic jonowymiennych, preparatów kwasu ursodezoksycholowego (UDCA), niestety z miernym efektem. Ostatecznym rozwiązaniem jest przeszczep wątroby.

Pierwotna marskość żółciowa często występuje w powiązaniu z innymi zespołami autoimmunologicznymi, a także może być czynnikiem poprzedzającym inne schorzenia, np. w około 5% przypadków poprzedza wystąpienie choroby Crohna.

Rzadkie schorzenie występujące przeważnie u mężczyzn w wieku od 25 do 50 roku życia, którego etiologia nie jest znana, to **pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych**.

Niespecyficznymi objawami są: zmniejszenie masy ciała, żółtaczką, cholestazą wewnątrzwątrobową, wzrost stężenia immunoglobulin (IgM), obecność przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). Dla potwierdzenia rozpoznania celowe jest badanie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) lub przeciw komórkom mięśni gładkich (SMA). W diagnostyce choroby istotną rolę odgrywają: biopsja wątroby i cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW), której skuteczność diagnostyczna wynosi 82%. W terapii stosuje się: pochodne kwasu ursodezoksycholowego (UDCA), według

niektórych źródeł okresowa poprawa stanu klinicznego następuje po włączeniu steroidów. W schyłkowym okresie choroby leczeniem z wyboru wydaje się przeszczep wątroby.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby to przewlekłe schorzenie wątroby występujące głównie u młodych kobiet poniżej 30 roku życia (80% populacji chorych).

Do niespecyficznych objawów klinicznych należą: podwyższenie OB, nadmierna męczliwość, utrata łaknienia, powiększenie wątroby, żółtaczka (występuje rzadko), w badaniach laboratoryjnych stwierdza się wysokie wartości γ -globulin oraz hipoalbuminemię. Należy zwrócić uwagę także na badanie przeciwciał – przeciwciała przeciw komórkom mięśni gładkich (SMA), przeciwciała LKM-1 oraz przeciwciała ANA (przeciwjądrowe). Patognomiczne, istotne dla rozpoznania są miana powyżej 1:80, obserwuje się wysokie stężenie immunoglobulin (IgE).

Często występuje w obrazie klinicznym współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi, do takich należą np. schorzenia tarczycy.

W leczeniu stosuje się głównie steroidy (efektywność terapii wynosi 80%, leczenie niekiedy trwa do końca życia). Często łączy się ze stosowaniem azatiopryny. Leczenie jest skojarzone. Azatioprynę stosuje się przez długi okres, najczęściej powyżej 2 lat.

U osób z autoimmunologicznymi zapaleniami wątroby obserwuje się często występowanie tzw. zespołów nakładania, szczególnie dotyczy to zakażenia wirusem C. Mimo stosowania leków immunosupresyjnych występuje możliwość zaostrzenia choroby.

Zakażenia wirusami hepatotropowymi typu A, B, C, D, E stanowią domenę oddziałów i specjalistycznych poradni chorób zakaźnych. Na potrzeby praktyki lekarza rodzinnego celowe wydaje się wyeksponowanie szczególnych właściwości przewlekłych form zapaleń wirusowych wątroby u chorych pozostających pod opieką lekarza praktyka.

W przypadku **przewlekłego wirusowego zapalenia typu B** dominującym i często jedynym objawem klinicznym jest zmęczenie. U ponad 70% chorych nie stwierdza się w badaniu fizykalnym odchyłań od normy wskazujących na przewlekłą chorobę wątroby. Z tego też względu w przypadkach trudnych diagnostycznie celowe jest oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), której aktywność jest podwyższona u wszystkich chorych z przewlekłym zapaleniem typu B. Diagnostyka specjalistyczna obejmuje oznaczenie antygenów HBsAg, HBeAg oraz HBV-DNA. Rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym bioptatu wątroby. Specjalistyczne leczenie łączy się z zastosowaniem leków przeciwwirusowych (interferon α , lamiwudyna i famcyklowir).

Charakterystyczne dla **przewlekłego zapalenia wątroby typu C** jest rzadkie występowanie objawów klinicznych, spośród których najczęściej zgłaszaną dolegliwością jest osłabienie znacznego stopnia. U chorych tych występuje wzrost głównie ALAT (40–500 j/l) oraz AspAT. U 90% chorych stwierdza się obecność przeciwciał anty-HCV (+), markerem replikacji jest oznaczenie HCV-RNA. W leczeniu specjalistycznym wykorzystuje się: interferon α (ostatnio podkreśla się większą skuteczność terapeutyczną interferonu pegylowanego) oraz rybawiryny.

Ocena skuteczności leczenia zapalenia wątroby spowodowanego wirusami hepatotropowymi typu B lub C sprowadza się do wykazania normalizacji aktywności ALAT, serokonwersji (zanik antygeny HbC, p/ciała anty-HBe) znik wykładników replikacji wirusów (HBV-DNA i/lub HCV-RNA).

Pierwotny rak wątroby jest w ciągu roku przyczyną śmierci około 1 miliona osób. Choroba występuje głównie na podłożu marskości wątroby. U około 3% chorych z rozpoznaną marskością wątroby następuje przemiana do tej formy nowotworu.

Prognozowanie przebiegu choroby zależne jest od rozmiarów guza (lepsze w przypadku, gdy średnica zmiany w chwili rozpoznania nie przekracza 3 cm), licznych guzów, wydolności wątroby (w skali Childa na poziomie A/B). U chorych z tą chorobą konieczny jest nawet w przypadku skutecznej terapii chirurgicznej: regularny nadzór kliniczny, monitorowanie markerów nowotworowych (alfafetoproteina – AFP), badanie kontrolne usg jamy brzusznej (co najmniej raz na 4 miesiące).

Z praktycznego punktu widzenia szczególnej uwagi lekarza wymagają osoby z grup ryzyka pierwotnego raka wątroby. Należą do nich osoby z rozpoznaną marskością wątroby, zakażeniem wirusami HCV, HBS, spożywające żywność kontaminowaną grzybami, poddawane przewlekłej hormonoterapii, z rozpoznaną hemochromatozą, alkoholową chorobą wątroby. Odrębny czynnik ryzyka stanowi nikotynizm.

W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na **niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenia wątroby** – Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH). W chorobie tej do czynników usposabiających zalicza się otyłość i cukrzycę.

Wbrew wcześniej panującym przekonaniom uważa się, że stłuszczenie wątroby z komponentą zapalną może być czynnikiem zwiększającym ryzyko nowotworzenia w tym narządzie.

Populacje chorych wymagających szczególnej troski lekarza rodzinnego stanowią kobiety w ciąży, u których stwierdza się objawy nieprawidłowej czynności wątroby.

Bezwzględnie w diagnostyce z odkrytych w przebiegu ciąży nieprawidłowości laboratoryjnych lub obrazu klinicznego przemawiającego za

patologią wątroby konieczne jest: wykluczenie zakażenia wirusem hepatotropowym (HBV, HCV).

Groźną chorobą rozpoznawaną w ciąży jest **ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych** (OSWC). Choroba ta jest rzadko rozpoznawana, występuje głównie w późnym okresie ciąży, podstawowy objaw to głównie zażółcenie powłok. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się trombocytopenię, wzrost liczby granulocytów obojętno-chłonnych, podwyższone wartości fosfatazy alkalicznej, AspAT, ALAT. Niebezpiecznym powikłaniem tej choroby może być zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC). Leczeniem z wyboru jest szybkie rozwiązanie ciąży.

Kolejnym przejawem patologii wątroby u ciężarnych może być zespół **HELLPC** – haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count. Na obraz kliniczny zespołu przedrzucawkowego składają się: niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, wysoka aktywność LDH i aminotransferaz, podwyższone stężenie bilirubiny pośredniej.

Najczęstszą przyczyną żółtaczki w okresie ciąży jest **śródwątrobowy zastój żółci**, którego etiologia nie jest jasna. W badaniach laboratoryjnych występuje wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej, AspAT, ALAT oraz fosfatazy alkalicznej. W przypadku tego zespołu stosuje się leczenie z wykorzystaniem kwasu ursodezoksycholowego, cholesterolaminy, niekiedy suplementacja witaminy K.

Kamica żółciowa – występuje głównie w przypadku kolejnych ciąż, jej rozpoznanie jest zwykle przypadkowe, bowiem schorzenie u młodych kobiet rzadko wywołuje objawy pozwalające na jej rozpoznanie. Należy podkreślić, że kamica bezobjawowa zwykle nie stanowi wskazania do leczenia chirurgicznego.

W kontekście przedstawionego klinicznie obrazu chorób wątroby ogólne **zasady farmakoterapii schorzeń wątroby i dróg żółciowych** sprowadzają się do jej indywidualizacji w zależności od dominujących objawów klinicznych.

W przypadku **zespołów cholestatycznych**, szczególnie ze świądem skóry, zaleca się stosowanie żywic jonowymiennych (cholesteramina) lub preparatów **kwasu ursodezoksycholowego (UDCA)**. Nie zaleca się stosowania tej formy farmakoterapii w przypadkach cholestazy zewnątrz-wątrobowej. W przypadku schorzeń wymagających stosowania związków **chelatuujących**, najczęściej zalecana jest D-penicylamina (**choroba Wilsona**).

W leczeniu autoimmunologicznych zapaleń wątroby stosuje się leki immunosupresyjne – często długotrwałe leczenie skojarzone: **steroidy z azatiopryną**.

Leczenie **wodobrzusza** wymaga diety z ograniczeniem podaży soli kuchennej (poniżej 3 g NaCl/dzień), ograniczeniem podaży sodu poniżej 40 mEq/dzień.

Ważnym elementem farmakoterapii jest stosowanie diuretyków, głównie z grupy antagonistów mineralokortykoidów – spironolakton (Verospiron, Spironol) w dawce od 100 do 400 mg/dzień. W leczeniu moczopędnym poza stosowaniem spironolaktonu (antagonista mineralokortykoidów) stosuje się też diuretyki pętlowe: furosemid, ksyramid (Aquaphor, Lumitens).

Podkreślić należy konieczność uzupełniania potasu, niekiedy w ilości do 80 mEq/dzień, sugeruje się także uzupełnianie terapii przez podaż albumin, szczególnie u osób leczonych upustami płynu z jamy otrzewnej.

Występujące u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby zaburzenia hemostazy, wynikające z upośledzenia syntezy białek (hemostaza osoczowa), trombocytopenii (hipersplenizm), wymagają leczenia z wykorzystaniem: witaminy K (zwykle podanie parenteralne), cyklonaminy i przetoczeń osocza.

U chorych z objawami **encefalopatii wątrobowej** zaleca się stosowanie: laktulozy (przyspieszenie motoryki jelit), nystatyny i diety z ograniczeniem podaży białka do poziomu nieprzekraczającego 0,8 g/kg masy ciała.

W przypadku rozwiniętej śpiączki wątrobowej celowe jest podawanie diety bezbiałkowej (zwykle przez 48 godzin do momentu odzyskania świadomości przez chorego).

Objawy **nadciśnienia wrotnego** wymagają włączenia terapii z wykorzystaniem leków obniżających ciśnienie krwi. Zwykle stosowane są leki z grupy blokujących receptory β -adrenergiczne (np. propranolol, metoprolol). W terapii tych stanów stosuje się także nitraty i blokery kanału wapniowego.

Samoistne zapalenie otrzewnej stanowiące powikłanie wodobrzusza wymaga leczenia przyczynowego z wykorzystaniem antybiotyków, zwykle cefalosporyn (np. cefatoksym, cefatriakson). Należy podkreślić, że skuteczność terapii zależy od wczesnej diagnozy. Powikłanie, jako stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta, musi być leczone w warunkach szpitalnych.

Duże znaczenie farmakoterapii schorzeń wątroby mają także leki hepatoprotekcyjne o szerokim zakresie wskazań, wykazujące działanie **spazmolityczne, prokinetyczne, żółciotwórcze**: boldinum, aloina (**Boldaloin**), raphanus sativum (**Raphacholin C**). Działanie osłaniające komórki wątroby prezentuje także silibilin (**Sylimarol**).

Hepatoprotekcja to terapia zmierzająca do ochrony komórki wątrobowej, wykorzystuje się uznane leki, stosowane od dłuższego czasu, o sprawdzonej skuteczności klinicznej, prezentujące także działanie bakterio- i grzybobójcze. Jednym z elementów tego leczenia jest stosowanie stabilizatorów błony komórkowej hepatocytów (działanie takie prezentują fosfolipidy – **Essentia-**

le), związków detoksykujących – ornityna (**Hepa-til, Hepa-Merz**).

W codziennej praktyce lekarza rodzinnego skuteczność terapii chorób wątroby, uzyskanie poprawy klinicznej, wyższej jakości życia pacjenta (quality of life), przedłużenie życia wiąże się z prawidłowo przeprowadzonym:

- wywiadem,
- właściwym doбором badań laboratoryjnych,
- optymalizacją procesu terapeutycznego, nie tylko w zakresie farmakoterapii, ale także diety,
- obiektywizacją terapii poprzez jej właściwe monitorowanie,
- współpracą między lekarzem a chorym,
- ważne jest w przypadku przewlekłych schorzeń o znacznym zaawansowaniu klinicznym

uzyskanie zrozumienia i współpracy ze strony otoczenia i chorego.

Działanie zapobiegawcze sprowadza się do uświadomienia zarówno w środowisku medycznym, jak i wśród potencjalnych pacjentów istniejących zagrożeń (infekcje wirusowe, czynniki toksyczne – głównie leki, alkohol), istotna jest także eliminacja czynników patogennych z aktywnym uodpornieniem (szczepienia), stosowania czynników immunoprotekcyjnych, przestrzeganie norm dietetycznych i higieny żywienia (mykotoksyny), racjonalnej farmakoterapii (hepatotoksyczność leków wynika z ich działania bezpośredniego, ale także może być następstwem polipragmazji lub braku obiektywnego nadzoru nad stosowanym leczeniem farmakologicznym).

Piśmiennictwo

1. Beers MH, Berkow R (red.). *The Merck Manual*. Wrocław: Urban & Partner; 2001.
2. Derc K, Grzymisławski M, Skorupa-Szablowska G. Hemochromatoza pierwotna. *Gastroent Pol* 2001; 8(2): 181–188.
3. Hasik J, Hryniewiecki L, Grzymisławski M. *Dietetyka*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999.
4. Healey PM, Jacobson EJ. *Diagnostyka różnicowa w chorobach wewnętrznych – algorytmy*. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne ViaMedica; 2002.
5. Januszewicz W, Kokot F. (red). *Interna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
6. Lencioni R, Franchini C, Crocetti L, Cioni D. *Local ablative therapy for liver metastases*. [In:] *Update Gastroenterology*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2003.
7. Maier KP. *Zapalenie wątroby*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1997.
8. McNally PR. *Tajemnice hepatologii*. Gdańsk: Medical Press; 1999.
9. Porro GB, Cremer M, Krejs G, Ramadori G, Rask-Madsen J, Isselbacher KJ. *Gastroenterologia i hepatologia*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2003.
10. Spirt MJ. *Stany nagłe w chorobach przewodu pokarmowego*. Wrocław: Urban & Partner; 2000.
11. Van Ness MM, Chobanian SJ. *Manual of clinical problems in gastroenterology with annotated key references*. Boston, Massachusetts: Little, Brown and Company; 1994.

Adres Autora:

Marian Grzymisławski

ul. Porazińskiej 29

60-195 Poznań

tel. (061) 868 21 22 lub 869 13 14

Zaburzenia psychomotoryczne i encefalopatia utajona u chorych na wyrównaną marskość wątroby

Psychomotoric disorders and latent encephalopathy in patients with compensated liver cirrhosis

PAWEŁ MIGDALSKI, JACEK JUSZCZYK

Z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Juszczyk

Streszczenie Zaburzenia psychomotoryczne towarzyszą encefalopatii utajonej występującej w przewlekłych chorobach wątroby. Celem podjętych badań była ocena częstości występowania tego zjawiska, a także próba optymalizacji metod diagnostycznych. Wykonano pięć wybranych testów psychometrycznych w grupie 50 zdrowych ochotników (grupa kontrolna), a czasy ich wykonania porównano z wynikami uzyskanymi w 50-osobowej grupie chorych na wyrównaną marskość wątroby (grupa badana). Zaburzenia psychomotoryczne stwierdzono u 78% chorych na marskość wątroby. Najbardziej przydatnymi diagnostycznie okazały się dwa warianty testu numerycznego w skojarzeniu z testem pentagramu. Metody te powinny wejść do standardu diagnostycznego u chorych z przewlekłym uszkodzeniem wątroby.

Słowa kluczowe: marskość wątroby, encefalopatia utajona, testy psychometryczne.

Summary The psychomotoric disorders are connected with the latent encephalopathy during the course of chronic disease of the liver. The aim of this study was evaluation the frequency of latent encephalopathy and usefulness of the diagnostic methods. Two groups of patients were included to the study: 50 control group and 50 patients with the compensated cirrhosis of the liver. There were 5 psychometric tests performed and the results were compared with control group. The psychomotoric disorders were found in 78% of patients with cirrhosis. The most useful test was the number connexion tests A, B and pentagram. Those methods could be included into the standard diagnosis of the liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, latent encephalopathy, psychometric tests.

Epidemiologia chorób wątroby jest w Polsce dość słabo poznana. Pomimo systematycznej rejestracji zakażeń wirusami hepatotropowymi wykazywane w raportach dane są tylko częścią rzeczywistej liczby zakażeń. Dodatkowy problem to skąpa symptomatologia chorób wątroby, dlatego nadal zbyt często do rozpoznania dochodzi przypadkowo i (lub) w znacznie zaawansowanym okresie choroby. Biorąc po uwagę takie zjawiska społeczne jak alkoholizm, narkomania czy lekomania, należy spodziewać się zwiększenia i tak już wysokiej zapadalności na choroby wątroby [1–3].

Przewlekłe uszkodzenie wątroby powoduje zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego (oun). Pogorszenie jakości życia jest częstym objawem zgłaszanym przez naszych pacjentów. Bierze się ona ze znacznego obniżenia zdolności koncentracji, szybkości pamięci roboczej i funkcji poznawczych.

Encefalopatia wątrobowa (EW) to polietiologiczny zespół neuropsychiatryczny, powstający

w wyniku niewydolności wątroby. Jego zaawansowanie można podzielić na stadia kliniczne od 0 do IV stopnia, gdzie 0 oznacza stan prawidłowy, zaś śpiączka wątrobowa zaczyna się od III stopnia. Już w 1970 r. Zeegen i wsp. zwrócili uwagę na subtelne zmiany kliniczne oun, które można wykazać stosując jedynie techniki badań psychologicznych. Stan ten, mieszczący się między 0 a I stopniem klasyfikacji klinicznej, cytowani autorzy nazwali utajoną encefalopatią wątrobową (UEW) [4]. W obrazie klinicznym nie obserwuje się zmian w zachowaniu chorego. Inteligencja werbalna nie zostaje uszkodzona, zatem kontakt słowny z pacjentem pozostaje niezaburzony. Trudności mogą wystąpić w zapamiętywaniu i koncentracji uwagi, co może być niezauważalne dla badającego lekarza.

Powszechnie znane i opisywane są zmiany u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem i marskością wątroby. Interesującym doniesieniem z ostatnich lat jest wykazanie dysfunkcji oun u chorych zakażonych wirusem C zapalenia wą-

troby (HCV), rozwijających zapalenie przewlekłe. Hipotezę tę potwierdzono metodą spektrometryczną rezonansu magnetycznego protonowego i wykazano zaburzenia wskaźnika cholina–kreatynina, co najprawdopodobniej jest jednym z mechanizmów zaburzeń funkcji kognitywnych [5, 6].

UEW jest więc stanem subtelnych zmian psychiatrycznych, ubytków neurologicznych i nieprawidłowości neuropsychofizjologicznych występującym u chorych z przewlekłym uszkodzeniem wątroby, którego istnienie można wykazać stosując odpowiednio dobrane testy psychometryczne [3].

Z uwagi na epidemiologię chorób wątroby prowadzących podstępnie do poważnego upośledzenia jej funkcji, zjawisko UEW i jej konsekwencji nabiera poważnego znaczenia społecznego. Fakt ten należy w populacji polskiej bezspornie zbadać, ponieważ większość osób chorych jest nieświadoma swojego stanu zdrowia i często wykonuje pracę wymagającą dużej sprawności psychomotorycznej.

Celem podjętych badań była wstępna ocena występowania i metod diagnostycznych wykrywających zaburzenia psychomotoryczne, które występują w UEW u chorych na wyrównaną marskość wątroby.

Materiał i metody

U 50 zdrowych ochotników (grupa kontrolna): 25 mężczyzn i 25 kobiet o rozkładzie wieku zbliżonym do rozkładu normalnego ($x = 42 \pm SD 14$ lat, $x_{min.} = 20$, $x_{maks.} = 78$ lat) w warunkach standardowych wykonano wybrane testy psychometryczne. Oznaczono wartości średnie i jako referencyjne przyjęto medianę zwiększoną o odchylenie standardowe.

Badaną grupę stanowiło 50 chorych na wyrównaną, różną etiologicznie marskość wątroby. Rozpoznanie postawiono na podstawie badania klinicznego, badań laboratoryjnych, technik obrazujących, a w pojedynczych przypadkach badania morfologicznego (biopsja). Było to 37 mężczyzn i 13 kobiet w wieku $x = 46 \pm SD 8$ lat ($x_{min.} = 28$, $x_{maks.} = 72$ lat).

Zastosowano następujące testy psychometryczne:

- **Test numeryczny** – nazywany także testem łączenia cyfr (*Number Connexion Test A*) – oceniający orientację wizualno-przestrzenną. Polega on na kolejnym, jak najszybszym łączeniu linią kółek oznaczonych liczbami arabskimi od 1 do 25. Ocenia się czas wykonania próby i ewentualną liczbę popełnionych błędów. Za normę przyjmuje się czas prawidłowego wykonania poniżej 15–30 s [3, 7, 8].
- **Test numeryczno-literowy** (*Number Connexion Test B*) – jest trudniejszą odmianą testu numerycznego. Badany łączy w kolejności

wzrastającej liczby i litery w porządku alfabetycznym, np.: 1, A, 2, B, 3, C itd. Do połączenia jest w sumie 25 punktów (cyfry od 1 do 13 i litery od A do L). W przypadku błędów, podobnie jak w teście numerycznym, czas dokonywanych poprawek włącza się do czasu wykonania testu. Norma to czas poniżej 15–30 s [3, 7, 8].

- **Labirynt** – test przeciągania linii (*Line Tracing Test*). Ocenia szybkość i precyzję motoryki; polega na przeprowadzeniu linii pomiędzy wydrukowaną trasą labiryntu w możliwie jak najkrótszym czasie i bez przekroczenia wyznaczonego liniami obszaru. Wynik podaje się w sekundach i liczbie popełnionych błędów. Wartość referencyjna poniżej 35–55 s [3, 8].
- **Pentagram** – test gwiazdy zapalczanej – należy do testów figuralnych, pozwalających na ocenę szybkości, precyzji i orientacji dwuwymiarowej. Wykonanie polega na ułożeniu z 10 zapalek gwiazdy pięcioramiennej tak, aby łebki zapalek ułożone były na zewnątrz i stanowiły szczyty ramion układanej figury. Ocenia się szybkość wykonania. Mniejsze znaczenie ma ocena symetrii figury niż zachowanie reguły naprzemiennego występowania kąta ostrego i rozwartego. Istnieje też punktowa ocena wykonania testu.
- **Test odliczania**, odejmowania – pozwala ocenić zdolność myślenia abstrakcyjnego poprzez pamięciowe wykonywanie prostych obliczeń. Od liczby 60 badany odejmuje stałą liczbę, np. 3, i głośno podaje wynik: 60, 57, 54, 51, 48. W pracy zastosowano wariant odejmowania liczby 3, lecz istnieją inne możliwości, np. odejmowania po 5 (wariant najłatwiejszy), lub po 7 (wersja najtrudniejsza).

Po badaniach wstępnych wykonanych na zdrowych ochotnikach okazało się, że proponowane w literaturze lat 70. i 80. normy [7, 8] zostały znacznie przekroczone. Dlatego badania rozpoczęto od wyznaczenia wartości referencyjnych dla populacji polskiej. Okazały się one znacznie wyższe od proponowanych przez cytowanych autorów, a następnie powielanych w późniejszych publikacjach. Oceny chorych na wyrównaną marskość wątroby dokonano na podstawie wyliczonych norm własnych.

W obliczeniach statystycznych zastosowano test *t*-Studenta dla zmiennych niezależnych (poziom istotności $p < 0,05$). Wykorzystano program komputerowy *STATISTICA For Windows* (licencja SN:QP7107853602G51).

Wyniki

Wartości norm zastosowanych testów psychometrycznych obliczonych dla zdrowej grupy kon-

trolnej zestawiono z wynikami otrzymanymi u chorych na wyrównaną marskość wątroby. Pośród grupami stwierdzono statystycznie istotne różnice w czasie wykonania testu numerycznego, numeryczno-literowego i pentagramu. Różnica taka wystąpiła również w sumarycznym czasie wykonania wszystkich pięciu testów. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Przedłużone czasy wykonania przynajmniej jednego z testów stwierdzono u 38 na 50 (76%) badanych chorych na marskość wątroby. W grupie kontrolnej takie zjawisko zaobserwowano u 4 na 50 testowanych (8%). Odsetki występowania dodatnich wyników wybranych testów psychomotorycznych w badanych grupach przedstawiono na rycinie 1.

W grupie chorych, u których na podstawie wykonanych testów rozpoznano UEW, dokonano podziału w zależności od liczby dodatnich testów. Tylko w dwóch przypadkach zanotowano dodatni wynik w jednym teście (pentagram). Najwięcej dodatnich wyników uzyskano w obydwu wariantach testów numerycznych 32/38 chorych

dotadnich. Najwięcej dodatnich wyników wystąpiło w skojarzeniu obu testów numerycznych z pentagramem 21/38 chorych dodatnich.

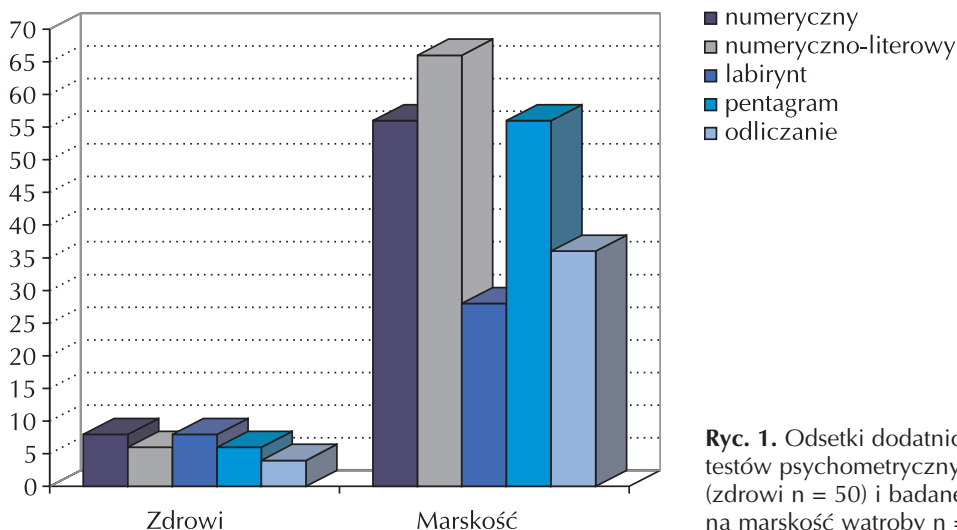
Rozkład dodatnich testów łącznie z odsetkami występowania poszczególnych „modeli” przedstawia diagram na rycinie 2.

Omówienie wyników i dyskusja

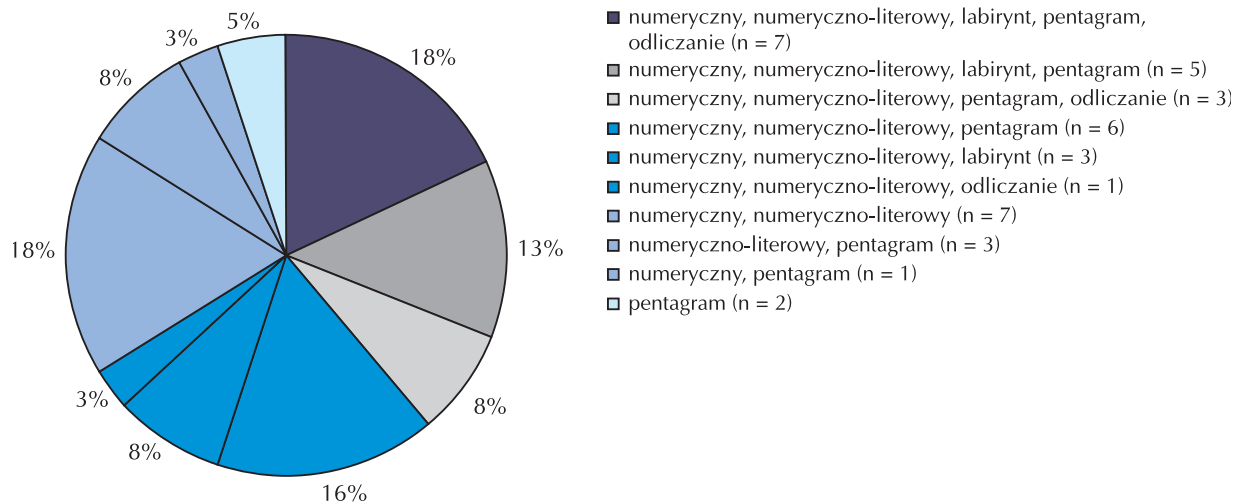
Etiopatogeneza encefalopatii wątrobowej jest nadal nie w pełni wyjaśniona. Przyczyną jej powstawania jest zakażenie wirusami hepatotropowymi, uszkodzenia toksyczne (w tym polekowe i alkoholowe), zaburzenia krążenia i perfuzji zatokowej w wątrobie. Wśród czynników patogenetycznych wymienia się powstawanie „fałszywych” neuromediatorów, blokadę receptorów benzodiazepinowych przez oktapeptyd, który jest ligandem kwasu γ -aminomasłowego (GABA), destabilizujące działanie krótkołańcuchowych nienasyconych kwasów tłuszczowych, zmiana proporcji aminokwasów aromatycznych i rozgałę-

Tabela 1. Średnie wartości czasów wykonania pięciu wybranych testów psychometrycznych w grupie kontrolnej (osoby zdrowe $n = 50$), łącznie z wyznaczeniem normy, oraz w grupie badanej (chorzy na wyrównaną marskość wątroby $n = 50$). Gwiazdką (*) oznaczono różnice statystycznie istotne (test *t*-Studenta, poziom istotności $p < 0,05$). Wyniki testów podano w sekundach

Test	numeryczny	numeryczno-literowy	labirynt	pentagram	odliczanie	suma testów
Zdrowi Przedział zmienności	*105±33 51–178	*113±43 62–205	35±11 19–60	*26±10 15–51	35±16 16–55	*315±88 190–500
Marskość Przedział zmienności	*125±25 72–161	*143±40 70–184	42±10 25–62	*34±10 17–52	44±14 25–72	*392±75 273–508
Norma	138	156	46	36	51	403



Ryc. 1. Odsetki dodatnich wyników wybranych testów psychometrycznych w grupie kontrolnej (zdrowi $n = 50$) i badanej (chorzy na wyrównaną marskość wątroby $n = 50$)



Ryc. 2. Rozkład dodatnich wyników testów psychometrycznych, łącznie z odsetkami występowania poszczególnych „modeli”. Dodatkowo wyniki w pięciu testach obserwowano u 7 (19%), w czterech u 8 (21%), w trzech – 10 (26%), dwóch – 11 (29%) i w jednym u 2 (5%) chorych. Liczebność pacjentów z dodatnim przynajmniej jednym testem $n = 38$ (76% z 50 badanych chorych na wyrównaną marskość wątroby)

zionych, działanie cerebrotosyn endogennych. Czynniki wywołujące encefalopatie, takie jak: nadmierna podaż białka, zaparcia, zaburzenia wodno-elektrolitowe, krwawienie do przewodu pokarmowego, zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze i mieszane), prowadzą do hiperamoniemii (np. [3, 12, 13]).

We wczesniej fazie encefalopatii jawnej, jaką jest UEW, szczególnego znaczenia, obok jak najwcześniejszego rozpoznania, nabiera zastosowanie diety z ograniczeniem białka do 20–40 g na dobę. Ograniczenie dotyczy zwłaszcza białek zwierzęcych, bogatych w aminokwasy rozgałęzione. W leczeniu UEW zaleca się stosowanie syntetycznych bisacharydów (laktuloza, laktitol), które zakwaszając środowisko jelitowe i działając osmotycznie przyspieszają pasaż jelitowy oraz likwidują florę bakteryjną odpowiedzialną za degradację mocznika i uwalnianie amoniaku. Należy zauważyć, że dawka bisacharydów jest indywidualna, a jej skutkiem powinny być 2–3 papkowate stolce na dobę. Najczęściej stosuje się 50–150 ml preparatu na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Leczeniem mierzącym do korekty zaburzonych torów metabolicznych i równocześnie obniżającym stężenie amoniaku jest podanie asparagianu ornityny. Działanie tego preparatu wzmacnia syntezę mocznika i glutaminy, powodując usunięcie nadmiaru amoniaku. Korzystne działanie tego preparatu zostało udowodnione w eksperymentalnych badaniach z lat 70., a następnie wielokrotnie potwierdzone [3, 9–11, 13]. Istotnym spostrzeżeniem wynikającym z doświadczeń własnych jest odpowiednie dawkowanie i czas podawania preparatu, który w przypadku rozpoznania UEW powinien wynosić minimum

14 dni w dawce doustnej 3 razy 3 g (np.: Hepa-Merz 3000). Odstawienie leku powinno być stopniowe i powolne [9, 13].

Encefalopatia wątrobowa, a w szczególności jej początkowa, utajona faza budzi coraz większe zainteresowanie badaczy. Dowodem są coraz liczniejsze doniesienia (np. [5, 6]). Nasze wstępne obserwacje potwierdzają zaburzenia funkcji psychomotorycznych w przewlekłych chorobach wątroby, co z pewnością nie jest spostrzeżeniem nowym, jednak częstość występowania tego zjawiska w naszym studium jest zaskakująco duża. W badanym materiale zaburzenia psychomotoryczne rozpoznano u 38/50 pacjentów, co stanowi 78% chorych na wyrównaną marskość wątroby. Dwa przypadki, które dotyczyły zmian zanotowanych jedynie w teście pentagramu, można uznać za błąd metody lub niezrozumienie przez pacjentów zasad wykonywanej próby. Nie zmienia to jednak zasadniczej hipotezy o znacznym rozpowszechnieniu zaburzeń psychomotorycznych w przebiegu marskości wątroby. Z przeprowadzonych badań wynika, że najbardziej przydatnymi testami wykrywającymi UEW są warianty testów numerycznych i test pentagramu. Jest to zgodne z opiniami przedstawianymi w literaturze tematu [5–8].

Bardzo zastanawiające są rozbieżności, jakie wyniknęły przy ocenie testów numerycznych, które doprowadziły do konieczności zweryfikowania wartości referencyjnych. Pomimo wykonywania testów w warunkach zapewniających izolację od środowiska zewnętrznego, w spokoju, dobrym oświetleniu i przy braku ingerencji przeprowadzających badanie, nikt z grupy kontrolnej nie uzyskał czasu poniżej wartości referencyjnej określonej przez wcześniej cytowanych autorów

(patrz: x_{\min} . przedziałów zmienności). Uważamy, że bardzo dyskusyjne jest przyjęcie takich samych wartości normy dla testu numerycznego i znacznie od niego trudniejszej wersji: numeryczno-literowej. Wytlumaczenie tych spostrzeżeń wydaje się niezwykle trudne, choć już protoplaści medycyny twierdzili, że zjawiska biologiczne należy rozpatrywać nierozdzielnie w kategoriach środowiskowych.

W przedstawionych wynikach pominięto aspekt socjomedyczny badań. Warto jednak zauważyć, że w grupie chorych na marskość 34/50 osób (68%) utrzymywało aktywność zawodową. U blisko połowy z nich (46%) stwierdzono zaburzenia psychomotoryczne. Pojazdy mechaniczne prowadziło 36/50 osób (72% badanych, w tym 4 osoby zawodowo).

Uważamy, że wobec takich spostrzeżeń spopularyzowanie prostych, tanich metod wykrywania zaburzeń psychomotorycznych, a następnie włączenie ich do standardowych badań lekarskich powinno zostać powszechnie zaakceptowane.

Wnioski

1. Encefalopatia utajona jest częstym powikłaniem wyrównanej marskości wątroby.
2. Test numeryczny w skojarzeniu z numeryczno-literowym i pentagramem pozwala najłatwiej rozpoznać zaburzenia psychomotoryczne.
3. Testy psychometryczne powinny wejść do standardu badań u chorych na marskość wątroby.

Kilka uwag praktycznych w charakterze suplementu

Skąpo lub bezobjawowy przebieg chorób wątroby prowadzący do jej marskości powinien skłaniać lekarzy do szczególnej uwagi. Rola lekarza rodzinnego jest tu nie do przecenienia. W trakcie zajęć akademickich z zakresu chorób zakaźnych czy gastroenterologii i podczas szkoleń podyplomowych można spotkać wiele nurtujących problemów i pytań, dlatego przytaczamy kilka uwag końcowych, które w naszym odczuciu wydają się istotne.

- Choroby wątroby są często „wypisane na skórze pacjenta”, dlatego zwróć uwagę na obecność rumienia dłoniowego na kłębach kciuków i kłębikach palców. Objaw ten występuje fizjologicznie u ciężarnych. Na przebiegu ścięgien mięśni zginaczy dłoni można znaleźć guzki Dupuytrona prowadzące do przykurczy palców. „Pajęczki” naczyńniowe najczęściej znajdziesz na skórze klatki piersiowej, plecach i na twa-

rzy, podobnie skórę „banknotową”, czyli wzmożony rysunek drobnych, czerwonych naczyń z naprzemiennie ułożonymi przebarwieniami i odbarwieniami.

Badaj gruczoły piersiowe u mężczyzn. Ginekomastia nie jest objawem rzadkim.

- Wyniki badań dodatkowych traktuj krytycznie. Pamiętaj, że w marskości wątroby aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT), poza okresem dorzutów martwiczych, jest niska.

Elektroforetyczny rozdział białek osocza ma wysoką wartość diagnostyczną. Hipoalbuminemia i hipergammaglobulinemia to zjawiska typowe dla marskości.

Korzystaj z pomocy doświadczonego sonografisty, który potrafi opisać homogenność miąższu, zmiany echogeniczności czy rozpoznać przebudowę guzkową, a także ocenić duże naczynia jamy brzusznej i śledzionę.

- Ponad 60% przypadków puchliny brzusznej jest związane z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu marskości wątroby. U około 1/3 z nich może dojść do bakteryjnego samoistnego zapalenia otrzewnej. W tych przypadkach często obserwuje się oporność na leczenie diuretyczne. Takich chorych kieruj do specjalistycznych ośrodków, gdzie zostanie wykonane badanie morfologiczne i bakteriologiczne płynu. W zależności od otrzymanych wyników podjęte zostanie dalsze postępowanie.
- Zapytaj pacjenta o pobyty w szpitalu, przebyte zabiegi chirurgiczne, badania inwazyjne, częste zabiegi stomatologiczne, przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych (zwłaszcza przed 1990 r.). Tacy pacjenci należą do grupy wysokiego ryzyka zakażenia wirusami hepatotropowymi. Koniecznie oznacz u nich HBsAg i anty-HCV. Pamiętaj też o możliwościach profilaktycznych, jakie niesie szczepienie przeciw wzv-B.
- Dieta „wątrobowa” to przesąd! Dietetyka nie zna takiego pojęcia. Najbardziej zbliżoną jest dieta oszczędzająca przewód pokarmowy. Stosuje się ją np. w ostrej fazie wzv. Obecnie zaleca się diety indywidualne, które pacjent opracowuje sam metodą prób i błędów. Bezwzględny zakaz dotyczy picia alkoholu, a Ty pamiętaj o działaniu hepatotoksycznym wielu leków.
- Zapytaj pacjenta o spożycie alkoholu. Uświadom mu, że piwo i wino to też alkohol! Wypicie jednego 0,5 l piwa odpowiada spożyciu około 50 ml 40% wódki. Dawka codzienna tolerowana przez zdrową wątrobę wynosi dla mężczyzn od 40 do 60 ml czystego etanolu, dla kobiet jest mniejsza o połowę. Osoby pijące niechętnie przyznają się do tego. W razie potrzeby zbierz wywiad środowiskowy. Wartościowym badaniem przydatnym w rozpo-

- znaniu uszkodzeń toksycznych jest aktywność γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP).
- Jeżeli u chorego na marskość stwierdzisz pojawiającą się żółtaczkę, wzrost obwodu brzucha (ciasne spodnie lub spódnice) i narastanie wagi świadczące o pojawianiu się puchliny brzusznej, jest to oznaką dekompensacji i zagrożenia niewydolnością wątroby. Jeżeli dodatkowo pojawi się dłoniowy trzepot grubofalisty i poczujesz zapach merkaptanu z ust pacjenta nie trać czasu, szukaj porady specjalisty!
 - Pamiętaj, testy psychometryczne są tanie. Ich koszt to cena Twojego czasu i doświadczenia oraz cena kartki papieru i pudełka zapalek. Na pewno nie zmarnujesz czasu i z pewnością zdobędziesz dodatkowe doświadczenia, jeżeli będziesz wykonywał te badania u chorych na przewlekłe choroby wątroby. Pozwoli to na wczesne wykrywanie encefalopatii wątrobowej. Gdy stwierdzasz zaburzenia psychomotoryczne zastosuj laktulozę i asparaginian ornityny, nie bój się dawek maksymalnych. Nie stwarzaj pozorów terapii, tylko lecz racjonalnie i skutecznie!

Piśmiennictwo

1. Juszczak J. *Podstawy leczenia chorób wątroby. Alkohol, wirusy hepatotropowe.* [w:] *Leczenie chorób wątroby.* Wrocław: Volumed; 1996: 15–19. Wyd. I.
2. Juszczak J. *Epidemiologia zakażeń HCV.* [w:] *Wirusowe zapalenia wątroby.* Warszawa: Wydawnictwa Lekarskie PZWL; 1999: 228–234. Wyd. I.
3. Rudkowski Z. Wczesne rozpoznanie i leczenie encefalopatii wątrobowej w aspekcie poradnictwa rodzinnego. *Pol Med Rodz* 2000; 4: 481–486.
4. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *Br Med J* 1970; 2: 633–636.
5. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA. i wsp. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433–439.
6. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440–446.
7. Hasal E, Benson L, Hart M i wsp. Hepatic encephalopathy after portecaval shunt in noncirrhotic child. *J Pediatr* 1984; 105: 439–441.
8. Conn HO. The trailmaking and Number Connection Test in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 541–550.
9. Migdalski P. Ostra niewydolność wątroby – etiopatogeneza i terapia. *Medipress Gastroenterologia* 1999; 4: 3–12.
10. Stauch S, Kircheis G, Adler G i wsp. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo controlled double blind study. *J Hepatology* 1998; 28: 856–864.
11. Conn HO, Kircheis G. L-ornithine-L-aspartate in the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Sci Information Merz* 1994.
12. Kokot F. *Encefalopatia w przewlekłych chorobach miększu wątroby przebiegających z nadciśnieniem wrotnym.* [w:] *Choroby wątroby i dróg żółciowych.* Brzozowski R (red.). Warszawa: PZWL; 1998: 161–169. Wyd. III.
13. Flieger J, Juszczak J, Migdalski P. Stężenie amoniaku w surowicy krwi u chorych ze śpiączką wątrobową i stanach encefalopatii wątrobowej – badania pilotażowe. *Materiały naukowe XIV Zjazdu PTEiLChZ.* Gdańsk, wrzesień 1997, s. 266.

Adresy do korespondencji:

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Św. Wincentego 2
61-003 Poznań
tel. (61) 8773671, Faks (61) 8773687

Test nr 1

Pieczętka lekarza

.....
Nazwisko i imię pacjenta.....
Rok urodzenia.....
Rozpoznanie.....
Data badania.....
Wynik.....
Podpis pacjenta**Koniec**

25

10

6

4

23

9

7

Początek

11

1

5

24

8

14

3

12

2

13

22

17

16

15

21

18

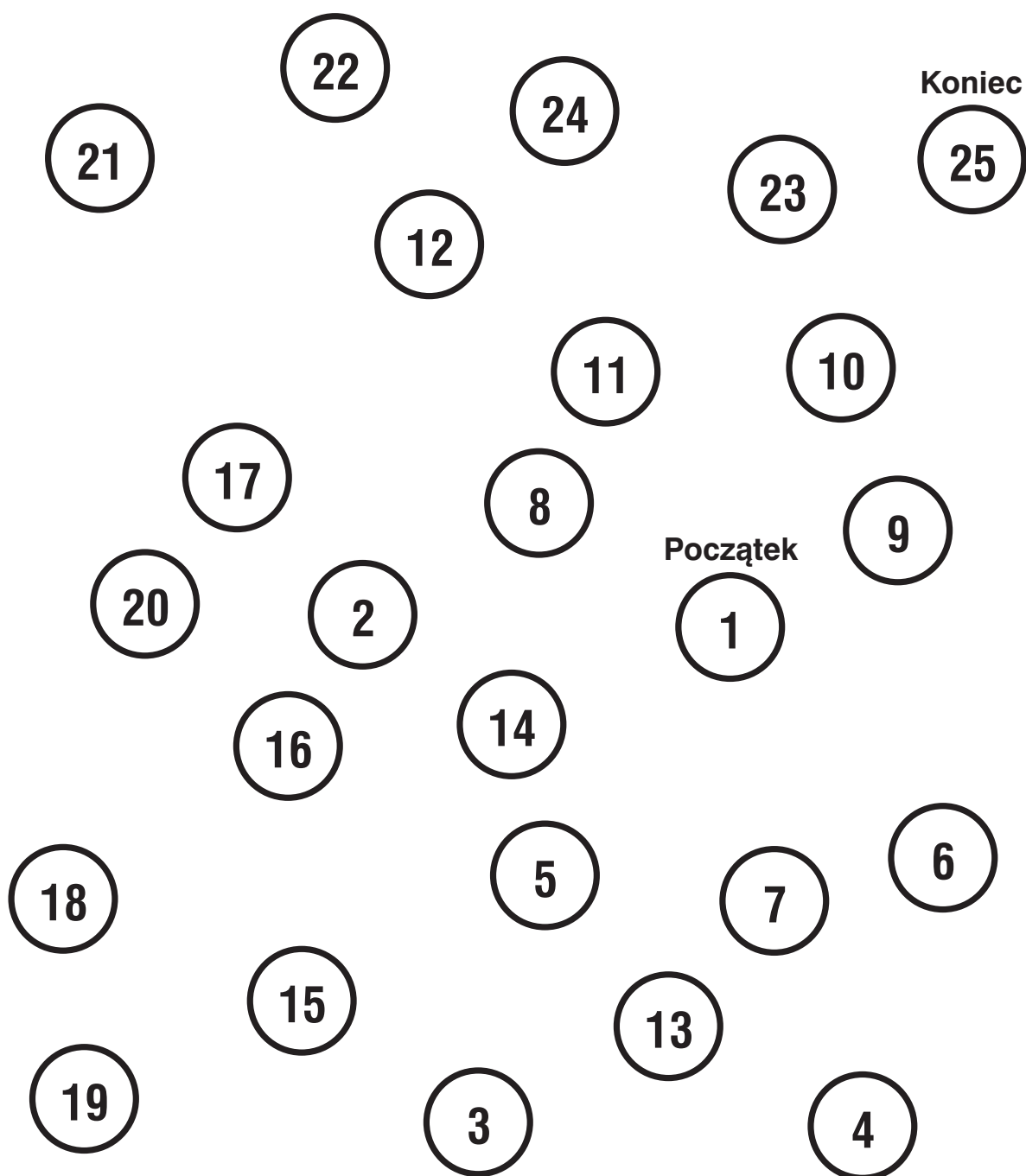
20

19

Test nr 2

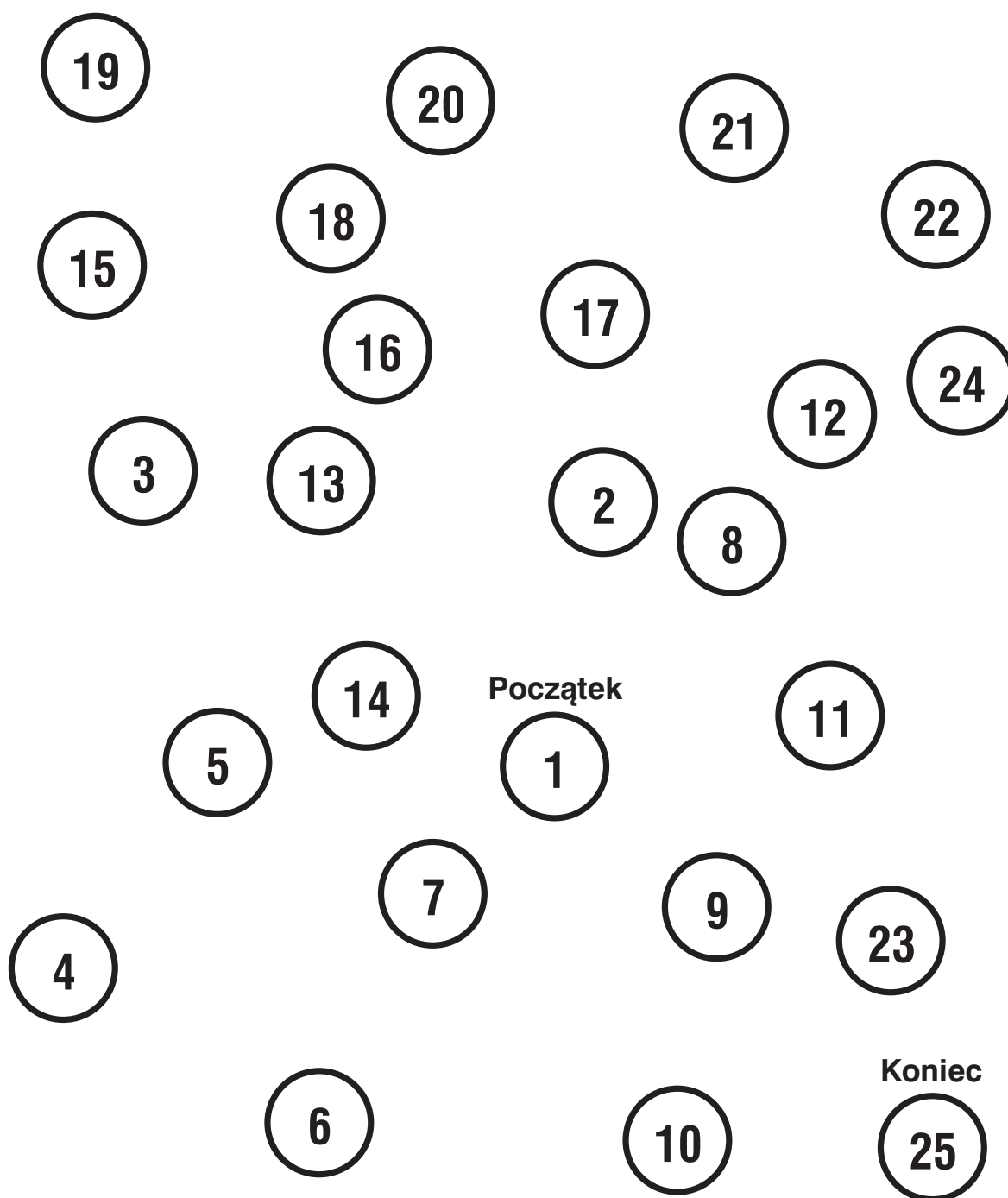


Pieczęć lekarza

.....
Nazwisko i imię pacjenta.....
Rok urodzenia.....
Rozpoznanie.....
Data badania.....
Wynik.....
Podpis pacjenta

Test nr 3

Pieczęćka lekarza

.....
Nazwisko i imię pacjenta.....
Rok urodzenia.....
Rozpoznanie.....
Data badania.....
Wynik.....
Podpis pacjenta

Test nr 4



Pieczęć lekarza

Nazwisko i imię pacjenta

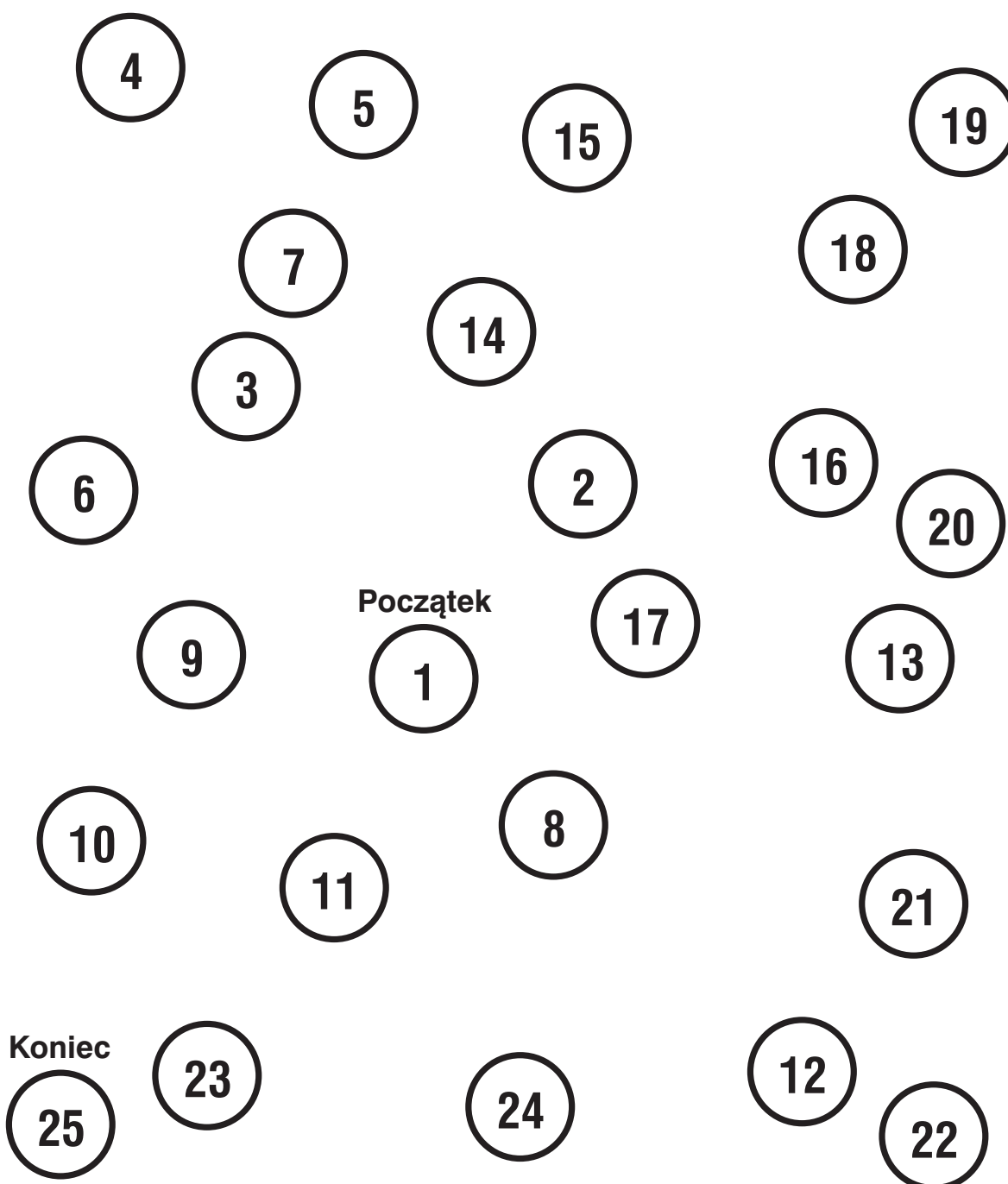
Rok urodzenia

Rozpoznanie

Data badania

Wynik

Podpis pacjenta



Test Liczbowo-literowy



Pieczętka lekarza

.....
Nazwisko i imię pacjenta.....
Rok urodzenia.....
Rozpoznanie.....
Data badania.....
Wynik.....
Podpis pacjenta

Koniec

Początek

The test consists of 26 circles arranged in a grid-like pattern. The circles contain the following content from top-left to bottom-right:

- Row 1: C, 2, 10, 13
- Row 2: 3, I, J
- Row 3: B, 4, A, 12
- Row 4: 5, 1, L, H, 9
- Row 5: E, D, F, 11
- Row 6: 6, 8, 7, K
- Row 7: G

Test Pentagram



Pieczętka lekarza

.....
Nazwisko i imię pacjenta

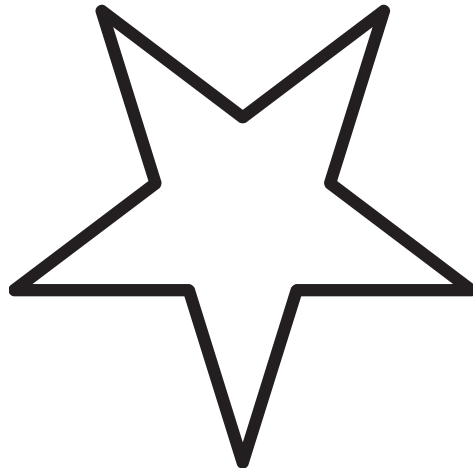
.....
Rok urodzenia

.....
Rozpoznanie

.....
Data badania

.....
Wynik

.....
Podpis pacjenta



Test Labirynt



Pieczętka lekarza

.....
Nazwisko i imię pacjenta

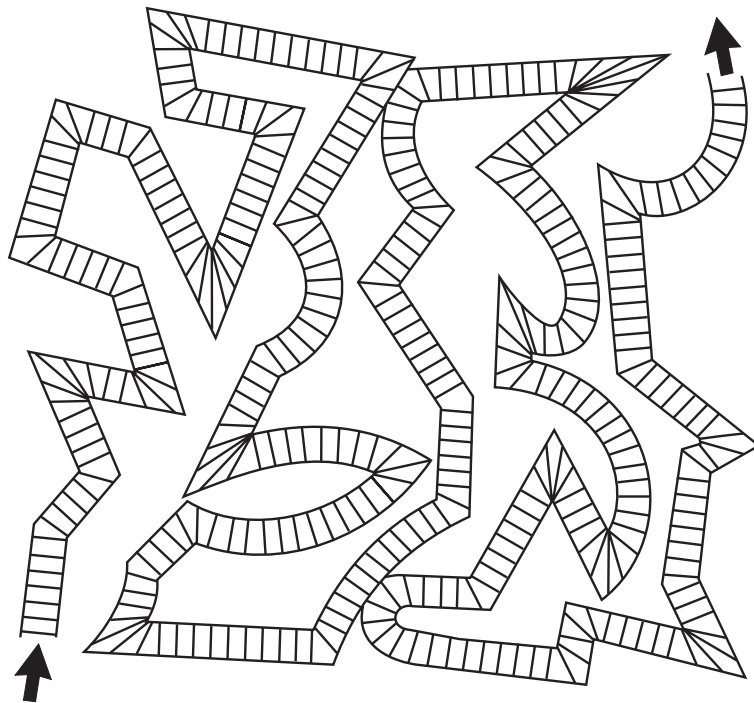
.....
Rok urodzenia

.....
Rozpoznanie

.....
Data badania

.....
Wynik

.....
Podpis pacjenta



Diagnostyka i leczenie pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (ZJN) w praktyce lekarza rodzinnego

Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in general practice

AGNIESZKA SULKOWSKA¹, BRONISŁAW SULKOWSKI³, MIKOŁAJ MAJKOWICZ²,
BOGUSŁAW BORYS², MAGDALENA STOJEK¹, ANDRZEJ JASIŃSKI¹, ANDRZEJ KRYSZEWSKI¹

¹ Z Kliniki Gastroenterologii Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Andrzej Kryszewski

² Z Kliniki Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jerzy Landowski

³ Z Samodzielnej Pracowni Informatyki Medycznej Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: dr n. fizycznych Andrzej Wiszniewski

Streszczenie Rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego (ZJN), zgodne z obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi, tzw. rzymskimi II, opiera się w głównej mierze na wywiadzie klinicznym i badaniu fizykalnym. W przypadku zaistnienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych, progresji lub zmiany charakteru objawów zespołu, starszego wieku pacjentów (pow. 45 r.ż.) lub zakwalifikowania ich do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju raka jelita grubego – konieczne jest wykonanie kolonoskopii. Rozszerzanie zakresu badań diagnostycznych powinno być rozpatrywane indywidualnie. W trakcie zbierania wywiadu można spotkać się z nieścisłościami w opisie objawów przez pacjentów, a postawienie rozpoznania może utrudniać występowanie tzw. objawów pozajelitowych ZJN. Trzeba uwzględnić także aspekty psychologiczne, które mogły nasilić lub wywołać objawy zespołu. Bardzo istotne są też dane dotyczące przebytych zabiegów operacyjnych. Leczenie pacjentów z ZJN musi być wielokierunkowe. Zaczyna się od nawiązania dobrych relacji pomiędzy pacjentem i lekarzem oraz niezbędnych wyjaśnień dotyczących istoty choroby. Kolejnym etapem leczenia są wskazówki dotyczące zmiany trybu życia i diety. Dominujące objawy zespołu często muszą być łagodzone za pomocą środków farmakologicznych: rozkurczowych, przeciwbiegunkowych lub przeczyszczających. W przypadkach trudno poddających się leczeniu korzystne może okazać się zastosowanie niewielkich dawek leków antydepresyjnych. Pomocne mogą okazać się konsultacje specjalistyczne, a w razie potrzeby – profesjonalnie prowadzona psychoterapia.

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, diagnostyka, leczenie.

Summary The diagnosis of IBS, according to the now widely accepted diagnostic criteria (the so-called 2nd Rome criteria) is based mainly on the patient's history and physical examination. In case of any doubt as to the nature of the complaint, as well as in the patients who experience worsening of the complaints or change in their character, in patients over 45 years of age and in high risk groups a colonoscopy is indicated. Additional diagnostic procedures should be considered individually for each patient. On taking the history, the physician may encounter unreliable statements and the diagnosis may be made yet more difficult by coincidence of complaints associated with other organ systems. Psychological aspects should also be considered – they could induce or augment the complaints. Very important are also data regarding previous surgery. The treatment of IBS patients should be multidirectional. It begins with establishing a good physician-patient relationship. Patients should be informed of the benign nature of the disease. The next step is giving advice regarding the life style and diet. The main symptoms can be alleviated by pharmacological agents: antispasmodics, antidiarrheal agents and laxatives. In difficult cases low doses of antidepressants may be helpful. Some patients may need to be referred to a specialist. Many patients may benefit from professional psychotherapy.

Key words: irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment.

Z problemami dotyczącymi diagnostyki i leczenia pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (ZJN) spotyka się praktycznie każdy lekarz zajmujący się leczeniem chorób wewnętrznych. Dzieje się tak z powodu bardzo znacznego roz-

powszechnienia tego zespołu. Szacuje się, że objawy pozwalające rozpoznać ZJN występują u około 20% dorosłych osób z tzw. populacji zachodnich [1, 2]. Z danych amerykańskich publikacji wiadomo, że rocznie z powodu ZJN odby-

wa się 3 mln wizyt lekarskich i wypisuje się około 2,5 mln recept [3].

Obecnie obowiązująca definicja zespołu oraz ściśle określone kryteria diagnostyczne, tzw. kryteria rzymskie II, pozwalają wyodrębnić ZJN z całej grupy zaburzeń czynnościowych jelit. Definicja kliniczna, przedstawiona w 1998 r. na Światowym Kongresie Gastroenterologicznym w Rzymie, określa ZJN jako czynnościowe zaburzenia funkcji jelit wywołujące ból brzucha lub dyskomfort, które są powiązane z zaburzeniami defekacji oraz zmianami konsystencji stolca [1].

Stosowane obecnie kryteria rozpoznawcze, tzw. kryteria rzymskie II (Rome II), zmodyfikowane w niewielkim stopniu w porównaniu z poprzednio obowiązującymi, są następujące [1]:

- ból lub dyskomfort obserwowane przynajmniej przez 12 tygodni w czasie poprzedzających 12 miesięcy, niekoniecznie w sposób ciągły,
- bólowi towarzyszyły przynajmniej dwie z następujących cech charakterystycznych:
 1. związek z wypróżnieniem,
 2. początek dolegliwości związany ze zmianą częstości wypróżnień,
 3. początek dolegliwości związany ze zmianami konsystencji stolca.

Występowanie bólu lub dyskomfortu jest konieczne do postawienia rozpoznania ZJN [1, 2]. Dolegliwości są dość trudne do scharakteryzowania. Stosunkowo często dotyczą lewego dołu biodrowego, ale ich lokalizacja może być zmienna, podobnie jak charakter i natężenie. Mogą nasilać się około godziny po posiłku, natomiast wypróżnienie przynosi pewną ulgę [4]. U pacjentów z ZJN mamy ponadto do czynienia z następującymi objawami klinicznymi [1]:

- nieprawidłową częstością oddawania stolca (powyżej 3 wypróżnień dziennie lub poniżej 3 tygodniowo),
- nieprawidłową formą stolca (zbity/twardy lub luźny/wodnisty stolec),
- nieprawidłowym pasażem stolca (wysiłek przy akcie defekacji, nagła potrzeba oddania stolca, uczucie niepełnego wypróżnienia),
- obecnością śluzu w stolcu,
- wzdęciem brzucha.

Dane z wywiadu, odpowiadające kryteriom rzymskim II, poparte wynikami badania fizykalnego, pozwalają na postawienie tzw. pozytywnego rozpoznania [2, 5–7] często już w czasie pierwszej wizyty pacjenta. Ma to duże znaczenie dla osób z ZJN, ponieważ zwykle są oni bardzo zaniepokojeni swoim stanem zdrowia, często odczuwają nawet lęk przed chorobą nowotworową. Tego typu rozpoznanie jest możliwe w przypadku braku jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych, u pacjentów w młodym wieku, nie zakwalifikowanych do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju nowotworów jelita grubego.

Wartą podkreślenia cechą charakterystyczną ZJN jest występowanie dolegliwości w ciągu dnia [4]. Noce pacjenci przespiają spokojnie. Jeżeli chory podaje, że w nocy budzi go ból lub potrzeba oddania stolca, znacznie bardziej prawdopodobne jest istnienie przyczyny organicznej [4, 5, 8]. Istotne jest też, że pacjenci z ZJN mogą zapowiadać nad potrzebą wypróżnienia [4].

Objawami, które nigdy nie występują w związku z ZJN, są: niewyjaśnione gorączki, niedokrwistość, utrata masy ciała, obecność krwi jawniej lub utajonej w stolcu [1, 2, 4, 5]. W trakcie zbierania wywiadu można też spotkać się z pewnymi trudnościami. Często konieczne jest uściślenie informacji pacjenta dotyczących zaburzeń wypróżniania. Uczucie parcia na stolec lub niepełnego wypróżnienia część pacjentów interpretuje jako zaparcie, podczas gdy stolec jest luźny lub ma prawidłową konsystencję [9]. Nagła potrzeba oddania stolca, wywołana nasilonym odruchem żołądkowo-okrężniczym, bądź częstsze wypróżnienia opisywane bywają jako biegunka [10, 11].

Postawienie rozpoznania może być znacznie utrudnione, a proces diagnostyczny wydłużony przez występowanie tzw. objawów pozajelitowych ZJN [12]. Pojawiają się one u części pacjentów z zespołem, a niekiedy są tak nasilone, że wyśuwają się na pierwszy plan obrazu chorobowego [13]. Mogą być to: nudności, wczesne uczucie sytości, zgaga, senność, bóle pleców, bóle ud, częste oddawanie moczu, uczucie parcia na mocz czy tzw. bóle miedniczne u kobiet [12–15]. Stwierdzono, że część pacjentów kierowanych do specjalistycznych poradni ginekologicznych, urologicznych lub reumatologicznych ma objawy pozwalające rozpoznać ZJN. Bardzo ważne jest zebranie informacji dotyczących przebytych zabiegów operacyjnych i ich wyniku [12, 17–20]. W tej grupie chorych stwierdza się pięciokrotnie więcej przebytych operacji niż w populacji ogólnej [21, 22]. Uważa się, że część z nich była przeprowadzona bez wystarczającego uzasadnienia. Nie powodują ustąpienia dolegliwości, a czasem wręcz ich nasilenie. Jest to jedno z istotniejszych zagrożeń związanych z ZJN.

Ponieważ ZJN należy do chorób psychosomatycznych, ważną rolę w wystąpieniu i przebiegu schorzenia odgrywają czynniki emocjonalne, a szczególnie trudne sytuacje psychospołeczne (rozwód, żałoba, utrata pracy, doznane krzywdy fizyczne) [2, 23]. Podczas anamnezy, poza podaniem objawów choroby, pacjent powinien mieć okazję do opisanie czynników, które mogły mieć wpływ na jej przebieg. Może to zaowocować skuteczną pomocą psychoterapeutyczną [2, 24].

W badaniu fizykalnym osób z ZJN brak jest cech patognomicznych lub szczególnie charakterystycznych dla tego zespołu [1, 2, 4]. Może być obecne wzdęcie brzucha lub tkliwość uci-

skowa o różnym nasileniu w rzucie okrężnicy. W czasie badania fizykalnego pacjenci są zwykle bardzo skoncentrowani, z zamkniętymi oczami pomagają odnaleźć miejsce dolegliwości [4]. Należy zwrócić też uwagę na obecność blizn po operacjach jamy brzusznej.

Poprzestanie na starannie i prawidłowo zebrany wywiadzie klinicznym i badaniu fizykalnym jest postępowaniem właściwym i bezpiecznym u osób młodych (poniżej 40 r.ż.), bez jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych [2]. Wykonanie wziernikowania okrężnicy jest natomiast konieczne u pacjentów starszych – powyżej 45 r.ż. lub młodszych, zakwalifikowanych w jakikolwiek sposób do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju nowotworu jelita grubego, w przypadku istnienia niejasności w obrazie klinicznym, a także w przypadku progresji lub zmiany charakteru objawów przy długoletnim przebiegu. Badaniem z wyboru powinna być kolonoskopia [4, 5]. Wskazane jest również pobieranie wycinków błony śluzowej do badania histopatologicznego, ponieważ tylko w ten sposób możliwe jest rozpoznanie niektórych zapaleń nieswoistych jelit [4, 5]. Wykonanie badania obrazowego jelit warto też rozważyć u osób z nasiloną karcynofobią.

Osobnym problemem jest zaplanowanie badań laboratoryjnych. U każdego pacjenta konieczne jest wykonanie oznaczeń morfologii krwi z rozmazem, badania na obecność krwi utajonej w stolcu oraz stężenia białka CRP [4, 5]. Rozszerzanie zakresu badań powinno być rozważane indywidualnie [1, 2]. Opisywane dolegliwości i zaburzenia mogą mieć związek również z chorobami tarczycy i przytarczyc, niewydolnością trzustki, enteropatią cukrzycową, chorobą trzewną dorosłych czy innymi zaburzeniami wchłaniania w jelicie cienkim, a także infekcjami enteropatogennymi szczepami bakterii [4, 5].

Leczenie pacjentów z ZJN zaczyna się od nawiązania dobrych relacji między lekarzem i pacjentem. Postawienie rozpoznania, nazwanie choroby, wyjaśnienie jej istoty, opisanie przebiegu oraz spodziewanych efektów leczenia bardzo uspokajają pacjentów, do tego stopnia, że u części osób jest to wystarczający środek terapeutyczny i nie wymagają oni dalszego leczenia. Bardzo ważne jest podkreślenie łagodnego charakteru zespołu, a jednocześnie wyjaśnienie, że jego przebieg jest przewlekły z okresowymi zaostrzeniami, a leczenie może złagodzić objawy w różnym stopniu [2, 24–26]. Pomocne bywa porównanie schorzenia np. do skurczu łydki, który powoduje ból, pomimo że narząd jest zdrowy [4].

Kolejnym etapem leczenia są wskazówki dotyczące zmiany trybu życia i diety. Należy zwrócić uwagę pacjentów na częstsze spożywanie posiłków, koniecznie w spokojnej atmosferze. Duża grupa pokarmów może istotnie zaostrzać prze-

bieg ZJN. Są to produkty słodzone fruktozą lub sorbitolem (napoje gazowane, „dietetyczne” słodcyce, guma do żucia), alkohol, duże ilości kawy i tłuszczu w diecie, rośliny strączkowe, jaja, orzechy, ryby, a u osób z nietolerancją laktozy – także przetwory mleczne [2, 4, 5, 27]. Można zaobserwować powtarzalność objawów po spożyciu określonych pokarmów, które w miarę możliwości powinny być ograniczane lub eliminowane z diety [4]. Pacjenci z ZJN zwykle dość dobrze orientują się, które produkty powodują ich gorsze samopoczucie. W niektórych przypadkach bardzo przydatna jest pomoc specjalisty dietetyka [2, 4]. Dieta błonnikowa zalecana jest w postaci zaparciowej ZJN. Ilością pożądaną w leczeniu dietetycznym jest około 30 g błonnika na dobę, co odpowiada 0,5–0,75 kg owoców i warzyw lub 3 łyżkom otrąb pszennych i 0,25 kg owoców lub warzyw [4]. Zwiększanie ilości błonnika w diecie powinno oczywiście być stopniowe. Należy liczyć się z tym, że u części pacjentów może on znacznie nasilać dolegliwości, w takim przypadku trzeba rozważyć rezygnację ze stosowania diety bogatoresztkowej [28]. W przypadku długotrwałego przyjmowania otrąb należy okresowo kontrolować poziom żelaza, cynku, magnezu i fosforu w surowicy, ponieważ mogą one upośledzać wchłanianie tych pierwiastków [4]. W leczeniu postaci zaparciowej nie można zapominać o znaczeniu ruchu, systematycznym treningu defekacyjnym oraz zwiększaniu ilości wypijanych płynów – do około 3 litrów dziennie. Te proste sposoby mogą przynieść zaskakująco dobre rezultaty [2, 4].

U większości pacjentów szukających pomocy lekarskiej z powodu ZJN, konieczne jest złagodzenie dominujących objawów za pomocą środków farmakologicznych. Nie można jednak zapominać, że skuteczność tych leków jest w próbach klinicznych bardzo różnie oceniana, a wszystkie mają swoje efekty uboczne. Najczęściej stosowane są leki rozkurczowe, przeciwbiegunkowe lub przeczyszczające.

Leki rozkurczowe można stosować okresowo, w zależności od nasilenia objawów. Mebeweryna (Duspatalin) lub alweryna (Meteospasmyl) [7, 29] działają przeciwbólowo poprzez zwiótczenie mięśni gładkich, nie wykazują przy tym działania atropinowego. Lekiem przeciwbólowym, chętnie stosowanym zarówno w postaci biegunkowej, jak i zaparciowej ZJN, jest trimebutyna (Debridat), która przywraca normotonię mięśni gładkich jelit [4].

Leki przeciwbiegunkowe stosowane są również według potrzeb, a optymalne dawkowanie powinno ustalać się z pacjentem. Bardzo dobrym lekiem przeciwbiegunkowym jest loperamid [1, 4, 21], agonista receptorów opiatowych, który nie przenika przez barierę krew–mózg. Powoduje zmniejszenie szybkości pasażu, liczby wypróż-

nień i poprawia konsystencję stolca. Łagodzi również uczucie parcia na stolec czy niepełnego wypróżnienia. Średnia dobową dawką loperamidu stosowana w ZJN wynosi 4–8 mg [4].

W leczeniu postaci zaparciowej, o ile podane wcześniej zalecenia są nieskuteczne, powinno się w pierwszej kolejności podawać leki osmotyczne lub działające miejscowo [4]. Skutecznym lekiem osmotycznym jest laktuloza. Pacjenci powinni przyjmować lek jednorazowo przed snem, w indywidualnie dobranej, skutecznej dawce, która zwykle waha się od 15 do 60 ml [4]. U części osób może ona jednak nasilać nudności i wzdęcia. Z leków działających miejscowo, warte polecenia są czopki glicerynowe lub bisakodylu. U niektórych pacjentów konieczne jest wykonywanie wlewek fosforanowych 2–3 razy w tygodniu. Uważane są za lek bezpieczny, nawet przy dłuższym stosowaniu [4].

Objawem bardzo trudno poddającym się leczeniu są dokuczliwe wzdęcia brzucha. Oprócz koniecznego przestrzegania higieny posiłków pomocne może być podawanie pochodnych dime-thiconu, w pełnych dawkach (Espumisan 12 kaps./dobę lub Ceolat 6 tabl./dobę) [4].

W przypadkach opornych na inne formy leczenia należy rozważyć podanie małej dawki leków antydepresyjnych [4, 12, 21, 30]. Najczę-

ściej stosowana jest amitryptylina (50–100 mg/dobę), która przynosi również bardzo dobry efekt przeciwbólowy. Neuroleptykiem o przeciwdepresyjnym działaniu jest sulpiryd [31].

Być może przyszłością leczenia farmakologicznego okażą się leki wpływające modyfikująco na podtypy receptorów serotoniny. Bierze ona udział w reakcjach nadwrażliwości trzewnej, co jest jednym z możliwych patomechanizmów ZJN. Obecnie prowadzone są badania doświadczalne i kliniczne.

W przypadkach trudno poddających się leczeniu warto również rozważyć możliwość specjalistycznych konsultacji – gastroenterologicznych, psychologicznych lub psychiatrycznych, z możliwością prowadzenia profesjonalnej psychoterapii, popartej ewentualnie technikami relaksacyjnymi [2].

Wydaje się, że najlepszą drogą do osiągnięcia satysfakcjonujących wyników leczenia pacjentów z ZJN jest postępowanie wielokierunkowe, obejmujące nawiązanie dobrych relacji między lekarzem i pacjentem, skuteczne uspokojenie chorych z ustaleniem realistycznych oczekiwań poprawy, modyfikacje dotyczące trybu życia i diety, racjonalną farmakoterapię, a w razie potrzeby – profesjonalnie prowadzoną psychoterapię.

Piśmiennictwo

1. Thompson WG, Longstregh GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine E, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45: 43–47.
2. Thompson WG. *Functional bowel disorders and functional abdominal pain*. [In:] Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, Thompson WG, Corazziari E, Whitehead WE *The functional gastrointestinal disorders*. Hannover: Drossman DA; 1994: 117–134.
3. Verne GN, Cerda JJ. Zespół drażliwego jelita. *Med po Dypl* 1988; 36: 53–61.
4. Tomecki R. Zespół jelita nadwrażliwego. *Gastroenterologia* 2002; 7: 25–31.
5. Dzieniszewski J, Jarosz M. Diagnostyka i leczenie zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego. *Medical adviser* 2000; 3: 5–6.
6. Coremans G, Dapigny M, Muller-Lissner S. Diagnostic procedures in irritable bowel syndrome. *Digestion* 1995; 56: 76–84.
7. Longstregh GF. Irritable bowel syndrome. Diagnosis in the managed care area. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1105–1111.
8. Steinhart MJ. Zespół jelita drażliwego. *Med po Dypl* 1993; 1: 145–149.
9. Heaton KW, Gosh S, Braddon FE. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 1991; 32: 73–79.
10. O'Donnel LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990; 300: 439–440.
11. Heaton KW, Radvan J, Cripps H et al. Defecation frequency and timing and stool form in the general population – a prospective study. *Gut* 1992; 33: 818–824.
12. Carol YF, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome. *Postgrad Med J* 1997; 73: 1–7.
13. Maxton DG, Morris JA, Whorwell PJ. Ranking of symptoms by patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 1989; 299: 1138.
14. Whorwell PJ, McCalm M, Creed FH, Roberts CT. Non colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 37–40.
15. Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G, Gillberg R. Upper gastrointestinal and mental symptoms in the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 595–601.
16. Triadafilopulos G, Simms RW, Goldenberg DL. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 59–64.

17. Prior A, Wilson K, Whorwell PJ, Farragher EB. Irritable bowel syndrome in the gynaecological clinic: a survey of 798 new referrals. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1820–1824.
18. Prior A, Whorwell PJ. Gynaecological consultations in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 996–998.
19. Hogston P. Irritable bowel syndrome as a cause of chronic pain in woman attending a gynaecology clinic. *Br Med J* 1987; 294: 934–940.
20. Nortin M, Hadler MD. Jatrogenne algorytmy diagnostyczne – Czy niektóre rozpoznania powodują nasilenie choroby u wrażliwego pacjenta? *Med po Dypl* 1999; 40: 97–104.
21. Whitehead WE, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. Management of gastrointestinal disease. Winawer SJ 1994; 32: 1–25.
22. Fielding JF. Surgery and the irritable bowel syndrome: the singer as well as the song. *J Ir Med* 1988; 76: 33–34.
23. Drossman DA. Illness behavior in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Inter* 1991; 4: 77–81.
24. Sulkowska A, Borys B, Majkiewicz M, Jasiński A, Kryszewski A. Charakterystyka psychologiczna chorych z zespołem jelita nadwrażliwego. *Proktologia* 2000; 1: 55–61.
25. Drossman DA. A biopsychosocial approach to irritable bowel syndrome: Improving the physician – patient relationship. Hannover: Drossman DA; 1997.
26. Harris MS. Zespół jelita drażliwego. Optymalne ekonomiczne postępowanie lekarzy pierwszego kontaktu. *Med po Dypl* 1997; 4: 163–171.
27. Thompson WG. Irritable bowel syndrome; pathogenesis and management. *Lancet* 1993; 341: 1569–1572.
28. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reassaisal. *Lancet* 1994; 344: 39–40.
29. Pae G, Coremans G, Dapoigny M. Therapy of irritable bowel syndrome – an overview. *Digestion* 1995; 56: 433–442.
30. Clouse RE. Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2352–2363.
31. Podlewski JK, Podlewska-Chwalibogowska A. *Leki współczesnej terapii*. Wyd. IX; Warszawa: PZWL; 1994: 825.

Adres Autorów:
Klinika Gastroenterologii AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk

Przygotowanie do badań kontrastowych i endoskopowych jelita grubego

The preparation for contrast and endoscopic bowel examination

KATARZYNA BŁACHUT, WOJCIECH BŁOŃSKI, LESZEK PARADOWSKI

Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Leszek Paradowski

Streszczenie Badania kontrastowe i endoskopowe jelita grubego wymagają jego wcześniejszego oczyszczenia. Techniki przygotowania do badań opierają się na odpowiedniej diecie (głodówka, dieta płynna) oraz środkach przeczyszczających. Stosuje się środki przeczyszczające o różnych mechanizmach działania, m.in. olej rycynowy, bisakodyl, antrachinony, fosforan sodowy, glikol polietylenowy, sole magnezu. Są one podawane doustnie w postaci tabletek lub roztworów, a niektóre z nich również w postaci wlewk doodbytniczych. Wybór metody oczyszczania okrężnicy powinien być zindywidualizowany i zależy od rodzaju planowanego badania, schorzenia będącego wskazaniem do jego wykonania oraz schorzeń współistniejących. Wciąż poszukuje się techniki jednocześnie skutecznej, dobrze tolerowanej i akceptowanej oraz bezpiecznej dla pacjentów.

Słowa kluczowe: oczyszczanie jelita grubego, środki przeczyszczające, diagnostyka jelita grubego.

Summary The colon cleansing is required before contrast and endoscopic bowel examination. Techniques of the preparation for bowel examination are based on diet recommendations (fasting, fluid diet) and laxatives. Following purgatives are used: castor oil, bisacodyl, anthraquinones, sodium phosphate, polyethylene glycol, magnesium citrate. They are administered in the form of tablets and solutions as well as some of them like an enema. The choice of the method of the colon cleansing should be individualised and considers: kind of examination, indications for examination and coexisting diseases. The ideal technique should be efficient, well tolerated, accepted and safe for patients.

Key words: colon cleansing, laxatives, colon examination.

Wprowadzenie

Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są częstą przyczyną poszukiwania porady u lekarza rodzinnego. U większości chorych udaje się ustalić ich przyczynę na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, poszerzonych w niektórych przypadkach o badania laboratoryjne i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Badania kontrastowe i endoskopowe jelita grubego są wykonywane w przypadku: objawów sugerujących chorobę organiczną (wiek powyżej 40 roku życia, osłabienie apetytu, spadek masy ciała, niedokrwistość, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego), u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit, u chorych po leczeniu z powodu raka i polipów jelita grubego, u pacjentów bez objawów jako badania przesiewowe. Endoskopia okrężnicy poza diagnostycznymi stwarza również możliwości terapeutyczne, m.in. usuwanie polipów, hamowanie krwawień, rozszerzanie zwężeń.

Badanie kontrastowe jelita grubego (kolografia) polega na doodbytniczym podaniu siarczanu

baru lub w przypadku badania z podwójnym kontrastem dodatkowo insuflacji powietrza. Kolonoskopia jest wykonywana giętym fiberoskopem o długości 130–160 cm i ma na celu ocenę błony śluzowej i światła całego jelita grubego. Sigmoidoskopię wykonuje się 60 cm giętym endoskopem, oceniając odbytnicę, esicę i u części chorych zstępnicę. Natomiast rektoskopia jest przeprowadzana za pomocą sztywnego endoskopu o długości 20–30 cm.

Warunkiem wykonania powyższych badań i oceny całego zamierzonego odcinka jelita grubego jest jego wcześniejsze oczyszczenie. Złe przygotowanie do badania jest wymieniane jako jedna z przyczyn niepowodzeń w dotarciu do kątnicy. Jest ono powodem konieczności powtórzenia badania, co wydłuża czas diagnostyki, naraża pacjenta na ponowne oczyszczanie i badanie oraz dodatkowo zwiększa koszty. Dlatego też wciąż poszukuje się skutecznej metody oczyszczania jelita grubego, która byłaby jednocześnie dobrze tolerowana przez pacjentów, akceptowana oraz bezpieczna klinicznie.

Po raz pierwszy konieczność oczyszczenia jelita grubego przed badaniem zaistniała około sto lat temu, kiedy do diagnostyki okrężnicy zastosowano kolografię. Zasady ówczesnego przygotowania pacjenta nie różniły się w swej istocie od stosowanych współcześnie i polegały na różnorodnych, zwykle kilkudniowych restrykcjach dietetycznych oraz podawaniu środka przeczyszczającego – oleju rycynowego. Obecnie poza olejem rycynowym wykorzystuje się wiele innych środków, różniących się mechanizmem działania. Najczęściej są to: fosforan sodowy, sennozydy, glikol polietylenowy, bisakodyl, sole magnezu. Poza mechanizmem działania środki różni też sposób podawania – są stosowane w postaci tabletek, roztworów o małej (np. 50 ml) i dużej objętości (np. 4 litry), a także przeczyszczających wlewk doodbytniczych. Zaleca się także jednoczesne stosowanie dwóch środków, aby zwiększyć ich skuteczność.

Środki przeczyszczające

1. Olej rycynowy (rącznikowy) jest lekiem znanym już w starożytnym Egipcie, otrzymywanym z nasion rącznika *Ricinus communis*. W świetle jelita cienkiego bierze udział w tworzeniu mydeł zwiększających wydzielanie błony śluzowej oraz pobudzających perystaltykę jelita cienkiego. Stosuje się go zwykle w dawce 30–60 ml. Wypróżnienie następuje 4–6 h po podaniu leku [1]. Obecnie nie jest zalecany jako lek przeczyszczający do przewlekłego stosowania, a zarezerwowany jedynie do przygotowania do badań jelita grubego. Po jego przyjęciu pacjenci podają kurczowe bóle brzucha. Inne wady tego leku to zły smak oraz ograniczona skuteczność: słabe oczyszczenie proksymalnego odcinka okrężnicy i zaleganie treści kałowej w odcinku dystalnym.

2. W przeciwieństwie do oleju rycynowego, działanie drażniące glikozydów antrachinowych dotyczy jelita grubego, gdzie są metabolizowane przez bakterie i powodują nasilenie ruchów perystaltycznych. Jako środki przeczyszczające wykorzystywane są zawierające antrachinony: liście senesu, kora kruszyny, kłącze rzewienia. Po ich przyjęciu mogą wystąpić bóle brzucha, reakcje alergiczne, a także zaburzenia równowagi elektrolitowej. Przewlekle stosowane doprowadzają do melanozy okrężnicy.

W przygotowaniu do badań jelita grubego stosuje się m.in. preparat X-Prep zawierający wyciąg ze strączków senesu (*Senna acutifolia*). Podawany jest on w postaci płynu o objętości 75 ml o godzinie 14:00 w przeddzień badania. Zaleca się odpowiednie nawodnienie pacjenta, tzn. zgodnie z zaleceniem producenta preparatu wypijanie po jego przyjęciu szklanki wody co 1 h, tak aby łącz-

na objętość wypitych płynów wynosiła 2–3 litry. Konieczne jest ostrożne stosowanie w ciąży, zredukowanie dawki u osób z chorobami układu krążenia i w starszym wieku. Przeciwwskazania do podania preparatu stanowią: nadwrażliwość na sennozydy, niedrożność jelit oraz objawy ostrego brzucha.

3. Odmienny od wcześniej omawianych substancji mechanizm działania mają osmotyczne środki przeczyszczające, które w grupie leków używanych do oczyszczania okrężnicy przed badaniami reprezentują: mannitol, glikol polietylenowy, fosforan sodowy, sole magnezu. Cechuje je słabe wchłanianie w jelicie i zwiększanie wydzielania wody do jego światła [2].

Doustnie podany roztwór mannitolu jest stosowany coraz rzadziej z powodu jego istotnego wpływu na gospodarkę wodno-elektrolitową. W obecnie stosowanych roztworach płuczących mannitol zastąpiono glikolem polietylenowym 4000 (PEG 4000). Jest to duży polimer, niewchłaniany i nierozkładany przez bakterie jelitowe, co zapobiega nadmiernej produkcji wodoru i metanu [3].

W 1980 roku Davis, Fordtran i wsp. uzyskali roztwór zawierający cztery sole (w 1 litrze 25 mmol chlorku sodu, 40 mmol siarczanu sodu, 10 mmol chlorku sodu i 20 mmol wodorowęglanu sodu) oraz jako czynnik osmotyczny PEG 4000 w ilości 16 mmol w 1 litrze roztworu. Roztwór elektrolitowy PEG 4000 (*polyethylene glycol electrolyte solution, PEG-ELS*) nazwano roztworem Fordtrana. Zwiększa on ciśnienie osmotyczne i zapobiega wchłanianiu wody ze światła jelita, a cała objętość przyjętego roztworu jest wydalana z zalegającymi masami kałowymi. Badania kliniczne dowiodły, iż jest on skuteczny i bezpieczny, a do jego wad należy słony smak i konieczność przyjęcia dużej objętości płynu [4]. Obecnie stosuje się więc roztwory o podobnym składzie, które zawierają substancje poprawiające smak [5]. Tolerancję roztworu elektrolitowego PEG-ELS poza dodatkami smakowymi zwiększa również zmniejszenie zawartości siarczanu sodu w roztworze oraz frakcjonowanie dawek [6].

W Polsce spośród preparatów zawierających PEG-ELS dostępny jest preparat Fortrans, różniący się od roztworu Fordtrana dodatkiem substancji poprawiającej smak (sztuczny aromat owoców passiflory). Opakowanie zawiera cztery torebki proszku o wadze 74 g, z których każdą rozpuszcza się w 1 litrze wody. Tak przygotowany roztwór wypija się w ciągu 3–4 godzin w dniu poprzedzającym badanie lub zabieg operacyjny. Początek działania następuje zazwyczaj po upływie 2 h. Przeciwwskazania do zastosowania Fortransu stanowią: ciężki stan ogólny chorego, niedrożność lub znaczne zwężenie, choroby jelita przebiegające z istotnym uszkodzeniem błony śluzowej.

Fosforany jako osmotyczne środki przeczyszczające znalazły się w dostępnych na polskim rynku roztworze przeczyszczającym Phospho-Laxative oraz wlewkach doodbytniczych pod nazwą Enema.

Phospho-Laxative jest roztworem o objętości 50 ml zawierającym w 100 ml 18 g dizasadowego fosforanu sodowego i 48 g jednozasadowego fosforanu sodowego. Przeciwwskazaniem do jego zastosowania są zaburzenia drożności jelit oraz niewydolność nerek. Do wad środka należy możliwość wywołania: zaburzeń gospodarki wodnej, absorpcji sodu oraz hiperfosfatemii, niebezpiecznej zwłaszcza u chorych z chorobami układu krążenia i nerek. Opisano przypadek ciężkiej hiperfosfatemii u pacjenta po przeszczepie nerek, u którego zastosowano fosforan sodowy. U pacjenta w przebiegu hiperfosfatemii wystąpiło zatrzymanie krążenia i zgon, a badaniem autopsyjnym stwierdzono niedokrwiennie zapalenie jelita grubego. Przypadek ten dowodzi, że pomimo coraz powszechniejszego stosowania fosforanu sodu i wielu zalet tego środka celem zmniejszenia ryzyka powikłań konieczne jest unikanie tego leku u osób z upośledzoną funkcją nerek [7].

Wlewki przeczyszczające Enema mają objętość 150 ml, a jednorazowa dawka wynosi 120–150 ml. W 100 ml roztworu znajduje się: 16 g jednozasadowego fosforanu sodu i 6 g dizasadowego fosforanu sodu. Przeciwwskazaniem do ich stosowania są zaburzenia drożności jelit. Jako środek do oczyszczania jelita grubego przed zabiegami diagnostycznymi służą najczęściej do przygotowania do rektoskopii. Wlew doodbytniczy wykonuje się wówczas w godzinach wieczornych, w dniu poprzedzającym badanie lub na kilka godzin przed badaniem.

Pośród leków o działaniu osmotycznym w przygotowaniu do badań jelita grubego stosuje się także: siarczan magnezu (sól gorzka), wodorotlenek magnezu, czyli mleczko magnezowe, cytrynian magnezu. Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek ze względu na możliwość wystąpienia hipermagnezemii.

4. W przygotowaniu do badań jelita grubego wykorzystuje się również syntetyczny związek – bisakodyl, stosowany w postaci tabletek i czopków. Ze względu na drażniący wpływ na błonę śluzową żołądka tabletki mają powłoczkę zapobiegającą przedwczesnemu uwalnianiu substancji i z tego powodu tabletki nie mogą być dzielone, rozgryzane ani żute. Zazwyczaj jest on podawany jednocześnie z innym lekiem przeczyszczającym celem zwiększenia skuteczności przygotowania. Jest to pochodna difenylometanu ulegająca hydrolizie w jelicie cienkim i okrężnicy do postaci czynnej, zawierającej wolne grupy difenylowe, pod wpływem endogennych esteraz.

Hamuje wchłanianie wody w jelitach, a także działa za pośrednictwem prostaglandyn i eikozanoidów. Do objawów niepożądanych po zastosowaniu bisakodylu należą: nietrzymanie stolca, kurczowe bóle brzucha, pieczenie odbytnicy oraz możliwość wywołania hiperkaliemii [2, 8].

Badania kliniczne porównujące metody oczyszczania jelita grubego

Unal i wsp. w prospektywnym, randomizowanym badaniu obejmującym 46 pacjentów porównali przygotowanie do kolonoskopii przy użyciu 2 dawek fosforanu sodu (45 i 90 ml) oraz X-Prepu. Stwierdzili, że najskuteczniejsze i najlepiej tolerowane było 90 ml fosforanu sodu [9]. Natomiast dodatek jonów magnezu do PEG-ELS zwiększa przyleganie baru do śluzówki jelita grubego w trakcie badania z podwójnym kontrastem [10]. Badając efektywność PEG-ELS, stwierdzono, że zwiększa ją jednoczesne zastosowanie sennozydów [11]. Porównując skuteczność oczyszczania okrężnicy przed kolografią z podwójnym kontrastem, stwierdzono, że sennozydy z mniejszą niż stosowana rutynowo objętością PEG-ELS są skuteczniejsze od zwykle stosowanej dawki PEG-ELS, a także od sennozydów z siarczanem magnezu [12]. Badanie oceniające skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo PEG-ELS przed zabiegami operacyjnymi w obrębie jelita grubego, do którego włączono 88 pacjentów, dowodzi, iż jest to preparat dobrze tolerowany, który u 2/3 chorych pozwolił na bardzo dobre lub dobre oczyszczenie jelita [13]. W dwuosrodkowym, prospektywnym randomizowanym badaniu porównującym bezpieczeństwo i skuteczność oczyszczenia jelita grubego przed kolonoskopią za pomocą X-Prepu i Fortransu (PEG-ELS), które obejmowało 100 pacjentów, stwierdzono większą skuteczność Fortransu, dobre i podobne bezpieczeństwo stosowania obu preparatów oraz większe nasilenie bólów brzucha, bólów i zawrotów głowy oraz zaburzeń snu po przyjęciu X-Prepu [14].

Chen i wsp. w swojej pracy stwierdzili, że olej rycynowy jest gorzej tolerowany z powodu bólów brzucha i nudności niż jednoczesne zastosowanie bisakodylu z cytrynianem magnezu [15]. Również porównanie fosforanu sodowego, PEG-ELS i oleju rycynowego wykazało, że najlepiej tolerowany i najskuteczniejszy był fosforan sodu [16].

W 2001 roku Kastenberga i wsp. opublikowali wynik wieloośrodkowego, randomizowanego badania w grupie 845 osób, porównującego bezpieczeństwo, skuteczność i akceptację przez pacjentów przygotowania do kolonoskopii przy zastosowaniu PEG-ELS i doustnego preparatu fosforanu

sodu. Badacze stwierdzili, że przy porównywalnej efektywności lepiej tolerowany był fosforan sodu [17]. Golub i wsp. stwierdzili, że spośród trzech metod przygotowania do kolonoskopii – PEG-ELS, PEG-ELS z metoklopramidem i fosforan sodu, przy równej skuteczności, najlepiej tolerowany był fosforan sodu [18]. Badanie z udziałem 300 pacjentów, którego celem było porównanie zastosowania glikozydów antrachinowych, glikolu polietylenowego i fosforanu sodu w przygotowaniu do kolonoskopii, wskazało, że najlepiej tolerowany był fosforan sodowy [19]. Afridi i wsp. w prospektywnym, randomizowanym badaniu grupy 147 pacjentów przed kolonoskopią stwierdzili lepszą tolerancję i większą skuteczność jednoczesnego zastosowania fosforanu sodu i bisakodylu niż PEG-ELS [20].

W badaniach własnych autorzy porównywali tolerancję oleju rycynowego, roztworu elektrolitowego glikolu polietylenowego oraz fosforanu sodu stosowanych do oczyszczenia jelita grubego przed kolografią, sigmoidoskopią i kolonoskopią w grupie 303 pacjentów. Stwierdziliśmy, iż najczęściej występującą dolegliwością ze strony przewodu pokarmowego po zażyciu badanych środków były bóle brzucha (52% pacjentów). Występowały one najczęściej po oleju rycynowym, a także częściej po fosforanie sodu niż glikolu polietylenowym. Spośród objawów ogólnoustrojowych najczęściej obserwowano bóle i zawroty głowy, które częściej występowały po PEG-ELS i fosforanie sodu [21].

Dieta

Na 24 do 48 h przed badaniem zaleca się zwykle dietę płynną lub głodówkę.

Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie chorego. Poleca się wypijanie niegazowanej wody mineralnej, soków, herbaty przy braku przeciwwskazań przeciętnie o łącznej objętości 1,5–2 litrów.

Dodatkowe zalecenia

Aby zwiększyć skuteczność zastosowanego sposobu przygotowania, pacjentom zaleca się także: odstawienie doustnych preparatów żelaza na 3–4 dni przed badaniem, odstawienie leków zapierających (np. loperamid, fosforan kodeiny) na 12 h przed badaniem [22]. Bardzo istotne jest dokładne poinformowanie pacjenta o celu przyjmowania środka i konieczności przestrzegania wszelkich zaleceń, co zwiększa efektywność oczyszczania i zapobiega konieczności powtórzenia badań. W przypadku pacjentów, którzy nie są hospitalizowani, należy ustalić, czy przy-

gotowanie do badania może być przeprowadzone w domu. Przygotowanie do badań i ich wykonanie u osób powyżej 70 roku życia oraz z niewydolnością krążenia i nerek powinno się odbywać w warunkach szpitalnych. Wyjątek może stanowić przygotowanie do rektoskopii, gdyż to badanie wymaga z reguły jednorazowego podania doodbytniczego środka przeczyszczającego, a w niektórych sytuacjach może być wykonane bez przygotowania.

Schorzenia współistniejące

Należy podkreślić, że wybór środka powinien być zawsze zindywidualizowany. Zależy on nie tylko od rodzaju planowanego badania, ale również od schorzenia będącego wskazaniem do diagnostyki przewodu pokarmowego. Upośledzenie drożności jelit jest przeciwwskazaniem do stosowania wszystkich omawianych środków przeczyszczających. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku niewydolności nerek, chorób układu krążenia, u osób w starszym wieku, u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, a także w innych stanach predysponujących do wystąpienia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

Schorzenia współistniejące mogą być wskazaniem do przeprowadzenia przygotowania w warunkach hospitalizacji. Hospitalizacja zapewnia możliwość szybkiego rozpoznania ewentualnych powikłań, które zwykle mają postać zaburzeń elektrolitowych, hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą (głodówka), spadku ciśnienia tętniczego, zawrotów głowy. Do opanowania powyższych objawów zazwyczaj wystarczające jest wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej poprzez dożylny przetoczenie odpowiednich płynów.

Podsumowanie

Stale rośnie częstość wykonywania badań endoskopowych jelita grubego. Warunkiem przeprowadzenia pełnego badania okrężnicy jest odpowiednie jej oczyszczenie, stąd też wynika znaczenie znajomości technik przygotowania do badań. Nie ma jednego, idealnego i uniwersalnego dla wszystkich pacjentów środka przeczyszczającego. Dostępne preparaty różni postać (tabletki, czopki, roztwory, wlewy doodbytnicze), mechanizm działania, przeciwwskazania oraz rodzaj objawów niepożądanych. Właściwie dobrany środek pozwala na bezpieczne przygotowanie chorego, które w większości przypadków może być przeprowadzone ambulatoryjnie.

Piśmiennictwo

1. Danysz A. *Kompendium farmakologii i farmakoterapii*. Wrocław: Volumed; 1994.
2. Schiller LR. Clinical pharmacology and use of laxatives and lavage solutions. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 11–18.
3. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG et al. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980; 78: 991–995.
4. Delmotte JS, Desurmont Ph, Houcke Ph et al. Use of a solution containing polyethylene glycol (called Fortran's solution) to prepare colon for endoscopy or surgery. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1988; 24: 211–216.
5. Fortran JS, Santa Ana CA, Cleveland M. A low-sodium solution for gastrointestinal lavage. *Gastroenterology* 1990; 98: 11–16.
6. Rey JF, Souquet JC. Acceptability of the colonic preparation. The interest in fractionating Fortrans doses for a better preparation to colonoscopy. *Med Chir Dig* 1990; 19: 507–511.
7. Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 457–458.
8. Locke III GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological association medical position statement: guidelines on constipation. *Gastroenterol* 2000; 119: 1761–1778.
9. Unal S, Dogan UB, Ozturk Z et al. A randomized prospective trial comparing 45 and 90 ml oral sodium phosphate with X-Prep in the preparation of patients for colonoscopy. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 281–284.
10. Cittadini G, De Cicco E, Cittadini G Jr et al. A new magnesium – containing PEG-electrolyte solution for the oral lavage of the colon. *Clin Radiol* 1999; 54: 160–163.
11. Ziegenhagen DJ, Zehnter E, Tacke W et al. Addition of senna improves colonoscopy preparation with lavage: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 547–549.
12. Cittadini G, Sardanelli F, De Cicco E et al. Bowel preparation for the double-contrast barium enema: how to maintain coating with cleansing? *Clin Radiol* 1999; 54: 216–220.
13. Bielecki K, Dziki A, Binda A et al. Ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa zastosowania glikolu polietylenowego – roztworu elektrolitowego (Fortransu) do mechanicznego oczyszczenia jelita grubego przed planowymi zabiegami operacyjnymi. Praca prospektywna dwuśrodkowa. *Proktologia* 2001; 2: 62–75.
14. Rupiński M, Reguła J, Pachlewski J et al. Prospektywna ocena oczyszczenia jelita grubego preparatami X-Prep i Fortrans – badanie randomizowane. *Gastroenterol Pol* 2002; 9: 31–38.
15. Chen CC, Ng WW, Chang FY et al. Magnesium citrate – bisacodyl regimen proves better than castor oil for colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1219–1222.
16. Kolts BE, Lyles WE, Achem SR et al. A comparison of the effectiveness and patients tolerance of oral sodium phosphate, castor oil, and standard electrolyte lavage for colonoscopy or sigmoidoscopy preparation. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1218–1223.
17. Kastenber D, Chasen R, Choudhary C et al. Efficacy and safety of sodium phosphate tablets compared with PEG solution in colon cleansing: two identically designed, randomized, controlled, parallel group, multicenter phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 705–713.
18. Golub RW, Kerner BA, Wise WE Jr et al. Colonoscopic bowel preparations – which one? A blinded, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 594–599.
19. Arrezo A. Prospective randomized trial comparing bowel cleansing preparations for colonoscopy. *Surg Laparosc Percutan Tech* 2000; 10: 215–217.
20. Afridi SA, Barthel JS, King PD et al. Prospective, randomized trial comparing a new sodium phosphate – bisacodyl regimen with conventional PEG-ELS lavage for outpatient colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 485–489.
21. Błachut K, Błoński W, Paradowski L. The tolerance of oral preparations for colon cleansing. *Gut* 2002; 51(Suppl. III): A 234.
22. Yamada et al. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins Publishers; 1999; 2704–2705.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM
ul. J. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław

Wrodzone zespoły insulinooporności

Hereditary syndromes of insulin resistance

EWA OTTO BUCZKOWSKA

Z Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki, Poradnia Diabetologiczna w Katowicach

Streszczenie Insulinooporność jest stanem, w którym normalna produkcja insuliny powoduje niedostateczną biologiczną odpowiedź. U pacjentów z opornością na działanie insuliny występować może jawna klinicznie cukrzyca lub, jeśli dochodzi do kompensacyjnego wzrostu produkcji insuliny, może występować tylko nietolerancja glukozy, a nawet euglikemia. Insulinooporność może być zależna od genetycznych lub wtórnych defektów działania insuliny lub też nieprawidłowości immunologicznych. Zespół typu A oraz jego warianty uwarunkowane są genetycznymi defektami działania insuliny lub insulinowego receptora. Zespół typu B i jego warianty mają zwykle podłoże immunologiczne i są wynikiem działania krążących przeciwciał przeciwreceptorowych. Wrodzona lipodystrofia czy leprechaunizm są związane z defektami receptora lub szlaków poreceptorowych i rokowanie w tych zespołach jest zróżnicowane.

Słowa kluczowe: zespoły insulinooporności, receptor insulinowy, autofosforylacja, kinaza tyrozynowa, wrodzone defekty działania insuliny.

Summary Insulin resistance is a state which a normal amount of insulin produces a subnormal biological response. An insulin resistant patient may present with diabetes mellitus or, if able to compensate for this defect with elevated serum insulin levels, may have only impaired glucose tolerance or even euglycaemia. Insulin-resistant states can be due to genetic or regulatory defects in the insulin action pathway or to immune abnormalities affecting these pathways. The type A syndrome and its variants have either genetic defects in insulin action or defects in the insulin receptor. The type B syndrome and its variants are associated with circulating anti-insulin-receptor antibodies. Congenital lipodystrophy and leprechaunism with acanthosis nigricans affect receptor and/or postreceptor pathways and may actually represent different ends of a single disease spectrum.

Key words: syndromes of insulin resistance, insulin receptor, autophosphorylation, tyrosine kinase, inherited defects in insulin action.

Insulinoopornością określa się stan, kiedy normalne ilości insuliny są niewystarczające dla prawidłowej odpowiedzi komórek docelowych w zakresie metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek [1].

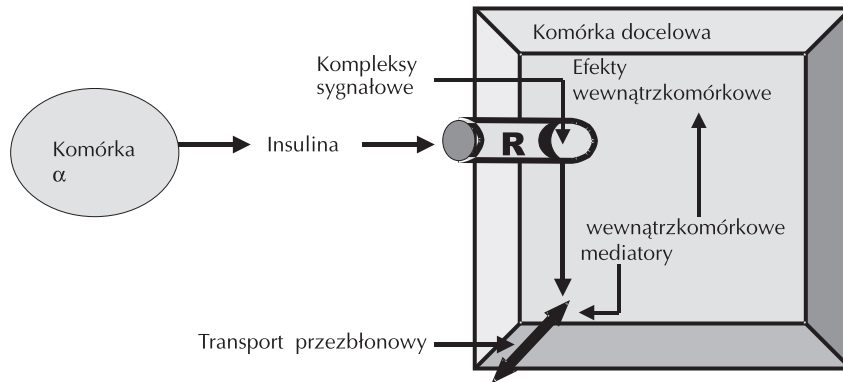
Działanie insuliny rozpoczyna się z chwilą powiązania hormonu ze swoistym receptorem glikoproteinowym umiejscowionym na powierzchni komórki docelowej (ryc. 1) [2–4]. Funkcja receptora polega na wiązaniu hormonu oraz inicjacji procesów śródkomórkowych, jest to tzw. sprzężenie receptorowo-efektorowe, które stanowi pierwszy etap amplifikacji odpowiedzi hormonalnej. To ostatnie działanie odróżnia receptor komórki docelowej od białek nośnikowych osocza, które wprawdzie wiążą hormony, lecz nie indukują sygnałów hormonalnych.

Receptor insulinowy składa się z dwóch heterotetramerycznych podjednostek (α_2 i β_2) połączonych ze sobą wiązaniami dwusiarczkowymi (ryc. 2). Podjednostka α położona jest pozakomórkowo, wiąże ona insulinę. Podjednostka β jest biał-

kiem przezbłonowym, pełniącym funkcję przekaźnika sygnałów. Część cytoplazmatyczna tej podjednostki wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej i posiada obszar o właściwościach autofosforylujących.

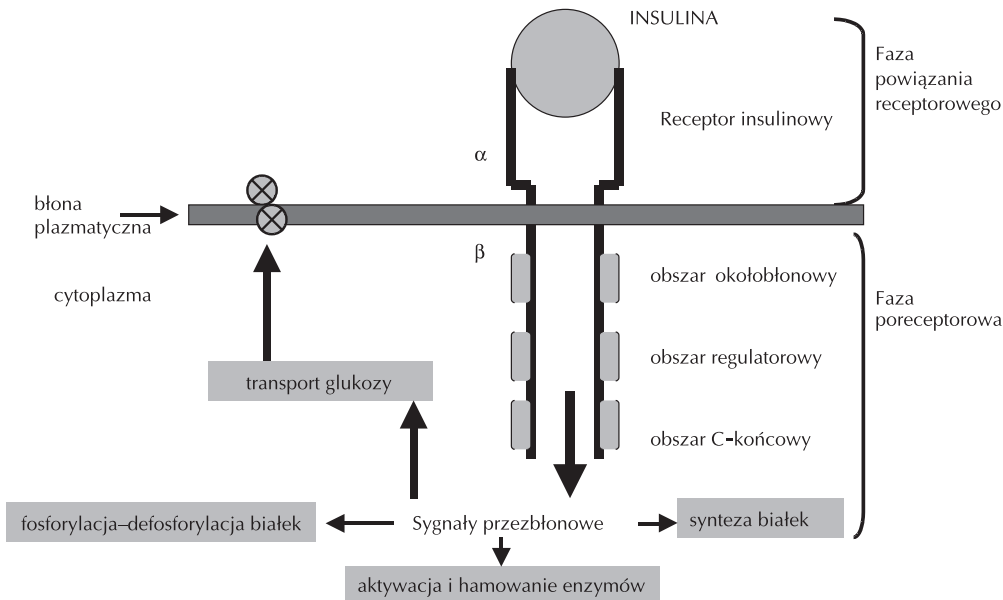
Z chwilą związania się insuliny z receptorem dochodzi do zmian konformacyjnych receptora, receptory łączą się ze sobą tworząc mikroagregaty, następuje ich internalizacja do wnętrza komórki i wyzwolone zostają sygnały (ryc. 1).

Po autofosforylacji receptora podjednostka β staje się aktywną kinazą tyrozynową i katalizuje fosforylację szeregu białek wewnątrzkomórkowych. Składniki szlaku sygnałowego decydują o specyficzności działania insuliny w tkankach docelowych. W mięśniach szkieletowych, w tkance tłuszczowej i w sercu insulina wpływa na transport glukozy oraz jej dalsze przemiany na szlaku tlenowym i beztlenowym [5, 6]. Działanie insuliny hamujące glukoneogenezę ma miejsce w wątrobie i nerce. Działanie pobudzające syntezę białek dotyczy prawie wszystkich tkanek, odbywa się



Ryc. 1. Lokalizacja defektów odpowiedzialnych za insulinooporność

- nieprawidłowości budowy insuliny, przeciwciała insulinowe
- zaburzenie konwersji proinsulina–insulina
- nieprawidłowości dotyczące receptorów insulinowych (liczby, budowy)
- przeciwciała receptorowe
- defekty poreceptorowe



Ryc. 2. Schemat przedstawiający receptor insulinowy i wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe

to na drodze działania na transkrypcję genów, translację mRNA i wychwyt aminokwasów. Insulina zwiększa syntezę DNA, zapobiega apoptozie, stymuluje transport jonów przez błonę komórkową. Wpływa również na metabolizm lipidów, zapobiegając lipolizie i zwiększając syntezę lipidów w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i w wątrobie. Działa także na komórki α wysp trzustki.

Insulinooporność może być spowodowana nieprawidłowościami w zakresie receptorów insulinowych, tzn. ich niewystarczającą ilością albo nieprawidłową funkcją. Nieprawidłowości mogą także dotyczyć procesów poreceptorowych w obrębie komórki docelowej (ryc. 1).

W tabeli 1 przedstawiono mechanizmy prowadzące do oporności na działanie insuliny. Wśród nich wymienić należy defekty uwarunkowane genetycznie dotyczące zarówno receptora insulinowego, jak i przebiegu sygnałów poreceptorowych [1, 7–10]. Innym mechanizmem są procesy związane z autoimmunizacją. Kolejną przyczyną insulinooporności mogą być zaburzenia procesu degradacji insuliny. Tych przyczyn jak się wydaje jest więcej, nie wszystkie jeszcze zostały zdefiniowane.

Defekty czynności receptora insulinowego mogą być spowodowane:

- Zaburzeniami w regulacji liczby receptorów na powierzchni komórek docelowych. W schorze-

niach przebiegających z hiperinsulinemią dochodzi do zwiększonej internalizacji kompleksów receptorowo-insulinowych, a w efekcie – do zmniejszenia się liczby receptorów (down regulation). Zjawisko to polega na śródkomórkowym oddzieleniu receptorów od innych skła-

dowych odpowiedzi hormonalnej, i to zmniejsza wrażliwość komórki na działanie insuliny.

- Wiązaniem receptorów insulinowych przez przeciwciała przeciwireceptorowe, co hamuje wiązanie insuliny.
- Genetycznymi zaburzeniami w strukturze receptora.
- Zaburzeniami specyficzności receptora, kiedy insulina może wiązać się z różnymi pokrewnymi do swego własnego receptora, jak np. receptory dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I).
- Defektem kinazy tyrozynowej.

Insulinooporność (z hiperinsulinemią i różnego stopnia hiperglikemią) jest skojarzona z różnymi rzadkimi zespołami, zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi (tab. 2) [11–22]. W wielu zespołach insulinooporności cechą charakterystyczną jest rogowacenie ciemne skóry (*acanthosis nigricans*). Insulinooporność z rogowaceniem ciemnym skóry dzieli się na dwa główne typy: typ A (wrodzony) i typ B (autoimmunologiczny).

Zespół typu A

Występuje zwykle u dziewczynek i kobiet w wieku 8–30 lat, u których stwierdza się nietolerancję glukozy, rzadziej jawną klinicznie cukrzycę, nasiloną komórkową insulinooporność, hiperandrogenizm, ciemne rogowacenie skóry. U mężczyzn zespół występuje sporadycznie. Najbardziej typowe objawy ujawniają się w okresie okołopokwitaniowym, ale wystąpić mogą również znacznie później.

Wygląd chorych jest charakterystyczny. Niektórzy pacjenci są szczupli, u innych zwraca

Tabela 1. Mechanizmy skrajnej oporności komórkowej na działanie insuliny

Pierwotna (genetyczna) oporność komórek docelowych na działanie insuliny

Defekt receptora insulinowego

- Mutacja genu receptora wywołująca obniżenie liczby receptorów błony
 - obniżenie syntezy receptorów
 - zwiększenie degradacji receptorów
- Mutacja genu receptora powodująca nieprawidłową jakość receptorów błonowych
 - obniżenie powinowactwa do wiązania insuliny
 - obniżenie przewodzenia sygnałów (autofosforylacja, wiązanie do innych poreceptorowych składników)

Mutacja w genie kodującym inne niż receptor insulinowy składniki szlaku sygnałowego

Hamowanie funkcji receptora insulinowego

Autoprzeciwciała przeciw receptorom insulinowym

Hamowanie wiązania insuliny

Oslabianie procesów poreceptorowych

Akceleracja procesów osłabiających funkcje receptora

Akceleracja degradacji insuliny

Teoretyczne mechanizmy jeszcze niezidentyfikowane, prowadzące do skrajnej insulinooporności

Tabela 2. Genetycznie uwarunkowane zespoły przebiegające z insulinoopornością

Wrodzone zespoły insulinooporności

Grupa I (z hipogonadyzmem)

- Zespół Alströma (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Zespół Laurence'a–Moona–Biedla (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Zespół Pradera–Williego (delacja/translokacja chromosomu 15)
- Zespół Wernera (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Zespół Cockayne'a (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Ataksja teleangiektazja (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Dystrofia miotoniczna (dziedziczenie autosomalne dominujące)

Grupa II (z przedwczesnym dojrzewaniem)

- Zespół Robson-Mendenhalla (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Leprechaunizm (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Zespoły lipodystrofii (różny sposób dziedziczenia)

Różne endokryne zespoły

- Autoimmunologiczny zespół poliendokryny typ 2 (zespół Schmidta) (dziedziczenie autosomalne dominujące lub recesywne)
- DIDMOAD (zespół Wolframa) (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Ataksja Friedreicha (dziedziczenie autosomalne recesywne)
- Płasawica Huntingtona (dziedziczenie autosomalne dominujące)

uwagę muskularność. Nadmierny rozwój muskulatury może być zależny częściowo od hiperandrogenizmu, lecz także może być spowodowany wysokim poziomem insuliny we krwi, możliwie działającej przez insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Niektórzy chorzy mają wygląd podobny do akromegalii w wyglądzie dłoni oraz twarzy (pseudoakromegalia).

Rogowacenie ciemne skóry o lekkim lub średnim nasileniu rozwija się zwykle w 7–10 r.ż.

Bardzo często występuje dysfunkcja jajników z zaburzeniami miesiączkowania. W zespole tym częsta jest różnego stopnia wirylizacja, miernie podwyższony poziom testosteronu, policystyczność jajników. Hiperinsulinemia może przyczyniać się do nadmiernej stymulacji jajników przez działanie na komórki osłonki jajnika, może także prowadzić do hiperandrogenizmu i innych zespołów.

Typ ten uwarunkowany jest różnymi defektami genetycznymi receptorów insulinowych. Defekty mogą manifestować się upośledzeniem wiązania insuliny z receptorami zarówno z powodu redukcji liczby receptorów, jak i upośledzenia ich funkcji. Innym zaburzeniem jest upośledzenie autofosforylacji i nieprawidłowość procesów potranslacyjnych. Te nieprawidłowości mogą występować przy nieobecności przeciwciał przeciwireceptorowych czy innych inhibitorów funkcji receptorów.

Badania genetyczne rodzin chorych wskazują, że dziedziczenie może być autosomalne dominujące lub autosomalne recesywne z różną penetracją.

U chorych z zespołem typu A leczenie dietetyczne jest nieskuteczne.

Warianty zespołu typu A:

- Jednym z nich jest typ C, w którym receptory insulinowe są prawidłowe, a nieprawidłowości dotyczą poreceptorowego działania insuliny.
- Zespół Robsona–Mendenhalla obejmuje rogowacenie ciemne skóry, wirylizację i oporność na insulinę, jak w typie A, skojarzone z hiperplazją szyszynki i dystrofią paznokci i zębów. Jest to zespół dziedziczący się autosomalnie recesywnie, występuje tu zmniejszenie liczby receptorów insuliny.

Pacjenci ci już w okresie dzieciństwa wykazują objawy bardzo dużej insulinooporności z cukrzycą. Obok ciemnego rogowacenia skóry, nieprawidłowości dotyczących rozwoju paznokci i zębów występuje zaburzenie wzrastania, przedwczesne rzekome dojrzewanie, przerost szyszynki. Oporność na działanie insuliny w tym zespole jest bardzo duża i utrzymanie normoglikemii oraz prewencja ketozy wymaga stosowania ogromnych dawek insuliny. Rokowanie jest na ogół złe z uwagi na rozwój poważnych powikłań cukrzycy.

Zespół typu B

Jest zaburzeniem spowodowanym autoimmunizacją, zależy od obecności przeciwciał (zwykle IgG) przeciw receptorom insulinowym. Występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (2 : 1), pojawia się zwykle między 40 a 60 r.ż. Pacjenci często mają inne objawy uogólnionej autoimmunologicznej choroby. Większość pacjentów ma hiperglikemię, czasem jednak obecność specyficznych stymulujących receptory przeciwciał, w niektórych przypadkach, może powodować hipoglikemię. Wśród wariantów typu B wymienić można inne rzadkie schorzenia z antyreceptorowymi przeciwciałami, np. ataksja teleangiektazja (ataxia telangiectasia).

Leprechaunizm, tzw. krasnoludkowatość („Leprechaunism”)

Jest rzadkim, ale ciężkim wrodzonym zespołem skrajnej insulinooporności. Opisany po raz pierwszy w roku 1948, dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. Defekty dotyczą działania insuliny, nieprawidłowości łączenia insuliny z receptorem, a także funkcji receptorów insulinowych oraz receptorów IGF-1. Występuje głównie u dziewcząt (7 : 3). Skojarzony jest z zatrzymaniem wzrostu i licznymi somatycznymi zaburzeniami, może współistnieć z opornością na inne czynniki wzrostu.

Charakteryzuje się szczególnym wyglądem twarzy, zatrzymaniem wzrostu wewnątrz- i pozamacicznego, zanikiem tkanki tłuszczowej, hirsutyzmem, przerostem łechtaczki i warg sromowych mniejszych lub prącia. U chorych występuje też dyzmorfizm płuc, schorzenia nerek. Chorzy umierają zwykle w pierwszym roku życia, chociaż czasem dożywają okresu młodzieńczego.

Pacjenci wykazują zaburzenia homeostazy glukozy z występującą na czczo hipoglikemią i poposiłkową hiperglikemią, skojarzoną z hipertrofią komórek β wysp trzustki powodującą hiperinsulinemię.

Lipodystrofia

W obrębie tego zespołu wyróżnić można wiele grup charakteryzujących się różnymi nieprawidłowościami w zakresie metabolizmu węglowodanów i tłuszczów, skojarzonymi z różnymi zaburzeniami somatycznymi. W tabeli 3 zestawiono zespoły związane z występowaniem lipodystrofii.

Wrodzone zespoły mogą przebiegać z:

- lipodystrofią uogólnioną, dziedziczącą się jako cecha autosomalna recesywna lub
- lipodystrofią częściową, dziedziczącą się jako cecha autosomalna dominująca.

Lipodystrofia uogólniona (zespół Seip-Berardinelli) ujawnia się w okresie okołoporodowym lub w pierwszych dwóch latach życia. Noworodki wykazują całkowity brak tkanki tłuszczowej zarówno podskórnej, jak i trzewnej. U chorych stwierdza się akcelerację wzrastania, rozwoju genitalii oraz przerost mięśniówki. Nie stwierdza się zmian strukturalnych w tkance mózgowej.

Oporność na insulinę jest skojarzona ze wzrostem stężenia insuliny w warunkach podstawowych, między 6 a 9 r.ż. dochodzi zwykle do rozwoju klinicznie jawnej cukrzycy. Hepatosplenomegalia, hipertriglicerydemia, obniżenie poziomu lipoprotein LDL są częste. Poziom lipoprotein HDL jest zwykle prawidłowy. Rozwijająca się marskość wątroby jest często przyczyną śmierci.

Nabyta uogólniona całkowita lipodystrofia (zespół Lawrence'a) dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Opisana została w roku 1946. Ujawnia się u dzieci, ale czasem u młodych dorosłych. W przeciwieństwie do zespołu Seip-Berardinelli pacjenci z nabytą uogólnioną lipodystrofią przy urodzeniu mają wygląd normalny, zanik tkanki tłuszczowej rozwija się w ciągu dni lub tygodni. Obraz kliniczny podobny jest do postaci wrodzo-

nej, nie występuje tu jednak zaburzenie wzrastania. Typowe jest występowanie insulinooporności, cukrzycy bez ketozy, ciemnego rogowacenia skóry, hipertrofii mięśni, marskości wątroby, dochodzi do akceleracji procesów miażdżycowych i przedwczesnej niewydolności naczyń wieńcowych.

W tabeli 4 zestawiono charakterystyczne cechy zespołów insulinooporności przebiegających z rogowaceniem ciemnym skóry.

Jak już wcześniej wspomniano, insulinooporność prowadzi często w jakimś okresie do klinicznie jawnej cukrzycy lub przynajmniej do objawów nietolerancji glukozy, jeśli oczywiście pacjent przeżyje przez dostatecznie długi okres. Warto więc przypomnieć w tym miejscu podstawowe zasady podziału i diagnostyki tych zaburzeń.

W tabelach 5 i 6 zestawiono obecnie obowiązujący podział cukrzycy oraz kryteria jej rozpoznania [23].

Wśród badań zmierzających do określenia stopnia oporności na działanie insuliny, sekrecji insuliny endogennej oraz homeostazy glukozy wykonywanych jest wiele badań dla oceny glikemii i wrażliwości na działanie insuliny [24–26]:

- metody pośrednie
 - współczynnik insulinemia/glikemia w warunkach podstawowych i po dożylnym obciążeniu;
 - test szybkiego dożylnego obciążenia z określeniem współczynnika asymilacji tkankowej glukozy;
 - model minimalnych zmian (metoda Bergmana);
 - nomogram Berglunda;
- metody bezpośrednie
 - test tolerancji insuliny;
 - test supresji insuliny endogennej;
 - metoda klamry metabolicznej (euglycemic clamp).

Tabela 3. Klasyfikacja zespołów lipodystrofii

Wrodzona lipodystrofia

- całkowita lipodystrofia (zespół Seipa-Lawrence'a)
- częściowa lipodystrofia
 - odmiana Dunningana
 - odmiana Kobberlinga
 - inne typy

Nabyta lipodystrofia

- całkowita lipodystrofia
- częściowa postępująca lipodystrofia (zespół Simonsa)
- miejscowa lipodystrofia

Tabela 4. Zespoły insulinooporności przebiegające z rogowaceniem ciemnym skóry (*acanthosis nigricans*)

	Typ A	Typ B	uogólniona lipodystrofia	leprechaunizm
Obraz kliniczny				
szczyt zachorowań (wiek – lata)	10–20	30–60	10–20	0–1
obraz podobny do akromegalii	+	–	+	–
hirsutyzm	+	+	+	+
zespół policystycznych jajników i wirylizacja	+	+	+	+
hepatomegalia	–	–	+	+
Wskaźniki laboratoryjne				
przeciwciała p/receptorom insulinowym	–	+++	–	–
przeciwciała p/jądrowe	–	+	–	–
hiperlipidemia	–	–	+++	+
hiperandrogenemia	+	+	+	+
hipoglikemia na czczo	–	+/-	–	++
insulinooporność komórek w hodowli	+++	–	+/-	+++

Tabela 5. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy

Typ 1 (zniszczenie komórek β , zwykle prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny)

- autoimmunologiczny
- idiopatyczny

Typ 2 (od przewagi insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny do przewagi defektu wydzielania z insulinoopornością lub bez)

- cukrzyca ciężarnych (ujawniona lub rozpoznana w czasie ciąży nietolerancja glukozy)

Inne określone typy

- defekty genetyczne czynności komórek β
- defekty genetyczne działania insuliny
- schorzenia trzustki
- endokrynopatie
- leki lub też inne substancje chemiczne
- zakażenia
- rzadkie postaci cukrzycy wywołane przez proces immunologiczny
- inne zespoły genetyczne czasem związane z cukrzycą

Stosowany jest również matematyczny model HOMA (homeostatic model assessment).

Obecnie obowiązujący podział cukrzycy w dużym stopniu opiera się na przesłankach etiopatogenetycznych. Pamiętać należy o zmianach, jakie w ostatnich latach wprowadzone zostały do diagnostyki cukrzycy.

Zgodnie z kryteriami WHO z roku 1985 ocena tolerancji glukozy określana była w 3 kategoriach:

- prawidłowa tolerancja (NGT – normal glucose tolerance),
- upośledzona tolerancja (IGT – impaired glucose tolerance),
- cukrzyca.

Nowa, zaproponowana przez ADA w 1997 r. klasyfikacja cukrzycy wprowadziła nową kategorię, tzn. zaburzenie glikemii na czczo (IFG – impaired fasting glucose concentration), którą ustalono na poziomie 6,1–7,0 mmol/l (110–126 mg/dl).

To wpłynęło na zmianę klasyfikacji upośledzenia tolerancji glukozy. W miejsce dotychczas rozpoznawanej IGT wprowadzono klasyfikację zaburzeń homeostazy glukozy w 3 różnych podtypach:

- izolowane zaburzenie homeostazy glukozy na czczo przy prawidłowym poziomie glukozy w 2 godz. po obciążeniu (IFG – impaired fasting glucose),
- izolowane zaburzenie homeostazy glukozy w 2 godz. po obciążeniu glukozą przy prawidłowym poziomie glukozy na czczo (IGT – impaired glucose tolerance),
- kombinowane zaburzenie homeostazy glukozy zarówno na czczo, jak i w 2 godz. po obciążeniu glukozą (IFG + IGT – impaired fasting and 2 h glucose).

Rozróżnienie tych trzech podtypów upośledzenia tolerancji glukozy ma swoje implikacje terapeutyczne. Właściwy dobór leków pozwala na restytucję prawidłowego wzoru sekrecji insuliny endogennej.

W diagnostyce cukrzycy preferowane jest oznaczanie glikemii w osoczu krwi żyłnej. Przy oznaczeniach wykonywanych w krwi pełnej lub włośniczkowej uwzględnić należy różnice w uzyskanych wynikach (tab. 6).

Dla potwierdzenia rozpoznania cukrzycy wyłącznie na wyniku badania stężenia glukozy we krwi na czczo konieczne jest stwierdzenie patologicznych wartości przynajmniej dwukrotnie.

Przedstawione opracowanie ma na celu zwrócenie uwagi na konieczność możliwie wczesnej diagnostyki nietolerancji glukozy w zespołach, w których liczyć się należy z występowaniem insulinooporności. Jest to ważne w świetle obecnie obowiązujących bardzo rygorystycznych kryteriów wyrównania metabolicznego mających na celu wczesną prewencję powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Leczenie tych zespołów jest jednak bardzo trudne i musi być podejmowane w specjalistycznych ośrodkach.

Tabela 6. Laboratoryjne kryteria rozpoznania cukrzycy (preferowane jest oznaczenie glikemii w osoczu krwi żyłnej)

Stężenie glukozy	Stężenie w osoczu				Stężenie we krwi pełnej			
	krew żylna		krew włośniczkowa		krew żylna		krew włośniczkowa	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
na czczo	≥ 7,0	≥ 125	≥ 7,0	≥ 125	≥ 6,0	≥ 110	≥ 6,0	≥ 110
OGTT po 2 h	> 11,0	> 200	≥ 12,2	≥ 220	≥ 10,0	≥ 180	≥ 11,0	≥ 200

OGTT – doustny test tolerancji glukozy, wykonuje się go po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (1,75 g/kg masy ciała, maksimum 75 g), rozpuszczonej w 300 ml wody, spożytej w ciągu 3–5 min. Oznaczenie stężenia glukozy wykonuje się 2-krotnie, po 1 h i po 2 h po obciążeniu. Test powinien być wykonany po minimum 8 godzinach głodu, w czasie testu powinna być zachowana umiarkowana aktywność fizyczna.

Piśmiennictwo

1. Flier JS, Mantzoros CS. *Syndromes of extreme insulin resistance*. In: Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001: 1369–1380.
2. Otto Buczkowska E. *Insulina – jej budowa, wydzielanie i mechanizm działania*. W: Otto Buczkowska E. *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Wrocław: Urban&Partner; 1999: 35–42.
3. Otto Buczkowska E. *Biologiczne działanie insuliny w stanie zdrowia i choroby*. W: Otto Buczkowska E. *Cukrzyca wieku rozwojowego*. Wrocław: Urban&Partner; 1999: 43–57.
4. Otto Buczkowska E. *Kompendium wiedzy o cukrzycy*. Bielsko Biała: α -medica press; 2003: 30–37.
5. Grigorescu F, Herzberg V, King G i wsp. Defects in insulin binding and autophosphorylation of erythrocyte insulin receptors in patients with syndromes of severe insulin resistance and their parents. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 549–556.
6. Magre J, Reynet C, Capeau J i wsp. *In vitro* studies of insulin resistance in patients with lipotrophic diabetes. Evidence for heterogenous postbinding defects. *Diabetes* 1988; 37: 32–36.
7. Baynes KCR, Whitehead J, Krook A, O’Rahilly S. Molecular mechanisms of inherited insulin resistance. *Q J Med* 1997; 90: 557–563.
8. Dib K, Whitehead JP, Humphreys PJ i wsp. Impaired activation of phosphoinositide 3 kinase by insulin fibroblasts from patients with severe insulin resistance and pseudoacromegaly. *J Clin Invest* 1998; 101: 1112–1114.
9. Kadowaki T, Bevins CL, Cama A. i wsp. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 1988; 240: 787–790.
10. Krook A, O’Rahilly S. Mutant receptors in syndromes of insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 97–101.
11. Abe T, Yamaguchi Y, Izumino K i wsp. Evaluation of insulin response in glucose tolerance test in a patient with Werner’s syndrome: a 16-year follow-up study. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 113–117.
12. Dunaif A, Scott D, Finegood D i wsp. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299–3306.
13. Flier JS, Moller DE, Moses AC i wsp. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1533–1541.
14. Mantzoros CS, Lawrence WD, Levy J. Insulin resistance in a patient with ovarian stromal hyperthecosis and the hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome. Report of a case with possible endogenous ovarian factor. *J Reprod Med*. 1995; 40(6): 491.
15. Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y i wsp. Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes* 1994; 43: 247–250.
16. Nakae J, Kato M, Murashita M i wsp. Long-term effect of recombinant human IGF-I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 542–549.
17. Peters JM, Barnes R, Bennett L i wsp. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunningan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet* 1998; 18: 292–295.
18. Reddy SS, Lauris V, Kahn CR. Insulin receptor function in fibroblasts from patients with leprechaunism: differential alterations in binding, autophosphorylation, kinase activity and receptor mediated internalization. *J Clin Invest* 1988; 82: 1359–1365.
19. Reddy SS, Kahn CR. EGF receptor defects in leprechaunism: a multiple growth factor-resistant syndrome. *J Clin Invest* 1989; 84: 1569–1576.
20. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3025–3032.
21. Uotani S, Yamaguchi Y, Yokota A i wsp. Molecular analysis of insulin receptor gene in Werner’s syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26: 175–179.
22. Vigouroux C, Khallouf E, Bourut C i wsp. Genetic exclusion of 14 candidate genes in lipotrophic diabetes using linkage analysis in 10 consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3438–3444.
23. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży. Aktualne wytyczne ISPAD (2000). *Medycyna Praktyczna – pediatria*, wydanie specjalne 1/2001.
24. Majkowska L. Testy oceniające wrażliwość tkanek na insulinę *in vivo*. *Przegl Lek* 1999; 56: 351–356.
25. Sarioglu B, Ozerkan E, Can S. i wsp. Insulin secretion and insulin resistance determined by euglycemic clamp. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 27–33.
26. Tatoń J. *Insulinooporność: patofizjologia i klinika*. W: Tatoń J, Czech A. *Diabetologia*. Warszawa: PZWL; 2001: 176–185.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Ewa Otto Buczkowska

ul. Janogórska 16/21

44-100 Gliwice

tel. 032 2310611 e-mail: em.buczkowskai@pro.onet.pl

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu
Stowarzyszenie Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych
Studenckie Koło Naukowe Medycyny Rodzinnej

serdecznie zapraszają do wzięcia udziału w

XII Ogólnopolskim Zjeździe Studenckich Kół Nefrologicznych oraz Medycyny Rodzinnej z udziałem lekarzy

Karpacz, 23–25 kwietnia 2004 r.

W programie Zjazdu znajdą Państwo liczne wykłady programowe, sesje plenarne oraz sesje plakatowe z zakresu nefrologii i medycyny rodzinnej, a także wystawę firm farmaceutycznych oraz ciekawy program imprez towarzyszących.

Opłata zjazdowa wynosi: uczestnik – 220 zł
osoba towarzysząca – 180 zł

W ramach opłaty zjazdowej zapewniamy Państwu 2 noclegi, pełne wyżywienie, udział w sesjach naukowych, materiały zjazdowe oraz udział w imprezach towarzyszących (uroczysta kolacja, bankiet).

Osoby zainteresowane udziałem w Zjeździe prosimy o nadsyłanie zgłoszeń uczestnictwa oraz streszczeń prac do dnia **29 lutego 2004 r.**

Wymogi dotyczące streszczeń, karta zgłoszenia oraz szczegółowe informacje dotyczące zjazdu dostępne są na stronie internetowej: www.zmr.am.wroc.pl/stn.html

Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:
Prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Adres do korespondencji:

Komitet Organizacyjny XII Ogólnopolskiego Zjazdu SKN
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
tel: (071) 325 51 26, fax: (071) 325 43 41

Kontakt w sprawach organizacyjnych:

Agnieszka Muszyńska
tel. kom. 0502-72-11-55
e-mail: agusiamuszynska@wp.pl

Sponsor Główny Zjazdu:



Retinopatia cukrzycowa – diagnostyka i leczenie

Diabetic retinopathy – diagnosis and treatment

MARTA MISIUK-HOJŁO¹, MAŁGORZATA MULAŁA¹, ZYGMUNT ZDROJEWICZ²,
MAGDALENA FIC³, BEATA HERCUŃ⁴

¹ Z Kliniki i Katedry Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Maria Hanna Niżankowska

² Z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Milewicz

³ Z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Maciej Zabel

⁴ Z Oddziału Ocznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Legnicy

Streszczenie W pracy omówiono problemy związane z diagnostyką i postępowaniem terapeutycznym w jednym z najpoważniejszych powikłań cukrzycy, jakim jest retinopatia cukrzycowa. Przedstawiono podział kliniczny retinopatii i jej objawy. Podano zalecenia dotyczące postępowania, rodzaju koniecznych badań okulistycznych oraz ich częstość. Omówiono zagadnienia związane z angiografią fluoresceinową siatkówki, laseroterapią i witrektomią.

Słowa kluczowe: retinopatia cukrzycowa, angiografia siatkówki, laseroterapia siatkówki, witrektomia.

Summary In our paper the problems connected with diagnosis and treatment of the severe diabetic complications – diabetic retinopathy were discussed. We presented the clinical classification and the signs of the retinopathy. The suggestions of necessary ophthalmological examinations and their frequency were mentioned. We pointed at the importance of retinal fluorescein angiography, laserotherapy and vitrectomy.

Key words: diabetic retinopathy, retinal angiography, retinal laserotherapy, vitrectomy.

Najczęściej występującym mikronaczyniowym powikłaniem dotyczącym większości pacjentów, którzy chorują na cukrzycę co najmniej 20 lat, jest retinopatia cukrzycowa. Jest ona obecnie jedną z najważniejszych przyczyn ślepoty u osób dorosłych między 20 a 74 rokiem życia [1]. Na pogorszenie stanu retinopatii cukrzycowej wpływają nadciśnienie, okres dojrzewania oraz ciąża [2].

Ostatnio dokonał się znaczny postęp w zrozumieniu patofizjologii retinopatii cukrzycowej i w możliwościach pomyślnego jej leczenia. Dominującą rolę w patogenezie choroby odgrywa przewlekła hiperglikemia – zwiększona produkcja mitochondrialnego tlenowego czynnika reaktywnego, co prowadzi do uaktywnienia białkowej kinazy C w obrębie szlaku reduktazy aldozowej i do zwiększonego tworzenia glukozydów produktów końcowych mających szkodliwy wpływ na mikronaczynia [2]. U wielu pacjentów, nawet z zaawansowaną chorobą, można zachować lub przywrócić funkcjonalną ostrość wzroku. Jednak dokładne w czasie rozpoznanie retinopatii cukrzycowej nadal pozostaje dużym proble-

mem. Badania porównujące zdolności różnych grup lekarzy w rozpoznawaniu zaawansowanej retinopatii cukrzycowej wykazały, że wśród internistów i diabetologów było przeciętnie więcej niż 50% błędów. Oczywiście jest więc, że zdolności dokładnego rozpoznania i scharakteryzowania retinopatii cukrzycowej różnią się znacząco w zależności od wyuczenia osoby badającej i zastosowania odpowiednich technik badawczych. Statystyki te wskazują na potrzebę rozszerzenia informacji o sposobach badania i leczenia retinopatii cukrzycowej.

Retinopatia cukrzycowa może przyjąć różne formy i dotyczyć zarówno cukrzycy typu I, jak i II. W typie I cukrzycy (cukrzyca insulinozależna, zwykle początek w wieku młodzieńczym) na ogół retinopatia cukrzycowa nie występuje w pierwszych pięciu latach od rozpoznania cukrzycy. Jednak po 15 i więcej latach choroby stwierdza się ją w ponad 95% przypadków [2]. W typie II cukrzycy (początek choroby w wieku dorosłym, pacjenci mogą przyjmować insulinę, ale nie jest ona konieczna dla optymalnej kontroli choroby) jest bardziej prawdopodobne rozwinięcie retinopatii cu-

krzycowej w ciągu 5 lat od postawienia rozpoznania. Około 30% osób z cukrzycą typu I będzie miało retinopatię cukrzycową w czasie 5 lat od postawienia diagnozy cukrzycy (P). Niektórzy z nich mogą mieć nawet objawy retinopatii w momencie rozpoznania cukrzycy. W tych przypadkach prawdopodobnie choroba była obecna przez kilka lat przed postawieniem diagnozy. Po 15 lub więcej latach choroby około 80% osób z cukrzycą typu I będzie miało objawy retinopatii. W obu typach cukrzycy stopień zaawansowania retinopatii związany jest z czasem trwania choroby, z podwyższonym ciśnieniem krwi i z podwyższonym poziomem hemoglobiny glikozylowanej [2].

Klinicznie retinopatia cukrzycowa dzieli się na dwie główne podgrupy: nieproliferacyjną i proliferacyjną retinopatię cukrzycową. Faza nieproliferacyjna charakteryzuje się występowaniem mikroaneuryzmatów, przecieków składników krwi i elementów pozakomórkowych z niewydolnych naczyń włosowatych i niedotlenieniem siatkówki.

Oftalmoskopowym obrazem zawałów siatkówki są ogniska kłębków waty, spowodowane przez zamknięcie tętniczek przedwłośniczkowych.

Niedotlenienie siatkówki spowodowane zamknięciem włośniczek może być trudne do wykrycia i może być widoczne dopiero w trakcie badania zwanego angiografią fluoresceinową. Przy badaniu wziernikiem siatkówka może wydawać się prawidłowa.

Podczas gdy u wielu osób z retinopatią nieproliferacyjną z biegiem czasu rozwinię się postać proliferacyjną, niektóre postaci nie przejdą w fazę proliferacyjną. U około 15% pacjentów z zaawansowaną postacią nieproliferacyjną rozwinię się umiarkowanie zaawansowana postać proliferacyjna w ciągu 1 roku [3].

Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna charakteryzuje się wszystkimi tymi objawami, które występują w postaci nieproliferacyjnej, oraz tworzeniem się tkanki neowaskularnej [3]. Tkanka ta może rozwinąć się z tarczy nerwu wzrokowego lub z samej powierzchni siatkówki. Klinicznie neo-

waskularyzacja często przypomina drobną siateczkę naczyń – płasko rozłożoną na siatkówce lub rosnącą powyżej do jamy ciała szklanego.

Gdy tkanka neowaskularna rozciąga się do jamy ciała szklanego, może wykorzystać ciało szkliste jako rusztowanie, na którym rośnie. Pociągania tej delikatnej błony neowaskularnej mogą powodować krwotoki do ciała szklanego.

Krwotoki do ciała szklanego mogą być niewielkie, tak że pacjent zauważy tylko drobne mętnienia lub pajęczynę. Gdy krwotok do ciała szklanego jest znaczny, może obniżyć ostrość wzroku pacjenta tylko do percepcji światła.

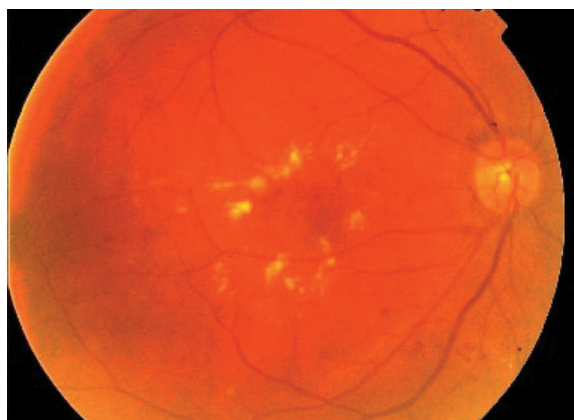
Dalsze pociąganie tych nowych naczyń może odciągnąć samą siatkówkę, powodując trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Uniesienie to może być małe i zlokalizowane lub może obejmować większą część siatkówki.

Jak już wcześniej wspomniano właściwa diagnoza pacjenta z retinopatią cukrzycową jest często bardzo trudnym zadaniem. W znacznym stopniu dzieje się tak z powodu ograniczeń oftalmoskopii bezpośredniej – zwłaszcza przez nie rozszerzoną źrenicę.

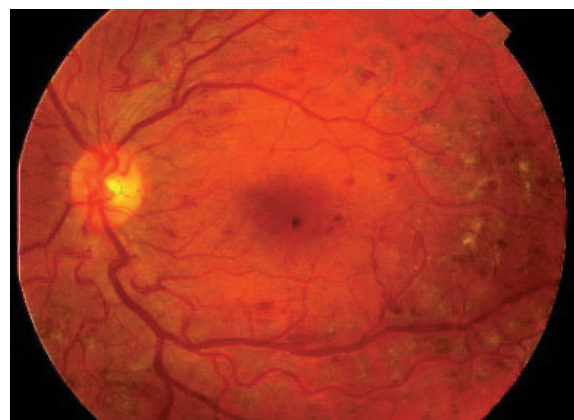
Istnieje wiele pułapek, na które może natknąć się lekarz badający pacjenta z cukrzycą w kierunku retinopatii. Podczas gdy obserwacja mikroaneuryzmatów i/lub punktowatych lub plamistych krwotoczków zazwyczaj potwierdza obecność retinopatii, wykrywanie zmian proliferacyjnych i rozpoznawanie tych pacjentów, u których ryzyko fazy proliferacyjnej jest duże, stanowi zadanie bardziej skomplikowane.

W niektórych przypadkach obecność nowych naczyń i zniekształcenie struktury siatkówki może być oczywiste. W innych wypadkach, nowotwórstwo naczyniowe może być bardzo trudne do odróżnienia od prawidłowych naczyń siatkówki lub nowe naczynia mogą być zbyt delikatne do odróżnienia za pomocą oftalmoskopii bezpośredniej.

U niektórych osób rozwija się głębokie niedotlenienie siatkówki z powodu znacznego braku



Ryc. 1. Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna



Ryc. 2. Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna

perfuzji naczyń włosowatych. Ponieważ nie ma widocznych naczyń włosowatych, które byłyby nieszczelne dla płynów lub składników morfotycznych krwi, siatkówki te w badaniu wziernikiem wydają się prawidłowe. Jeśli pozostawimy nieleczoną niedotlenioną siatkówkę, zazwyczaj w szybkim tempie rozwija się kwitnąca retinopatia proliferacyjna [3].

Z powodu tych ograniczeń oftalmoskopii bezpośredniej ocena okulistyczna nie powinna się opierać tylko na kryteriach oftalmoskopowych. Wszystkie osoby z cukrzycą powinny być kierowane do okulistów doświadczonych w badaniu osób z cukrzycą.

Zaleca się następujące postępowanie:

1. Ponieważ w typie I cukrzycy typowo nie rozwija się retinopatia przez pierwsze 5 lat po rozpoznaniu cukrzycy, nie ma zazwyczaj potrzeby, aby pacjenci ci byli kierowani do okulisty przez pierwsze 5 lat od momentu rozpoznania choroby. Progresa retinopatii wydaje się zwiększać po okresie dojrzewania.
2. W typie II cukrzycy mogą występować znaczne cechy retinopatii w momencie postawienia diagnozy. Jest to spowodowane często późnym zdiagnozowaniem choroby, która trwała już w momencie rozpoznania. W związku z tym ci pacjenci powinni być poddani badaniu okulistycznemu już w momencie postawienia rozpoznania.
3. Ponieważ retinopatia cukrzycowa może ulec szybkiej progresji w okresie ciąży, kobiety z cukrzycą w ciąży oraz każda kobieta w ciąży z podwyższonym poziomem cukru powinna być skierowana na badanie okulistyczne.
4. Częstość kontroli okulistycznych jest zależna od kilku czynników, ale zwłaszcza od typu cukrzycy. Podczas gdy u niektórych pacjentów wystarczą kontrole raz na rok, u innych konieczne są wizyty u okulisty raz na miesiąc lub dwa miesiące. Częstsze wizyty są wymagane u pacjentów z retinopatią proliferacyjną i krwotokiem do ciała szklistego oraz dla osób, u których wykonuje się fotokoagulacje laserowe z powodu retinopatii. Również pewne kobiety w ciąży z cukrzycą wymagają częstszego monitorowania okulistycznego.
5. Częstość skierowań do okulisty powinna zależeć od dwóch czynników: objawów oftalmoskopowych oraz od objawów zgłaszanych przez pacjenta. Gdy występują jakiegokolwiek oftalmoskopowe objawy obecności tkanki proliferacyjnej lub krwotoku do ciała szklistego, pacjent powinien być natychmiast skierowany do okulisty.

Na pogorszenie retinopatii cukrzycowej może wpływać wiele różnych czynników medycznych i socjalnych. Wydaje się, że niekontrolowane nadciśnienie tętnicze przyspiesza progresję cho-

roby i pogarsza objawy wysiękowe. Dlatego u pacjentów z obniżoną ostrością wzroku z powodu obrzęku siatkówki może być funkcjonalnie korzystna kontrola podwyższonego ciśnienia tętniczego. Wpływ palenia papierosów wydaje się kontrowersyjny, niektórzy badacze uważają, że palenie pogarsza komponentę niedokrwinną mikroangiopatii.

W niektórych badaniach sugeruje się, że częste iniekcje insuliny w ciągu dnia są bardziej efektywne niż dawki pojedyncze dotyczące tempa powstawania mikroaneuryzmatów. Wiele badań obecnie stwierdza korelację mniej zaawansowanej retinopatii z prawidłową kontrolą cukru we krwi i jeszcze bardziej z prawidłowym poziomem hemoglobiny glikozylowanej.

Istnieje kilka potencjalnych przyczyn utraty widzenia osób z retinopatią cukrzycową.

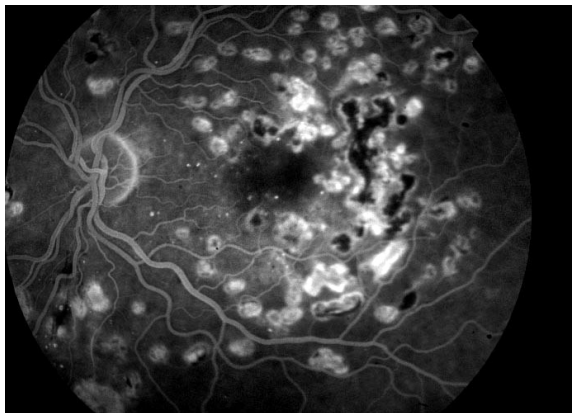
Chociaż retinopatia proliferacyjna jest o wiele poważniejszą chorobą niż retinopatia nieproliferacyjna, utrata widzenia może występować nie tylko w przypadku retinopatii proliferacyjnej. Utrata widzenia w przypadku retinopatii nieproliferacyjnej ma 2 główne przyczyny: makulopatię niedokrwinną i obrzęk plamki – występujące razem lub osobno [4]. Makulopatia niedokrwinną jest spowodowana postępującym zamknięciem naczyń włosowatych okolicy plamki, tzn. w obszarze siatkówki odpowiedzialnym za widzenie centralne. Utrata widzenia z powodu makulopatii niedokrwiennej jest zazwyczaj nieodwracalna.

Obrzęk plamki jest prawdopodobnie częstszą przyczyną utraty widzenia w retinopatii nieproliferacyjnej. Stan ten jest spowodowany przeciekiem z naczyń włosowatych siatkówki w obszarze plamki, prowadzącym do śródsiatkówkowego gromadzenia się zaburzeń funkcji siatkówki. Wiele przypadków obrzęku plamki jest potencjalnie wyleczalnych, zwłaszcza jeśli za pomocą angiografii fluoresceinowej można zidentyfikować dyskretnie przeciekające mikroaneuryzmaty.

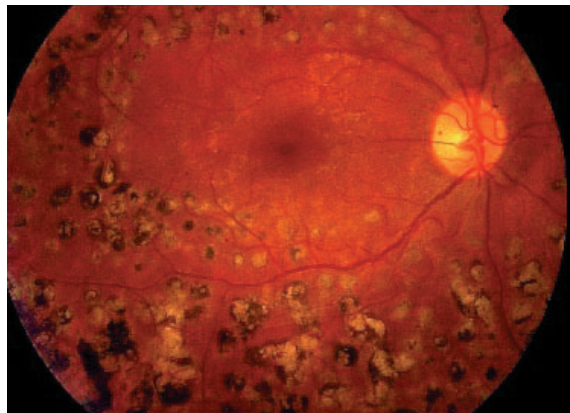
Angiografia fluoresceinowa polega na podaniu dożylnie 2–3 cm³ żółtego barwnika, który fluoruje pod wpływem niebieskiego światła. Po podaniu fluoresceiny wykonuje się w szybkich odstępach czasu fotografie dna oka, aby zarejestrować przepływ barwnika w naczyniach siatkówki, co umożliwia rozpoznanie i lokalizację mikroangiopatii.

Po wywołaniu i zanalizowaniu filmu można rozpoznać i zlokalizować występowanie mikroangiopatii. Następnie angiogram może służyć jako pomoc przy laseroterapii. Czasowo barwnik zabarwi skórę i mocz. Jego zastosowanie nie jest przeciwwskazane w niewydolności nerek. Angiografia fluoresceinowa jest pomocna w ocenie i leczeniu wielu chorób oczu, w tym w obrzęku plamki.

Fotokoagulacja laserowa poprawia utlenowanie siatkówki i zmniejsza obrzęk plamki [1, 5].



Ryc. 3. Retinopatia cukrzycowa w obrazie angiograficznym – stan po laseroterapii



Ryc. 4. Retinopatia cukrzycowa – stan po laseroterapii

Celem fotokoagulacji jest zamknięcie ciekących mikroaneuryzmatów i zmniejszenie obrzęku śródsiatkówkowego. Fizjologiczny mechanizm fotokoagulacji można przedstawić następująco: energia fizyczna światła absorbowana jest przez melaninę nabłonka barwnikowego siatkówki. Przyległe fotoreceptory zostają zniszczone i zastąpione przez glejową tkankę bliznowatą, przez co zmniejsza się zużycie tlenu zewnętrznych warstw siatkówki. Tlen, który normalnie przechodzi z warstwy naczyń włosowatych naczyniówki do siatkówki, może teraz przechodzić przez bliznę laserową do warstwy fotoreceptorów bez zużycia go przez mitochondria fotoreceptorów. Tlen dochodzi do warstw wewnętrznych siatkówki i powoduje zmniejszenie niedotlenienia [5]. Rezultatem tego jest mniejsza produkcja czynników wzrostu, takich jak VEGF i redukcja lub ustąpienie neowaskularyzacji [2, 5].

Wykazano, że fotokoagulacje laserowe mogą obniżyć wskaźnik utraty wzroku o więcej niż 50% u pacjentów z klinicznie znaczącym obrzękiem plamki [1].

Celami fotokoagulacji w leczeniu retinopatii proliferacyjnej jest zniszczenie istniejącej tkanki proliferacyjnej, zapobieganie powstaniu dalszej neowaskularyzacji i obniżenie ryzyka krwotoków do ciała szklistego i trakcyjnego odwarstwienia siatkówki, które są dwoma najbardziej poważnymi powikłaniami retinopatii proliferacyjnej.

Bezpośrednio przed laseroterapią stosuje się znieczulenie miejscowe do worka spojówkowego. Następnie pacjent siada przed lampą szczelinową, która jest podłączona do lasera. Wiązka światła lasera zamontowanego do lampy szczelinowej, za pomocą soczewki nagałkowej trzymanej przez okulistę, jest zogniskowana na siatkówce.

Fotokoagulacja laserowa czasem może być bolesna, ale odczucie bólu jest różne u różnych pacjentów. Chociaż przez parę godzin lub dni po leczeniu widzenie może być zamazane, upośledzenie ostrości wzroku jest zazwyczaj minimalne.

Większość pacjentów może wrócić do swojego normalnego trybu życia już nazajutrz po leczeniu.

Chociaż fotokoagulacja laserowa jest leczeniem względnie łagodnym, powinno się ostrzec pacjentów o możliwych objawach ubocznych. Dwa najczęstsze to zawężenie obwodowego pola widzenia i spadek ostrości widzenia nocnego. Wielu pacjentów zauważa jeden lub dwa z tych objawów ubocznych po pewnej liczbie fotokoagulacji laserowych. Mogą wystąpić również inne powikłania, jak obniżenie ostrości wzroku do bliskiej odległości (niekiedy konieczne są okulary dwuogniskowe) i stała zazwyczaj łagodna utrata ostrości widzenia centralnego. To ostatnie występuje rzadko.

W przypadkach wystąpienia krwotoku do ciała szklistego lub trakcyjnego odwarstwienia siatkówki może być konieczny zabieg operacyjny. Stwierdzono, że u pacjentów z cukrzycową retinopatią proliferacyjną występuje znacząco niższy poziom szkliskowych prostaglandyn w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się, że leczenie laserowe nie ma znaczącego wpływu na stężenie tych prostaglandyn w szklistce. Niższe stężenie tych naczyniorozszerzających związków może odzwierciedlać niezdolność układu naczyniowego do produkcji tych substancji i stan naczynio-skurczowy końcowych stadiów retinopatii proliferacyjnej [7]. Jeszcze na początku lat 70. ubiegłego wieku nie istniało efektywne leczenie ciężkich powikłań. Na szczęście wraz z rozwojem nowych technik chirurgicznych pacjenci z krwotokiem do ciała szklistego lub/i trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki mają szansę na odzyskanie widzenia. Takim zabiegiem jest witrektomia, która może przywrócić funkcjonalną poprawę, nawet w stadiach bardzo zaawansowanych [2, 4, 5].

Witrektomię wykonuje się wprowadzając małe narzędzia chirurgiczne do jamy ciała szklistego. Wśród tych narzędzi jest światłowód, infuzja, witrektom (czyli narzędzie tnąco-aspirujące), mikronożyczki, endodiatermia i endolaser. W trakcie witrektomii jest wycinane i aspirowane ciało

szkliste, a błony, które powodują trakcyjne odwarstwienie siatkówki, są koagulowane i oddzielane. Następnie zastępuje się ciało szkliste inną substancją.

Witrektomia jest złożonym zabiegiem chirurgicznym z wieloma potencjalnymi powikłaniami. Wraz z rozwojem technik i narzędzi chirurgicznych zabieg ten będzie coraz bardziej efektywny w zapobieganiu ślepotcie.

Rozpoznanie i leczenie retinopatii cukrzycowej stanowi wyzwanie dla lekarza rodzinnego i okulisty. Opieka nad pacjentami z retinopatią znacznie się poprawiła w ostatnich dziesięcioleciach. Angiografia fluoresceinowa, fotokoagulacja

laserowa i witrektomia przyniosły znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu retinopatii cukrzycowej.

Nadal jednak pozostaje wiele do zrobienia. Ważne jest, aby lekarz opiekujący się osobą z cukrzycą posiadał odpowiednią wiedzę i umiejętności, które zapewnią wczesne rozpoznanie i leczenie retinopatii. Niestety, nawet najlepsza opieka nad pacjentem nie może zapobiec lub wyleczyć retinopatii cukrzycowej, nie we wszystkich przypadkach jednak uważne monitorowanie i czasochłonne leczenie może w znacznym stopniu obniżyć ryzyko utraty wzroku. Umiejętne postępowanie z retinopatią cukrzycową zależy od pacjenta, lekarza pierwszego kontaktu i okulisty.

Piśmiennictwo

1. Massin P. Ocular complications in diabetes: towards standardising screening and care. *Revue du Practicien* 2000; 51: 1776–1782.
2. Jochmann C, Hammes HP. Epidemiology, pathogenesis and therapy of diabetic retinopathy and maculopathy. *Zeitschrift für Artliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2002; 96: 167–174.
3. Sdobnikowa SV, Fedorov AA, Chekmereva JA i wsp. Pathological basis for clinical stages of the proliferative process in diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologi* 2002; 118: 20–21.
4. Gasaud P, Schauer P, Rouhette H i wsp. Surgical indications for diabetic retinopathy. *Journal Français d'Ophthalmologie* 2002; 25: 166–177.
5. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001; 79: 435–440.
6. Douvas S, Phillips BA, Nadel A i wsp. Human vitreal prostaglandin levels and proliferative diabetic retinopathy. *Documentae Ophthalmologicae* 2001; 103: 27–34.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marta Misiuk-Hojło
ul. Brossa 33
53-134 Wrocław

Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy

Therapy of hypertension in diabetes

JOANNA URBAN, MACIEJ PODGÓRSKI, WOJCIECH KUCHARSKI

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

Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Andrzejak

Streszczenie Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to dwie najczęściej obecnie występujące choroby cywilizacyjne, których rozwój i liczba rozpoznań gwałtownie rośnie, zwłaszcza w krajach rozwijających się, ale także w wysoko rozwiniętych społeczeństwach. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u ponad 70% wszystkich chorych na cukrzycę, a chorzy na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym są obciążeni ponad 2-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z tymi, którzy chorują na tylko jedną z tych chorób. Leczenie tych pacjentów jest wielokierunkowe i powinno obejmować wyrównanie metaboliczne cukrzycy, minimalizowanie jej powikłań, leczenie niefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego oraz stosowanie optymalnej farmakoterapii. Praca, stanowiąc podsumowanie obecnie obowiązujących poglądów, przedstawia podstawowe koncepcje patofizjologiczne rozwoju nadciśnienia tętniczego chorych na cukrzycę oraz podstawowe zasady, którymi należy się posługiwać w optymalnym doborze leków hipotensyjnych w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: powikłania cukrzycowe, patofizjologia, farmakoterapia, serce w cukrzycy.

Summary Hypertension and diabetes are two of the most common diseases in Western population. Both prevalence and incidence of diabetes and hypertension is tendency growing in populations around the world, especially in high-developed countries. 70% of diabetics have hypertension and presence of hypertension doubles cardiovascular risk in diabetes. Therapeutic strategy for these patients is complex and should include optimal control of glycaemia, therapy of dyslipidaemia, prevention of diabetic complications, pharmacological treatment of hypertension combined with non-pharmacological measures. Our work summarizes current trends in therapy of hypertension in diabetes and reviews its pathophysiology. We also present basic rules of pharmacotherapy in these patients.

Key words: diabetic complications, pathophysiology, pharmacotherapy, diabetic heart.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to dwie najczęściej obecnie występujące choroby cywilizacyjne, których rozwój i liczba rozpoznań gwałtownie rośnie, zwłaszcza w krajach rozwijających się, ale także w wysoko rozwiniętych społeczeństwach. Współistnienie tych chorób stwarza szczególne warunki rozwoju mikro- i makroangiopatii pod postacią nefropatii, retinopatii, choroby niedokrwiennej serca, chorób naczyń mózgowych i obwodowych. Chorzy na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym są obciążeni ponad 2-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z tymi, którzy chorują na tylko jedną z tych chorób.

Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u ponad 70% wszystkich chorych na cukrzycę [1]. W badaniu UKPDS stwierdzono, że częstość występowania nadciśnienia u mężczyzn z cukrzycą typu II wynosi 32%, natomiast u kobiet 45% [2]. W wieloletniej cukrzycy typu I nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 50% chorych [3]. Jednocześnie ryzyko powstania cukrzycy u chorych

z nadciśnieniem tętniczym jest niemal dwukrotnie większe niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [4]. Stwierdzono także, że ponad 50% pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym bez rozpoznanej jeszcze cukrzycy wykazuje cechy insulinooporności i hiperinsulinizmu [5].

U podstaw patofizjologii rozwoju nadciśnienia u osób z cukrzycą typu II leżą zaburzenia metaboliczne: nieprawidłowa gospodarka węglowodanowa, hiperlipidemia, hiperleptynemia i oporność na działanie leptyny oraz wzmożona aktywność prozakrzepowa. W cukrzycy w wyniku neuropatii układu autonomicznego wzrasta wrażliwość tkanek na aminy katecholowe. Niezwykle istotnym czynnikiem w patogenezie nadciśnienia jest insulinooporność i kompensacyjny hiperinsulinizm, co prowadzi do wielu zjawisk przyspieszających rozwój nadciśnienia tętniczego: zwiększonej retencji sodu w organizmie, proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń, otyłości brzusznej, zwiększenia sekrecji endoteliny i stymulacji układu współczulnego. W cukrzycy typu I ciśnienie tętnicze pozostaje prawidłowe

przez pierwszych kilka lat, a następnie nadciśnienie rozwija się zwykle na podłożu nefropatii cukrzycowej z towarzyszącą mikroalbuminurią, a także podwyższonym stężeniem reniny i aldosteronu w surowicy [5, 6]. W rozwoju nadciśnienia w cukrzycy niemałe znaczenie odgrywa wydłużony czas życia chorych z cukrzycą, styl życia oraz predyspozycje genetyczne.

Według raportu JNC VII (Joint National Committee VII) z 2003 r. oraz WHO-ISH z 2003 r. celem leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy jest odpowiednie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg (wg WHO), a nawet poniżej 120/80 mm Hg (wg JNC), zmniejszenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz redukcja powikłań obu chorób i w konsekwencji zmniejszenie śmiertelności. Według WHO pacjenci z cukrzycą, u których wartości ciśnienia przekraczają 140/90 mm Hg powinni być zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka, co oznacza, że są oni obciążeni 15–20% ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat [7, 8].

Leczenie nadciśnienia w cukrzycy jest wielokierunkowe i powinno obejmować wyrównanie metaboliczne cukrzycy, minimalizowanie jej powikłań, leczenie nefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego oraz stosowanie optymalnej farmakoterapii. W tabeli 1 przedstawiono korzystny efekt leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy wykazany w wielu programach badawczych.

Leczenie nefarmakologiczne

Postępowanie nefarmakologiczne, przy dużej świadomości chorego, może być wystarczające w leczeniu łagodnego nadciśnienia tętniczego i być szczególnie przydatne u chorych na cukrzycę typu II z otyłością. Powinno ono być stosowane jak najwcześniej, nawet jako prewencja nadciśnienia tętniczego. Należy także pamiętać, że leczenie nefarmakologiczne jest koniecznym uzupełnieniem farmakoterapii nadciśnienia bardziej zaawansowanych stadiów.

Według zaleceń ADA u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą należy ograniczyć spożycie soli do poniżej 2,0 g/d, co jest szczególnie ważne, gdyż stwierdzono, że u około 50% chorych na cukrzycę występuje nadciśnienie sodowrażliwe. Zmniejszenie spożycia sodu nasila korzystne działanie inhibitorów ACE. Ponadto u osób z obniżoną filtracją kłębkową wskazane jest także ograniczenie podaży białka do < 0,8 g/kg należnej masy ciała, co stanowi około 10% wartości kalorycznej diety dobowej w celu zapobiegania rozwojowi i progresji nefropatii.

Regularne stosowanie odpowiednio dobranych wysiłków fizycznych zmniejsza hiperinsulinemię i insulinooporność. Można wyodrębnić

kilka mechanizmów, dzięki którym można uzyskać obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem wysiłku fizycznego: wzrost aktywności układu przywspółczulnego przy zmniejszeniu aktywności układu współczulnego, obniżenie stężenia katecholamin, zmniejszenie aktywności układu renina–angiotensyna [15].

Aktywność fizyczna z zastosowaniem odpowiedniej diety prowadzi do bardzo pożądanej optymalizacji masy ciała. Znaczenie redukcji masy ciała potwierdzono w randomizowanym badaniu z udziałem 522 osób z nadwagą i otyłością oraz nieprawidłowym metabolizmem glukozy. Stwierdzono znaczący spadek częstości występowania cukrzycy – rozpoznano ją u 23% badanych z grupy kontrolnej i tylko u 11% osób, które schudły średnio o 3,5 kg [16].

Kolejnym ważnym i koniecznym elementem leczenia nefarmakologicznego jest zaprzestanie palenia papierosów, co przyczynić się może do zmniejszenia zaburzeń lipidowych i spadku insulinooporności [17].

Ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu obniżyć może wartości ciśnienia skurczowego około 12 mm Hg [18]. Jednocześnie picie niewielkich ilości alkoholu wpływa nie tylko kardio- i protekcyjnie, chroniąc przed rozwojem choroby wieńcowej, ale także opisano mechanizmy zwiększające insulinooporność. W badaniu obejmującym grupę mężczyzn, Japończyków w średnim wieku, pijących umiarkowane ilości alkoholu, stwierdzono, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu II było mniejsze o 42% [19].

Leczenie farmakologiczne

WHO-ISH rekomenduje indywidualizację leczenia nadciśnienia tętniczego. Dobór leku hipotensyjnego musi uwzględniać stadium rozwoju choroby, obecność powikłań i chorób towarzyszących. Zaleca się także odejście od monoterapii dużymi dawkami na rzecz terapii skojarzonej, która ogranicza występowanie działań niepożądanych.

Idealny lek hipotensyjny stosowany u chorego z cukrzycą powinien skutecznie obniżać ciśnienie, być obojętny metabolicznie oraz wykazywać działanie nefro- i kardioprotekcyjne.

Preferowane są leki długo działające, stosowane raz na dobę o wskaźniku T/P przynajmniej 60%, co pozwala na utrzymanie optymalnego stężenia terapeutycznego przez całą dobę, przy minimalnej uciążliwości terapii dla pacjenta. Na podstawie szeroko zakrojonych badań stwierdzono, że w porównaniu z placebo wszystkie leki hipotensyjne zmniejszają ryzyko powikłań i incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. W badaniu Syst-Eur skorygowane ryzyko względne wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych łącz-

nie zostało zmniejszone o 69% u 492 chorych na cukrzycę i jedynie o 20% u 4203 chorych bez cukrzycy [14]. Wykazano korzystny efekt leczenia przy zastosowaniu leków z czterech podstawowych grup farmakologicznych:

- leków moczopędnych (w małych dawkach),
- ACE-inhibitorów,
- beta-adrenolityków,
- antagonistów wapnia.

Stosowanie leków z innych grup jest także możliwe z pewnymi ograniczeniami [12].

Inhibitory ACE

Według zaleceń WHO-ISH inhibitory ACE są lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Mechanizm działania tych leków polega na zahamowaniu tworzenia tkankowej i krążącej angiotensyny, zwiększeniu stężenia kinin i prostaglandyn, czego skutkiem jest obniżenie ciśnienia tętniczego, poprawa struktury i funkcji śródbłonna naczyń, wzrost produkcji tlenu azotu, działanie antyproliferacyjne, antytrombogeniczne oraz stabilizujące blaszkę miażdżycową [20].

ACE-inhibitory są preparatami z wyboru u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą zwłaszcza u osób z nefropatią cukrzycową. Leki te zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, poprawiają tolerancję węglowodanów, zmniejszają ciśnienie śródtkębkowe i mikroalbuminurię [12, 20].

U chorych z cukrzycą I typu bez nadciśnienia i cukrzycą II typu w okresie normotensji stosuje się je zapobiegawczo w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju nefropatii i uszkodzenia lewej komory serca [21–23]. Skuteczność hipotensyjną, ale przede wszystkim protekcyjną w stosunku do nefropatii, retinopatii, incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej w grupie pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem, wykazano w wielu badaniach: STENO II, ABCD, EUCLID, MICRO-HOPE, CAPPP, UKPDS, ALLHAT [10, 11, 24–28]. ACE-inhibitory można także stosować u osób z zaburzeniami lipidowymi, gdyż wykazano brak ich niekorzystnego wpływu na gospodarkę tłuszczowców, a nawet niewielkie obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz wzrost stężenia cholesterolu HDL.

ACE-inhibitory są bezwzględnie przeciwwskazane w obustronnym zwężeniu tętnic nerkowych oraz w ciąży. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym jest uporczywy kaszel.

W przypadku złej tolerancji ACE-inhibitora wskazane jest zastosowanie bloкера receptora angiotensyny II [29, 30]. W badaniu CALM wykazano także, że możliwe jest sumowanie się efektów hipotensyjnego i nefroprotekcyjnego submaksymalnych dawek ACEI i ATI, co skłania do rozwa-

żenia takiej terapii skojarzonej w niektórych przypadkach [31].

Ca-blokery

Blokery kanału wapniowego nie wykazują niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową, zmniejszając także przerost lewej komory serca [32].

Wykazano ponadto, że zarówno pochodne niedihydropirydynowe (werapamil, diltiazem), jak i leki z grupy dihydropirydyny (amlodypina), zmniejszają mikroalbuminurię i spowalniają progresję nefropatii cukrzycowej [33–35]. Leki te stanowią alternatywę dla ACE-inhibitorów w przypadku ich nietolerancji, przeciwwskazań do ich stosowania. Można je również stosować w terapii skojarzonej. Skuteczność Ca-blokerów w leczeniu nadciśnienia w cukrzycy wykazana została w badaniach SystEur, HOT i ALLHAT. Badanie SystEur – The Systolic Hypertension in Europe dowiodło, że blokery kanału wapniowego istotnie zmniejszają ryzyko udaru, szczególnie u pacjentów w starszym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [9, 12, 14]. W badaniu HOT stwierdzono, że u osób z nadciśnieniem i cukrzycą obniżenie ciśnienia rozkurczowego do wartości poniżej 80 mm Hg przy zastosowaniu Ca-blokerów spowodowało istotne i największe spośród badanych grup zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [9]. Wykazano też, że osiągnięcie najlepszej skuteczności możliwe było właściwie tylko przy zastosowaniu terapii skojarzonej, co potwierdzono również w badaniu UKPDS i ALLHAT [10, 12].

Leki moczopędne

Diuretyki są jedną z grup chętniej stosowanych w terapii nadciśnienia, zwłaszcza u osób starszych z izolowanym ciśnieniem skurczowym, są niedrogie i dobrze tolerowane przez pacjentów. Należy pamiętać o ich działaniach niepożądanych, do których należą utrata potasu, pogorszenie tolerancji glukozy (przy stosowaniu dużych dawek) i zaburzenia wzrodu [35]. W badaniu SHEP, w którym zastosowano małe dawki 12,5–25 mg/d chlortalidonu w skojarzeniu z beta-adrenolitykiem u chorych w wieku podeszłym z nadciśnieniem skurczowym wykazano redukcję liczby epizodów sercowo-naczyniowych także w podgrupie chorych z cukrzycą [13]. Ponadto w badaniu ALLHAT obserwowano bardzo korzystne działanie diuretyków tiazydowych zastosowanych jako „eku pierwszego rzutu” w nadciśnieniu tętnicznym [12]. Preparatem obojętnym metabolicznie, wykazującym działanie natriuretyczne i wazoilatacyjne jest indapamid.

Beta-adrenolityki

Do niedawna ostrożnie stosowano leki tej grupy w leczeniu nadciśnienia w cukrzycy z powodu ich niekorzystnych działań metabolicznych. Beta-blokery mogą zwłaszcza w większych dawkach pogarszać tolerancję glukozy, zwiększać insulinooporność i stężenie trójglicerydów, maskują objawy hipoglikemii [35, 36]. Dotyczy to zwłaszcza preparatów niekardioselektywnych starszych generacji. Obecnie jednak po wprowadzeniu nowych beta-blokerów o wysokiej kardioselektywności są one chętnie stosowane zwłaszcza u osób z chorobą niedokrwienną serca i po zawale. Preparaty wykazujące dodatkową aktywność beta2-adrenergiczną (dilevalol) nie zwiększają, a nawet zmniejszają immunooporność i zaburzenia lipidowe. W badaniu UKPDS beta-bloker miał nieco większe działanie ochronne niż inhibitor ACE, co świadczy o tym, że korzyści ze stosowania beta-adrenolityków przewyższają ich potencjalną szkodliwość [10].

Alfa-adrenolityki

Leki tej grupy wykazują korzystny wpływ na insulinowrażliwość i profil lipidowy (obniżają poziom trójglicerydów, LDL cholesterolu, podwyższają poziom HDL cholesterolu), a przy tym skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze i dlatego były szczególnie rekomendowane w terapii nadciśnienia tętniczego z współistniejącą cukrzycą. Ponadto zwiększają aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), umiarkowanie zmniejszają przerost lewej komory serca oraz zmniejszają objawy łagodnego przerostu gruczołu krokowego [35, 37]. Pomimo tych korzyści w ich stosowaniu występują pewne ograniczenia. W badaniu ALLHAT zaobserwowano, że u pacjentów wysokiego ryzyka otrzymujących doksazosynę nastąpił 19% wzrost ryzyka udaru mózgowego i 25% wzrost ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, a także zwiększenie liczby przypadków niewydolności krążenia w porównaniu z grupą leczoną diuretykiem [12, 38]. Ta obserwacja spowodowała, że obecnie polecane są jako składniki terapii wielolekowej, zwłaszcza z lekami moczopędnymi, głównie u osób z zaburzeniami metabolicznymi i łagodnym przerostem stercza [5, 32].

Terapia skojarzona

Jak wspomniano wyżej, najlepsze efekty terapeutyczne, czyli optymalne obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowo-nerkowych, a także zmniejszenie śmiertelności ogólnej, uzyskać można dzięki zastosowaniu terapii wielolekowej. W ostatnio

zakończonym badaniu ALLHAT we wszystkich grupach leczonych pacjenci otrzymywali średnio 2 leki hipotensyjne. Konieczność stosowania politerapii potwierdzają także wyniki analizy randomizowanych kontrolowanych badań (RCT) dotyczących leków hipotensyjnych stosowanych u chorych z cukrzycą. W badaniu RCT osoby z cukrzycą i nadciśnieniem w większości otrzymywały skojarzone leczenie 2 lub 3 lekami hipotensyjnymi, co skutkowało istotną redukcją powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych, przy obniżeniu ciśnienia rozkurczowego poniżej 85 mm Hg [39].

W doborze leków należy kierować się stadiem rozwoju nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, istniejącymi powikłaniami obu chorób oraz obecnością schorzeń towarzyszących. Nie należy zapominać także o tym, że dla efektu leczenia niezmiernie ważna jest także dobra współpraca z pacjentem. Zalecona terapia powinna więc być możliwie najmniej uciążliwa dla chorego oraz uwzględniać jego możliwości finansowe. Istotne jest uświadomienie pacjentowi istoty choroby, ryzyka powikłań, a także konieczności zmiany stylu życia i systematycznego leczenia.

W politerapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę należy przede wszystkim zwrócić uwagę na stadium i postaci nadciśnienia oraz obecności odległych powikłań cukrzycy, np. nefropatii, neuropatii autonomicznej lub choroby niedokrwiennej serca i kończyn dolnych.

Podsumowanie

Wczesne rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy znacznie zmniejsza ryzyko powikłań i śmiertelność w tej grupie chorych. Docelowa wartość ciśnienia tętniczego powinna wynosić poniżej 130/80 mm Hg. W ostatnio ogłoszonych wynikach metaanalizy z 14 grudnia 2002 r. na łamach czasopisma „Lancet” wykazano, że 2 mm Hg różnicy w ciśnieniu skurczowym skutkuje w 10% różnicy w liczbie zgonów wywołanych udarami i 7% w liczbie zgonów z powodu choroby niedokrwiennej lub innych przyczyn sercowo-naczyniowych [40]. Aby osiągnąć jak najlepsze efekty, wskazane jest zastosowanie terapii skojarzonej, przy czym zalecona jest indywidualizacja doboru preparatów. Lekami pierwszego wyboru w tej grupie chorych są ACE-inhibitory zwykle w połączeniu z diuretykiem, a w następnej kolejności z blokerem kanału wapniowego, beta-adrenolitykiem lub alfa-blokerem. Ważnym uzupełnieniem farmakoterapii jest zmiana stylu życia obejmująca: zmniejszenie masy ciała, stosowanie wysiłków fizycznych oraz zmiana nawyków żywieniowych. Dla najefektywniejszego leczenia konieczna jest dobra współpraca z pacjentem.

Tabela 1. Programy badawcze, w których wykazano korzystny efekt leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy

Badanie	Najważniejsze wnioski
HOT(Hypertension Optimal Treatment)	50% redukcji liczby poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę stosujących leczenie hipotensyjne, obniżając ciśnienie skurczowe poniżej 80 mm Hg [9]
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)	Redukcja ciśnienia skurczowego poniżej 110 mm Hg spowodowała spadek liczby poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [10]
ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)	ACE inhibitory wykazały znaczny efekt kardio- i nefroprotekcyny u chorych z cukrzycą [11]
ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial)	Leki moczopędne, ACE-inhibitory, Ca-blokery i beta-blokery są lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego – populacja chorych z cukrzycą stanowiła 36% wszystkich pacjentów [12]
SHEP (Systolic Hypertension Elderly Program)	Terapia małymi dawkami diuretyków tiazydowych (także u pacjentów z cukrzycą) znacznie redukuje incydenty sercowo-naczyniowe u osób starszych (> 60 r.ż.) [13]
Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)	Skorygowane ryzyko względne wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych łącznie zostało zmniejszone o 69% u 492 chorych na cukrzycę, a o 20% u 4203 chorych bez cukrzycy [14]

Tabela 2. Leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego w cukrzycy w zależności od schorzeń towarzyszących

Stany towarzyszące	Leki zalecane	Leki przeciwwskazane
Choroba wieńcowa	ACE-inhibitory Ca-blokery typu werapamil kardioselektywne β -blokery diuretyki tiazydowe	
Niewydolność serca	ACE-inhibitory diuretyki tiazydowe	β -blokery Ca-blokery alfa-blokery
Chromanie przestankowe	Ca-blokery	β -blokery
Zaburzenia rytmu serca	β -blokery Ca-blokery ACE-inhibitory	diuretyki tiazydowe
Wczesny okres neuropatii cukrzycowej	ACE-inhibitory AT2-blokery	
Zaawansowana neuropatia (kreatynina > 3 mg %)	Ca-blokery diuretyki pętłowe	ACE-inhibitory AT2-blokery
Zaburzenia lipidowe	ACE inhibitory alfa-blokery Ca-blokery	diuretyki tiazydowe β -blokery
Ciąża	Metyldopa Dihydralazyna Klonidyna Labetalol Werapamil	ACE-inhibitory AT2-blokery β -blokery pochodne dihidropirydyny i diltiazem

Piśmiennictwo

1. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37: 1053–1059.
2. Turner RC et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus United Kingdom Prospective Diabetes Study. *BMJ* 1998; 316: 823–828.
3. Brown MJ i wsp. *Hypertens* 2000; 5: 1038.
4. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, et al. High normal blood pressure, hypertension and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22: 1683–1687.
5. Reaven GM, et al. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insuline resistance and sympathoadrenal system. *Engl J Med* 1996; 334: 374–381.
6. Corry DB, Tuck M. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: S6–S15.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the INC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
8. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group: 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–1992.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
10. Adler AI, Stratton IM, Neill HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 112–119.
11. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998; 12(9B): 9R–14R.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981.
13. Curb JD, Pressel MS, Cutler JA, Applegate WB. Effect of a diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
14. Staessen JA, Fagard R. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997 Sep 13; 350(9080): 757–764.
15. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 1999; 282: 1433–1439.
16. Tuomilehto J, Lindstram J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
17. Targher G, Alberiche M, Zenere MB. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3619–3624.
18. Palmer AJ, Flecher AE, Bulpitt CJ, et al. Alcohol intake and cardiovascular mortality in hypertensive patients: report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project. *J Hypertens* 1995; 13: 957–964.
19. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22: 1432–1437.
20. Opie LH. *Inhibitory konwertazy angiotensyny*. Gdańsk: Via Media; 2000. Wyd. III.
21. Should all patients with type I diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta analysis of individual patient data. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.
22. Jasik M et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33: 59–66.
23. Rosenthal JR, et al. *Cardiology* 1996; 87: 54–59.
24. Gaede P et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type II diabetes and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised Study. *Lancet* 1999; 353: 617–622.
25. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N. Effects of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2): B54–B64.
26. The EUCLID Study Group: Randomised Placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
28. Hansson L et al. Effect of ACE inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 611–616.
29. Brenner BM, Cooper ME. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
30. Parving HH, Lehnert H. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.

31. Mogensen CE, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
32. Sheridan DJ. Regresja przerostu lewej komory serca: różnice pomiędzy grupami leków hipotensyjnych. *J Hypertens* 2000; 18(Suppl. 3): S23–S31.
33. Barkis GL, et al. Calcium channel blockers vs. other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kid Inter* 1996; 50: 1641–1650.
34. Barkis GL, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kid Inter* 1998; 54: 1283–1289.
35. Wiedmann P. Antihypertensive therapy in diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: S29–S33.
36. Kozek E. *Miażdżyca u chorych z cukrzycą*. [W:] *Przewlekłe powikłania cukrzycy*. Red. Sieradzki J. Fundacja Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej, Kraków 1998 (Wyd. II poszerzone).
37. Pool JL. Doxazosin: A New approach to hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 154–163.
38. Beevers DG, Lip GYH. Do alpha blockers cause heart failure and stroke? Observations from ALLHAT. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 287–289.
39. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: What guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertension* 2002; 20: 2099.
40. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration (Arpo Aromaa, Paul Knekt, Antti Reunanen, Jaakko Tuomilehto, Pekka Jousilahti, Erkki Vartiainen). *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Tadalafil – nowy lek w leczeniu zaburzeń erekcji

Tadalafil – a new medicine in erectile dysfunction treatment

ZYGMUNT ZDROJEWICZ, KINGA BELOWSKA-BIEŃ

Z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Milewicz

Streszczenie Problem zaburzeń erekcji dotyczy ponad połowy mężczyzn po 50. roku życia, a ich liczba będzie stale wzrastać. Większość pacjentów oczekuje, że to lekarz pierwszy poruszy temat jakości życia seksualnego i że zaproponuje skuteczną i bezpieczną terapię. Obecnie podstawą leczenia zaburzeń wzwodu są leki stosowane doustnie, głównie inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE 5). Nowością terapeutyczną, która pojawi się już w tym roku będzie tadalafil – nowy selektywny inhibitor PDE 5.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, PDE 5, tadalafil.

Summary The problem of erectile dysfunctions concerns more than half males aged over 50 years, and number of these patients will grow continuously. Most patients expect that the doctor first asks about the quality of their sexual life, and propose an effective and safe therapy. Current treatment of erectile dysfunction is based on oral medicines, mostly PDE 5 (phosphodiesterase 5) inhibitors. A therapeutic novelty to appear this year is tadalafil – a new selective PDE 5 inhibitor.

Key words: erectile dysfunction, PDE 5, tadalafil.

Zaburzenia erekcji członka (erectile dysfunction – ED) należą do najczęstszych dysfunkcji seksualnych u mężczyzn i definiowane są jako „niezdolność do osiągnięcia i utrzymania wzwodu wystarczającego do odbycia prawidłowego stosunku seksualnego” [1]. Problem dotyczy około 50% mężczyzn po 50. roku życia. Zaburzenia erekcji i cukrzyca, która jest ich częstą przyczyną, rozpoznaje się rocznie u ponad 150 milionów ludzi na świecie. Ocenia się, że do 2025 liczba ta podwoi się [2, 3]. W Polsce problem ED dotyczy około 1,5 miliona mężczyzn.

Przyczyny zaburzeń erekcji mogą mieć charakter organiczny, psychogeny i społeczno-kulturowy [4]. Wśród najczęstszych przyczyn organicznych wymieniane są choroby układu krążenia (miażdżyca, zespół Lericha, nadciśnienie tętnicze), wątroby (marskość), zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca, nadczynność tarczycy, akromegalia, hipogonadyzm, andropauza), choroby neurologiczne (stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, padaczka, urazy i choroby rdzenia kręgowego, neuropatie obwodowe) oraz stany po zabiegach operacyjnych (neurologicznych, urologicznych i naczyniowych). U podłoża wielu tych zaburzeń leżą powszechnie przyjmowane używki – alkohol, nikotyna, narkotyki. Zaburzenia erekcji mogą być także skutkiem przyjmowanych leków – hipotensyjnych (m.in. klonidyna,

metyldopa, spironolakton, hydrochlorotiazyd), psychotropowych (np. imipramina, amitryptylina, sole litu, barbiturany), neurologicznych i in. Wydaje się, że najliczniejszą grupę pacjentów z zaburzeniami erekcji stanowią chorzy z cukrzycą, zarówno typu I, jak i II, a także przyjmujący leki skutkujące zaburzeniami erekcji.

Przyczyny psychogenne i społeczno-kulturowe mają przede wszystkim związek z wychowaniem, w tym także poziomem edukacji seksualnej, a także ze wzajemnym oddziaływaniem na siebie jednostki i otoczenia. Nie można pomijać wpływu mitów i stereotypów, np. takich jak ten, wyznawany przez ponad 35% pacjentów, że „prawdziwy mężczyzna nie ma kłopotów z erekcją”.

Zaburzenia erekcji są trudnym problemem pacjentów i leczących ich specjalistów, w tym, co raz częściej, lekarzy rodzinnych. Mimo znacznie większej świadomości pacjentów i lekarzy, zaburzenia erekcji nadal pozostają tematem wstydlivym (potwierdza to 60% pacjentów), który rzadko jest poruszany w czasie zbierania typowego wywiadu lekarskiego. Ponad połowa mężczyzn nie poszłaby do lekarza „tylko” z powodu zaburzeń erekcji, z drugiej strony 80% mężczyzn chciałoby porozmawiać o swoim problemie z lekarzem i, co ważniejsze, chorzy ci chcieliby, żeby to lekarz pierwszy poruszył ten problem. Pytanie o zaburzenia erekcji powinno należeć do ka-

nonu pytań zadawanych pacjentowi w czasie zbierania wywiadu, także dlatego, że zaburzenia erekcji mogą być pierwszym objawem innych chorób, np. cukrzycy [5, 6].

Obecnie możliwe jest skuteczne i bezpieczne leczenie większości przypadków zaburzeń wzrodu. Zarówno lekarze, jak i pacjenci wymagają od stosowanej terapii, aby była skuteczna, bezpieczna, dobrze tolerowana, akceptowana przez partnerkę i dyskretna, a także, by umożliwiała spontaniczność w podejmowaniu kontaktów seksualnych (np. brak interakcji z innymi lekami, pokarmem, alkoholem) [7, 8]. Dominującym elementem terapii są leki przyjmowane doustnie. Niewątpliwie przełomem w leczeniu środkami doustnymi było wprowadzenie na rynek w 1998 roku nowego inhibitora fosfodiesterazy 5 (PDE 5) – cytrynianu sildenafilu, czyli historycznej już Viagry firmy Pfizer. Zablokowanie aktywności PDE przedłuża czas działania cGMP, związku odpowiedzialnego za relaksację mięśni gładkich ciał jamistych prącia, i czas trwania erekcji. Viagra zastosowana w dawce 25, 50 lub 100 mg zaczyna działać po około 30–60 minutach, a spożycie obfitego posiłku opóźnia jej działanie. Viagrę, dostępną tylko na receptę, można stosować tylko przy ścisłym przestrzeganiu przeciwwskazań, do których należą: przebyty nie dawniej niż przed sześcioma tygodniami zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu, niskie ciśnienie tętnicze krwi, leczenie nitrataми, np. molsidominą, nitroprusydkiem sodu. Viagra jest przeciwwskazana u pacjentów z dziedzicznymi, degeneracyjnymi chorobami siatkówki (np. *retinitis pigmentosa*), anatomicznym zniekształceniem prącia. Stosowanie viagry nie jest wskazane u osób poniżej 18. roku życia, a u pacjentów z chorobami predysponującymi do przewlekłych erekcji należy stosować ją ostrożnie. Bóle i zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy, nieżyt nosa, dyspepsja, zaburzenia widzenia (widzenie na niebiesko) są najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi. Rzadkim działaniem ubocznym są bolesne i przedłużające się wzrody. W przypadku zażywania częściej niż raz na dobę mogą wystąpić bóle mięśniowe. Sukces viagry spowodował, że poszukiwania innych leków, które z podobnym powodzeniem mogłyby być stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, skierowano na inne tory. Doświadczenia prowadzone na modelach zwierzęcych [9] i w laboratoriach farmaceutycznych wskazywały na możliwość wykorzystania w terapii zaburzeń wzrodu innego – centralnego mechanizmu działania. Sugerowano, że związkiem takim może być chlorowodorek apomorfiny pośredniczący w wywoływaniu erekcji poprzez oddziaływanie na receptory dopaminowe (działanie agonistyczne na receptory D1 i D2) w okolicy *nucleus paraventricularis* w podwzgórze [10, 11]. Chlorowodorek apomorfiny został wprowadzony na ry-

nek przez firmę Abbot Laboratories pod nazwą handlową Uprima. Zaletą Uprimy jest podjętykwa droga podania, szybki i długotrwały efekt działania (od 20 minut po przyjęciu do 8 godzin) oraz możliwość ostrożnego łączenia z przyjmowanymi jednocześnie nitrataми. Chlorowodorek apomorfiny, jako lek o centralnym mechanizmie działania, nie jest przeciwwskazany u pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową. Rzadko występującymi objawami niepożądanymi są nudności, senność i zawroty głowy.

Najświeższą nowością wśród preparatów stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji jest tadalafil (nazwa handlowa – Cialis) firmy Lilly. Jest to nowy selektywny inhibitor PDE 5, którego budowa chemiczna różni się od sildenafilu. Tadalafil jest wysoce selektywnym inhibitorem PDE 5, z minimalnym działaniem hamującym inne izoformy PDE (np. PDE 6 z siatkówki, co pozwala przypuszczać, że lek ten nie będzie wywoływał zaburzeń widzenia), i pozwala na zaliczenie go do grupy inhibitorów PDE drugiej generacji (wysoce selektywnych) [12, 13]. Działania hamującego funkcję PDE 6 nie jest pozbawiony sildenafil, co warunkuje profil jego działań niepożądanych. Tadalafil wykazuje działanie hamujące na PDE 11 (forma obecna w jądrach, mięśniu sercowym i mięśniach gładkich), ale znaczenia klinicznego tego działania jeszcze nie ustalono [14]. Oczywiście konsekwencją różnic w budowie sildenafilu i tadalafilu jest różny profil farmakokinetyczny [15, 16]. Czas półtrwania tadalafilu wynosi 17,5 godziny, a badania kliniczne wskazują na znaczną aktywność po 24 godzinach po przyjęciu dawki leku (podobnie jak w przypadku sildenafilu skuteczność leku zależy od normalnej stymulacji seksualnej). Preparat dostępny jest w dawkach 10 i 20 mg. Czas działania tadalafilu jest znacznie wydłużony w porównaniu z sildenafilem, bez różnicy w szybkości osiągania skuteczności klinicznej [17]. Jednocześnie wydaje się, że tadalafil cechuje się mniejszą ilością objawów ubocznych, z których najczęściej występują: bóle głowy, objawy dyspeptyczne i bóle pleców. Częstość ich występowania rośnie w miarę wzrostu dawki leku. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg bóle głowy wystąpiły co najmniej raz u około 14% mężczyzn, objawy dyspeptyczne u 8%, a bóle pleców u 3% badanych. Sporadycznie występującymi objawami niepożądanymi były: uczucie zatkania nosa, zaczerwienienia twarzy i bóle mięśniowe. Nie obserwowano objawów ubocznych dotyczących widzenia. Prost i wsp. [18] wykazali, że tadalafil umożliwiał badanym mężczyznom odbicie prawidłowego stosunku seksualnego nawet do 36 godzin po zażyciu dawki 20 mg. W żadnym z przeprowadzonych badań klinicznych nie zaobserwowano przypadków priapizmu. Długi czas działania leku jest szczególną zaletą

z punktu widzenia pacjenta, ponieważ pozwala obojgu partnerom na wybór najbardziej odpowiedniego momentu współżycia bez potrzeby precyzyjnego planowania. Wykazano także wysoką skuteczność tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą typu I i II [12]. W badaniach Brocka i wsp. [19] wzięło udział 1112 mężczyzn w wieku 22–82 (średnio 59 lat) cierpiących na zaburzenia erekcji różnego stopnia od minimum jednego roku. Przyczynami ED u tych mężczyzn były: w 61% – zaburzenia organiczne; w 31% – podłoże mieszane; w 9% – przyczyny psychogenne. 30% badanych miało nadciśnienie tętnicze, a 21% cukrzycę typu II. Pacjenci otrzymywali tadalafil w dawkach 5–20 mg vs. placebo. Na podstawie kwestionariusza IIEF (International Index of Erectile Dysfunction) wykazano znaczącą poprawę oceny sprawności seksualnej mężczyzn przyjmujących tadalafil w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (75% vs. 32%). Zbliżone wyniki uzyskał w analogicznym badaniu (dawki tadalafilu 5–25 mg) Padma-Nathan i wsp. [20]. Podobne wyniki uzyskał De Tejada ze wsp. [21]. Przebadał on 216 mężczyzn z ED o czasie trwania dłuższym niż 3 miesiące, chorujących na cukrzycę typu I lub II. Badani zostali podzieleni na 3 grupy, w których otrzymywali placebo albo 10 lub 20 mg tadalafilu przez 12 tygodni. Badania wykazały, że terapia tadafilem była wysoce skuteczna bez względu na wyjściowy poziom hemoglobiny glikozylowanej, a jednocześnie stosowanie tadalafilu nie wpływało na jej stężenie. Mężczyźni chorzy na cukrzycę, którzy otrzymywali tadalafil w dawce 10 lub 20 mg, deklarowali wyraźną poprawę sprawności seksualnej bez względu na typ cukrzycy, obecność mikroangiopatii czy sposobu leczenia zaburzeń glikemii.

Od czasu wprowadzenia do leczenia ED inhibitorów PDE wprowadzeniu każdego nowego leku towarzyszą pytania o jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy i parametry hemodynamiczne. Emmick i wsp. [22] wykazali, że wpływ tadalafilu na wartości ciśnienia tętniczego krwi jest porównywalny z wpływem placebo. Podobne obserwacje poczynił Kloner i wsp. [23], którzy podawali tadalafil w dawce 20 mg pacjentom z ED, bez chorób towarzyszących. Wykazali oni brak różnic we wpływie na wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego między tadafilem a placebo. Nie wykazano także znaczącego wpływu na częstość tętna. Łączenie tadalafilu z nitrataми jest przeciwwskazane.

Problem zaburzeń erekcji i ich leczenia staje się problemem istotnym dla coraz większej liczby mężczyzn, ich partnerek i lekarzy leczących. Naprzeciw ich oczekiwaniom wychodzą laboratoria farmaceutyczne, które systematycznie dostarczają nowych, lepszych leków. Celem badań jest stworzenie preparatu skutecznego, bezpiecznego, dobrze tolerowanego i pozbawionego działań niepożądanych. Przełomem w terapii zaburzeń wzrodu było wprowadzenie do leczenia Viagry, która nie jest jednak pozbawiona działań ubocznych. Dalsze prace doprowadziły do powstania tadalafilu, bardziej selektywnego inhibitora PDE 5. Wydaje się, że może on być bezpieczniejszy od viagry, ale jak każda nowość wymaga dalszych badań i obserwacji klinicznych. Warto przy tym pamiętać, że przy tym problemie zdrowotnym głównym czynnikiem warunkującym powodzenie leczenia będzie akceptacja terapii przez oboje partnerów, co umożliwi tylko wzięcie przez lekarza pod uwagę ich potrzeb i preferencji przy wyborze optymalnego leku.

Piśmiennictwo

1. Lew-Starowicz Z. *Leczenie zaburzeń seksualnych*. Warszawa: PZWL: 1997: 125–137.
2. McCulloch DK, Yong RJ, Prescott RJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of impotence in diabetic man. *Diabetologia* 1984; 26: 437–440.
3. Diabetes estimates: 2025 (article on line), 2001. WHO. Available from www.who.int/ncd/dia/databases0.htm. Accessed 26 March 2001.
4. Zdrojewicz Z, Belowska-Bień K. Leczenie zaburzeń erekcji – współczesny stan wiedzy. *Pol Med Rodz* 2001; 3, 4: 299–303.
5. Zdrojewicz Z, Belowska-Bień K. *Zaburzenia erekcji u chorych na cukrzycę – problem lekarza rodzinnego*. [w:] *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*, t. 5. Wrocław: Wydawnictwo Continuo: 2003: 201–207.
6. Saenz de Tejada I, Knight JR, Anglin G, Emmick J. Effects of Tadalafil on erectile dysfunction in man with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 12, 25: 2159–2164.
7. Eardley I, Sethia K, Dean J. *Erectile dysfunction: assessment and management in primary care*. London: Mosby-Wolfe Publications: 1998.
8. Prost H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int J Impotence Res* 2002; 14: 57–64.
9. Heaton JP. Central neuropharmacological agents and mechanisms in erectile dysfunction: the role of dopamine. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(5): 561–569.
10. Segraves RT, Bari M, Segraves K, Spirnak P. Effect of apomorphine on penile tumescence in men with psychogenic impotence. *J Urol* 1991; 145(6): 1174–1175.

11. Eardley I, Cartledge J. Stosowanie tadalafilu (Cialis) u mężczyzn z zaburzeniami erekcji. *Intern Jour Clin Pract* 2002; 56, 4: 1–5.
12. Hackett GI. *Eur Urol* 2002, Suppl I: 4–11.
13. Prost H, Padma-Nathan H, Varanese L, Anglin G, Giuliano F. Tadalafil allows men with erectile dysfunction to have successful intercourse up to 36 hours postdose. *J Urol* 2002; 167: 177.
14. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. and the Apomorphine SL Study Group. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001; 39: 553–558.
15. Baxendale RW, Wayman CP, Turner L, Phillips SC. Cellular localization of phosphodiesterase type 11 (PDE 11) in human corpus cavernosum and the contribution of PDE 11 on nerve stimulated relaxation. *J Urol* 2001; 165 (Suppl. 5), abstract 415.
16. Padma-Nathan H, Rosen RC, Shabsigh R. IC 351 (Cialis) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction. *J Urol* 2001; 165 (Suppl. 5), abstract 923.
17. Angulo J, Gadau M, Fernabdez A. IC351 enhances NO-mediated relaxation of human arterial and trabecular penile smooth muscle. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl. 5), abstract 415.
18. Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, Whitaker JS, Saoud JB, Ferguson KM, Rosen RC. On-demand IC 351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 2001; 13: 2–9.
19. Saenz de Tejada I, Emmick J, Anglin G. The effect of IC 351 taken as needed for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *J Urol* 2001; 39 (Suppl. 5), abstract 56.
20. Kloner RA, Watkins VS, Costigan TM, Bedding A, Mitchell M, Emmick J. Cardiovascular profile of tadalafil, a new PDE 5 inhibitor. *J Urol* 2002; 167: 176.
21. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1322–1336.
22. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84: 50–56.
23. Emmick TJ, Stuewe SR, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur Heart J Supplements* 2002, 4 (Suppl. H): H32–H47.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM

Wybrzeże L. Pasteura 4

50-637 Wrocław

Transplantacje płuc

Lung transplantation

KONRAD PAWEŁCZYK, MAREK MARCINIAK, JERZY KOŁODZIEJ, EMMANUEL ADDAE-BOATENG

Z Wrocławskiego Ośrodka Torakochirurgii
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej
Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kołodziej

Streszczenie Pierwszą zakończoną sukcesem transplantację płuca przeprowadzono w roku 1983. Od tego czasu przeszczepy płuc stały się powszechnie uznaną metodą leczenia pacjentów ze skrajnie zaawansowanymi chorobami układu oddechowego. Chociaż wyniki transplantacji płuc są dobre, problemem pozostaje wciąż niewystarczająca liczba dawców oraz rozwój zarostowego zapalenia oskrzelików w okresie pooperacyjnym. Artykuł przedstawia aktualny stan, wyniki i perspektywy rozwoju przeszczepów płuc na świecie.

Słowa kluczowe: transplantacje płuc, zaawansowane choroby płuc.

Summary First successful lung transplantation was performed in 1983. Since then, it has become a commonly accepted therapeutic option for patients with end-stage lung diseases. Although the results of lung transplantations are satisfactory, the most important problems are still lack of donors and development of bronchiolitis obliterans after the operation. This article presents the current status, outcomes and perspectives of lung transplantation in the world.

Key words: lung transplantation, end-stage lung diseases.

Wstęp

W ostatnich dwóch dekadach transplantacje płuc stały się uznaną na świecie metodą leczenia skrajnie zaawansowanych chorób miąższu płucnego. W razie braku możliwości zastosowania efektywnych sposobów leczenia przeszczep pozwala na znaczną poprawę jakości życia u większości pacjentów. Ten główny cel transplantacji przy zastosowaniu optymalnej procedury i prawidłowej opiece pooperacyjnej można osiągnąć u ponad 75% chorych [1]. Od 1981 do 2001 roku przeszczepiono na świecie ponad 14 500 płuc oraz prawie 3000 płuc z sercem [2].

Rys historyczny

W 1950 r. Francuz H. Metras wykonał i opisał pierwszą zakończoną sukcesem transplantację płuca u psa [3]. W Polsce pierwsze prace doświadczalne na psach wykonywał w latach 1960–1965 prof. E. Rogalski [4, 5]. W 1963 r. J.D. Hardy jako pierwszy przeszczepił płuco człowiekowi. Chociaż pacjent przeżył tylko 18 dni, zabieg udowodnił, że procedura ta może być technicznie wykonalna również u ludzi [6].

W ciągu kolejnych 15 lat przeprowadzono blisko 40 operacji transplantacji płuca. Pacjenci z reguły umierali w okresie dwóch tygodni po zabiegu na skutek wczesnej dysfunkcji bądź odrzucenia przeszczepu, infekcji lub rozejścia się zespolenia oskrzeli [7]. Wdrożenie do terapii cyklosporyny na początku lat osiemdziesiątych otworzyło nową erę w dziejach transplantologii. Pierwszy udany, zakończony długoletnim przeżyciem przeszczep serca i płuca został opisany przez B.A. Reitz'a w 1982 r. [8]. 7 listopada 1983 r. James D. Cooper (Toronto) przeprowadził pierwszą zakończoną sukcesem operację transplantacji jednego płuca (single lung transplantation, SLT) [9]. Trzy lata później, w 1986 r., ten sam zespół dokonał przeszczepu dwóch płuc „en bloc” (en bloc double lung transplantation) [10]. W 1989 r. wykonano w Waszyngtonie sekwencyjny, obustronny przeszczep płuc (bilateral lung transplantation, BLT), procedurę, która z niewielkimi modyfikacjami jest stosowana do dziś [11]. Kolejnym krokiem w dziedzinie transplantacji płuc, zapoczątkowanym przez V.A. Starnesa w 1993 r., stały się przeszczepy płatów od żywych dawców (living-donor lobar lung transplantation, LDLT) [12]. W Polsce, w 1997 r., w Szczecinie podobny zabieg wykonał dr T. Grodzki. W 1998 r. prof. M. Zembala

podjął próbę przeszczepu pojedynczego płuca u chorej ze skrajnym zwłóknieniem śródmiąższowym, a 24 października 2001 r. wykonał pierwszą w Polsce zakończoną powodzeniem jednoczesną transplantację serca i płuc. Osiągnięcie dobrych wyników, zarówno jeżeli chodzi o długość, jak i komfort życia po zabiegu, pozwoliło zaakceptować transplantację płuc jako metodę leczenia wyselekcjonowanych pacjentów ze skrajnie zaawansowanymi chorobami płuc.

Dobór biorcy

Dobór właściwego kandydata do przeszczepu jest jednym z podstawowych warunków powodzenia transplantacji. W 1998 r. zostały opublikowane międzynarodowe wytyczne dotyczące selekcji biorców [13]. W poszczególnych ośrodkach mogą się one nieco różnić od siebie [14]. W optymalnej sytuacji choroba biorcy powinna być tak zaawansowana, żeby jakość jego życia po przeszczepie się poprawiła. Jednocześnie stan ogólny chorego musi spełniać wymogi procedury kwalifikacyjnej. Przeszczep można zaoferować pacjentowi ze skrajnie zaawansowaną i postępującą chorobą płuc, dla którego alternatywne leczenie zakończyło się niepowodzeniem, a oczekiwanie co do spodziewanej długości życia ogranicza się do okresu 12–24 miesięcy [15]. Kryteria doboru biorcy przedstawione są w tabeli 1 [16]. Choroba nowotworowa w przeszłości, przy zachowaniu 5-letniego okresu wolnego od wznowy, nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepu [15]. W przypadku aktualnie toczącego się procesu nowotworowego tylko rozpoznanie raka pęcherzykowo-oskrzelikowego płuc nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do przeszczepu. Opisano w literaturze przypadki transplantacji płuc u tych chorych, które zakończyły się sukcesem i długim okresem przeżycia [17, 18]. Przeciwwskazania do przeszczepu do niedawna uważane za bezwzględne, stały się mniej restrykcyjne z powodu poprawy opieki okołoperacyjnej. Na

Tabela 1. Kryteria doboru biorcy

- 1) wiek biorcy:
 - przeszczep serca i płuca – do 55 lat
 - przeszczep obu płuc – do 60 lat
 - przeszczep jednego płuca – do 65 lat
- 2) krańcowo zaawansowana, postępująca choroba płuc pomimo optymalnego leczenia
- 3) możliwości rehabilitacji pooperacyjnej
- 4) akceptowalny stan odżywienia chorego
- 5) satysfakcjonujący profil psychosocjalny biorcy
- 6) brak innych poważnych schorzeń (choroby układowe, nowotwory)

Tabela 2. Przeciwwskazania do zabiegu transplantacji płuc

Bezwzględne

- 1) niewydolność innych narządów (nerki, wątroba)
- 2) nikotynizm, alkoholizm, uzależnienie od narkotyków
- 3) aktywny proces nowotworowy
- 4) infekcja HIV, aktywna infekcja HBV lub HCV
- 5) uszkodzenie szpiku kostnego, koagulopatie

Względne

- 1) nikotynizm w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- 2) waga < 70% lub > 130% normy
- 3) choroba wieńcowa lub dysfunkcja lewej komory
- 4) objawowa osteoporoza
- 5) duża deformacja klatki piersiowej
- 6) wentylacja mechaniczna przed transplantacją
- 7) problemy psychosocjalne biorcy
- 8) obecność infekcji bakteryjnej, grzybiczej, wirusowej z wielolekoopornością
- 9) wiek > 65 lat dla SLT, > 60 lat dla BLT, > 55 lat dla HLT
- 10) dawki prednizonu powyżej 20 mg na dzień (lub ekwiwalent)
- 11) wcześniejszy zabieg torakotomii, sternotomii, pleurodezy

Tabela 3. Wskazania do zabiegu transplantacji płuc (wg [1])

- 1) Infekcyjne choroby płuc (mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli)
 - symptomatyczna, postępująca choroba
 - FEV₁ po bronchodilatatorze < 30%
 - FVC po bronchodilatatorze < 40%
 - spoczynkowa hipoksja (PaO₂ < 55 mm Hg)
 - hiperkapnia (PaCO₂ > 45 mm Hg)
 - wzrost oporności bakterii
- 2) Restrykcyjne choroby płuc (idiopatyczne włóknienie płuc, sarkoidoza, inne śródmiąższowe choroby płuc)
 - symptomatyczna, postępująca choroba
 - FVC po bronchodilatatorze < 60–70%
 - spoczynkowa hipoksja (PaO₂ < 55 mm Hg)
 - hiperkapnia (PaCO₂ > 45 mm Hg)
 - wtórne nadciśnienie płucne
- 3) Naczyniowe choroby płuc (pierwotne nadciśnienie płucne)
 - symptomatyczna, progresywna choroba pomimo optymalnego leczenia, w tym chirurgicznego
 - klasa wg NYHA III/IV⁰
- 4) Obturacyjne choroby płuc (POChP, niedobór alfa₁-antytrypsyny)
 - symptomatyczna, progresywna choroba pomimo optymalnego leczenia, w tym chirurgicznego
 - III/IV klasa NYHA
 - FEV₁ po bronchodilatatorze < 25% i/lub PaCO₂ > 55 mm Hg i/lub wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej

Tabela 4. Wskazania do zabiegu transplantacji płuc (wg [2])

Diagnoza	SLT (n = 4,663)	BLT (n = 4,118)	Razem (n = 8,781)
POChP/Rozedma	54,4%	22,5%	39,4%
Idiopatyczne włóknienie płuc	23,8%	9,1%	16,9%
Mukowiscydoza	1,1%	33,0%	16,1%
Niedobór alfa ₁ -antytrypsyny	8,7%	9,9%	9,3%
Pierwotne nadciśnienie płucne	1,3%	8,3%	4,6%
Sarkoidoza	2,7%	2,6%	2,6%
Rozstrzenie oskrzeli	0,3%	4,3%	2,2%
Wrodzone choroby serca	0,2%	2,3%	1,2%
Lymphangiomyomatososis	0,9%	1,3%	1,1%
Retransplantacja (<i>Bronchiolitis obliterans</i>)	0,9%	1,0%	1,0%
<i>Bronchiolitis obliterans</i> (nie-retransplantacja)	0,7%	1,2%	0,9%
Retransplantacja (nie- <i>Bronchiolitis obliterans</i>)	0,7%	0,9%	0,8%
Choroby tkanki łącznej	0,4%	0,4%	0,4%
Rak	0,2%	0,7%	0,4%
Histiocytoza X	0,2%	0,2%	0,2%
Inne	3,4%	2,3%	2,9%

przykład choroba wieńcowa czy osteoporoza, jeśli są leczone przed przeszczepem, nie wykluczają możliwości transplantacji [19, 20]. Podobnie stosowanie sterydów, dawniej uważane za absolutne przeciwwskazanie z uwagi na powikłania w postaci rozejścia się zespoleń oskrzeli i wzrost ryzyka infekcji pooperacyjnej, obecnie jest dopuszczalne, jeżeli są one podawane w dawkach mniejszych niż 0,2–0,3 mg/kg prednizonu na dobę [21]. Obecność lekoopornej flory bakteryjnej nie stanowi również bezwzględnego przeciwwskazania do przeszczepu. W wielu ośrodkach rezygnuje się jednak z transplantacji w przypadku infekcji *Burkholderia cepacia* u pacjentów z mukowiscydozą. Wykazano, że obecność tej bakterii związana jest z wyższą śmiertelnością po przeszczepie [22, 23]. Przeciwwskazania do przeszczepu przedstawione są w tabeli 2 [16].

Opublikowane w 1998 r. międzynarodowe wytyczne dzielą wskazania do transplantacji na cztery grupy schorzeń: infekcyjne, restrykcyjne, obturacyjne bądź naczyńniowe choroby płuc (tab. 3) [13]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz niedobór alfa₁-antytrypsyny, dwie najczęstsze przyczyny rozedmy, stanowią obecnie blisko 50% wszystkich wskazań do przeszczepu płuc. Do innych częstych wskazań należą również mukowiscydoza, idiopatyczne zwłóknienie płuc oraz pierwotne nadciśnienie płucne (tab. 4) [2].

Dobór dawcy

Właściwy dobór dawcy jest kolejnym istotnym czynnikiem warunkującym sukces transplantacji. Tylko od około 20% wszystkich potencjalnych dawców można pobrać płuca do przeszczepu [24]. Przed ustaniem funkcji ośrodkowego układu nerwowego mogą one ulec uszkodzeniu w wyniku

aspiracji treści pokarmowej, mechanicznej wentylacji, traumatyzacji podczas masażu serca czy obrzęku neurogennego [16]. Jednostronna pneumonia czy uraz nie wyklucza wykorzystania drugiego płuca [16]. Kryteria doboru dawców przedstawia tabela 5 [14]. Niektórzy autorzy uważają, że mniej restrykcyjne wytyczne i wykorzystywanie tzw. marginalnych dawców nie przynoszą pogorszenia funkcji przeszczepu oraz nie mają negatywnego wpływu na długość życia biorców [25]. Bardziej elastyczne kryteria związane z wiekiem, nikotynizmem, wymianą gazową czy pobieranie narządów od zmarłych po ustaniu akcji serca mogą pomóc w zwiększeniu liczby transplantacji [26, 27]. Przy przeszczepie płuc wymagana jest zgodność w układzie AB0. Pełne oznaczenie antygenów HLA zwykle nie jest możliwe do przeprowa-

Tabela 5. Kryteria doboru dawcy

- 1) wiek < 60 lat
- 2) prawidłowa funkcja płuc: PaO₂ > 300 mm Hg (FiO₂ = 1,0, PEEP = 5 cm H₂O)
- 3) prawidłowe RTG
- 4) prawidłowy obraz drzewa oskrzelowego w bronchoskopii
- 5) zgodność w układzie AB0 (zgodność w układzie HLA nie jest wymagana)
- 6) podobny rozmiar płuc (porównanie długości płuca, poprzeczny wymiar oraz obwód klatki piersiowej)

Przeciwwskazania do pobrania narządów

- 1) aktywna infekcja
- 2) HIV-Ab (+), HTLV-1-Ab (+), HBsAg (+), HCV-Ab (+)
- 3) nowotwory
- 4) klinicznie manifestująca się choroba płuc
- 5) zmiany w obrazie RTG

dzenia z uwagi na zbyt krótki okres pomiędzy pobraniem a wszczepieniem narządów (poniżej 6 h). Wykazano jednak, że różnice w zakresie układu HLA mogą powodować wzrost ryzyka wystąpienia najczęstszego odległego powikłania transplantacji, jakim jest zarostowe zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis obliterans*) [28]. W niektórych programach transplantacyjnych dąży się również do oznaczenia serologicznego statusu cytomegalowirusa, aby uniknąć przeszczepienia płuca od dawcy CMV (+) biorcy CMV (-). Infekcja CMV jest bowiem jedną z ważnych przyczyn śmiertelności pooperacyjnej, zwłaszcza w okresie od 30 dni do 1 roku po przeszczepie [29].

Pobranie narządów

Nabłonek naczyń płucnych jest bardzo wrażliwy na niedokrwienie, które może prowadzić do wzrostu przepuszczalności śródbłonka i obrzęku płuc [16]. Po ogólnoustrojowej heparynizacji dawcy, przed zatrzymaniem krążenia, podaje się prostaglandynę E₁ (PGE₁) w postaci bolusu do tętnicy płucnej. Zmniejsza ona przyczepność leukocytów do śródbłonka oraz rozszerza naczynia płucne, co ułatwia dystrybucję płynu konserwującego [15, 16]. Najpowszechniej stosowane roztwory do perfuzji narządów to: Euro-Collins i University of Wisconsin (USA) oraz dekstran z niską zawartością potasu (Europa, Kanada) [14, 15]. Pobrane płuca transportowane są w stanie lekkiej insuflacji, w roztworze oziębionego do około 1–4°C krystaloidu, w pojemniku z lodem [15]. Takie postępowanie zapewnia utrzymanie płuca w niedokrwieniu przez około 6 h. Krótki okres przechowywania płuc jest wciąż istotnym czynnikiem ograniczającym liczbę przeszczepów.

Przeszczep jednego płuca

Przeszczep jednego płuca (single lung transplantation, SLT) jest wskazany w przypadku chorób nieinfekcyjnych. Skrajnie zaawansowana rozedma w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi blisko 55% wszystkich wskazań [2]. Postępująca hiperinsuflacja własnego płuca biorcy, która może zdarzyć się po zabiegu prowadzącego do ucisku i w konsekwencji gorszej funkcji przeszczepu [30]. Opisano zakończone sukcesem zabiegi zmniejszające objętość natywnego płuca (lung volume reduction surgery, LVRS) mające na celu poprawę funkcji przeszczepionego płuca [31, 32]. Drugim pod względem częstości wskazaniem do transplantacji jednego płuca jest idiopatyczne włóknienie płuc (około 24%), a trzecim niedobór alfa₁-antytrypsyny (tab. 4) [2]. SLT – procedura technicznie najprostsza do wykonania – pozwala

dodatkowo na transplantację drugiego płuca innemu biorcy. Zwykle nie ma potrzeby korzystania w trakcie zabiegu z krążenia pozaustrojowego.

Sekwencyjny obustronny przeszczep płuc

Sekwencyjny obustronny przeszczep płuc (bilateral lung transplantation, BLT) stał się metodą z wyboru stosowaną w przypadku infekcyjnych chorób płuc: mukowiscydozy i rozstrzeni oskrzeli, jak również w pierwotnym nadciśnieniu płucnym (tab. 4) [33]. Niektóre ośrodki stosują sekwencyjny przeszczep płuc u młodych pacjentów z rozedmą. Podkreślają lepszą funkcję allograftu i dłuższe przeżycie w porównaniu z przeszczepem jednego płuca [34, 35]. Procedura BLT wyparła metodę przeszczepu obu płuc w bloku („en bloc” double lung transplantation) z uwagi na mniejszą liczbę powikłań związanych z gojeniem się zespolenia dróg oddechowych oraz prostszą technikę operacyjną [16]. Ponadto w części przypadków, gdzie wentylacja drugiego płuca umożliwia prawidłową oksygenację, nie stosuje się krążenia pozaustrojowego, które niezbędne było przy każdej transplantacji płuc „en bloc”.

Przeszczep serca i płuc

Obecnie procedura przeszczepu serca i płuc (heart-lung transplantation, HLT) stosowana jest w przypadku skrajnie zaawansowanych chorób płuc z towarzyszącym nieodwracalnym uszkodzeniem serca. Wskazania najczęściej dotyczą: wrodzonych chorób serca (zespół Eisenmengera) – 35%, pierwotnego nadciśnienia płucnego – 26%, mukowiscydozy – 17%, POChP – 4%, nabytych wad serca – 4%, idiopatycznego włóknienia płuc i niedoboru alfa₁-antytrypsyny po 3% [2]. W miarę rozszerzania wskazań i rozwoju techniki przeszczepu płuc liczba przeszczepów serca i płuca zmniejszyła się [16]. Liczba ośrodków wykonujących procedurę transplantacji płuc z sercem spadła z 62 w 1993 r. do 35 w 2001 r. [2]. Wykazano, że po przeszczepie jednego bądź dwóch płuc funkcja prawej komory serca poprawia się natychmiastowo i utrzymuje się w czasie [36].

Przeszczep płatów od żywych dawców

Przeszczep płatów od żywych dawców (living-donor lobar lung transplantation, LDLT) jest procedurą pozwalającą na implantację biorcy płatów płuca od zgodnych pod względem grupy krwi, zdrowych, żyjących dawców. Początkowo proce-

dura ta stosowana była wyłącznie w przypadku mukowiscydozy, ale z biegiem czasu wskazania rozszerzyły się o: pierwotne nadciśnienie płucne, zwłóknienie płuc po chemioterapii czy zarostowe zapalenie oskrzelików [37]. Celem uniknięcia problemu przetrwałej komory powietrznej w obrębie jamy opłucnowej dawca powinien być większy niż biorca. Procedura przeszczepiania płatów wydaje się najbardziej odpowiednia dla dzieci i młodzieży. Zanotowano mniejszą częstość występowania *bronchiolitis obliterans* oraz lepszą funkcję płuc u młodych biorców [38, 39]. Wykazano również, że pobranie płatów jest bezpieczne dla dawców [40].

Opieka pooperacyjna i immunosupresja

Zasadnicze cele opieki pooperacyjnej skupiają się na prewencji rozwoju powikłań, wczesnym ich wykrywaniu oraz prowadzeniu immunosupresji. Służy to poprawie jakości życia i podjęciu normalnej aktywności życiowej. Program realizuje zespół złożony z lekarzy, pielęgniarek, psychologów, pracowników socjalnych, rehabilitantów oraz duchownych.

Pacjenci ekstubowani są najczęściej po 12–24 h od zabiegu. U wszystkich rutynowo stosowana jest osłona z antybiotyków dobranych na podstawie badań bakteriologicznych dawcy i biorcy [1]. W przypadku mukowiscydozy dodatkowo stosuje się kolistynę lub tobramycynę w aerozolu [15]. W razie wykrycia cytomegalowirusa podaje się gancyklovir [1, 15, 16]. Kolonizacja dróg oddechowych przez grzyby, z których najpowszechniejszy jest *Aspergillus fumigatus* [41], jest wskazaniem do podania amfoterycyny i itraconazolu [1, 16]. W związku ze zmniejszoną odpornością biorcy wynikającą ze stosowanych leków immunosupresyjnych każda infekcja może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga szybkiej diagnozy oraz agresywnej terapii [42].

W większości ośrodków immunosupresja wdrażana jest niezwłocznie po transplantacji. Najczęściej składa się z terapii trójlekowej: cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Niektóre ośrodki stosują *tacrolimus* zamiast cyklosporyny, wykazując jego zaletę w mniejszym ryzyku przewlekłego odrzucenia przeszczepu [43]. Natomiast azatiopryna w wielu protokołach immunosupresji zastępowana jest przez *mycophenolate mofetil* [44, 45]. We wczesnym okresie po transplantacji, stosowana jest również globulina antythymocytarna (anti-thymocyte globulin, ATG), która pozwala uniknąć dożylnego podażu zaraz po zabiegu cyklosporyny (działanie nefrotoksyczne) i sterydów (słabsze gojenie się zespolenia oskrzeli) [1, 46]. Celem wykrycia możliwej infekcji

w drzewie oskrzelowym rutynowo wykonuje się również płukanie oskrzelikowo-pęcherzykowe (BAL). Regularnie przeprowadzane biopsje przez-oskrzelowe – w 3 tygodniu, 3, 6, 9, 12 miesiącu, a następnie każdego roku, monitorują ewentualne reakcje odrzucenia przeszczepu [15].

Powikłania transplantacji płuc

We wczesnym okresie pooperacyjnym (do 3 miesięcy) najczęstszą przyczyną zgonów są: infekcja (29%), ostre odrzucenie (20%), ostra dysfunkcja przeszczepu (13%) oraz niewydolność serca (9%) [47]. Ostra dysfunkcja allograftu manifestuje się nadciśnieniem płucnym, hipoksją i progresywnym obrzękiem płuc. Może być indukowana uszkodzeniem wynikającym z reperfuzji, aspiracji treści pokarmowej bądź traumatyzacji w trakcie zabiegu [16, 33]. Powikłanie to charakteryzuje się wysoką (do 60%) śmiertelnością [48]. W leczeniu stosuje się inhalacje tlenkiem azotu, PGE₁, podaż pentoksyfiliny [49, 50]. Błędy techniczne, których wynikiem jest rozecie się zespolenia oskrzeli czy krwawienie, stanowią do 9% przyczyn zgonów w okresie okołopooperacyjnym (do 1 miesiąca po zabiegu) [2].

Do późnych powikłań okresu pooperacyjnego należą: przewlekłe odrzucenie przeszczepu (29%), infekcja (24%), nowotwory (6%) [47]. Przewlekłe odrzucenie przeszczepu histologicznie manifestuje się jako zarostowe zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis obliterans*). Reakcja immunologiczna prowadząca do uszkodzenia drobnych dróg oddechowych powoduje fibroproliferyację i systematyczne zwężanie światła drobnych oskrzelików [16]. Dysfunkcja przeszczepu spowodowana rozwojem *bronchiolitis obliterans* po 5 latach dotyczy około 60–70% pacjentów [51]. Początek choroby przypada średnio na 16–20 miesiąc od przeszczepu [52, 53]. Patogeneza zarostowego zapalenia oskrzelików wciąż nie jest dokładnie poznana. Zakłada się, że na jego rozwój może mieć wpływ wcześniejszy epizod ostrego odrzucenia przeszczepu, infekcja CMV, niedokrwienie dróg oddechowych czy niezgodność w zakresie układu HLA [51–57]. W leczeniu stosuje się *tacrolimus*, *mycophenolate mofetil*, inhalacje z cyklosporyny, terapię cytolityczną [58–60], a także retransplantację płuca [61]. Zrozumienie genetyki *bronchiolitis obliterans* wraz z prewencją rozwoju tej choroby może stać się kluczem do zmniejszenia śmiertelności po zabiegu transplantacji płuc.

Wyniki

Według danych International Society for Heart and Lung Transplantation (1990–2000), łączne

przeżycie dla wszystkich procedur transplantacyjnych po 1, 3, 5, 7 i 11 roku od przeszczepu wynosi odpowiednio 73, 57, 45, 34 i 19% [2]. Różnice w przeżyciu u biorców jednego bądź dwóch płuc wydają się zaznaczać od 3–4 roku po przeszczepie. Po 5 latach od przeszczepu żyje 49% pacjentów po BLT i 42% pacjentów po SLT [2]. Transplantacja płuca w chorobach o typie restrykcyjnym bądź obturacyjnym przynosi zdecydowaną poprawę funkcji płuc. Najlepszy efekt osiągany jest między 3 a 6 miesiącem po zabiegu. Ograniczają go takie czynniki, jak: ból pooperacyjny, dysfunkcja mięśni oddechowych (uboczne efekty immunosupresji) czy zmieniona mechanika klatki piersiowej [33, 62]. W przypadku rozedmy, 6 miesięcy po przeszczepie: FEV₁ zwiększa się o 498% po BLT i o 231% po SLT. Dla porównania chirurgiczna redukcja objętości rozedmowego płuca (LVRS) zwiększa FEV₁ tylko o 79% [63]. U pacjentów operowanych z powodu naczyniowych chorób płuc transplantacja powoduje natychmiastową i trwałą normalizację ciśnienia w tętnicy płucnej [64]. Czynnikiem ten z kolei przyczynia się do wzrostu wyrzutu serca [65]. Tolerancja wysiłku u większości pacjentów zdecydowanie poprawia się, pozwalając na prowadzenie aktywnego życia. Po pierwszym roku od przeszczepu ponad 80% chorych nie podaje żadnych ograniczeń w codziennej aktywności, a tylko 4% wymaga stałej opieki. Tendencja ta utrzymuje się w następnych latach [2].

Większość chorych pozostaje aktywna po 5 latach od przeszczepu, nawet mimo rozwijającego się zarostowego zapalenia oskrzelików [66]. Po pierwszym roku pracę zawodową podejmuje około 30% pacjentów, a po 5 latach aktywnie pracuje blisko 40% [2].

Przyszłość transplantacji płuc

Pomimo ciągłego postępu w zakresie technik chirurgicznych i opieki pooperacyjnej liczba przeprowadzonych przeszczepów płuc od 1995 r. utrzymuje się na poziomie 1400–1500 rocznie. Wydaje się, że fakt ten spowodowany jest przede wszystkim ciągle niewystarczającą liczbą dawców, trudnościami z przechowywaniem narządów oraz wysokimi kosztami procedury i opieki pooperacyjnej. Poprawy sytuacji należy upatrywać w rozwoju przeszczepów od żywych dawców. Doskonalenie techniki chirurgicznej i wydłużenie czasu przechowywania narządów pozwoli na bardziej precyzyjny dobór biorcy (typowanie zgodności w zakresie układu HLA). W przyszłości dokładniejsze zrozumienie mechanizmów immunologicznych może umożliwić xenotransplantację, a badania w zakresie organogenezy może pozwolić stworzyć alternatywę dla allograftu.

Piśmiennictwo

1. Pereszlenyi A Jr, Harustiak S, Taghavi S, Birsan T, Huber E, Deviatko E, Klepetko W. Lung transplantation today. *Bratisl Lek Listy* 2000; 101(2): 63–70.
2. International Society for Heart and Lung Transplantation Registry Report 2002; <http://www.ishlt.org>.
3. Metras H. Note preliminaire sur la Greeff tootle du pomona cheese le Chiene. C.R. Cad. SCI (Paris) 1950; 231: 1176.
4. Rogalski E. Experimental homotransplantation of the lung in dogs (late results). *Gruźlica* 1967 Mar; 35(3): 325–328.
5. Rogalski E. *Doświadczalne homotransplantacje płuc*. Wrocław: PWN: 1966, [2], 75[3], s. II., bibliogr., Sum., Rez., 8, praca hab.
6. Hardy JD, Webb WR, Dalton MR Jr, Walkergr JR. Lung homotransplantations in man: report of the initial case. *JAMA* 1963; 186: 1065–1074.
7. Veith FJ, Kamholz SL, Mollenkopf FP, Montefusco CM. Lung transplantation 1983. *Transplantation* 1983 Apr; 35(4): 271–278.
8. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982 Mar 11; 306(10): 557–564.
9. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986 May 1; 314(18): 1140–1145.
10. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, Todd TR, Scully H, Goldberg M, Ginsberg RJ. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1988 Jun; 45(6): 626–633.
11. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990 May; 49(5): 785–791.
12. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 Sep; 108(3): 403–410; discussion: 410–411.
13. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation* 1998 Oct 15; 66(7): 951–956.
14. Date H. Current status and future of lung transplantation. *Intern Med* 2001 Feb; 40(2): 87–95.

15. *General Thoracic Surgery*. 5th edition. Philadelphia 2000. Shields TW. 1181–1211.
16. DeMeo DL, Ginns LC. Clinical status of lung transplantation. *Transplantation* 2001 Dec 15; 72(11): 1713–1724.
17. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Wiesendanger T, Brune J, Mornex JF. Successful double-lung transplantation for bronchioalveolar carcinoma. *Chest* 1997 Nov 5; 112(5): 1423–1424.
18. Zorn G. *Lung transplantation for bronchoalveolar carcinoma of the lung*. In: Franco KL, Putnam J (eds): *Advanced Therapy in Thoracic Surgery*. Boston: Blackwell Science; 1998.
19. Snell GI, Richardson M, Griffiths AP, Williams TJ, Esmore DS. Coronary artery disease in potential lung transplant recipients > 50 years old: the role of coronary intervention. *Chest* 1999 Oct; 116(4): 874–879.
20. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Jorgesen B, McGregor C, Schulman L. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996 Sep; 101(3): 262–269.
21. Schafers HJ, Wagner TO, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J, Haverich A. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992 Nov; 102(5): 1522–1525.
22. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 May; 155(5): 1699–1704.
23. Snell GI, de Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer JR. Pseudomonas cepacia in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993 Feb; 103(2): 466–471.
24. *1997 Annual report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network – transplant data: 1988–1996*. Richmond, Va.: United Network for Organ Sharing; 1997.
25. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Jun; 109(6): 1075–1079; discussion: 1079–1080.
26. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000 Dec; 19(12): 1199–1204.
27. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, Macfarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, Snell GI. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jul; 160(1): 265–271.
28. Harjula AL, Baldwin JC, Glanville AR, Tazelaar H, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Human leukocyte antigen compatibility in heart-lung transplantation. *J Heart Transplant* 1987 May–Jun; 6(3): 162–166.
29. Smyth RL, Sinclair J, Scott JP, Gray JJ, Higenbottam TW, Wreghitt TG, Wallwork J, Borysiewicz LK. Infection and reactivation with cytomegalovirus strains in lung transplant recipients. *Transplantation* 1991 Sep; 52(3): 480–482.
30. Yonan NA, el-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya AK. Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant* 1998 Feb; 17(2): 192–201.
31. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997 Jul; 16(7): 752–757.
32. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, Della Rocca G, Flaishman I, Guarino E, Ricci C. Thoracoscopic volume reduction of the native lung after single lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jan; 157(1): 292–293.
33. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999 Apr 8; 340(14): 1081–1091.
34. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, Manley J, Lynch J, Cooper JD, Patterson GA. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Dec; 112(6): 1485–1494; discussion: 1494–1495.
35. Bavaria JE, Kotloff R, Palevsky H, Rosengard B, Roberts JR, Wahl PM, Blumenthal N, Archer C, Kaiser LR. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Mar; 113(3): 520–527; discussion: 528.
36. Ritchie M, Waggoner AD, Davila-Roman VG, Barzilai B, Trulock EP, Eisenberg PR. Echocardiographic characterization of the improvement in right ventricular function in patients with severe pulmonary hypertension after single-lung transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct; 22(4): 1170–1174.
37. Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, Horn MV, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ. Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Dec; 114(6): 917–921; discussion: 921–922.
38. Woo MS, MacLaughlin EF, Horn MV, Wong PC, Rowland JM, Barr ML, Starnes VA. Living donor lobar lung transplantation: the pediatric experience. *Pediatr Transplant* 1998 Aug; 2(3): 185–190.
39. Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, Horn MV, Wong PC, Rowland JM, Durst CL, Wells WJ, Barr ML. Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg* 1999 Dec; 68(6): 2279–2283; discussion: 2283–2284.
40. Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG, Barbers RG, Fuller CB, Hagen JA, Wells WJ, Starnes VA. Recipient and donor outcomes in living related and unrelated lobar transplantation. *Transplant Proc* 1998 Aug; 30(5): 2261–2263.
41. Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, Juni BA, Dosland BM, Edin-Stibbe C, Hertz MI. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997 Nov 5; 112(5): 1160–1164.
42. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, Gamberg P, Amitai Z, Theodore J. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993 Sep 13; 153(17): 2010–2016.
43. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, Hardesty RL, Weyant RJ, Griffith BP. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995 Sep; 60(3): 580–584; discussion: 584–585.
44. O’Hair DP, Cantu E, McGregor C, Jorgensen B, Gerow-Smith R, Galantowicz ME, Schulman LL. Preliminary experience with mycophenolate mofetil used after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998 Sep; 17(9): 864–868.

45. Zuckermann A, Klepetko W, Birsan T, Taghavi S, Artemiou O, Wisser W, Dekan G, Wolner E. Comparison between mycophenolate mofetil- and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999 May; 18(5): 432–440.
46. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest* 1999 Jul; 116(1): 127–133.
47. Klepetko W, Birsan T. Lungentransplantation: State of the Art (Abstract): Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik (29.10–1.11.1997, Saalfelden am Steinernen Meer, Austria).
48. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, Kotloff RM. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998 Jul; 114(1): 51–60.
49. Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 May; 111(5): 913–919.
50. Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR, Knight SR, Pasque MK, Cooper JD. Management of dysfunction in the transplanted lung: experience with 7 clinical cases. Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1992 Apr; 53(4): 635–641.
51. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998 Dec; 17(12): 1255–1263.
52. Keller CA, Cagle PT, Brown RW, Noon G, Frost AE. Bronchiolitis obliterans in recipients of single, double, and heart-lung transplantation. *Chest* 1995 Apr; 107(4): 973–980.
53. Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, Cooper JD, Patterson GA. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1995 Nov; 60(5): 1341–1346; discussion: 1346–1347.
54. Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, Yousem SA, Close JM, Zeevi A, Duquesnoy RJ, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Jul; 110(1): 4–13; discussion: 13–14.
55. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Yun KL, Nitschke M, Berry GJ, Morris RE, Theodore J, Reitz BA. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996 Nov; 62(5): 1467–1472; discussion: 1472–1473.
56. Jaramillo A, Smith MA, Phelan D, Sundaresan S, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA, Mohanakumar T. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation. *Transplantation* 1999 Apr 27; 67(8): 1155–1161.
57. Wisser W, Wekerle T, Zlabinger G, Senbaclavaci O, Zuckermann A, Klepetko W, Wolner E. Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996 Dec; 15(12): 1209–1216.
58. Date H, Lynch JP, Sundaresan S, Patterson GA, Trulock EP. The impact of cytolytic therapy on bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1998 Sep; 17(9): 869–875.
59. Kesten S, Chaparro C, Scavuzzo M, Gutierrez C. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1997 Sep; 16(9): 905–912.
60. Iacono AT, Keenan RJ, Duncan SR, Smaldone GC, Dauber JH, Paradis IL, O'Horri NP, Grgurich WF, Burckart GJ, Zeevi A, Delgado E, O'Riordan TG, Zendarsky MM, Yousem SA, Griffith BP. Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Apr; 153(4 Pt 1): 1451–1455.
61. Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, Klepetko W, Schafers HJ, Duchatelle JP, Khaghani A, Hardesty RL, Patterson GA, Yacoub MH. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. Pulmonary Retransplant Registry. *Ann Thorac Surg* 1998 Jan; 65(1): 227–234.
62. Pantoja JG, Andrade FH, Stoki DS, Frost AE, Eschenbacher WL, Reid MB. Respiratory and limb muscle function in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Oct; 160(4): 1205–1211.
63. Gaissert HA, Trulock EP, Cooper JD, Sundaresan RS, Patterson GA. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Feb; 111(2): 296–306; discussion: 306–307.
64. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, McGrath MF, Hattler BG, Khoshbin E, Griffith BP. Single versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Feb; 115(2): 397–402; discussion: 402–403.
65. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafillou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M, Sundaresan S, Cox JL, Patterson GA. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation* 1995 Oct 15; 92(8): 2252–2258.
66. Chaparro C, Scavuzzo M, Winton T, Keshavjee S, Kesten S. Status of lung transplant recipients surviving beyond five years. *J Heart Lung Transplant* 1997 May; 16(5): 511–516.

Adres Autorów:

Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM

Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc

ul. Grabiszyńska 105

50-439 Wrocław

Parathormon – nowe możliwości w diagnostyce i terapii

Parathormon – new methods of diagnostic and treatment

BEATA ZADROŻNA, JADWIGA SZYMCZAK

Z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz

Streszczenie Przedstawiono aktualną wiedzę na temat budowy, działania i zastosowania leczniczego parathormonu. Zaprezentowano dwa nowe parametry: CAP (aktywny PTH) i CIP (nieaktywny PTH) oraz ich znaczącą rolę w diagnostyce i leczeniu wtórnej i pierwotnej nadczynności przytarczyc. Stosunek CAP/CIP ma dużą wartość w diagnozowaniu dwóch najważniejszych chorób kości występujących w przewlekłej niewydolności nerek – osteofibrozy i choroby o niskim obrocie kostnym. Pozwala na uniknięcie wykonywania biopsji kości oraz umożliwia lepsze monitorowanie leczenia w tych osteopatiach. Badania kliniczne nad działaniem PTH i jego fragmentów stwarzają nowe możliwości w diagnostyce i leczeniu chorób metabolicznych kości.

Słowa kluczowe: parathormon, CAP, CIP, zastosowanie kliniczne.

Summary We present updated knowledge about the structure, functioning and clinical use of PTH. We show two new parameters: CAP (activ PTH) and CIP (non-active PTH) and their significant role in diagnosing and treating secondary and primary hyperparathyroidism. The CAP/CIP ratio has proved a most valuable tool for diagnosing the two most important renal bone diseases – osteofibrosis and low-turnover adynamic disease. It makes bone biopsy unnecessary and allows for the better monitoring of treatment in these osteopathies. Clinical research of PTH and its fragments create new possibilities in diagnosing and treating of metabolic bone diseases.

Key words: parathormon, CAP, CIP, clinical using.

Parathormon (PTH) uważany jest powszechnie za hormon o katabolicznym działaniu. Kojarzy się go z ciężką destrukcją kości i toksynami mocznicowymi. Wyniki prowadzonych w ostatnich latach badań dowodzą jednak, że należy zweryfikować zapatrywania na rolę parathormonu w organizmie ludzkim i zwierzęcym.

Budowa i metabolizm PTH

Parathormon jest hormonem polipeptydowym, który ma budowę pojedynczego łańcucha zawierającego 84 aminokwasy. Gen kodujący budowę PTH znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 11 [1]. Synteza hormonu odbywa się w komórkach głównych przytarczyc.

Prekursorem parathormonu (1-84) jest pre-pro-PTH zbudowany ze 115 aminokwasów. Poprzez kolejne reakcje enzymatycznego odłączania fragmentów łańcucha aminokwasów powstaje 90-aminokwasowy PTH, a z niego ostateczny 84-aminokwasowy PTH (intact PTH, i-PTH) [2–4].

Wydzielany do krwiobiegu PTH ulega szybkiemu rozkładowi w nerkach i wątrobie na aktywny biologicznie N-końcowy PTH (1-34) o bar-

dzo krótkim okresie półtrwania i nieaktywny C-końcowy fragment o dłuższym okresie półtrwania [5]. Wszystkie peptydy powstające w czasie syntezy i degradacji PTH mogą krążyć w surowicy krwi w różnych stężeniach i wpływać na wynik oznaczania poziomu PTH. Większość krążącego i-PTH jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych w formie niezmienionej i degradowana w cewkach nerkowych [6]. Jediną znaną drogą eliminacji C-końcowego fragmentu PTH są nerki. Przy zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poziom C-PTH w surowicy wzrasta [7]. U osób bez patologii nerek poziom C-PTH w surowicy jest również kilkakrotnie wyższy niż poziom i-PTH ze względu na jego dłuższy okres półtrwania.

Wydzielanie PTH z przytarczyc jest regulowane przede wszystkim poprzez ujemne sprzężenie z poziomem wapnia zjonizowanego w osoczu [2]. Na powierzchni komórek głównych przytarczyc znajdują się receptory wapniowe, które działają jak „czujniki” oceniające poziom wapnia. Obniżenie stężenia wapnia w osoczu powoduje uruchomienie mechanizmów zapewniających szybki wzrost PTH, a więc wewnątrzkomórkową aktywację prohormonu i sekrecję zmagazynowanego wcześniej parathormonu. Hi-

perkalcemii powoduje znaczne obniżenie sekrecji PTH i przesunięcie wydzielania w kierunku nieaktywnego C-końca PTH [8]. Oprócz hipokalcemii wydzielanie PTH zwiększają: kortyzol, kalcytonina, aminy katecholowe, hipomagnezemia.

Synteza PTH *de novo* jest procesem wolniejszym, regulowanym na poziomie transkrypcji i translacji mRNA. Hipokalcemii powoduje nasilenie syntezy, aktywna witamina D – 1,25(OH)₂D hamuje syntezę PTH [6]. Podobny jest wpływ wapnia i witaminy D na namnażanie komórek przytarczyc.

Efekty metaboliczne PTH

PTH nasila resorpcję zwrotną wapnia w cewkach dalszych nerek [6], co stanowi niewielki procent zwrotnego wchłaniania wapnia. Hormon ten reguluje kalciurię, głównie przez wpływ na poziom wapnia we krwi, tak więc przy znacznej hiperkalcemii, np. w pierwotnej nadczynności przytarczyc, kalciuria rośnie mimo nasilonej resorpcji zwrotnej wapnia w nerkach. PTH silnie hamuje reabsorpcję zwrotną fosforanów w cewkach bliższych i dalszych nerek, powodując hiperfosfaturię. Hamuje reabsorpcję sodu, wody i wodorowęglanów. W zależności od potrzeby stymuluje aktywność 1 α -hydroksylazy nerkowej, dzięki której z 25(OH)D powstaje aktywna witamina D – 1,25(OH)₂D, lub aktywność 24-hydroksylazy, która stymuluje powstanie nieaktywnej 24,25(OH)₂D.

W obrębie kości PTH działa anabolicznie i katabolicznie. Kość podlega nieustannym procesom niszczenia i odnowy, co gwarantuje jej prawidłową budowę i funkcję.

Zasadnicze komórki kościotworzenia to osteoblasty wywodzące się z komórek zrębu szpiku kostnego. Są odpowiedzialne za syntezę białkowej macierzy kostnej, która zostanie później zmineralizowana przez odkładanie się związków wapniowo-fosforanowych. PTH wpływa na czynność osteoblastów przez specyficzny receptor (PTHr1). Największą aktywność biologiczną ma N-końcowy fragment PTH, zawierający aminokwasy 1-34 [9, 10]. Receptor w błonie komórkowej osteoblasta, który łączy się z cząstką zawierającą aktywne fragmenty, np. PTH (1-84) lub PTH (1-34) podlega zmianom konfiguracji, co owocuje aktywacją zarówno cykazy adenylowej, jak i fosfolipazy C. Aktywna cyklaza adenylowa poprzez c-AMP uczynnia szereg kinaz białkowych, fosfolipaza C stymuluje napływ wapnia do komórki i aktywację kinaz białkowych Cs. Uczynnienie cykazy adenylowej powoduje aktywację czynników wzrostowych niezbędnych do rozpoczęcia (ale nie kontynuacji) osteogenezy [11]. Do najważniejszych czynników wzrostowych należą TGF- β , FGF-2, IGF-1.

Parathormon działając anabolicznie na kość, powoduje zmniejszenie apoptozy osteoblastów, może też inspirować powrót dojrzałych komórek kostnych do formy aktywnego osteoblasta [12].

Cząstki PTH niezawierające fragmentu N-końcowego po przyłączeniu do receptora aktywują jedynie fosfolipazę C, co nie wystarcza do pobudzenia osteogenezy.

Opisane powyżej anaboliczne działanie PTH w kościach obserwowano, gdy podawano go w krótkich infuzjach (nie dłużej niż przez 1 godz. dziennie). Efektem dłuższej ekspozycji na PTH jest nasilenie kościoniszczenia przez nadmierną osteoblastyczną produkcję FGF2 (aktywowanie kolagenazy \rightarrow niszczenie macierzy kostnej) i aktywowanie komórek kościogubnych – osteoklastów [13].

Wydaje się, że umiejętnie stosowane N-końcowe fragmenty PTH (w sposób przerywany) będą wkrótce podawane w terapii osteoporozy jako najsilniejsze leki anaboliczne [14–18]. Ich działanie będzie można wzmocnić podawaniem osteoprotegryny (OPG) – substancji hamującej aktywność osteoklastów [19].

W obrębie przewodu pokarmowego PTH zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów tylko za pośrednictwem aktywnej witaminy D, której synteza jest stymulowana w nerkach przez PTH. Efekt fosfaturyczny działania PTH w nerkach przewyższa pobudzenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, tak więc ostatecznie PTH zmniejsza poziom fosforanów we krwi.

Aktywność biologiczna PTH przejawia się również w jego dodatnim działaniu chronotropowym na serce i wazodilatacyjnym na naczynia wieńcowe [20].

Diagnostyka laboratoryjna

Powszechnie przyjętą metodą oceny poziomu PTH w surowicy jest oznaczanie tzw. intact PTH (i PTH) za pomocą metody IRMA. W rzeczywistości oznaczamy fragment 7-84 PTH, tak więc oznaczenie może objąć zarówno całą cząstkę hormonu, jak i jej nieaktywne fragmenty [1, 21]. Gao i wsp. udoskonaliли tę metodę tak, że przeciwciała użyte w oznaczeniu łączą się z fragment N-końcowym (1-6) oraz fragmentem C-końcowym, a wynikiem oznaczenia jest tylko cała cząstka PTH(1-84) [21–24]. Ze względu na aktywność biologiczną PTH(1-84) określa się ją mianem CAP (Cyclase Activating PTH), natomiast fragment 7-84 mianem CIP (Cyclase Inactive PTH), bowiem utrata pierwszych 6 aminokwasów powoduje utratę biologicznej aktywności PTH [1, 25]. CIP jest nie tylko produktem ubocznym degradacji cząstki PTH, lecz także antagonistą aktywnego PTH w kościach [1].

Przydatność oznaczeń CAP i CIP

Oznaczenie CAP i CIP zamiast dotychczas stosowanego i-PTH ma szczególne znaczenie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

W przewlekłej niewydolności nerek zmniejszona jest nerkowa produkcja $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, co powoduje zmniejszenie wchłaniania wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego. Hipokalcemia stymuluje wydzielanie PTH z przytarczyc, a ten próbuje zwiększyć kalcemię przez wzrost resorpcji kości. Mniejsze wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego nie powoduje jednak obniżenia poziomu fosforanów we krwi, ponieważ niewydolne nerki na skutek zmniejszonej filtracji kłębkowej nie są w stanie wydalić nadmiaru fosforanów. Fosforany wiążą wapń w tkankach miękkich, tworząc tzw. zwapnienia przerzutowe w naczyniach krwionośnych, tkance podskórnej, spojówkach, rogówkach, mięśniach szkieletowych, nerkach, płucach. Odkładanie się związków fosforanowo-wapniowych w tkankach nasila hipokalcemię, a ta w dalszym stopniu stymuluje wydzielanie PTH przez przytarczycę, zwłaszcza że istnieje niedobór witaminy D hamującej syntezę PTH i rozwija się oporność przytarczyc na witaminę D. Powstaje mechanizm błędnego koła. Rozwija się wtórna do niewydolności nerek nadczynność przytarczyc. W obrębie kości obserwuje się zarówno zmiany o typie osteofibrozy, osteoporozę, jak i osteomalację oraz ogniska osteosklerozy.

U wielu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, mimo bardzo wysokiego poziomu PTH, nie obserwowano znacznego kościoniszczenia. Sugeruje to powstanie oporności kostnej na PTH. Przeprowadzone ostatnio badania wykazały, że naturalnym inhibitorem PTH w kościach jest jego 7-84 fragment, czyli CIP. W zależności od proporcji między CAP i CIP w kościach dominuje wzmożony obrót kostny ($\text{CAP}/\text{CIP} > 1$), prawidłowy lub obniżony ($\text{CAP}/\text{CIP} < 1$), kiedy osteodystrofia nerkowa przyjmuje tzw. adynamiczną postać o zmniejszonym obrocie kostnym [26, 27]. Postać adynamiczna osteodystrofii charakteryzuje się zmniejszeniem liczby osteoblastów i osteoklastów, zmniejszoną ilością osteoidu, nieobecnością

włóknienia jamy szpikowej i upośledzoną mineralizacją kości. Poziom wapnia w surowicy może być podwyższony, ponieważ nie jest on odpowiednio wykorzystywany do mineralizacji kości.

Proponuje się, aby zamiast biopsji kości, na podstawie której oceniano charakter zmian w kościach, oceniać proporcję między CAP i CIP w surowicy. Znajomość poziomu CAP i CIP ma pomóc lekarzowi dobrać lecznicze dawki wapnia i witaminy D, tak aby utrzymywać PTH na poziomie przeciwdziałającym adynamicznej chorobie kości i ustrzec pacjenta przed nadmiarem wapnia, który mógłby przyczynić się do powstania zwapnień w tkankach. Uważa się, że dla zapobiegania adynamicznej postaci osteodystrofii powinno się w niewydolności nerek utrzymywać poziom PTH w surowicy około 3 razy powyżej normy [1, 27, 28].

Ocena CAP i CIP ma również przewagę nad oznaczeniem i-PTH w diagnostyce innych chorób. W trudnych diagnostycznie przypadkach pierwotnej nadczynności przytarczyc zwiększa precyzję diagnozy o 20% [29].

CAP jest również lepszym markerem dla śródoperacyjnej oceny skuteczności leczenia w pierwotnej nadczynności przytarczyc [30, 31].

Prognozy na najbliższą przyszłość

Badania nad funkcją oraz rosnące możliwości laboratoryjne oznaczania i syntetyzowania poszczególnych fragmentów parathormonu tworzą nowe kierunki w leczeniu.

CIP – bardzo silny antagonist receptoru dla aktywnego PTH – będzie prawdopodobnie zastosowany w leczeniu osteoporozy z dużym obrotem kostnym, np. w pierwotnej nadczynności przytarczyc czy w hiperkalcemii.

Aktywne fragmenty PTH będą stosowane do inicjowania odbudowy kości w osteoporozie z niskim obrotem kostnym, a być może również w leczeniu niedoczynności przytarczyc. Badania interakcji CAP i CIP mogą być pomocne w zrozumieniu patomechanizmu i w leczeniu rzekomej niedoczynności przytarczyc.

Piśmiennictwo

1. Slatopolsky E, Finch JL, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney International* 2000; 58: 753–761.
2. Romer T. *Endokrynologia kliniczna*. Warszawa: Springer PWN; 1998.
3. Habener JF, Rosenblatt M, Kemper B, et al. Pre-pro-parathyroid hormone; amino acid sequence, chemical synthesis and some biological studies of the precursor region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 3893–3901.
4. Chu LLH, MacGregor RR, Hamilton JW, et al. Conversion of pro-parathyroid hormone to parathyroid hormone. *Endocrinology* 1974; 95: 1431–1439.
5. Burch WM. *Endokrynologia*. Wrocław: Urban & Partner; 1996.
6. Williams. *Text Book of Endocrinology*. W.B. Saunders Company; 1998.

7. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: Importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 1: 3923–3929.
8. D'Amour P, Labelle F, Lecavalier L, et al. Influence of serum Ca concentration on circulating molecular form of PTH in three species. *Am J Physiol* 1986; 251: E680–687.
9. Jin L, Briggs SL, Chandrasekhar S, et al. Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å resolution. *J Biol Chem* 2000; 275(35): 27238–27244.
10. Divieti P, John MR, Juppner H, et al. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption *in vivo* via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143(1): 171–176.
11. Calvi LM, Sims NA, Hunzelman JL, et al. Activated parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. *J Clin Invest* 2001; 107: 277–286.
12. Aubin JE. The role of osteoblasts. In: Henderson JE, Goltzman D, eds. *The Osteoporosis Primer*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000: 18–35.
13. Hurley MM, Tetradis S, Huang Y-F, et al. Parathyroid hormone regulates the expression of fibroblast growth factor-2 mRNA and fibroblast growth factor receptor mRNA in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 776–783.
14. Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 620–628.
15. Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan N, et al. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene* 2002; 282 (1–2): 1–17.
16. Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2001; 7 (8): 671–687.
17. Reeve J, Hesp R, Williams D, et al. The anabolic effect of low doses of human parathyroid hormone fragment on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976; i: 1035–1038.
18. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et al. The anabolic effect of human parathyroid hormone fragment (h-PTH 1-34) therapy on trabecular bone in involutional osteoporosis: report of a multi centre trial. *BMJ* 1980; 280: 1340–1344.
19. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 348–360.
20. Shimoyama M, Ogino K, Uchida K, et al. Fragment-specific actions of parathyroid hormone in isolated perfused rat hearts. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(2): 88–93.
21. Lepage R, Roy L, Brossard JH, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44–4: 805–809.
22. Gao P, Schmidt-Gayk H, et al. Immunochemiluminometric assay with two monoclonal antibodies against the N-terminal sequence of human parathyroid hormone. *Clinica Chimica Acta* 1996; 245: 39–59.
23. Brossard JH, Lepage R, Gao P, et al. A new commercial whole PTH assay free of interference by non-(1-84) parathyroid hormone fragments in uremic samples. *Jour of Bone and Mineral Research* 1999.
24. John MR, Goodman WG, Gao P, et al. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not aminotermally truncated fragments. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84, 11: 4287–4290.
25. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Measuring the biologically active or authentic whole PTH with novel immunoradiometric assay without crossreaction to the PTH(7-84) fragment. *Jour of Bone and Mineral Research* 1999; 14.
26. Faugere, Malluche. *33rd annual meeting of American Society of Nephrology*.
27. Nakanishi S, Kazama JJ, Shigematsu T, et al. Comparison of intact PTH assay and whole PTH assay in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 38 (4 suppl): S172–174.
28. Roth Krug A, Gao P, et al. *Correlation between a novel assay for full-length parathyroid hormone, intact PTH, tartrate-resistant acid phosphatase and bone alkaline phosphatase in adult hemodialysis patients*. ASBMR 22nd annual meeting. Toronto, Canada 2000.
29. Silverberg SJ, Brown IN, Bilezikian JP, et al. A new highly sensitive assay for parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Jour of Bone and Mineral Research* 2000; 15 (1): 1007–1116.
30. Fulla Y, Vuilleumard C, Nonnenmacher L, et al. *Peroperative variation of PTH, PIN, and PIN/total PTH ratio*. Annual meeting – European Association of Nuclear Medicine. Paris, France 2000.
31. Garner SC, Gao P, Cantor T, et al. *Potential of a „Whole PTH” assay to improve the discrimination of intraoperative parathyroid hormone assay*. ASBMR 22nd. annual meeting. Toronto, Canada 2000.

Adres Autorów:

Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Zastosowanie badań genetycznych w ocenie indywidualnego ryzyka złamania kości u chorych z osteoporozą

Estimation individual risk of bone fracture using molecular biology methods

WANDA HORST-SIKORSKA, ANNA WAWRZYNIAK, DARIA BASZKO-BŁASZYK*,
LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW, MICHALINA MARCINKOWSKA

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. AM dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska

*Z Kliniki Endokrynologii i Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych

Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Sowiński

Streszczenie Najpoważniejszym, często pierwszym zauważalnym objawem osteoporozy, są złamania kości. Stosowane powszechnie metody oceny stopnia zaawansowania choroby umożliwiają ocenę tylko niektórych parametrów (mineralnej gęstości kości, markerów obrotu kostnego). Poznanie przyczyn powstawania osteoporozy spowoduje bardziej ukierunkowane niż dotąd postępowanie profilaktyczne i poprawi skuteczność leczenia. Nadzieje te związane są z badaniami z zakresu biologii molekularnej. Dzięki zastosowaniu tych badań stanie się możliwe identyfikowanie osób zagrożonych chorobą, a nie jak dotychczas rozpoznawanie dopiero w fazie już występującego ubytku masy kostnej. Da to możliwość ukierunkowanej prewencji, co u części chorych pozwoli zapobiec, u innych złagodzić przebieg choroby. Może być także podstawą opracowania skuteczniejszych metod terapeutycznych, co szczególnie może mieć znaczenie wobec długotrwałej, niekiedy uciążliwej i kosztownej terapii.

Słowa kluczowe: osteoporoza, polimorfizm genów, ryzyko złamań.

Summary The most serious and often the first manifestation osteoporosis are bone fractures. Commonly used methods for assessment the disease sewerity enable to assess only few parameters, for example bone mineral density or markers of bone remodelling. Identification of osteoporosis causes may improve prophylaxy and treatment. Especially we hope that studies using molecular biology techniques will be of special importance. Those methods may enable to identify individuals with high risk of developing osteoporosis before bone loss occurs. Early prevention can stop the disease or make it less serious. Perhaps in future, it will be possible to prepare more effective therapeutical methods what could be important as osteoporosis managment is long, tiring and expensive.

Key words: osteoporosis, gene polymorphisms, risk of bone fracture.

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, a w konsekwencji zwiększoną jej łamliwość i podatnością na złamania.

Liczba zachorowań stale rośnie, z jednej strony z powodu starzenia się populacji, a z drugiej w związku ze zmianą stylu życia na taki, który zwiększa zagrożenie osteoporozą (zbyt małe spożycie mleka i innych produktów bogatych w wapń, siedzący tryb życia, nadmierne spożycie alkoholu, tytoniu, kawy, napojów gazowanych). Obecnie choruje około 40% kobiet i 12% mężczyzn. Niepokojące prognozy mówią, że w ciągu około 50 lat częstotść przypadków złamań zwią-

zanych z osteoporozą podwoi się [1]. Choroba rozwija się powoli, przez długi czas bezobjawowo, podstępnie. Stopniowy ubytek masy kostnej uważany jest za typowy dla starzejącego się organizmu. Często pierwszym zauważalnym klinicznym objawem choroby jest złamanie, do którego dochodzi przy niewielkim urazie, poprzedzone wieloletnim bezobjawowym okresem utraty masy kostnej. Do zmniejszenia gęstości mineralnej kości szczególnie szybko dochodzi w miejscach o dużej zawartości kości gąbczastej – w trzonach kręgowych, szyjce kości udowej, przynasadzie dalszej kości promieniowej i bliższej kości ramiennej. Wiek wystąpienia objawów klinicznych zależy od wielu czynników, między innymi od

uzyskanej w pierwszych dekadach życia szczytowej masy kostnej, okresu równowagi między procesami tworzenia i utraty kości oraz od wieku, w którym przeważają procesy resorpcji i tempa utraty masy kostnej.

Skutki zdrowotne, ekonomiczne i społeczne choroby wynikają ze zwiększonego zagrożenia wystąpienia złamań. To one przysparzają pacjentom cierpienie, zmniejszają ich sprawność, ograniczają samodzielność, mogą przebiegać z powikłaniami, także śmiertelnymi ze strony układów krążenia i oddychania.

Dostępne badawcze metody pozwalają na ocenę mineralnej gęstości kości, i ten parametr stał się kryterium rozpoznania choroby. Jeśli u pacjenta gęstość jest obniżona o więcej niż 2,5 SD poniżej szczytowej masy kostnej młodych, zdrowych kobiet T-score, rozpoznajemy osteoporozę, jeśli u takiego pacjenta dodatkowo wystąpiło jakiegokolwiek złamanie kości, mówimy o osteoporozie zaawansowanej. U pacjentów z wynikiem gęstości mineralnej kości obniżonym T-score o 1,0–2,5 SD poniżej szczytowej masy kostnej młodych, zdrowych kobiet rozpoznajemy niską masę kostną, czyli osteopenię [2].

Badania densytometryczne nie dają nam jednak wglądu w mikroarchitekturę tkanki kostnej. Badania histopatologiczne z powodu swej inwazyjności nie są możliwe do powszechnego zastosowania. Pośrednio o nasileniu procesów kościotworzenia i resorpcji informują markery przebudowy tkanki kostnej oznaczane w surowicy krwi lub w moczu. Chociaż procesy kościotworzenia i resorpcji kości zachodzą równocześnie, zwykle to przewaga resorpcji kości decyduje o zachwianiu dynamicznej równowagi i postępującym ubytku kości. Problem kliniczny polega na tym, że dostępnymi metodami badania kości nie można z zadowalającą pewnością określić ryzyka złamania. Jak wspomniano powyżej, badanie mineralnej gęstości kości jest badaniem statycznym. Wielkie nadzieje wiązano z oznaczaniem biochemicznych markerów przebudowy kości, wśród których możemy oznaczać odpowiednio czynniki decydujące o kościotworzeniu i resorpcji. Wśród markerów tworzenia kości ocenia się: aktywność fosfatazy alkalicznej całkowitej, osteokalcynę, propeptydy kolagenu I. Z markerów re-

sorpcji kości możliwe jest oznaczanie stężenia wapnia w drugim porannym moczu z uwzględnieniem wydalania kreatyniny, wydalania hydroksyproliny z moczem (niewielka wartość w osteoporozie), wydalania glikozydów hydroksyproliny z moczem (metoda kosztowna) oraz winianoopornej kwaśnej fosfatazy w surowicy krwi, pirydolini i dezoksypirydolini. Jednak kliniczna przydatność wymienionych parametrów nie jest do końca udowodniona.

Znane i propagowane zalecenia dotyczące zmiany stylu życia oraz stosowania profilaktyki pierwotnej i metod leczenia nefarmakologicznego (systematyczna gimnastyka, odpowiednia zawartość wapnia i witaminy D w diecie, ograniczenie spożycia kawy, alkoholu, papierosów, dbałość o odpowiednie nasłonecznienie, właściwe leczenie zaburzeń hormonalnych, zespołów złego wchłaniania) w całym społeczeństwie nie odnoszą oczekiwanego skutku. Fakt ten można tłumaczyć tym, że indywidualne poczucie zagrożenia chorobą jest małe. Osteoporozą kojarzy się z chorobą wieku podeszłego, a złamania kości nie są identyfikowane jako powikłanie związane z występowaniem choroby. Zmiana tego przekonania będzie możliwa, gdy dostępne staną się badania bardzo szczegółowo określające ryzyko rozwoju osteoporozy, a w szczególności wystąpienia złamań kości. Przyszłość wiążemy z rozpowszechnieniem badań genetycznych. Oczekujemy, że dzięki zastosowaniu metod biologii molekularnej uda się wyodrębnić z całej populacji tę część, która jest szczególnie zagrożona i wobec niej w sposób celowany, szczególnie energicznie będziemy dążyć do wdrożenia zasad profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

Osteoporozą jest chorobą dziedziczną w sposób wielogenowy, podobnie jak np. choroba wieńcowa, otyłość, nadciśnienie tętnicze. Pewność o ogromnym znaczeniu czynników genetycznych nie jest jednak równoznaczna z wiedzą, które miejsca genomu są odpowiedzialne za rozwój choroby. Dodatkowe komplikacje wprowadza fakt, iż rozwój tych schorzeń nie jest determinowany przez jeden, lecz wiele genów, a ich efekt w dużym stopniu dodatkowo uzależniony jest od wpływu czynników środowiskowych. Szczególnie udział czynników zewnętrznych występuje w chorobach ujawniających się w wieku starszym. W przypadku osteoporozy według różnych autorów proporcje te mogą przedstawiać się różnie. Dziedziczne predyspozycje są głównym czynnikiem warunkującym osiągnięcie szczytowej masy kostnej (do 80%), z kolei w latach późniejszych wzrasta udział czynników środowiskowych, które wpływają np. w sytuacji określonego stylu życia na łagodzenie choroby lub wręcz przeciwnie, przyspieszanie i pogłębianie osteoporozy [2, 3, 6].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania osteoporozy na podstawie szczytowej masy kostnej wg WHO z 1994 r. [2]

T-score	
< -2,5 i złamanie	osteoporozą jawną
< -2,5	osteoporozą
-1,0–2,5 SD	osteopenia
> -1,0	prawidłowa masa kostna

Dzięki zastosowaniu mapowania genetycznego i określania polimorfizmu określonych genów wykazujących związek z regulacją procesów kościotworzenia i resorpcji kości być może uda się wyodrębnić nie tylko grupy ryzyka rozwoju osteoporozy, ale też zindywidualizować terapię. Oczekujemy, że lepsze poznanie przyczyn powstawania osteoporozy spowoduje, że metody jej zapobiegania i leczenia będą skuteczniejsze. Ostatnio prowadzone badania genetyczne mają także na celu wskazanie pacjentów szczególnie wrażliwych lub odwrotnie, opornych na określoną terapię.

Wśród wielu czynników wpływających na metabolizm kostny, takich jak: TGF-alfa, TGF-beta, FGF, endoteliny, interleukiny, TNF, PTH, estrogeny, androgeny, witamina D₃, kalcytonina, hGH, hormony tarczycy, na razie nie jest możliwe wskazanie jednego, kluczowego czynnika genetycznego.

Duże nadzieje wiąże się szczególnie z określeniem roli receptora dla witaminy D₃, receptora estrogenowego, osteoprotegeryny, kolagenu typu I, TGF-beta oraz interleukiny 6.

Gen receptora witaminy D₃ był pierwszym genem kandydującym, który został zbadany pod względem asocjacji z osteoporozą. Witamina D₃ i jej aktywne postacie kontrolują wchłanianie wapnia w jelicie, uwalnianie z kości oraz resorpcję z kanalików nerkowych. Receptor dla witaminy D₃ jest receptorem jądrowym. Wpływa na regulację ekspresji genów, głównie kodujących białka wiążące wapń. Określenie alleli genu receptora witaminy D₃ zależnie od obecności miejsc restrykcyjnych dla enzymów BsmI, ApaI i TaqI lub ich braku w 12 chromosomie, we fragmencie 3', pozwala przewidywać potencjalne ryzyko wystąpienia osteoporozy. Dla jednoznacznego określenia ich wpływu oczekujemy wyników kolejnych badań [7–9].

Estrogeny są hormonami istotnie wpływającymi na metabolizm tkanki kostnej. W okresie menopauzy, gdy ich poziom szybko ulega obniżeniu, dochodzi do zmniejszania masy kostnej. Estrogeny indukują aktywację osteoblastów, a dodatkowo mają wpływ na ekspresję osteoprotegeryny, hamując ekspresję interleukiny 6. Osteoprotegeryna wywiera hamujący wpływ na powstawanie i czynność osteoklastów, natomiast interleukina ma działanie przeciwstawne. Najczęściej analizowanymi polimorfizmami genu dla receptora estrogenowego były miejsca restrykcyjne dla enzymów Pvu II, Xba I zlokalizowane w intronie 1 [4, 13, 14].

Niedawno wykazano wpływ ekspresji genu dla osteoprotegeryny na metabolizm kostny. Zaburzenia dotyczące nadekspresji lub supresji tego genu dają w rezultacie duże zmiany struktury kości o typie odpowiednio: osteopetrozy lub osteoporozy [1, 5, 11, 12].

Gen kolagenu typu I jest kolejnym, dla którego wykazano związek z występowaniem osteoporozy. Kolagen typu I jest podstawowym (ok. 90%) białkiem macierzy kostnej. Mutacje dwóch genów dla kolagenu typu I: COLIA 1 i COLIA 2 powodują niewłaściwą strukturę trójniciowej helisy kolagenu i przyczyniają się do powstania wrodzonej łamliwości kości (osteogenesis imperfecta). Odkryto polimorfizm G/T w intronie 1 COLIA 1, w miejscu przyłączenia czynnika transkrypcyjnego Sp1. Badania wykazały zmniejszenie masy kostnej u heterozygot Ss w porównaniu z homozygotami SS. Osoby z genotypem ss i Ss częściej doznawały złamań niż homozygoty SS [3, 15].

Zaobserwowano także wpływ tego miejsca w genomie na masę ciała. Wyniki wskazują na związek z masą kostną, zwłaszcza u osób starszych, stąd przypuszczenie, że geny te wpływają w większym stopniu na szybkość utraty masy kostnej niż na jej wartość szczytową. Ciekawe jest spostrzeżenie, że w populacji azjatyckiej i afrykańskiej, cechującej się dużo niższą liczbą złamań, częstość allelu s jest bardzo mała w porównaniu z populacją europejską. Sugeruje się wpływ allelu coll I α 1 także na inne niż masa kostna parametry związane ze zmniejszoną wytrzymałością kości [15].

Oceniając wpływ genu transformującego czynnika wzrostu (TGF-beta 1) na rozwój osteoporozy, przeanalizowano kilka występujących w jego obrębie polimorfizmów. Polimorfizm związany ze zmianą leucyny (allel T) w prolinę (allel C) może mieć potencjalnie związek z osteoporozą. Wykazano znacznie wyższą gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u kobiet z genotypem CC w porównaniu z genotypem TT i TC [2, 3].

Trwają badania genu receptora kalcytoniny, genu interleukiny 6, IGF-I, genu antagonisty receptora interleukiny 1 [3].

Prace są kontynuowane i wiele wskazuje, że rzeczywisty wpływ poszczególnych genów kandydujących w kierunku rozwoju osteoporozy jest udowodniony. Należy pamiętać o jednoczesnym współuczestniczeniu wielu czynników środowiskowych, które mogą istotnie modyfikować dziedziczne predyspozycje. Fakt ten jest szczególnie istotny w obrazie klinicznym osteoporozy. Wzajemne relacje i powiązania utrudniają identyfikację pojedynczego czynnika sprawczego. Osteoporoza jest chorobą o powszechnym zasięgu. Zadaniem lekarzy rodzinnych jest prowadzenie działań profilaktyczno-edukacyjnych w miarę możliwości pozwalających na zapobieganie rozwojowi chorób. Postępowanie to powinno być skierowane do osób, które zgodnie z aktualnym stanem badań są szczególnie zagrożone rozwojem choroby. Zdajemy sobie jednak sprawę, że w świetle obecnej wiedzy w przypadku osteopo-

rozy dotyczy to praktycznie całej populacji kobiet po menopauzie oraz mężczyzn po 65 roku życia. Dotychczas brane pod uwagę czynniki ryzyka, niska waga ciała, siedzący tryb życia, dieta uboga w związki wapnia, nie są specjalnie różniące. Wykazanie znacznie wyższego prawdopodobieństwa ryzyka choroby upatruje się właśnie dzięki zastosowaniu badań genetycznych.

Wnioski wypływające z nich mają dodatkowo określić, jaki rodzaj terapii może być najbardziej skuteczny w zależności od określonego wariantu genotypu. Wykazanie takich możliwości z całą pewnością byłoby bardzo pożytecznym wynikiem prowadzonych badań, a być może zrewolucjonizowałoby profilaktykę, diagnostykę i terapię osteoporozy.

Piśmiennictwo

1. Kalak R, Jura J, Horst-Sikorska W, Kwiatkowski D, Słomski R. Molecular diagnostics of genetics diseases. Experience from studies of DMD, APC, TSC1 and OPG genes. Part 2. *J Clin Bioch Nutrition* 2000; 28(3): 129–141 LF.
2. Badurski J, Czerwiński E, Miński M, Horst-Sikorska W. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy. *Osteoartrologia* 2002; 13(1–2): 9–10.
3. Kalak R, Horst-Sikorska W, Słomski R. Podłoże genetyczne osteoporozy – aktualny stan badań. *Post Biol Komórki* 2000; 27: 53–71.
4. Kalak R, Jura J, Horst-Sikorska W, Ziemnicka K, Baszko-Błaszczak D, Słomski R. Analiza asocjacji w poszukiwaniu genów chorób uwarunkowanych wielogenowo. *Przykłady analiz DNA*. Red. R. Słomski. Poznań: Wyd. AR w Poznaniu; 2001: 296–302.
5. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–1268.
6. Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endoc Rev* 1999; 20(6): 788–804.
7. Ferrarum SJ, Rizzioli R, Manen D. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FOKL) and bone mineral density: Interaction with age, dietary calcium, and 3' end region polymorphisms. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 925–930.
8. Francis RM, Harrington F, Turner E, Papiha SS, Datta HK. Vitamin D receptor gene polymorphism in men and its effect on bone density and calcium absorption. *Clin Endoc* 1997; 46: 83–86.
9. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexican – american women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12): 1850–1855.
10. Hakeda Y, Kobayashi Y, Yamaguchi K, Yasuda H, Tsuda E, Higashio K, Miyata T, Kumegawa M. Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 796–801.
11. Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease. *J Clin Endoc Metab* 2002 Sep; 87(9): 4078–4079.
12. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000 Jan; 15(1): 2–12.
13. Lorentzon M, Lorentzon R, Backstrom T, Nordstrom P. Estrogen Receptor Gene Polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross – sectional and longitudinal study. *J Clin Endoc Metab* 1999; 84(12): 4597–4601.
14. Mauras O, O'Brien KO, Oerter Klein K, Hayes V. Estrogen suppr in males: metabolic effects. *J Clin Endoc Metab* 2000; 85(7): 2370–2377.
15. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan F, Grant S, Hofman A, Van Leeuwen J, Pols H, Ralston SH. Relation of Alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1998; 338(15): 1016–1021.
16. Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, Crutchfield M, D'Agostino D, Jannausch M. Bone mineral density and its change in white women estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4): 695–703.

Adres Autorów:
Zakład Medycyny Rodzinnej AM
ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań

Czy możliwa jest optymalizacja prywatyzacji w nefrologii?

Is optimalization of privatization in nephrology possible?

BEATA JANUSZKO-GIERGIELEWICZ¹, JAN FORFA¹, BOLESŁAW RUTKOWSKI²

¹ Z Oddziału Nefrologii z Ośrodkiem Dializ WSZ w Olsztynie

Ordynator: dr med. Jan Forfa

² Z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. Bolesław Rutkowski

Streszczenie Prywatyzacja dializoterapii jest zjawiskiem, które dotyczy nie tylko Polski, ale całej Europy i świata. W naszym kraju wyraźny trend w tym zakresie stał się widoczny od 2–3 lat. Zbiegł się on w czasie ze zmniejszeniem nakładów inwestycyjnych przeznaczonych na zakupy aparatury na potrzeby publicznych stacji dializ. Tym sposobem prywatyzacja stała się w jakimś sensie kołem ratunkowym dla systemu dializoterapii w Polsce, który w ciągu ostatniego dziesięciolecia uległ niezwykle korzystnym przemianom. Obecnie w naszym kraju blisko 14% stacji dializ funkcjonuje jako ośrodki niepubliczne. Problemem, który wiąże się z prywatyzacją jest nie tylko utrzymanie odpowiedniego standardu leczenia, ale także dbałość o kompleksowe potraktowanie opieki nad pacjentem z niewydolnością nerek. Powinna ona prowadzić od poradni podstawowej i specjalistycznej przez kwalifikacje do odpowiedniej formy leczenia nerkozastępczego do hospitalizacji w oddziale nefrologicznym w przypadku wystąpienia powikłań. Z kwalifikacją do leczenia nerkozastępczego wiąże się także sprawa utrzymania odpowiedniej proporcji pomiędzy dwiema podstawowymi formami dializoterapii: hemodializą i dializą otrzewnową. Rozwiązanie tych problemów należy poszukiwać w znalezieniu odpowiedniego partnerstwa pomiędzy publicznym i niepublicznym sektorem ochrony zdrowia, które powinno przewidywać system swoistej optymalizacji prywatyzacji w tym zakresie mającej na względzie dobro pacjenta.

Słowa kluczowe: dializoterapia, prywatyzacja.

Summary Privatization of dialysis is a phenomenon widely appearing not only in Poland but also in whole Europe and throughout the world. In our country trend in this issue became visible 2–3 years ago. It happened simultaneously with significant decrease of money invested by health care authorities for supplying dialysis units with new machines. In this sense privatization appeared a kind of rescue procedure for dialysis therapy system in Poland which has developed successfully during last decade. Nowadays nearly 14% of dialysis units is existing as non-public centers. Great problems of privatisation are not only connected with keeping good clinical standard but also taking into account complex care of patients with chronic renal failure. It has to be visible from out patient department, through appropriate qualification to certain form of renal replacement therapy and hospitalization in nephrological ward in case of serious complications. Appropriate qualification means also maintaining of suitable proportion between both methods of dialysis therapy: hemodialysis and peritoneal dialysis. Best solution of these problems has to be found in specific partnership between public and non-public sector of health care which will enable optimisation of privatization taking in to account good patients care.

Key words: dialysis, privatization.

W ostatnim dziesięcioleciu dializoterapia w Polsce dokonała milowego kroku, co zaowocowało zniesieniem ograniczeń w kwalifikacji do tej metody leczenia [12, 14–16]. Jednocześnie z metody podtrzymującej życie pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek stała się nowoczesną techniką leczenia nerkozastępczego, gwarantującą choremu godne życie w oczekiwaniu na przeszczep nerki. Zabieg ten pozostaje optymalną metodą leczenia nerkozastępczego, zapewniającą najdłuższe przeżycie i stosunkowo najlepszą jego jakość u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Jednak zdecydowana

większość tych chorych, niemal 70%, z różnych przyczyn nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego i przewlekłej immunosupresji [11, 14, 20].

Liczba chorych dializowanych na świecie wzrasta, wzrasta też ich średnia wieku, co stwarza dodatkowe problemy medyczne. Wzrost odsetka chorych w podeszłym wieku w populacji chorych dializowanych jest spowodowany zwiększeniem dostępności i powszechności terapii, powstawaniem nowych ośrodków dializ, zwiększeniem liczby stanowisk dializacyjnych, dynamicznym rozwojem dializy otrzewnowej. Opisane zjawisko odzwierciedla jedynie ogólnie

światową tendencję, związaną z zapewnieniem wysokiej jakości usług medycznych osobom w podeszłym wieku w dobie starzenia się społeczeństw [2, 8, 9, 14, 20, 22].

Od 1992 roku do powszechnego stosowania w naszym kraju wprowadzona została dializoterapia otrzewnowa, zyskująca z roku na rok coraz więcej zwolenników (ryc. 1). Przełomowym był rok 1997, kiedy to roczny przyrost pacjentów dializowanych tą metodą wyniósł około 30% i odpowiadał rocznym przyrostom w krajach przodujących w tej statystyce. Stopniowo też rozwijała się metoda automatycznej dializy otrzewnowej przy użyciu cyklera, z której obecnie korzysta ponad 20% pacjentów dializowanych otrzewnowo [12, 15].

Gwałtowny rozwój dializoterapii dokonał się staraniem Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii z poparciem i zaangażowaniem całego środowiska nefrologicznego. Został on z początkiem 2000 roku przyhamowany ograniczeniami finansowymi wkraczającej reformy służby zdrowia, a tym samym spowodował zahamowanie nakładów inwestycyjnych. W roku 2002 ograniczone fundusze przeznaczone na zakupy aparatury na potrzeby dializoterapii przez Sejmową Komisję Zdrowia zostały w znaczący sposób zredukowane przez władze resortu zdrowia. Wobec zaistniałej sytuacji trend do prywatyzacji stacji dializ, który zaznaczył się równoległe do regresu inwestycyjnego w tej dziedzinie, wydaje się szczególnie wart dalszego rozwoju [7, 19].

Proces prywatyzacji pierwszych stacji dializ w naszym kraju był kontynuacją koncepcji ekonomicznej dobrze już ugruntowanej w takich krajach jak USA, Hiszpania czy Francja. Liczba sprywatyzowanych ośrodków w Polsce zamiennie wzrosła w latach 2000–2002 i wynosi obecnie 13,5% (tab. 1). Stopniowa, ale kontrolowana prywatyzacja, a co za tym idzie zwiększenie kapitału inwe-

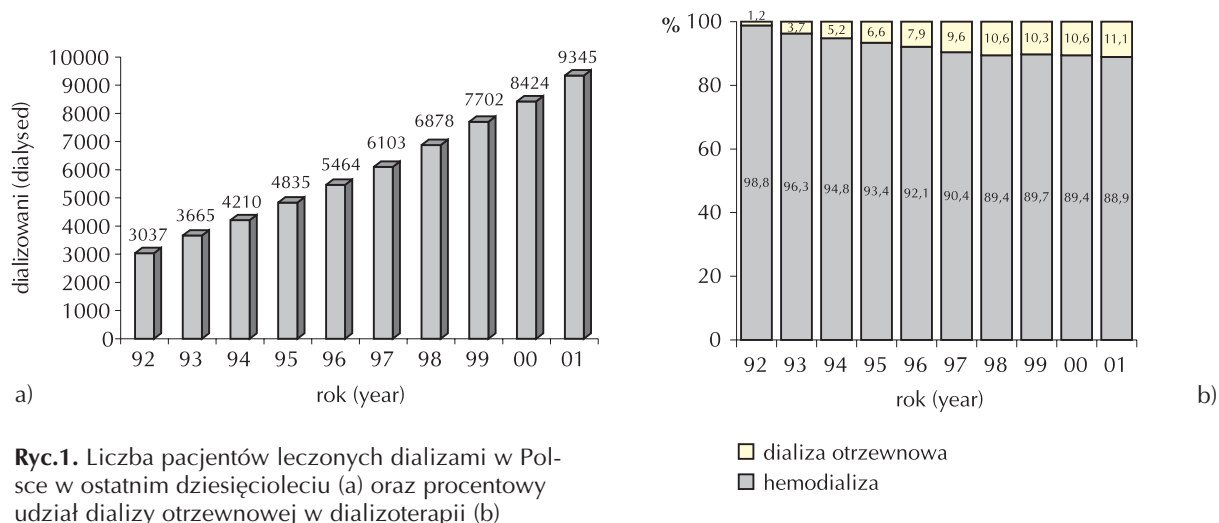
stycyjnego, zmniejsza deficyt finansowy w ośrodkach dializ, pozwala wymienić zużyty sprzęt dializacyjny, zmniejsza lukę finansową opóźniającą realizację zadań współczesnej nefrologii. W ten sposób jawi się dodatkowa możliwość kontynuowania wyżej wspomnianego programu.

Jednak wstępne doświadczenia procesu prywatyzacji jednostek nefrologicznych w naszym kraju, głównie stacji hemodializ, narzucają konieczność podsumowania jego założeń i celów. Ta analiza może się okazać cennym przewodnikiem dla tych, którzy dopiero zaczynają swoją trudną drogę w gąszczu przepisów prawnych, podstaw ekonomicznego myślenia, nałożonych na odwieczne lekarskie credo, u którego podstaw zawsze pozostaje pacjent i jego dobro.

Wydaje się, że dla pogodzenia sprzecznych interesów krzyżujących się w tym zakresie dziedzin: prawa, ekonomii i medycyny, warto ukuć pogląd: „Optymalizacja prywatyzacji w nefrologii” przez analogię do znanej każdemu nefrologowi strategii leczniczej, jaką jest optymalizacja dializoterapii. Pod tym pojęciem rozumiemy taki dobór metody i jakości dializy, które pozwalają osiągnąć adekwatne, zadowalające wyniki leczenia z uniknięciem skutków ubocznych zastosowanej terapii nerkozastępczej [5, 17, 23]. Przekładając definicję medyczną na założenia ekonomiczne należy ją tłumaczyć jako zabezpieczenie opieki nad pacjentem dializowanym zgodnie z obowiązującymi w nefrologii standardami przy maksymalnej ekonomizacji kosztów leczenia, redukcji zbędnych wydatków, dobrej organizacji pracy i racjonalizacji zatrudnienia.

Jednakże wkraczając w erę nowego myślenia nie można zapominać o priorytetach.

Wraz z prywatyzacją powinien iść w parze trend do utrzymania i wspierania przystawionych **zaworów bezpieczeństwa**, takich jak sku-



Ryc. 1. Liczba pacjentów leczonych dializami w Polsce w ostatnim dziesięcioleciu (a) oraz procentowy udział dializy otrzewnowej w dializoterapii (b)

Tabela 1. Podstawowe podmioty zajmujące się prywatyzacją dializoterapii w Polsce (stan na 31.12. 2002 r.)

Podmiot	Liczba stacji dializ	Liczba pacjentów
AESCULAP – CHIFA	2	104
CENTRUM DIALIZA	3	66
DIALVITA	3	144
DIALIZA POLSKA	3	100
GAMBRO HEALTHCARE POLAND	2	136
INTERNATIONAL DIALYSIS CENTER	4	333
INTERNATIONAL NEPHROLOGY CENTER	6	222
INNE	5	254
OGÓLEM	28	1359

teczna profilaktyka infekcji HBV i HCV, adekwatna dializa, profilaktyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zapewnienie adekwatnych i wydajnych metod leczenia nerkozastępczego, ze szczególnym uwzględnieniem automatycznej dializy otrzewnowej oraz możliwości uzyskania przez pacjenta szansy na udany przeszczep nerki [4, 23]. Zaniedbanie tych ważkich dla dializoterapii problemów, które posiadają udowodniony wpływ na śmiertelność i jakość życia w grupie chorych dializowanych, może istotnie zwiększyć zagrożenie powikłaniami, pomnożyć koszty hospitalizacji, a w ostatecznym rozrachunku stanie się nieopłacalne [3].

Nadzór prywatyzacji powinni prowadzić konsultanci regionalni, będący upoważnionym organem do egzekwowania wdrożonych zasad medycznego postępowania zgodnie z obowiązującymi standardami. Może to zabezpieczyć prywatyzowane jednostki przed niebezpiecznym obniżeniem poziomu usług wobec niekontrolowanej redukcji kosztów.

Głównym celem środowiska medycznego skupionego wokół problemów dializoterapii powinno być utrzymanie zdobyczy ostatnich lat, takich jak wystandaryzowana dializoterapia o wysokiej dostępności i jakości. Jest to podstawowe prawo medycyny – ciągły rozwój i doskonalenie metod leczenia [4, 23]. Może się jednak okazać, że prywatyzacja stacji dializ przyniesie z sobą niespodziewanie inne korzystne zjawisko. Konieczność zdwojonego nadzoru nad tymi szczególnymi jednostkami powoduje, iż w nich ogniskuje się zainteresowanie i intensywna kontrola zarówno konsultantów, jak i oddziałów NFZ. W tych warunkach zarządzanie stacją dializ może narzucić ich kierownikom spełnianie wyższych wymagań oraz ciągłą gotowość do weryfikacji.

Istnieje inna, krytyczna forma nadzoru – pacjent. Pacjent źle obsłużony to pacjent niezadowolony i roszczeniowy. Oczekiwania i świadomość pacjentów rośnie. Znajomość najnowszych form leczenia oraz dostępnych na rynku leków, kształtowana przez programy informacyjne w mediach, powoduje dodatkową formę nacisku na personel medyczny. Stowarzyszenia zawiązywane w grupach pacjentów przewlekle chorych niosą ze sobą cenne wsparcie psychologiczne, ale również stanowią silne lobby w walce o prawa pacjenta [7].

Chorzy oczekują stosowania najnowszych zdobyczy technologicznych, a tym samym najdroższych, co często nie jest jednoznaczne z indywidualnymi wskazaniem medycznymi dla danego chorego. Inaczej rzecz ujmując, paradoksalnie do rozwoju nowych technologii medycznych, gwarantujących skuteczniejsze leczenie, jawią się sytuacje, gdzie koszty znacznie przewyższą korzyści medyczne metody leczniczej. Tak dzieje się dla przykładu przy zastosowaniu dużych objętości płynu dializacyjnego w programie automatycznej dializy otrzewnowej u pacjentów z niekorzystnymi dla niej parametrami przepuszczalności błony otrzewnowej. Adekwatną i równie akceptowaną przez pacjenta dializę otrzewnową można tu prowadzić w systemie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej, nie generując zbędnych kosztów. W tej konkretnej sytuacji możemy wręcz postawić znak równości między optymalizacją dializoterapii zarówno w kategoriach medycznych, jak i ekonomicznych.

Nieustanny rozwój praw i przywilejów pacjentów w naszych szpitalach, mający swój wyraz w konkretnych zapisach prawnych, daje im możliwość kształtowania rynku usług medycznych. Jest to odzwierciedlenie ruchów w relacjach lekarz–pacjent, toczących się w krajach Unii Europejskiej. Dlatego też podkreśla się udział pacjentów jako aktywnych „graczy” w nowoczesnych systemach zarządzania ochroną zdrowia. Na naszych oczach odbywa się migracja pacjentów do lepiej funkcjonujących stacji dializ. Gotowi są przebyć dłuższy odcinek drogi z własnego miejsca zamieszkania do bardziej oddalonej stacji dializ, nawet kosztem nierefundowanego transportu, zyskując przy tym pewność uzyskania opieki medycznej na wysokim poziomie. Poczucie bezpieczeństwa budowane w warunkach długoletniej choroby przewlekłej pod dobrą i zaufaną opieką lekarską jest w świadomości chorego najcenniejszą wartością.

Odpowiada to również trendom polskiego środowiska lekarskiego, które poszukuje płaszczyzny najlepszego porozumienia w relacjach lekarz–pacjent. Na I Konferencji, zorganizowanej przy współdziałaniu Naczelnej Rady Lekarskiej oraz stowarzyszeń na rzecz pacjentów, która odbyła się

9 kwietnia 2002 r. w Warszawie poświęconej problemom: „Dobro chorego – dobrem lekarza. Obszary współdziałania” zadeklarowano zobowiązanie do takich „rozwiązań w zakresie służby zdrowia, które sprzyjać będą stworzeniu najlepszych warunków opieki nad chorym, mając na względzie, że podmiotem wszystkich działań jest chory i cierpiący człowiek”.

W ostatecznym rozrachunku stacje dializ, preferujące działania medyczne podporządkowane potrzebom pacjentów, ponoszące nakłady finansowe na utrzymanie wysokiej jakości usług, mogą pomnożyć dochody z tytułu liczby przyciągniętych tym mechanizmem pacjentów.

W ośrodkach posiadających zintegrowany sposób opieki nad pacjentem z przewlekłą niewydolnością nerek proces prywatyzacyjny musi być szczególnie przemyślany, obejmować w swych założeniach współpracę na wszystkich szczeblach pionu – od Poradni Nefrologicznej z opieką przeddializacyjną, przez Ośrodek Hemodializ, z ciągłym dążeniem do rozwoju Dializy Otrzewnowej, aż do stałej współpracy z Oddziałem Nefrologii celem hospitalizacji chorych w przypadku pojawienia się powikłań. W przeciwnym razie brak spójności organizacyjnej może poważnie zachwiać ciągłością opieki nefrologicznej, ograniczyć dostęp chorych do różnych metod leczenia nerkozastępczego, pogorszyć proces przygotowania do przeszczepu nerki [4].

Prywatyzacja wybiórczo samych stacji hemodializ może w istotny sposób zahamować rozwój dializy otrzewnowej w Polsce, podobnie jak to się stało w wielu rozwiniętych krajach świata [1, 2, 10, 22]. Dobitych dowodów nieuchronności tego procesu dostarczyły nam Węgry, gdzie liczba pacjentów dializowanych otrzewnowo w dobie prywatyzacji spadła z 7 do 2% [14]. Jedynym sposobem zapobiegania temu procesowi jest jednoczesna prywatyzacja ośrodków dializy otrzewnowej głównie tam, gdzie stosuje się obydwie te metody leczenia nerkozastępczego. Świadomość przydatności, wartości medycznej metody i zysku dla pacjenta powinny przeważać nad kalkulacją kosztów. Ostatecznie te ośrodki dializ, które proponują chorym do wyboru dwie współczesne metody leczenia nerkozastępczego, okażą się znacznie atrakcyjniejsze dla wymagającego pacjenta. Rolą personelu medycznego w tych ośrodkach dializ powinno być propagowanie dializy otrzewnowej jako równorzędnej z hemodializą metody leczenia nerkozastępczego o udokumentowanych zaletach dla pacjenta [23].

Nadzieją na dalsze zakorzenienie i rozwój dializy otrzewnowej w warunkach agresywnej konkurencji ekonomicznej prywatyzowanych stacji hemodializ pozostaje nadal wzmocnienie już istniejących, nienaruszalnych przyczółków dializy otrzewnowej, jakimi są duże, dobrze zorganizowane ośrodki. Wieloletnie doświadczenie, wysoki standard metody, wyszkolony personel oraz głęboka świadomość niewątpliwych walorów tej formy dializoterapii może stać się magnesem przyciągającym chorych oraz decydującym o równowadze wśród metod leczenia nerkozastępczego w naszym kraju.

Zgodnie z zasadami ekonomicznymi globalna prywatyzacja wiąże się z ogromnymi nakładami inwestora, toteż bardziej celowe jest dokonanie pełnego procesu prywatyzacji w sposób etapowy. Należy rozpocząć go od jednostek bardziej rentownych (w tym wypadku stacji hemodializ), przygotowując stopniowo pozostałe do wymogów procesu prywatyzacyjnego (rozliczenie kosztów, ekonomizacja usług, racjonalizacja zatrudnienia, zmiana organizacji pracy). Zapewnia to płynność działania placówki oraz większe bezpieczeństwo ekonomicznych przemian. Należy wspomnieć, że istnieje w literaturze przedmiotu opis zjawiska harmonijnej współpracy pomiędzy sektorem publicznym i niepublicznym ułatwiającej racjonalizację wydatków [13]. Nic nie stoi na przeszkodzie, aby podobnych rozwiązań poszukiwać w naszym kraju

Podsumowując temat, należy stwierdzić, że znaleźliśmy się w okresie przejściowym, gdzie wstępne doświadczenia procesu prywatyzacji w Polsce wpływają na jego intensyfikację bądź przyhamowanie. To falowanie ekonomiczne nie powinno jednak wpływać negatywnie na osiągnięcie naczelnego celu wszystkich działań medycznych, jakim jest dobro chorego. Ma on być podmiotem, a nie przedmiotem naszych starań [6, 8]. Znalezienie równowagi w tym zawiłym temacie nie jest proste. Z jednej strony rachunek ekonomiczny, z drugiej zaś rachunek lekarskiego sumienia. W poszukiwaniu buforu wobec zawirowań reformy służby zdrowia warto zachować wierność starym sprawdzonym zasadom sztuki lekarskiej i mieć zawsze na uwadze, że „Lekarz i pacjent stoją po jednej stronie barykady, po drugiej – choroba” (Prof. Zbigniew Czarnicki).

Jeśli będziemy postępować zgodnie z tą maksymą, to z prywatyzacją czy bez niej, będziemy w stanie zaoferować naszym chorym opiekę lekarską na poziomie, odpowiadającym wymogom nowoczesnej Zjednoczonej Europy.

Piśmiennictwo

1. Blake PG, Finkelstein FO. Why is proportion of patients doing peritoneal dialysis declining in North America? *Perit Int* 2001; 21: 107–114.
2. Davison AM, Barsoum R, Lai KN, Mani K, Morad Z, Rutkowski B. *Treatment strategies for end-stage renal failure in developing countries in end-stage renal failure*. [In:] Jacobs C.: *Optimal treatment strategies for end-stage renal failure*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
3. De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedeman ME. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review: costs and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl. 6): 31–41.
4. Garg PP, Frick KD, Diener-West M, Powe NR. Effect of the ownership of dialysis facilities on patients survival and referral for transplantation. *N Eng J Med* 1999; 341: 1653–1660.
5. Gellert R, Rutkowski B, Książek A. *Standardowa hemodializa i jej odmiany*. [W:] Rutkowski B, Czekalski S. *Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAK-med; 2001.
6. Hörl WH, de Alvaro F, Williams PF. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review: access to ESRD treatments. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl. 6): 10–15.
7. Kaszycka E. Niepubliczne stacje dializ a polska rzeczywistość. *Dializa i Ty* 2002; 1: 18–20.
8. Kjellstrand JC, Kjellstrand CM. *Ethical conflicts in renal replacement therapies*. [In:] Jacobs C. *Optimal treatment strategies in end-stage renal failure*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
9. Luke RG, Beck LH. Gerontologizing nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1824–1827.
10. Mignon F, Michel C, Viron B. Why so much disparity of PD in Europe? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1114.
11. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trend. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071–2076.
12. Puka J, Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M et al. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2001*. Gdańsk: Wyd. AMG; 2002.
13. Ramirez SPB, Dural TT, I-Hong Hsu S. Paradigms of public-private partnerships in end-stage renal disease care: The National Kidney Foundation Singapore. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl. 83): S101–S107.
14. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 156–160.
15. Rutkowski B et al. Rozwój leczenia nerkozastępczego w Polsce – pomyślna dekada. *Nefrol Dial Pol* 2001; 1, 5(Supl. 1): 2–7.
16. Rutkowski B. Epidemiology of end-stage renal disease. *Ann Acad Med Gedan* 2001; 31 (Supl. 1): 73–82.
17. Rutkowski B, Gellert R, Marcinek I, Bautembach S. *Organizacja i prowadzenie ośrodka hemodializy*. [W:] Rutkowski B, Czekalski S. *Standardy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAK-med; 2001.
18. Rutkowski B. Epidemiologia schyłkowej niewydolności nerek w Polsce. *Prz Epidemiol* 2002; 56(Supl. 4): 67–75.
19. Rutkowski B. Błaski i cienie prywatyzacji dializoterapii. *Nefrol Dial Pol* (w druku).
20. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparison of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57(Suppl. 74): S39–S45.
21. Steciwko A, Rutkowski B. Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i terapii chorób nerek. [W:] Więcek A, Kokot F. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. *Med Prakt* 2002.
22. United States Renal Data Systems: 2002 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Bethesda, MD, 2002.
23. Wańkowicz Z, Sułowicz W, Grzegorzewska A, Lichodziejewska-Niemierko M. *Dializa otrzewnowa*. [W:] Rutkowski B, Czekalski S. *Standardy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAK-med; 2001.

Adres do korespondencji:

Prof. Bolesław Rutkowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych AM
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk

Czynniki wpływające na decyzje lekarzy rodzinnych o leczeniu antybiotykami zakażeń układu oddechowego*

Antibiotics in respiratory tract infections – factors that influence family doctors decisions

SŁAWOMIR CHLABICZ, ALICJA MAŁGORZATA OŁTARZEWSKA, BARBARA PYTEL-KROLCZUK

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego

Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. zw. dr hab. Agnieszka Borzuchowska

Streszczenie Zakażenia układu oddechowego stanowią najczęstszą przyczynę wypisywania antybiotyków w podstawowej opiece zdrowotnej, a antybiotykoterapia ma najczęściej charakter empiryczny. Celem pracy było określenie, jakie czynniki wpływają na decyzje lekarzy rodzinnych o leczeniu antybiotykami zakażeń układu oddechowego.

Materiał i metody. Każdego spośród uczestniczących w badaniu 44 lekarzy rodzinnych z Białegostoku poproszono o wypełnienie ankiety dla 30 kolejnych pacjentów zgłaszających się do poradni z powodu zakażenia układu oddechowego.

Wyniki. Antybiotyk otrzymało 803 pacjentów spośród 1315 konsultowanych przez lekarzy rodzinnych z powodu zakażenia dróg oddechowych (61,1%). Najczęstsze przyczyny leczenia antybiotykami stanowiły kolejno: zapalenie gardła – 282 kuracje (35,1% wszystkich kuracji antybiotykowych), ostre zapalenie oskrzeli – 149 (18,6%), nieokreślone nadkażenie prawdopodobnie bakteryjne – 93 (11,6%), zapalenie zatok – 77 (9,6%). Objawami najsilniej powiązаныmi z wypisaniem antybiotyku były kolejno: rżenia lub trzeszczenia nad płucami (Iloraz szans, $Isz = 43,6$), obecność nalotów/wysięgu na migdałkach i/lub w gardle ($Isz = 34,9$), świsty lub furczenia nad płucami ($Isz = 32,1$). Wykazano również, że lekarze rodzinni przy podejmowaniu decyzji o leczeniu antybiotykami często kierują się innymi czynnikami – takimi jak prośba pacjenta o antybiotyk, rozpoczęcie kuracji antybiotykami przez pacjenta przed wizytą, kolejna wizyta z powodu bieżącego zakażenia.

Wnioski. W celu ograniczenia stosowania antybiotyków istotne wydają się działania edukacyjne wśród lekarzy informujące o rzeczywistym znaczeniu poszczególnych objawów klinicznych w różnicowaniu etiologii wirusowej i bakteryjnej.

Słowa kluczowe: antybiotyki, lekarze rodzinni, zakażenia układu oddechowego.

Summary Respiratory tract infections are the most common reasons for prescribing antibiotics in primary care and antibiotic therapy is most frequently started on empirical basis. The aim of this study was to determine what factors influence the family physicians' decisions to prescribe antibiotics.

Materials and methods. Each of the 44 family physicians participating in the study was asked to fill in questionnaires for 30 consecutive patients coming for consultation to the family practice with symptoms of respiratory tract infection.

Results. Antibiotics were prescribed in 803 cases among 1315 patients consulted by family physicians (61,1%). The most common reasons for prescribing antibiotics were pharyngitis (282 antibiotic prescriptions, 35,1% of all antibiotics prescribed), acute bronchitis – 149 (18,6%), non-specific superinfection, probably bacterial – 93 (11,6%), sinusitis – 77 (9,6%). The occurrence of the following symptoms predicted prescribing an antibiotic: rales or rhonchi (Odds Ratio OR = 3,6), pharyngeal or/and tonsillar exudate (OR = 34,9), wheezing (OR = 32,1). Our study demonstrated also that family physicians' decisions are also influenced by other factors like: patient's request for an antibiotic, starting an antibiotic by patient himself, several visits to a doctor due to the current respiratory infection.

Conclusions. In order to decrease antibiotics prescribing by family physicians educational efforts are required. They should aim at providing the physicians knowledge about the real value of certain clinical symptoms in differentiating bacterial and viral aetiology.

Key words: antibiotics, family physicians, respiratory tract infections.

* Praca statutowa nr 4–25 948 Akademia Medyczna w Białymstoku.

Wstęp

Zakażenia układu oddechowego stanowią najczęstszą przyczynę wypisywania antybiotyków w podstawowej opiece zdrowotnej. Rozpoznanie w warunkach ambulatoryjnych jest zwykle oparte na wywiadzie i badaniu przedmiotowym, a antybiotykoterapia ma najczęściej charakter empiryczny. Problemem dostrzeganym w wielu krajach jest nadmierne i nieracjonalne stosowanie antybiotyków zarówno w leczeniu otwartym, jak i zamkniętym. Podjęte ostatnio działania zmierzające do racjonalizacji wypisywania antybiotyków polegają między innymi na opracowywaniu wytycznych. Opublikowane niedawno wytyczne Centrum Kontroli i Prewencji Chorób w Atlancie w Stanach Zjednoczonych (Gonzales R, Bartlett JG 2001) podkreślają, że leczenie antybiotykami nie jest potrzebne w większości przypadków ostrego zapalenia oskrzeli, zapalenia gardła, zapalenia zatok i błony śluzowej nosa. Dominującą rolę wirusów w etiologii ostrego zapalenia oskrzeli akcentują również polskie rekomendacje z roku 2003 (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego 2003). Opublikowane wcześniej badania wykazały duże zróżnicowanie w częstości i wyborze antybiotyków w leczeniu zakażeń układu oddechowego w poszczególnych krajach Europy (Mölstad S, Stalsby Lundborg C 2002). To zróżnicowanie może być tylko częściowo tłumaczone różną etiologią zakażeń i wrażliwością patogenów na poszczególne antybiotyki. Wydaje się, że zróżnicowanie w odniesieniu do częstości stosowania antybiotyków i rodzaju wypisywanych antybiotyków jest często następstwem subiektywnej opinii lekarza co do etiologii choroby, przypisywania niektórym objawom roli czynnika różnicującego etiologię bakteryjną od wirusowej, stosowania różnego nazewnictwa w odniesieniu do podobnych zespołów objawów klinicznych (przeziębienie, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, infekcja wirusowa, zapalenie zatok).

Celem pracy było określenie, jakie czynniki wpływają na decyzje lekarzy rodzinnych o leczeniu antybiotykami zakażeń układu oddechowego.

Materiały i metody

Badanie prowadzono w okresie wrzesień–listopad 2002 roku. Do udziału w badaniu zaproszono wszystkich lekarzy rodzinnych pracujących w Białymstoku w praktykach indywidualnych, grupowych i niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej. Listę placówek uzyskano na podstawie opublikowanego wykazu świadczeniodawców z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej Podlaskiej Regionalnej Kasy Chorych. Le-

karzom, którzy wyrazili zgodę na udział w projekcie, wyjaśniono cele badania oraz sposób wypełniania ankiety. Każdego lekarza poproszono o wypełnienie ankiety dla 30 kolejnych pacjentów zgłaszających się do poradni z powodu zakażenia układu oddechowego, niezależnie od faktu, czy został wypisany antybiotyk. Ankieta zawierała listę objawów, wykonanych badań laboratoryjnych, radiologicznych, czynników dodatkowych (współistnienie ciężkiej choroby, prośba pacjenta o antybiotyk, rozpoczęcie kuracji antybiotykowej przez pacjenta), listę proponowanych rozpoznań oraz informację, czy został wypisany antybiotyk.

Dane opracowano statystycznie za pomocą pakietu Statistica PL firmy Statsoft. Istotność statystyczną obliczano za pomocą testu χ^2 , przyjmując za poziom istotny statystycznie $p < 0,05$.

Wyniki

Spośród 50 lekarzy rodzinnych do udziału w badaniu przystąpiło 44 (88%). Łącznie zebrano ankiety dotyczące 1315 pacjentów z zakażeniem dróg oddechowych. Wśród pacjentów było 718 kobiet (54,6%) i 597 mężczyzn (45,4%). Średnia wieku wynosiła $29,3 \text{ lat} \pm 21,1$ (zakres od 1 miesiąca do 92 lat). Łącznie antybiotyk otrzymało 803 pacjentów (61,1%).

Najczęstsze przyczyny leczenia antybiotykami stanowiły kolejno: zapalenie gardła – 282 kuracje (35,1% wszystkich kuracji antybiotykowych), ostre zapalenie oskrzeli – 149 (18,6%), nieokreślone nadkażenie prawdopodobnie bakteryjne – 93 (11,6%), zapalenie zatok – 77 (9,6%). Wymienione rozpoznania kliniczne były przyczyną wypisania antybiotyków 601 pacjentom (74,8% wszystkich leczonych antybiotykami).

Częstość wypisywania antybiotyku rosła wraz z wiekiem pacjenta, u osób z poczuciem ciężkiej choroby, zgłaszających się po raz kolejny z powodu bieżącego incydentu zakażenia dróg oddechowych, oraz gdy pacjenci sami rozpoczęli leczenie antybiotykami przed wizytą u lekarza (tab. 1).

W tabeli 2 przedstawiono zależność między występowaniem poszczególnych objawów a leczeniem antybiotykami. Objawami najsilniej powiązanymi z wypisaniem antybiotyku były kolejno: rzężenia lub trzeszczenia nad płucami (Iloraz szans, $Isz = 43,6$), obecność nalotów na migdałkach ($Isz = 34,9$), świsty lub furczenia nad płucami ($Isz = 32,1$). Wypisanie antybiotyku było zaś najrzadziej skojarzone z występowaniem następujących objawów: katar ($Isz = 0,2$), bóle mięśniowo-stawowe ($Isz = 0,5$), chrypka ($Isz = 0,6$), bóle gardła ($Isz = 0,7$), kaszel ($Isz = 0,8$).

Tabela 1. Zależność między dodatkowymi czynnikami a leczeniem antybiotykami zakażeń dróg oddechowych

Czynnik	Liczba pacjentów N = 1315 n	Liczba leczonych antybiotykami n (%)	p
Wiek (lata)			< 0,05
0–5	220	116 (52,7)	
6–18	262	116 (44,3)	
18–39	424	260 (61,3)	
40–64	308	228 (74,0)	
pow. 64	101	83 (82,2)	
Liczba wizyt u lekarza z powodu bieżącego zakażenia			<0,05
1	1083	618 (57,1)	
>1	232	185 (79,7)	
Pacjent prosi o wypisanie antybiotyku			<0,05
Nie	1208	718 (59,4)	
Tak	107	85 (79,4)	
Pacjent sam rozpoczął przyjmowanie antybiotyku			<0,05
Nie	1254	757 (59,9)	
Tak	49	44 (89,8)	
Pacjent ma poczucie ciężkiej choroby			<0,05
Nie	1160	682 (58,8)	
Tak	155	121 (78,1)	

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że ponad 60% pacjentów konsultowanych przez lekarzy rodzinnych z powodu zakażenia dróg oddechowych otrzymuje leczenie antybiotykami. Odsetek pacjentów leczonych antybiotykami w naszym badaniu jest nieznacznie wyższy od określonego w Szwecji, gdzie 54% chorych otrzymało antybiotyki z powodu zakażenia dróg oddechowych (Stalsby Lundborg C, Mölsted S 2002) i niższy niż we Włoszech, gdzie antybiotyk otrzymało 73,5% chorych (Vaccheri A, Castelvetri C 2000).

Nasze badanie potwierdziło jednocześnie, że większość antybiotyków w leczeniu ambulatoryjnym jest wypisywana z powodu jednostek określanych jako zapalenie gardła, ostre zapalenie oskrzeli, ostre zapalenie zatok. Jednocześnie jednostki takie, jak zapalenie płuc czy zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, w których dominuje etiologia bakteryjna, były stosunkowo rzadką przyczyną wypisania antybiotyków, ze względu na rzadsze występowanie tych jednostek w praktyce lekarza rodzinnego.

W prowadzonym badaniu niemal wszystkie decyzje podejmowano empirycznie. Dlatego istotne jest znaczenie poszczególnych objawów w interpretacji etiologii zakażenia.

Do objawów silnie powiązanych z wypisaniem antybiotyku należały w naszym badaniu m.in. odkrztuszenie gęstej żółtej wydzieliny oraz

obecność zmian osłuchowych o typie świstów lub furczy. Wspomniany zespół objawów, często z towarzyszącym kaszlem i gorączką bywa określany jako ostre zapalenie oskrzeli. Był on w naszym badaniu drugą po zapaleniach gardła przyczyną stosowania antybiotyków. W literaturze medycznej podkreśla się, że ostre zapalenie oskrzeli nie stanowi zwykle wskazania do stosowania antybiotyków (Gonzalez R, Bartlett JG 2001a). W infekcji wirusowej po upływie 1–3 dni wydzielina z dróg oddechowych staje się gęstsza i przybiera wygląd „ropny”, ponieważ zawiera złuszczone komórki nabłonka, leukocyty wielojądrowe oraz bakterie, które kolonizują drogi oddechowe. Obecność gęstej żółtej wydzieliny należy uważać za etap historii naturalnej choroby przeziębieniowej i objaw ten nie powinien przesądzać o włączeniu leczenia antybiotykami. Większość przypadków ostrego zapalenia oskrzeli > 90% ma etiologię niebakteryjną. Szacuje się, że jedynie 5–10% ostrego zapalenia oskrzeli u osób dorosłych mogą wywoływać takie patogeny, jak *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*. Jednocześnie brak jest dowodów, by typowe patogeny bakteryjne dróg oddechowych, tzn. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 6), wywoływały ostre zapalenie oskrzeli u osób bez przewlekłych schorzeń układu oddechowego (Gonzalez R, Bartlett JG 2001a).

Dyskusyjna jest również wartość diagnostyczna nalotów (wysięku, nalotów) w gardle/na mig-

Tabela 2. Zależność między objawami klinicznymi a leczeniem antybiotykami

Objaw kliniczny	Liczba pacjentów N = 1315 n	Liczba leczonych antybiotykami n (%)	Iloraz szans (95% przedział ufności)
Temperatura powyżej 38°			2,0 (1,6–2,5)
Nie	756	411 (54,4)	
Tak	552	392 (70,1)	
Czas trwania objawów powyżej 7 dni			5,3 (3,9–7,2)
1	1083	618 (57,1)	
>1	232	185 (79,7)	
Zaczerwienienie gardła			1,4 (1,1–1,8)
Nie	1208	718 (59,4)	
Tak	107	85 (79,4)	
Bóle gardła			0,7 (0,5–0,9)
Nie	518	345 (66,6)	
Tak	797	458 (57,5)	
Obecność nalołów w gardle i/lub na migdałkach			34,9 (12,8–94,7)
Nie	1254	757 (59,9)	
Tak	49	44 (89,8)	
Powiększenie podżuchwowych i/lub szyjnych węzłów chłonnych			2,9 (2,1–4,0)
Nie	1160	682 (58,8)	
Tak	155	121 (78,1)	
Chrypka			0,6 (0,5–0,8)
Nie	988	635 (64,3)	
Tak	327	168 (51,4)	
Odkrztuszanie gęstej żółtej wydzieliny			16,7 (8,7–31,8)
Nie	1105	603 (54,6)	
Tak	210	200 (95,2)	
Katar			0,2 (0,2–0,3)
Nie	738	571 (77,4)	
Tak	577	232 (40,2)	
Świsty i/lub furczenia nad płucami			32,1 (13,1–78,6)
Nie	1117	610 (54,6)	
Tak	198	193 (94,5)	
Rzężenia i/lub trzeszczenia nad płucami			43,6 (6,0–316,0)
Nie	1251	739 (59,1)	
Tak	64	64 (100,0)	
Bóle mięśniowo-stawowe			0,5 (0,3–0,6)
Nie	1096	704 (64,2)	
Tak	219	99 (45,2)	
Bóle głowy nasilające się po pochyleniu do przodu			9,3 (4,0–21,6)
Nie	1229	723 (58,8)	
Tak	86	80 (93,0)	

dałkach. W naszym badaniu 98% chorych z tym objawem otrzymało antybiotyk. Chociaż występowanie tego objawu przemawia za anginą paciorkowcową, to nie jest on wystarczająco swoisty. W jednym z badań u 110 gorączkujących dzieci z obecnością wysięku w gardle przeprowadzono diagnostykę bakteriologiczną i wirusolo-

giczną przed podaniem antybiotyku. Paciorkowce grupy A stwierdzono tylko u 12% dzieci (Putto A 1997). Podkreśla się, że postawienie wiarygodnego rozpoznania paciorkowcowego zapalenia gardła na podstawie objawów klinicznych jest w większości przypadków niemożliwe. Dlatego w zapaleniach gardła i/lub migdałków zale-

cany standard postępowania to uzyskanie wymazu z gardła lub wykonanie tzw. szybkiego testu paciorkowcowego. W przypadku gdy badania bakteriologiczne są ujemne, a pacjent już otrzymuje antybiotyk, zaleca się jego odstawienie (Schvartz B 1998). W Polsce z różnych względów idea antybiotykoterapii celowanej w przypadku zapalenia gardła/migdałków nie jest stosowana, chociaż wymaz z gardła jest badaniem prostym, nieinwazyjnym i dostępnym. Nie są też popularyzowane metody szybkiego wykrywania antygeny paciorkowcowego. Wydaje się, że przyczyną takiej sytuacji jest tradycja decydowania o leczeniu na podstawie obrazu klinicznego, a także forma finansowania badań bakteriologicznych, których koszt obciąża lekarzy rodzinnych. Należy też podkreślić, że leczenie empiryczne jest w większości sytuacji skuteczne. Problemem pozostaje fakt, że w wielu przypadkach zapalenia gardła zastosowanie antybiotyku nie jest zasadne i oznacza narażenie pacjenta i ubezpieczyciela na niepotrzebny koszt, działania uboczne, a także zwiększa możliwość kolonizacji dróg oddechowych szczepami opornymi.

W naszym badaniu wykazano również, że lekarze rodzinni przy podejmowaniu decyzji o leczeniu antybiotykami często kierują się innymi czynnikami – takimi jak prośba pacjenta, rozpoczęcie kuracji antybiotykami przez pacjenta, kolejna wizyta z powodu bieżącego zakażenia. Cho-

ciaż nie było to przedmiotem badania, można przypuszczać, że wypisując w wymienionych sytuacjach antybiotyk, lekarze starali się sprostać oczekiwaniom pacjentów i sprawić, by pacjent był usatysfakcjonowany udzieloną poradą lekarską.

Badania prowadzone w innych krajach nie wykazały większej satysfakcji pacjenta z wizyty zakończonej wypisaniem antybiotyku. Zasadniczym czynnikiem decydującym o zadowoleniu był czas poświęcony pacjentowi (Hamm 1996).

Podsumowanie i wnioski

W podsumowaniu stwierdzamy, że większość zakażeń dróg oddechowych lekarze rodzinni leczą empirycznie, a najczęstsze przyczyny stosowania antybiotyków to zapalenia gardła, ostre zapalenia oskrzeli i zapalenie zatok. Przy podejmowaniu decyzji o włączeniu antybiotyku lekarze kierują się objawami klinicznymi, z których najsilniej powiązane z wypisaniem antybiotyku są zmiany osłuchowe w płucach, obecność wysięku w gardle/na migdałkach, odkrztuszanie gęstej wydzieliny. W celu ograniczenia stosowania antybiotyków istotne wydają się działania edukacyjne wśród lekarzy, informujące o rzeczywistym znaczeniu poszczególnych objawów klinicznych w różnicowaniu etiologii wirusowej i bakteryjnej.

Piśmiennictwo

1. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE i wsp. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Acute Respiratory Tract Infections in Adults: Background, Specific Aims, and Methods. *Ann Intern Med* 2001; 134: 479–486.
2. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Rekomendacje 2003. Zakażenia układu oddechowego. Etiologia, rozpoznawanie, leczenie. Warszawa: Fundacja Centrum Mikrobiologii Klinicznej; 2003.
3. Mölsted S, Stalsby Lundborg C, Karlsson AK i wsp. Antibiotic prescription rates very markedly between 13 European countries. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 366–371.
4. Stalsby Lundborg C, Mölsted S, Olsson E. Antibiotic prescribing in outpatients: a 1-week diagnosis-prescribing study in 5 countries in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 442–448.
5. Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E i wsp. Pattern of antibiotic use in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 417–425.
6. Gonzalez R, Bartlett JG, Besser RE i wsp. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 521–529.
7. Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987; 80: 6–12.
8. Schvartz B, Marcy M, Phillips WR i wsp. Pharyngitis – principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 171–174 suppl.
9. Hamm RM, Hicks RJ, Bemben DA. Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met? *J Fam Pract* 1996; 43: 56–62.

Adres Autorów:

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Mieszka I 4b
15-054 Białystok

Profilaktyka osteoporozy u kobiet zdrowych i chorujących na osteoporozę – badania ankietowe

Osteoporosis prevention in healthy women and in women with osteoporosis – questionnaire study

TADEUSZ KOZIELEC, JACEK BRODOWSKI, LILIA KOTKOWIAK, IWONA HORNOWSKA

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Kozielec

Streszczenie Osteoporoza to najczęstsza metaboliczna choroba kości, która w związku z wydłużeniem się średniego wieku życia dotyczy coraz większej liczby osób. Od kilku lat problem osteoporozy jest szerzej dyskutowany, rozwija się edukacja prozdrowotna i wiedza społeczna na ten temat. Jak w każdej przewlekłej niezakaźnej chorobie postępowanie prewencyjne obejmuje prewencję pierwotną i wtórną. Celem pracy było porównanie poziomu wiedzy na temat zapobiegania osteoporozie u kobiet zdrowych i kobiet dotkniętych tą chorobą, poznanie stopnia wykorzystania tej wiedzy w życiu codziennym oraz określenie roli lekarza w szerzeniu profilaktyki osteoporozy. Badaniem ankietowym objęto 100 losowo wybranych, zdrowych kobiet w wieku od 50 do 65 lat oraz 70 pacjentek z wcześniej rozpoznaną osteoporozą w wieku od 50 do 75 lat. Anonimowa ankieta własna zawierała 30 pytań jedno- i wielokrotnego wyboru, dotyczących zarówno istoty osteoporozy, jak i czynników wpływających na jej rozwój. Na podstawie danych uzyskanych z analizy badań ankietowych wynika, że pomimo dość dobrej wiedzy na temat samej istoty osteoporozy znajomość tematu profilaktyki jest stosunkowo niewielka. Zaledwie 45% zdrowych badanych kobiet stwierdziło, że znane im są zagadnienia profilaktyki, a głównym źródłem informacji na ten temat jest prasa i telewizja. Jeszcze gorzej wygląda odsetek pacjentek starających się zapobiegać rozwojowi choroby. Tylko 40% kobiet spożywa codziennie produkty bogate w wapń, a zaledwie 13% łączy to z systematycznym wysiłkiem fizycznym. Kobiety chore lepiej znają sposoby zapobiegania rozwojowi osteoporozy (90%) i co ważniejsze częściej stosują te zalecenia w życiu codziennym. Niestety i w tej grupie odsetek kobiet czynnie zapobiegających postępowi choroby nie jest zadowalający. Jedynie 60% uzupełnia leczenie farmakologiczne, przestrzegając odpowiedniej diety i unikając używek, a tylko 30% łączy to z systematycznymi ćwiczeniami fizycznymi. Prawie wszystkie badane kobiety uznały, że szerzenie profilaktyki to podstawowe zadanie lekarza rodzinnego oraz środków masowego przekazu.

Słowa kluczowe: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy.

Summary Osteoporosis is the most common of the metabolic diseases it occurs among the large part of elderly population. The aim of this study was to estimate patient's knowledge of osteoporosis prevention and treatment in two groups of patients: 100 healthy women aged 50–67 years old and 70 women with osteoporosis aged 50–75 years old. The patients were examined by means of questionnaire. The study found, that only 45% healthy women knew how to prevent the osteoporosis. Examined get information about osteoporosis prevention mostly from mass media. Only 40% healthy women intaked the products reach in Ca and only 13% women from this group got exercises. 90% of women with osteoporosis had very good knowledge about osteoporosis. But only 60% of them intaked the products with Ca high content and 30% exercised regularly. Almost all examined women from both groups were interested to educate more about osteoporosis either by GPS or mass media.

Key words: osteoporosis, prevention osteoporosis.

Wstęp

Osteoporoza to układowa choroba układu kostnego charakteryzująca się małą masą kostną oraz zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, co zwiększa łamliwość kości i podatność na złamania [1]. Szacuje się, że około 25% kobiet po 56 roku życia choruje na osteoporozę, a w związku z wydłużeniem się średniego wieku życia liczba osób zagrożonych tą chorobą i jej

powikłaniami systematycznie wzrasta. Według danych epidemiologicznych spośród każdych 5 kobiet po 50 roku życia (r.ż.) u co najmniej dwóch dokona się złamanie kości spowodowane osteoporozą. Koszt społeczny ponoszony w trakcie leczenia takich złamań, rehabilitacji i dalszej opieki nad chorymi jest poważny [2, 3, 4].

Termin osteoporoza jeszcze kilkanaście lat temu nie był powszechnie znany. W ostatnich latach ze względu na częstość występowania, powi-

klania towarzyszące tej chorobie oraz koszty leczenia temat zapobiegania osteoporozie jest częściej podejmowany i szerzej omawiany w piśmiennictwie. Rozwija się edukacja prozdrowotna i wiedza społeczna na ten temat. Jak w każdej przewlekłej niezakaźnej chorobie postępowanie prewencyjne obejmuje prewencję pierwotną i wtórną. Prewencja pierwotna dotyczy wprowadzenia prozdrowotnych zmian w stylu życia całej populacji, wtórna oznacza jak najwcześniejszą interwencję już po rozpoznaniu choroby, co ma na celu zahamowanie lub nawet odwrócenie przebiegu choroby, a tym samym ograniczenie częstości powikłań. Dlatego za celowe uznano poznanie i porównanie poziomu wiedzy na temat zapobiegania osteoporozie u kobiet zdrowych i kobiet dotkniętych tą chorobą, poznanie stopnia wykorzystania tej wiedzy w życiu codziennym oraz określenie roli lekarza, w tym głównie lekarza rodzinnego, w szerzeniu profilaktyki tej choroby.

Materiał i metody

Badaniem ankietowym objęto 100 losowo wybranych kobiet w wieku 50–65 lat (średnia wieku 45 lat), u których na podstawie badania densytometrycznego wykluczono osteoporozę oraz 70 pacjentek z wcześniej rozpoznaną osteoporozą w wieku 50–75 lat (średnia 57 lat). Za kryterium rozpoznania osteoporozy przyjęto, zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, obniżenie wskaźnika T poniżej 2,5 odchylenia standardowego poniżej szczytowej masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L₂–L₄). Ankieta własna zawierała 30 pytań jedno- i wielokrotnego wyboru, dotyczących istoty osteoporozy, znajomości jej diagnostyki, a przede wszystkim czynników wpływających na jej rozwój. Ankieta była anonimowa i dobrowolna. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej i przedstawiono w postaci graficznej.

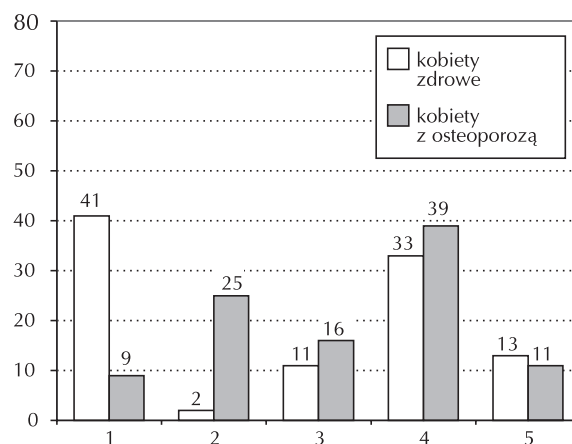
Wyniki i ich omówienie

Z analizy odpowiedzi dotyczących istoty osteoporozy wynika, że ankietowane osoby są dobrze poinformowane na ten temat, 75% kobiet odpowiedziało prawidłowo, że osteoporozą jest chorobą kości, która może prowadzić do złamań. W grupie kobiet z osteoporozą częstość prawidłowych odpowiedzi była bliska 100%. Z podobną, wysoką częstością w obu grupach podano, że choroba ta dotyczy głównie kobiet po 50 r.ż. Wśród czynników ryzyka wpływających na osteoporozę ankietowane najczęściej podawały wczesną menopauzę – 41% i nieprawidłowe odżywianie – 33%, rzadziej siedzący tryb życia – 11%

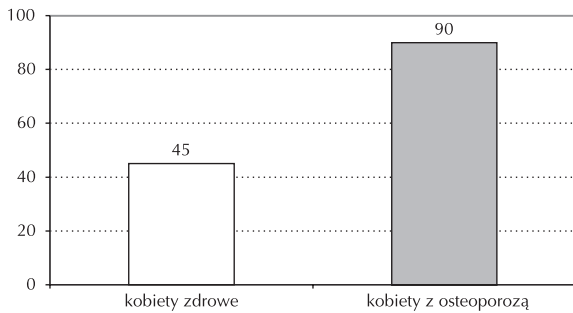
i używki – 13%. Nieco inne wyniki uzyskano od osób z już rozpoznaną osteoporozą. Ankietowane kobiety z osteoporozą za najważniejszy czynnik uznały nieprawidłowe odżywianie – 39% oraz czynnik, który rzadko wymieniały kobiety zdrowe – predyspozycję genetyczną (25%). Inne przyczyny to siedzący tryb życia – 16%, używki – 11%, dopiero na końcu wymieniły wczesną menopauzę – 9% (ryc. 1).

Znajomość metod wykrywania osteoporozy była wśród badanych kobiet dobra. 75% kobiet zdrowych i 86% w grupie kobiet chorych wiedziało, co to jest densytometria. Na pytanie, czy należy to badanie wykonywać profilaktycznie, 68% badanych odpowiedziało twierdząco, przeciwko takiemu badaniu było 6%, a 17% nie miało zdania na ten temat. W grupie kobiet z osteoporozą aż 88% uznało za konieczne wykonywanie tego badania profilaktycznie i tylko 9% nie miało zdania na ten temat. Również zdecydowana większość w obu grupach kobiet poddałaby się densytometrii, nawet gdyby badanie dostępne było jedynie za pełną odpłatnością, a prawie połowa ankietowanych kierowałaby się zaleceniem lekarza. Mimo że obawa przed zachorowaniem na osteoporozę występowała u 73% ankietowanych kobiet zaledwie 45% spotkało się z jej profilaktyką. Badane wiadomości dotyczące profilaktyki uzyskiwały przede wszystkim z prasy (48%) i telewizji (33%). Wszystkie kobiety z już rozpoznaną osteoporozą obawiały się dalszego postępu choroby, a z jej profilaktyką spotkało się blisko 90% kobiet (ryc. 2) i w przeciwieństwie do kobiet zdrowych głównym źródłem wiedzy była rozmowa z lekarzem (50%), a z czasopism i telewizji – odpowiednio 37% i 13% (ryc. 3).

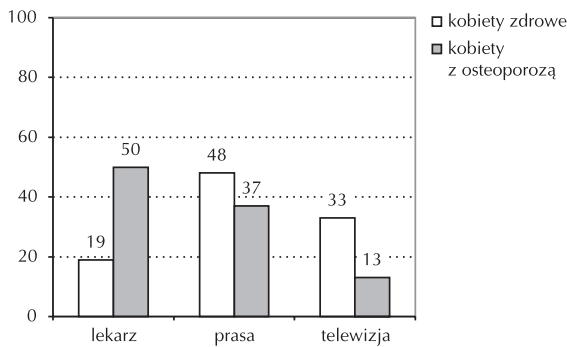
Zdecydowana większość respondentek w obydwu grupach reprezentowała pogląd, że szerzeniem profilaktyki osteoporozy powinien



Ryc. 1. Czynniki mające wpływ na rozwój osteoporozy w opinii badanych kobiet: 1 – wczesna menopauza, 2 – czynniki genetyczne, 3 – siedzący tryb życia, 4 – nieprawidłowe odżywianie, 5 – palenie papierosów.



Ryc. 2. Odsetek pacjentek, którym znane są zagadnienia profilaktyki osteoporozy.

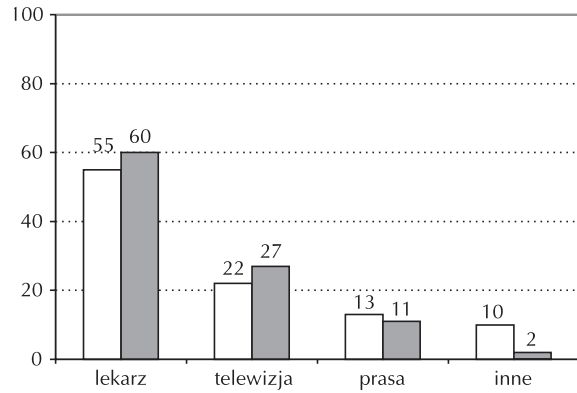


Ryc. 3. Źródła informacji na temat zapobiegania osteoporozie.

zajmować się przede wszystkim lekarz rodzinny. Badane osoby podkreślały jednak również rolę mediów, głównie prasy i telewizji (ryc. 4).

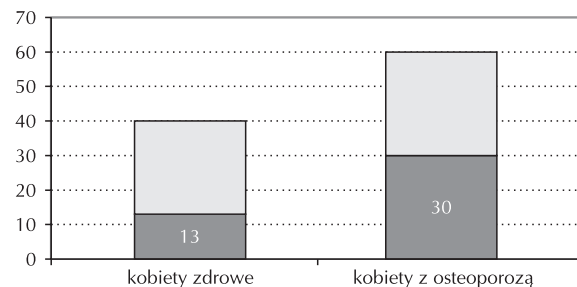
W opinii wszystkich badanych kobiet profilaktykę osteoporozy powinno się rozpocząć po 30 r.ż., a najpóźniej po 40 r.ż. Niestety tylko niewielka część badanych stosuje te zalecenia w życiu codziennym. Co prawda ponad 40% zdrowych kobiet codziennie spożywa produkty bogate w wapń (biały ser, mleko, jogurt), ale zaledwie 13% łączy to z systematycznym wysiłkiem fizycznym (głównie spacer i gimnastyka). Natomiast 16% nie spożywa nabiału w ogóle lub czyni to okazjonalnie, a aż 70% nie uprawia systematycznie żadnych ćwiczeń. Lepiej profilaktyka przedstawia się wśród osób z już rozpoznaną osteoporozą. Niestety i w tej grupie odsetek kobiet czynnie zapobiegających postępowi choroby jest niezadowolający. Jedynie 60% kobiet uzupełnia leczenie farmakologiczne codziennie spożywając produkty bogate w wapń i unikając nadmiaru używek, a tylko 30% łączy to z systematycznymi ćwiczeniami fizycznymi (ryc. 5).

Uzyskane dane z przeprowadzonych wcześniej badań prospektywnych i retrospektywnych jednoznacznie wskazują, że zmiana stylu życia zmniejsza częstość występowania osteoporozy i groźbę jej powikłań [5–7]. Profilaktyka tej choroby sprowadza się bowiem do przestrzegania



□ kobiety zdrowe
■ kobiety z osteoporozą

Ryc. 4. Rola lekarza w szerzeniu profilaktyki osteoporozy.



□ dieta
■ dieta+ruch

Ryc. 5. Odsetek pacjentek starających się zapobiegać rozwojowi i/lub postępowi choroby.

odpowiedniej, głównie bogato wapniowej diety [8–10], systematycznego wysiłku fizycznego [11, 12] oraz unikania nadmiaru używek [13, 14]. Niestety dane uzyskane z naszych badań ankietowych wskazują, że pomimo dość dobrej wiedzy na temat samej istoty osteoporozy znajomość profilaktyki, a tym bardziej stosowanie jej w życiu codziennym jest niezadowolające i to głównie wśród kobiet zdrowych. Rozpoznanie osteoporozy wpływa dość wyraźnie na poprawę znajomości profilaktyki. Kobiety z osteoporozą lepiej znają sposoby zapobiegania rozwojowi choroby i częściej stosują te zalecenia w życiu codziennym, dodatkowo podają, że głównym źródłem informacji o osteoporozie jest lekarz, a nie, jak w przypadku kobiet zdrowych – prasa i telewizja. Niestety i w tej grupie odsetek kobiet czynnie zapobiegających chorobie jest niezadowolający.

Badania własne wykazały, że w zakresie promocji zdrowia i to głównie promocji pierwotnej pozostaje wiele do zrobienia. Tę lukę może wypełnić lekarz rodzinny i takie są oczekiwania większości badanych kobiet. Lekarz ten ma bez-

pośredni i częsty kontakt z pacjentem, co daje mu możliwość zindywidualizowanej edukacji w zakresie czynników ryzyka i rozwoju osteoporozy. Systematycznie i konsekwentnie prowadzona edukacja przyczyni się do zmniejszenia częstości nowych przypadków osteoporozy, a u kobiet z już rozpoznaną chorobą do zwolnienia lub zahamowania jej rozwoju.

Wnioski

1. Znajomość profilaktyki osteoporozy wśród kobiet zdrowych jest niezadowalająca.
2. Kobiety z rozpoznaną osteoporozą, pomimo lepszej znajomości zagadnień profilaktyki realizują te zalecenia w stopniu niewystarczającym.
3. Według ankietowanych kobiet główną rolę w szerzeniu profilaktyki osteoporozy powinien pełnić lekarz rodzinny.

Piśmiennictwo

1. Peck W, Burchadt P, Christiansen C i wsp. Consensus development conference: diagnosis, profilaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 648.
2. Badurski E, Sawicki A, Boczon S. *Osteoporoza*. Osteoprint; 1994.
3. Tałałaj M, Kapuściński P, Borowicz J, Suchowierska-Marcinkowska E. Osteoporoza – diagnostyka, profilaktyka, leczenie. *Post Nauk Med* 1996; IX: 133–136.
4. Kluska J, Więcek A, Czech U. Osteoporoza inwolucyjna – patogeneza, diagnostyka, profilaktyka i leczenie. *Post Hig Med Dośw* 1991; 45(1–2): 101–117.
5. Bravo G, Gauthier P, Roy P i wsp. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriat Soc* 1996; 44(7): 756–762.
6. Jamal S, Ridout R, Chase C i wsp. Bone mineral density testing and osteoporosis education improve behaviors in premenopausal women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1999; 14(12): 2143–2149.
7. Rothert M, Holmes M, Rovner M i wsp. An educational intervention as decision support for menopausal women. *Res Nurs Health* 1997; 20(5): 377–387.
8. Harward MP. Nutritive therapies for osteoporosis. The role of calcium. *Clin Nutr* 1993; 77(4): 889–898.
9. Storm D. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83(11): 3817–3825.
10. Kotkowiak L. Zachowanie się wybranych biopierwiastków u kobiet z osteoporozą. *Ann Acad Med Stetin* 1997; 43: 225–238.
11. Pindel B, Pluskiewicz W. Rola wysiłku fizycznego w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy. *Chir Narz Ruchu* 1997; 62(4): 249–352.
12. Lindsay P. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 801–805.
13. Massey L, Whiting S. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993; 123(9): 1611–1614.
14. Krela-Kaźmierczak I. Żywieniowe i środowiskowe czynniki ryzyka a profilaktyka osteoporozy. *Nowiny Lek* 2000; 69(7): 612–628.

Adres Autorów:

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej PAM
ul. Podgórna 22/23
70-205 Szczecin

Ocena częstości występowania apoptozy w limfocytach obwodowych u szczurów z guzem Morrisa poddanym działaniu neuraminidazy

Apoptosis of lymphocytes in peripheral blood of rats with Morris hepatoma treated with neuraminidase

URSZULA GRATA-BORKOWSKA¹, ANDRZEJ STECIWKO¹, KAZIMIERZ GAŚSIOROWSKI², JAROSŁAW DROBNIK¹, IWONA PIROGOWICZ¹, TERESA BANAŚ³, EWA CIEŚLAR-MARCZAK³

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

² Z Katedry i Zakładu Podstaw Nauk Medycznych Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. Kazimierz Gąsiorowski

³ Z Katedry i Zakładu Biochemii Lekarskiej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Teresa Banaś

Streszczenie Celem pracy była ocena wpływu neuraminidazy na apoptozę limfocytów krwi obwodowej u szczurów z wszczepionym guzem Morrisa. Neuraminidaza jest enzymem z grupy alfa-glikozydaz trawiącym ketonowe wiązania, które łączą grupę ketonową końcowego kwasu N-acetylneuraminowego z resztą cukrową dwu-, trój- lub polisacharydu. Enzym ten wytwarzany jest przez bakterie (m.in. *Corynebacterium diphtheriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta-hemolyticus* grupy A, B, C, G, Z, *Lactobacillus bifidus* szczepu E i *Vibrio cholerae*), wirusy (m.in. myxowirusy grupy A, B i C oraz paramyxowirusy choroby Newcastle) oraz pierwotniaki [1–3]. Doświadczenia przeprowadzono na szczurach podzielonych na cztery grupy. Grupa pierwsza to grupa kontrolna, którą stanowiły szczury zdrowe. Grupę drugą stanowiły zwierzęta, którym wszczepiono guz Morrisa. Grupę trzecią stanowiły szczury z guzem Morrisa poddane jednorazowemu działaniu małej dawki neuraminidazy w ilości 5 jednostek, podanej w czwartym dniu eksperymentu (w czwartym dniu po wszczepieniu guza Morrisa). Grupa czwarta to szczury z wszczepionym guzem Morrisa i poddane trzykrotnemu działaniu neuraminidazy w ilości 10 jednostek (podanej w czwartym, siódmym i czternastym dniu eksperymentu). Uzyskane wyniki pokazują, że 18-godzinne hodowle limfocytów krwi obwodowej szczurów z guzem hepatoma Morris dają statystycznie znamienne obniżenie odsetka komórek żywych i wzrost liczby komórek okazujących cechy morfologiczne apoptozy. Neuraminidaza podawana w dużej dawce szczurom z guzem Morrisa powodowała wzrost żywotności limfocytów oraz znaczące obniżenie odsetka komórek okazujących cechy apoptozy. Neuraminidaza podana w małej dawce pokazywała podobny kierunek zmian częstości limfocytów okazujących cechy apoptozy, jak neuraminidaza w dużej dawce. Jednak efekt małej dawki neuraminidazy był niewielki i częstości komórek żywych, martwych i apoptycznych były podobne jak w grupie szczurów z guzem Morrisa bez neuraminidazy. Uzyskane wyniki wskazują, że neuraminidaza może przeciwdziałać immunosupresyjnemu wpływowi komórek guza Morrisa na układ immunologiczny szczurów. Niewątpliwie działanie takie prowadzi do wzrostu wydolności układu odpornościowego szczurów w zwalczaniu nowotworu, jednak efekt tej odpowiedzi zależy od stopnia zaawansowania guza.

Słowa kluczowe: apoptoza, neuraminidaza, wątrobiak Morrisa.

Summary We have investigated the influence of neuraminidase on apoptosis of lymphocytes in peripheral blood by rats with hepatoma Morris. The neuraminidase is an enzyme which belongs to alfa-glikozydases which cut ketone conjugates connected ketone group of N-acetylneuraminic acid and sugar reminders of polisaccharides. Many bacteriae (for example: *Corynebacterium diphtheriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta-haemolyticus* group A, B, C, G, Z, *Lactobacillus bifidus* E and *Vibrio cholerae*), viruses (for example myxoviruses group A, B and C and paramyxoviruses of Newcastle diseases) and protozoa excrete this enzyme. We have investigated rats divided in four groups: the first one – healthy rats (the control group); the second – rats with hepatoma Morris without neuraminidase, the third group – rats with hepatoma Morris with a small dose of neuraminidase (five units injected once), the fourth group – rats with hepatoma Morris with a big dose of neuraminidase (ten units injected three times). The results show us that the percentage of peripheral blood lymphocytes of rats with Morris tumor shows decrease of alive cells and increase the number of apoptosis cells. High doses (10 units three times) of neuraminidase injected rats cause increase of vitality of lymphocytes and decrease of apoptosis cells percentage. We found the similar effect of small doses of neuraminidase but results are not so evident. Our results show that neuraminidase can increase action of immunological system in rats with Morris tumor.

Key words: apoptosis, neuraminidase, hepatoma Morris.

Wstęp

Zjawisko apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki, opisane zostało po raz pierwszy w 1972 r. przez Kerr, Wylie i Currie, ale hipotezę autodestrukcji komórki wysunął Kerr już w 1965 r. [4]. Apoptoza to proces aktywny, który podlega zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej regulacji. Prowadzi on do autodestrukcji komórki. Biochemiczną cechą apoptozy jest enzymatycznie zdefiniowana fragmentacja DNA [5].

Apoptoza odgrywa istotną rolę w homeostazie organizmu. Jest procesem fizjologicznym odgrywającym rolę w rozwoju płodowym, np. dzięki niej dochodzi do zaniku błony pławnej pomiędzy palcami płodu. Również w dojrzałym organizmie ludzkim odgrywa ważną rolę, usuwając zużyte i zbędne poszczególne komórki organizmu. Zaburzenie procesu apoptozy w organizmie prowadzi do zaburzenia homeostazy organizmu i w rezultacie do groźnych dla organizmu chorób. Szkodliwe jest zarówno nadmierne wzmocnienie, jak i zahamowanie procesu apoptozy. Zawał serca, AIDS, udar mózgu, choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona, toczeń rumieniowaty trzewny (SLE), sclerodermia, łuszczyca zwykła oraz łuszczycowe zapalenie stawów [6] to tylko niektóre ze schorzeń, u podstaw których leży nadmierny wzrost procesu apoptozy.

Powszechnie przyjmuje się, że wzrost guza nowotworowego zależy od przyspieszonych podziałów komórek rakowych, jak też w istotnym stopniu od zmniejszonej częstości apoptozy w tych komórkach. Nauki medyczne mają nadzieję na pobudzenie apoptozy komórek nowotworowych poprzez związki aktywujące kaspazy w komórkach nowotworowych, czyli kierujące je na drogę apoptozy.

Guzy nowotworowe działają immunosupresyjnie na system immunologiczny, m.in. poprzez indukowanie apoptozy w limfocytach nosiciela nowotworu [7, 8]. Nasilenie apoptozy w populacji limfocytów T prowadzi do zmniejszenia liczby tych limfocytów, a zatem do obniżenia odpowiedzi immunologicznej.

Neuraminidaza to enzym z grupy alfa-glikozydaz trawiący wiązania alfa (2,3) i alfa(2,6)ketonowe, które łączą grupę ketonową końcowego kwasu N-acetylneuraminowego z resztą cukrową dwu-, trój- lub polisacharydu [1, 9, 10].

Neuraminidaza wytwarzana jest przez wiele wirusów, m.in. myxowirusy oraz paramyxowirusy choroby Newcastle, świnki, wirusy parainfluenza [1–3] oraz pierwotniaki i bakterie, m.in. *Corynebacterium diphtheriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta-hemolyticzny* grupy A, B, C, G, Z, *Lactobacillus bifidus* szczepu E i *Vibrio cholerae* [1, 9, 10].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że neuraminidaza może zarówno wzmacniać apoptozę (np. en-

zym wirusa grypy), jak i hamować (blokować) ten mechanizm śmierci samobójczej limfocytów w organizmie gospodarza nowotworu [11, 12]. Nasze wyniki wstępnych badań wskazują, że podana w dużej dawce neuraminidaza obniżała częstość apoptozy limfocytów krwi obwodowej, hamowała immunosupresję wywołaną wzrostem przeszczepialnego wątrobiaka Morrisa u szczurów.

Badania procesu apoptozy dają nadzieję na skuteczną terapię chorób, wobec których współczesna medycyna była dotychczas bezsilna.

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania apoptozy w limfocytach krwi u szczurów z wszczepionym guzem Morrisa oraz ocena wpływu neuraminidazy podanej w różnych dawkach na żywotność i apoptozę tych komórek.

Materiał i metody

Do doświadczenia użyto 16 szczurów szczepu Buffalo, samic, wagi około 200 g, w wieku 12 tygodni. Na przeprowadzenie planowanych doświadczeń uzyskaliśmy zgodę Komisji Bioetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Grupa pierwsza to grupa kontrolna, którą stanowiły szczury zdrowe. Grupę drugą stanowiły zwierzęta, którym wszczepiono guz Morrisa. Grupę trzecią stanowiły szczury z guzem Morrisa poddane jednorazowemu działaniu małej dawki neuraminidazy w ilości 5 jednostek, podanej w czwartym dniu eksperymentu (w czwartym dniu po wszczepieniu guza Morrisa). Grupa czwarta to szczury z wszczepionym guzem Morrisa i poddane trzykrotnemu działaniu neuraminidazy w odstępach siedmiodniowych (podanej w czwartym, siódmym i czternastym dniu eksperymentu), w ilości 10 jednostek neuraminidazy (tab. 1).

W pierwszym dniu eksperymentu wszystkim grupom zwierząt (oprócz grupy kontrolnej) wszczepiono guz Morrisa. Podawanie neuraminidazy do żyły doogonowej rozpoczęto w czwartym dniu eksperymentu. Zwierzęta przebywały w pomieszczeniu o temperaturze pokojowej wyposażonym w klimatyzację. Karmione były paszą granulowaną LSK.

Guz Morrisa otrzymany na drodze pasażowania wszczepiany był badanym zwierzętom domięśniowo w okolicę uda. Do doświadczenia użyto neuraminidazy firmy Sigma, aktywnej enzymatycznie, wyizolowanej ze szczepu *Clostridium perfringens* i rozpuszczonej w buforze bezpośrednio przed użyciem. Neuraminidazę podawano zwierzętom w iniekcjach do żyły doogonowej.

Tabela 1. Schemat szczepienia neuraminidazą zwierząt doświadczalnych

Grupa	Opis grupy	Liczba jednostek neuraminidazy	Dni podania neuraminidazy
I	szczury zdrowe	–	–
II	szczury z wszczepionym guzem Morrisa	–	–
III	szczury z wszczepionym guzem Morrisa	5 j.	4
IV	szczury z wszczepionym guzem Morrisa	10 j.	4, 7, 14

W 21 dniu od wszczepienia guza Morrisa szczury z poszczególnych grup doświadczenia skrawiano. W dniu skrawienia szczurów waga i wymiary guza w poszczególnych grupach przedstawiały się następująco: w grupie drugiej średnia masa guza wynosiła 13 g, a jego średnie wymiary 26 x 23 x 28. W grupie poddanej działaniu małej dawki neuraminidazy średnia masa guza wynosiła 15 g, a jego średnie wymiary 29 x 26 x 31. W grupie zwierząt poddanych trzykrotnemu działaniu dużej dawki neuraminidazy średnia masa guza to 17 g, a jego średnie wymiary to 28 x 24 x 30.

Pobraną z serca krew pełną (antykoagulant: 10% wersenian dwusodowy, 1 mg/ml krwi) poddawano rozdziałowi w gradiencie gęstości ficol/metryzamid (Histopaque-1077, Sigma, USA), wirując 1400 x g przez 15 min. W 20°C zbierano warstwę komórek jednojądrzastych i dwukrotnie płukano w płynie hodowlanym Eagle'a, wirując 400 x g przez 10 min. W 6°C po policzeniu i ocenie żywotności limfocytów (metoda barwienia komórek martwych 0,4% roztworem błękitu trypanu) zakładano hodowle w 24-dołkowych plastikowych płytkach hodowlanych (Corning, USA). Medium hodowlane stanowił płyn Eagle'a (MEM) z dodatkiem 10% cielęcej surowicy płodowej (FCS), uprzednio inaktywowanej termicznie, 2mM L-glutamina oraz antybiotyk – gentamycyna (25 mikrolitrów/ml). Hodowle prowadzono w CO₂-inkubatorze w 37°C przez 18 godzin. Po zwirowaniu hodowli zawiesinę komórek barwiono mieszaniną fluorochromów: aneksynaV-FITC/jodek propydydny (APO-AF Apoptosis Detection Kit, Sigma, USA) i analizowano w mikroskopie fluorescencyjnym. Odsetek komórek w apoptozie (zielona fluorescencja), komórek żywych (nie wybarwione) i martwych (pomarańczowa fluorescencja) oceniano na 1000 komórek napotkanych losowo w obrazie mikroskopowym. Istotność statystyczną różnic reprezentacji poszczególnych rozróżnianych rodzajów komórek u szczurów badanych i w grupie kontrolnej szczurów zdrowych oceniono testem t.

Wyniki

Prowadzone przez nas 18-godzinne hodowle limfocytów krwi obwodowej szczurów z guzem

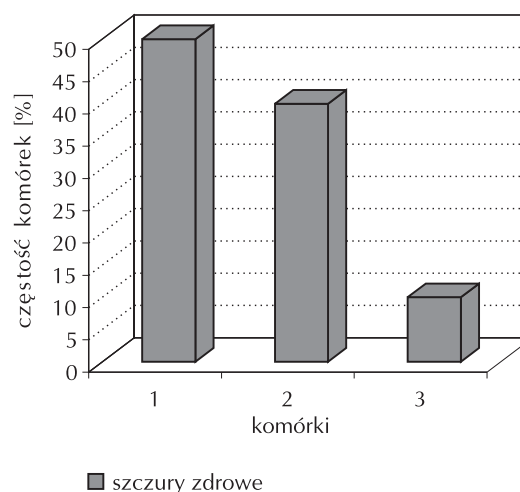
hepatoma Morris okazały statystycznie znaczne obniżenie odsetka komórek żywych i wzrost liczby komórek wykazujących cechy morfologiczne apoptozy (ryc. 1, 2, 5).

Neuraminidaza podawana w dużej dawce szczurom z guzem Morrisa powodowała wzrost żywotności limfocytów oraz znaczne statystycznie obniżenie odsetka komórek okazujących cechy apoptozy (ryc. 4, 5).

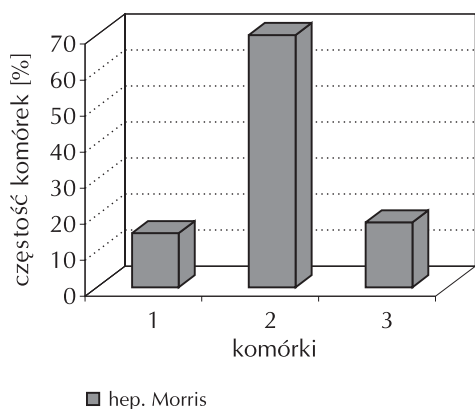
Neuraminidaza podana w małej dawce okazywała podobny kierunek zmian częstości limfocytów wykazujących cechy apoptozy, jak neuraminidaza w dużej dawce. Jednak efekt małej dawki neuraminidazy był niewielki, częstości wyróżnianych grup komórek (żywych, martwych i apoptycznych) były podobne jak w grupie szczurów z guzem Morrisa bez neuraminidazy (ryc. 3, 5).

W grupie pierwszej, czyli u zwierząt zdrowych, największy odsetek komórek stanowiły komórki żywe (ok. 50%). Komórki będące w apoptozie stanowiły około 27%. Pozostały odsetek komórek stanowiły komórki martwe (ryc. 1).

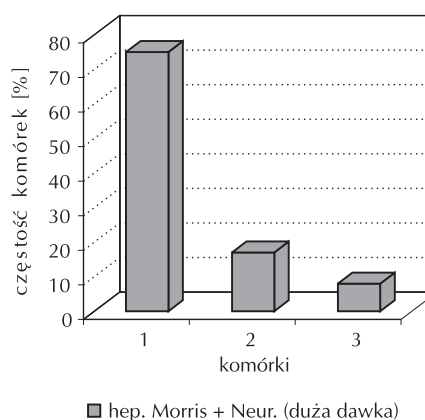
U zwierząt grupy drugiej, czyli z guzem Morrisa, największy odsetek stanowiły komórki znajdujące się w apoptozie (blisko 70%), odsetek zarówno komórek martwych, jak i żywych jest podobny i wynosi blisko 15% (ryc. 2).



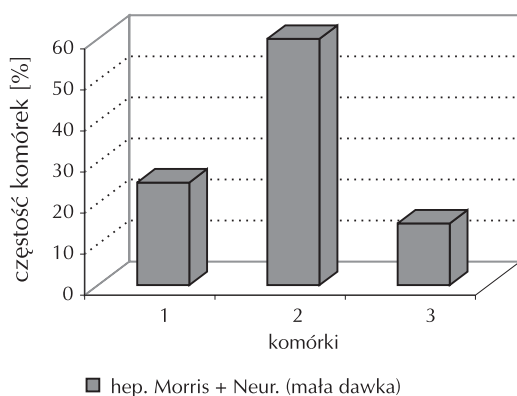
Ryc. 1. Odsetek komórek żywych, apoptycznych i martwych u zwierząt grupy pierwszej. 1 – komórki żywe, 2 – komórki apoptyczne, 3 – komórki martwe



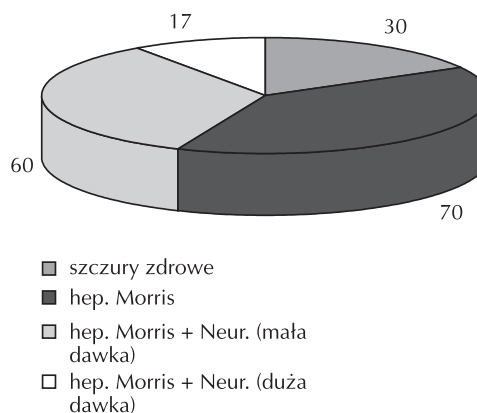
Ryc. 2. Odsetek komórek żywych, apoptycznych i martwych u zwierząt grupy drugiej. 1 – komórki żywe, 2 – komórki apoptyczne, 3 – komórki martwe



Ryc. 4. Odsetek komórek żywych, apoptycznych i martwych u zwierząt grupy czwartej. 1 – komórki żywe, 2 – komórki apoptyczne, 3 – komórki martwe



Ryc. 3. Odsetek komórek żywych, apoptycznych i martwych u zwierząt grupy trzeciej. 1 – komórki żywe, 2 – komórki apoptyczne, 3 – komórki martwe



Ryc. 5. Odsetek komórek będących w apoptozie w poszczególnych grupach

W grupie szczurów z guzem Morrisa poddanych działaniu neuraminidazy w małej dawce odsetek komórek żywych wynosił blisko 25%, odsetek komórek wykazujących cechy apoptozy wynosił blisko 60%, natomiast odsetek komórek martwych wynosił w przybliżeniu 15% (ryc. 3).

W grupie zwierząt z guzem Morrisa poddanych działaniu dużej dawki neuraminidazy odsetek komórek żywych był największy i wynosił ponad 70%. Odsetek komórek będących w apoptozie blisko 15% i komórek martwych około 10% (ryc. 4).

Odsetek komórek w fazie apoptozy był największy w grupie z wszczepionym guzem Morrisa u szczurów, które nie były leczone neuraminidazą (70%) i w grupie poddanej działaniu małej dawki neuraminidazy (60%) w porównaniu z szczurami zdrowymi (30%), a najmniejszy był u szczurów z wszczepionym guzem Morrisa i poddanych działaniu dużej dawki neuraminidazy (17%) (ryc. 5).

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że neuraminidaza może przeciwdziałać immunosupresyjnemu wpływowi komórek guza Morrisa na układ immunologiczny szczurów. Niewątpliwie zmniejszenie częstości apoptozy limfocytów krwi obwodowej prowadzi do wzrostu liczebności limfocytów w porównaniu ze szczurami z guzem Morrisa bez podania neuraminidazy. Wynikiem zmniejszenia apoptozy limfocytów jest wzrost wydolności układu odpornościowego szczurów w zwalczaniu nowotworu, jednak efekt tej odpowiedzi zależy od stopnia zaawansowania guza.

Dla potwierdzenia korzystnego wpływu neuraminidazy, blokującego immunosupresyjne mechanizmy hepatoma Morrisa, należałoby podawać neuraminidazę w dużej dawce wcześniej po zaszczepieniu guza. Należy także rozważyć wszczepienie szczurom mniejszej liczby komórek hepatoma Morrisa.

Dyskusja

Neuraminidaza jest enzymem, którego wpływ zarówno leczniczy, jak i udział w patofizjologii różnych schorzeń badano wielokrotnie.

Kakugawa i Wada badali udział sialidazy w diagnozie i terapii raka okrężnicy [13]. Wykazali oni spadek poziomu sialidazy w procesie różnicowania i apoptozy indukowanej przez maślan sodu, podczas gdy poziom lizosomalnej sialidazy wzrastał. Wysoka ekspresja sialidazy w komórkach raka prowadziła do ochrony przed programowaną śmiercią komórki, prawdopodobnie poprzez modulację syntezy i uwalniania gangliozydów [13]. W badaniach *in vitro* pokazano, że limfocyty T-obwodowe chorych na raka nerki wykazują wzmoczoną podatność na apoptozę w przeciwieństwie do limfocytów pochodzących od osobników zdrowych [13]. Dodatkowo wykazano wzmoczoną wrażliwość komórek T na apoptozę, która może być indukowana przez guz, ponieważ przesącz wyraźnie uwrażliwił i w niektórych przypadkach bezpośrednio indukował apoptozę komórek T oraz wpływał hamująco na aktywację

NF-kappa B [14]. Wstępne leczenie neuraminidazą znosiło supresyjny efekt przesączu guza zarówno na aktywację NF-kappa B, jak i na apoptozę [14]. Wiadomo, że neuraminidaza wchodząca w skład wirusów grypy indukuje apoptozę w hodowlach komórek ssaków [11]. Ponadto poziom apoptozy, poziom infekcji komórek i aktywność neuraminidazy dobrze korelują z sobą [11].

Zidentyfikowano białko M1 i M2 wirusów grypy indukujące apoptozę. Apoptoza indukowana przez wirus grypy była hamowana przez antyneuraminidazowy związek (4-guanidino-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid – Zanamivir) [12, 15].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że neuraminidaza może zarówno wzmacniać apoptozę (np.: enzym wirusa grypy), jak i hamować (blokować) ten mechanizm śmierci samobójczej limfocytów w organizmie gospodarza nowotworu [11, 12]. Nasze wyniki wstępnych badań wskazują, że podana w dużej dawce neuraminidaza obniżała częstość apoptozy limfocytów krwi obwodowej, hamowała immunosupresję wywołaną wzrostem przeszczepialnego wątrobiaka Morrisa u szczurów.

Piśmiennictwo

1. Steciwko A. *Badania doświadczalne nad wpływem neuraminidazy na kłębki nerkowe*. Wrocław 1998: 19–20.
2. Blok J, Air GM. Variation in the membrane-insertion and "stalk" sequences in eight subtypes of influenza type A virus neuraminidase. *Biochemistry* 1982; (21): 4001–4007.
3. Den Tandt WR, Brossmer R. Determination of methylumbelliferyl-N-acetylneuraminic acid sialidase for clinical purposes. *J Clin Chem Biochem* 1984; 22(2): 189–193.
4. Smith SC. Apoptoza komórek łożyska w ciąży prawidłowej i powikłanej; www.libramed.com.pl
5. Potyrała M, Iwańczak B, Rzeszutko M. Zjawisko apoptozy w błonie śluzowej żołądka; czytelnia.esculap.pl
6. Szpringer E, Lutnicki K. Znaczenie apoptozy w wybranych chorobach w dermatologii; www.borgis.pl
7. Kiessling R, Wasserman K i wsp. Tumor-induced immune dysfunction. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 353–362.
8. Gilboa E. How tumors escape immune destruction and what we can do about it. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 382–385.
9. Steciwko A, Szewczyk Z, Rabczyński J, Kopeć W. Estimation of influence of prolonged administration enzymatically active neuraminidase on ultrastructural changes in glomeruli morphotic elements. *Materiały zjazdowe: XIIth International Congress of Nephrology*, Jerolimima, 13–18.06.1993, 61.
10. Steciwko A, Szewczyk Z, Rabczyński J, Kopeć W, Steciwko M, Radzikowska J. Estimation of influence of prolonged administration enzymatically active neuraminidase on ultrastructural changes in glomeruli morphotic elements. *Materiały zjazdowe: XIIth International Congress of Nephrology*, Jerolimima, 13–18.06.1993, 61.
11. Mohsin MA, Morris SJ. Correlation between levels of apoptosis, levels of infection and haemagglutinin receptor binding interaction of various subtypes of influenza virus: does the viral neuraminidase have a role in these associations. *Virus Res* 2002 May 10; 85(2): 123–131.
12. Morris SJ, Smith H i wsp. Exploitation of Herpes simplex virus translocating protein VP 22 to carry influenza virus proteins into cells for studies of apoptosis: direct confirmation that neuraminidase induces apoptosis and indications that other proteins may have a role. *Arch Virol* 2002 May; 147(5): 961–979.
13. Kakugawa Y, Wada T i wsp. Up-regulation of plasma membrane-associated ganglioside sialidase (neu3) in human colon cancer and its involvement in apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 Aug 6; 99(16): 10231–10233.
14. Finke JH, Rayman P i wsp. Tumor induced sensitivity to apoptosis in T-cells from patients with renal cell carcinoma: role of nuclear factor-kappa B suppression. *Clin Cancer Res* 2001 Mar; 7 (Suppl. 3): 940s–946s.
15. Watanabe Y, Shiratsuchi A i wsp. Role of phosphatidylserine exposure and sugar chain desialylation at the surface of influenza virus-infected cells in efficient phagocytosis by macrophages. *Biol Chem* 2002 May 17; 277(20): 18222–18228.

Adres I Autora:

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

Zależność pomiędzy samooceną stanu zdrowia a przejawianymi zachowaniami zdrowotnymi pacjentów

Dependence on self-assessment of health status and displayed health behaviours of patients

MARIOLA SEŃ¹, ANDRZEJ STECIWKO², URSZULA GRATA-BORKOWSKA², MAŁGORZATA MIELNIK²

¹ Z Zakładu Pielęgniarstwa Społecznego Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr nauk. hum. Iwona Taranowicz

² Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko

Streszczenie Celem pracy była odpowiedź na pytanie: czy istnieje zależność między samooceną stanu zdrowia pacjentów a podejmowanymi przez nich zachowaniami prozdrowotnymi. Analizę przeprowadzono na podstawie ankiety, którą wypełniło 556 kobiet i 207 mężczyzn w wieku 18 do 64 lat. Uzyskano następujące wyniki: Osoby oceniające pozytywnie stan zdrowia (dobrze i bardzo dobrze): 1. Znacznie częściej przejawiały zachowania prozdrowotne w stosunku do osób oceniających swój stan zdrowia jako średni lub zły. 2. Ich odżywianie można uznać za bardziej racjonalne i sprzyjające zdrowiu. 3. Częściej wybierały aktywny sposób spędzania wolnego czasu i formy ruchu wymagające większego wysiłku. 4. Dwukrotnie częściej niż osoby oceniające swój stan zdrowia jako średni lub zły deklarowały, że dobrze radzą sobie ze stresem. 5. Osoby te znacznie rzadziej niedośpiały w nocy. 6. Częściej jednak osoby z tej grupy paliły papierosy i piły alkohol. Wnioski: 1. W większości przypadków istnieje zależność pomiędzy samooceną stanu zdrowia respondentów a przejawianymi zachowaniami prozdrowotnymi. 2. Osoby oceniające pozytywnie stan zdrowia znacznie częściej przejawiały zachowania prozdrowotne względem pozostałych. 3. Odsetek osób często pijących alkohol jest większy wśród osób z dobrą i bardzo dobrą oceną stanu zdrowia. Częściej również respondenci z tej grupy palili papierosy.

Słowa kluczowe: samoocena stanu zdrowia, zachowania prozdrowotne.

Summary The aim of the paper was the answer for the question if there is any relationship between patients health state in their own opinion and their pro-health behaviour. We have examined patient opinion polls, filled by 556 women and 207 men in age of 18–64 years old. Our results: Patients estimating positively their own health state good or very good: 1. Show pro-health behaviours more frequently than people estimating their own health state as moderate or poor. 2. Their nutrition is more rational and favourable to health. 3. They spend more time on physical activities. 4. They say, twice as often as others, that they cope well with stress. 5. They rarely suffer from deficit sleep hours. 6. But they smoke and drink alcohol more often than the others. Conclusions: 1. An analysis of this data shows that there is a relationship between patients' own health state and their pro-health behaviours. 2. Subjects, estimating their own health state good show pro-health behaviours more frequently. 3. Subjects estimating their own health state good smoke and use alcohol more frequently.

Key words: self-estimation of the health state, pro-health behaviour.

Wstęp

Według definicji WHO, zdrowie „to całkowity dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny, a nie wyłącznie brak choroby lub niedomagania” (WHO 1948) [1, 2].

Zdrowie można rozumieć jako dyspozycję, wedle której jest to: poddająca się zmianom zdolność człowieka zarówno do osiągnięcia pełni własnych fizycznych, psychicznych i społecznych możliwości, jak i reagowania na wyzwania środowiska. Zdrowie jest więc zasobem, ogólną zdol-

nością organizmu do wszechstronnego rozwoju i do stawiania czoła aktualnym wymaganiom [3].

Zdrowie można rozumieć również jako proces poszukiwania i utrzymywania równowagi w sytuacji obciążeń, jakim nieustannie podlega organizm człowieka w otoczeniu. Choroba następuje w sytuacji zakłócenia równowagi. Dochodzi do tego wtedy, gdy organizm nie może sprostać wymaganiom i obciążeniom. Zaburzone jest wtedy poczucie równowagi i harmonii [4].

Stan zdrowia społeczeństwa zależy w dużej mierze od tego, jakie zachowania prozdrowotne

w zakresie stylu życia przejawiają poszczególni ludzie. Dotyczą one tych elementów stylu życia, którym na podstawie wielu badań epidemiologicznych przypisuje się znaczącą rolę w powstawaniu chorób, głównie układu krążenia lub nowotworowych, a przede wszystkim palenia tytoniu, nieracjonalnej diety i picia alkoholu, małej aktywności fizycznej oraz nieumiejętności radzenia sobie ze stresem.

Dlatego tak ważne są zachowania prozdrowotne podejmowane przez poszczególnych pacjentów. Nasza praca jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy podejmowane przez pacjentów zachowania prozdrowotne korelują z samooceną zdrowia.

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie, czy istnieje zależność pomiędzy samooceną stanu zdrowia pacjentów a podejmowanymi przez nich zachowaniami prozdrowotnymi. Praca jest również próbą wykazania zależności między samooceną stanu zdrowia pacjentów a podejmowanymi przez nich zachowaniami związanymi z ryzykiem wystąpienia chorób, takimi jak palenie papierosów i picie alkoholu.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w okresie od kwietnia do grudnia 2001 roku z zastosowaniem odpowiednio opracowanej ankiety. Ankietę tę wypełniło 556 kobiet i 207 mężczyzn w wieku od 18 do 64 lat (tab. 1). Wśród ankietowanych większość stanowiły kobiety (72,9%), więcej było osób młodych, poniżej 45 roku życia (62,3%), w większości charakteryzujących się wykształceniem na poziomie średnim (57,3%). Oceny stanu zdrowia populacji mieszkańców regionu Dolnego Śląska dokonano na podstawie subiektywnej oceny stanu zdrowia (co jest zgodne z podejściem zalecanym przez WHO) oraz deklarowanych zachowań w zakresie wybranych elemen-

tów stylu życia badanych osób (odżywianie, aktywność fizyczna, palenie papierosów, picie alkoholu, radzenie sobie ze stresem, liczby godzin snu w nocy) i subiektywnej oceny odczuwanej satysfakcji z uczestniczenia w życiu rodzinnym, zawodowym i społecznym (towarzyskim).

Wyniki

Osoby oceniające pozytywnie stan zdrowia (dobrze i bardzo dobrze) znacznie częściej przejawiały zachowania prozdrowotne względem pozostałych.

Z zestawienia form odpoczynku z samooceną stanu zdrowia wynika, iż odsetek osób z deficytem aktywności fizycznej był większy wśród osób z negatywną oceną zdrowia. Osoby oceniające pozytywnie stan zdrowia (dobrze i bardzo dobrze) częściej wybierały aktywny sposób spędzania wolnego czasu i formy ruchu wymagające większej intensywności (tab. 1, ryc. 1).

Osoby z pozytywną oceną stanu zdrowia w porównaniu do tych z oceną negatywną częściej przejawiały sposób żywienia, który można uznać za bardziej racjonalny i sprzyjający zdrowiu (tab. 1, ryc. 1). Respondenci, którzy pozytywnie ocenili stan swojego zdrowia, w przeważającej większości deklarowali częste spożywanie owoców (87,5%) i warzyw (82,6%). Natomiast osoby negatywnie oceniające swoje zdrowie podały niemal 4-krotnie mniejsze spożycie owoców (22,4%) oraz warzyw (21,0%).

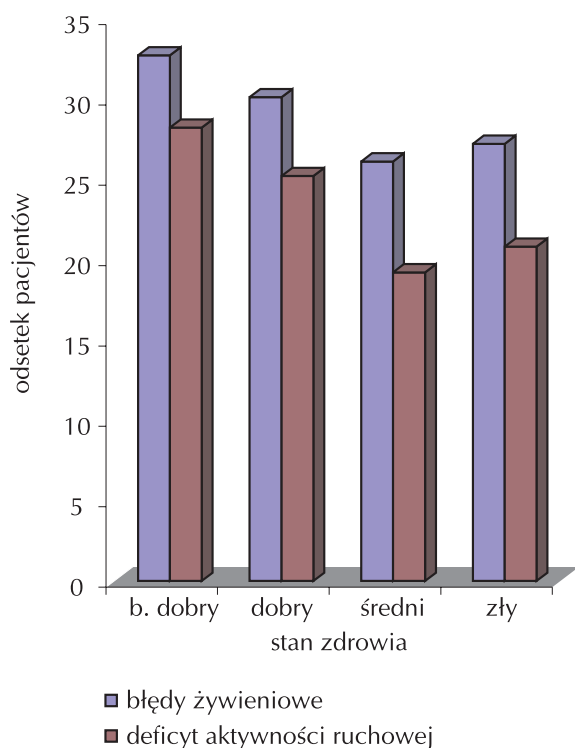
Osoby z pozytywną oceną stanu zdrowia dwukrotnie częściej względem pozostałych osób deklarowały, że dobrze radzą sobie ze stresem (tab. 1, ryc. 2).

Osoby z pozytywną oceną stanu zdrowia rzadziej niedosypiały w nocy, niż osoby oceniające swój stan zdrowia negatywnie (tab. 1, ryc. 2).

W grupie osób bardzo dobrze i dobrze oceniających swoje zdrowie było więcej palaczy i osób pijących alkohol, niż wśród osób z negatywną oceną zdrowia (tab. 1, ryc. 3). Być może posiadanie dobrego samopoczucia zmniejsza po-

Tabela 1. Deficyt w zakresie zachowań zdrowotnych wśród badanych osób

Zmienne	Zachowania zdrowotne badanych osób [%]					
	błędy żywieniowe	palenie tytoniu	deficyt aktywności fizycznej	częste picie alkoholu	nieradzenie sobie ze stresem	mała ilość snu
Samoocena stanu zdrowia:						
Bardzo dobre	22,7	32,7	45,1	28,2	25,0	11,1
Dobre	23,3	30,1	58,2	25,2	25,4	16,7
Średnie	27,6	26,1	62,1	19,2	45,6	22,6
Raczej złe i złe	33,0	27,2	64,5	20,8	59,6	33,3



Ryc. 1. Odsetek pacjentów z nieprawidłowym odżywianiem oraz deficytem aktywności ruchowej.

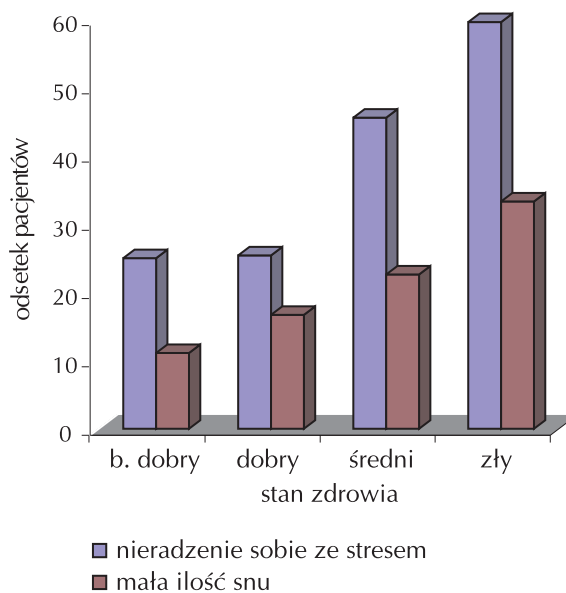
czucie zagrożenia zdrowotnego związanego z paleniem tytoniu, którego skutki ujawniają się dopiero po wielu latach nałogu, na co wskazywały również badania mieszkańcy Dolnego Śląska.

Dyskusja

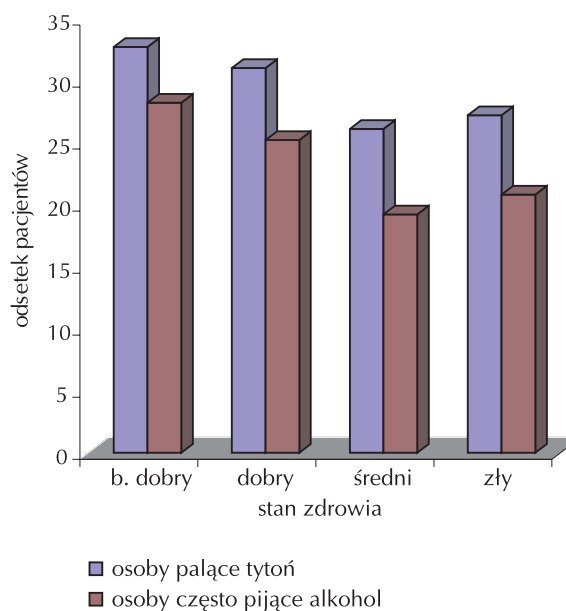
Najczęściej zachowania prozdrowotne mają bezpośredni wpływ na ocenę stanu zdrowia badanych. Powszechnie wiadomo, że zdrowy tryb życia i szeroko rozumiana profilaktyka wiedzie do poprawy stanu zdrowia danej populacji. WHO dużą rolę przypisuje szerzeniu profilaktyki przez lekarzy rodzinnych. Według koncepcji WHO do zadań lekarzy POZ należą m.in. promocja zdrowia, jak też działania na rzecz dostarczenia odpowiedniej (bezpiecznej) żywności i właściwego odżywiania [5].

Wiedza na temat zachowań prozdrowotnych i pomoc w ich realizacji prowadzi do zmniejszenia występowania np. schorzeń układu krążenia. Wpływa też na samopoczucie pacjentów i ich ocenę własnego stanu zdrowia. Z punktu widzenia ekonomicznego wczesna profilaktyka i wdrożenie zachowań prozdrowotnych jest o wiele tańsza niż leczenie powstałych w wyniku zaniedbań żywieniowych czy też deficytów ruchowych schorzeń.

W ostatnich latach m.in. wśród młodzieży dają się zauważyć niedostatki w zachowaniach prozdrowotnych. Niestety na podstawie badań wykonanych w ramach HBSC zwiększył się odsetek



Ryc. 2. Odsetek pacjentów nieradzących sobie ze stresem oraz niedosypiających.



Ryc. 3. Odsetek pacjentów palących papierosy oraz pijących alkohol.

nastolatków np. niespożywających codziennie owoców oraz wzrósł odsetek ankietyowanych, którzy w dniu badania nie spożyli drugiego śniadania lub obiadu w szkole [6]. Niekorzystne tendencje wzrostowe wykazało badanie w zakresie palenia tytoniu oraz picia alkoholu głównie przez dziewczęta [6]. Młodzież często ocenia swój stan zdrowia jako dobry i nie zdaje sobie sprawy z odległych skutków swojego postępowania. Często młodzież ulega również nieprawdziwej opinii i uważa, że szkodliwy wpływ ma tylko alkohol niedobrej jakości i w dużej ilości [7]. Wyniki na-

szych badań wskazują, że młodzież często ocenia swój stan zdrowia jako dobry i bardzo dobry. Część tej młodzieży wykazuje deficyt zachowań prozdrowotnych. Duży odsetek młodzieży pali papierosy i pije alkohol.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych badań możemy wyciągnąć następujące wnioski:

1. W większości przypadków istnieje zależność między samooceną stanu zdrowia respondentów a przejawianymi zachowaniami prozdrowotnymi.
2. Osoby oceniające pozytywnie stan zdrowia znacznie częściej przejawiały zachowania prozdrowotne względem pozostałych. Ich sposób żywienia można uznać za bardziej ra-

cyjonalny i sprzyjający zdrowiu, częściej wybierały aktywny sposób spędzania wolnego czasu i formy ruchu wymagające większej intensywności, dwukrotnie częściej względem pozostałych osób deklarowały, że dobrze i bardzo dobrze radzą sobie ze stresem, a także znacznie rzadziej niedosypiały w nocy.

3. Odsetek osób często pijących alkohol jest większy wśród osób z dobrą i bardzo dobrą oceną stanu zdrowia. Częściej również respondenci z tej grupy palili papierosy i pili alkohol. Być może należy wiązać to z faktem, że wśród tych osób przeważali ludzie młodzi (67,2% w wieku 18–34 lata oceniło stan swojego zdrowia jako dobry i bardzo dobry), bez dolegliwości i chorób przewlekłych, często nieświadomymi odległych zagrożeń zdrowotnych związanych z nałogiem palenia tytoniu i częstym piciem alkoholu.

Piśmiennictwo

1. Heszen-Niejodek I. Promocja zdrowia – próba systematyzacji z perspektywy psychologa. *Promocja Zdrowia. Nauki Społeczne i Medycyna* 1995; 2 (5–6): 7–21.
2. Bożkowska K. *Encyklopedia zdrowia dziecka*. Warszawa 1994: 352.
3. Słońska Z, Misiunia M (oprac.). *Promocja zdrowia. Słownik podstawowych terminów*. Warszawa: Zakład Promocji Zdrowia Instytutu Kardiologii im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego; 1993.
4. Antonowsky A. *Rozwikłanie tajemnicy zdrowia. Jak radzić sobie ze stresem i nie zachorować*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1995.
5. Golinowska S. Wielość funkcji lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Lekarz Rodzinny* 2003; 10 (74): 1123–1127.
6. Woynarowska B, Mazur M. Zmiany zachowań zdrowotnych młodzieży w okresie dojrzewania w Polsce w latach 1990–2002. *Środowisko a zdrowie dziecka*. Legnica 2003: 40.
7. Omeljanczyk M, Szpakow A i wsp. Współzależność pomiędzy warunkami ekologicznymi, postawami młodzieży wobec używania alkoholu i problemami demograficznymi. *Środowisko a zdrowie dziecka*. Legnica 2002: 51–53.

Adres Autora:

Zakład Pielęgniarstwa Społecznego AM
ul. Worcella 25
50-448 Wrocław

Zakres wiedzy studentów i lekarzy o aktualnie występujących w polskiej populacji problemach zdrowotnych

Students and family doctors knowledge about actual population health problems

LILIANA CELCZYŃSKA-BAJEW, ANNA WAWRZYŃIAK, MICHALINA MARCINKOWSKA, IZABELA WARMUZ-STANGIERSKA, WANDA HORST-SIKORSKA

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. AM dr hab. Wanda Horst-Sikorska

Streszczenie Zgodnie z ideą holistycznej opieki nad pacjentem i rodziną oraz założeniami programu specjalizacji lekarz rodzinny musi posiadać szeroką wiedzę na temat zagadnień psychospołecznych, promocji zdrowia i profilaktyki, znać zagrożenia i problemy zdrowotne występujące wśród populacji. W pracy podjęto próbę porównania wiedzy studentów, lekarzy specjalizujących się w medycynie rodzinnej i praktykujących lekarzy rodzinnych na temat zagrożeń zdrowotnych społeczeństwa. Sprawdzano zakres wiadomości na temat: czynników ryzyka i profilaktyki chorób układu krążenia, depresji i samobójstw, następstw nadużywania alkoholu i skutków zdrowotnych przemocy seksualnej. Porównanie to miało służyć ocenie, czy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego następuje istotne pogłębianie wiedzy nabytej w czasie studiów medycznych i czy jej poziom ulega poszerzeniu w dalszej praktyce.

Słowa kluczowe: problemy zdrowotne, student, lekarz rodzinny.

Summary Every family doctor must have a wide knowledge about psychological and social problems, health promotion and prophylaxis, common health problems of the patient population. The knowledge of these problems is consistent with idea of holistic care of patient and family and with schedule of postgraduate education. This study is a test to compare knowledge about common health problems of Polish population made between medical students, family doctors, and doctors during course of specialization of family medicine. This study evaluated the knowledge about risk factors and prophylactic of ischemic heart disease, depression, suicide and health problems of patient with alcohol abuse and patient with sexual harassment. This comparison was made to show that a course of specialization of family medicine is a very good way to widen and deepen the medical knowledge of common health problems of family doctor's patient population.

Key words: health problems, students, family doctors.

Poznanie skuteczności lub słabych punktów procesu kształcenia jest niezbędnym warunkiem prawidłowego nauczania. Przekazywanie wiedzy zależy od umiejętności nauczyciela, stosowanych technik dydaktycznych oraz zainteresowania uczących się. Idea holistycznej opieki nad pacjentem i rodziną, sprawowanej przez lekarza rodzinnego, wymaga znajomości nie tylko wiedzy teoretycznej i praktycznej z klinicznych dziedzin medycyny, ale także znajomości profilaktyki, promocji zdrowia i zagadnień psychospołecznych [1]. Wiedza z zakresu medycyny rodzinnej jest rozległa i dotyczy większości obecnie występujących w populacji problemów zdrowotnych.

Trzy zasadnicze cele kształcenia w ramach medycyny rodzinnej obejmują znajomość określenia potrzeb zdrowotnych i psychospołecznych

pacjenta i jego rodziny, ocenę zagrożeń zdrowotnych oraz działalność na rzecz promocji zdrowia i profilaktyki [2, 3]. Czas przeznaczony na realizację zajęć z zakresu medycyny rodzinnej w programie kształcenia studentów jest bardzo krótki i wynosi w Akademii Medycznej w Poznaniu 50 godzin w całym okresie studiów medycznych. Jednak absolwenci uczelni w większości mają szansę znaleźć zatrudnienie właśnie jako specjaliści medycyny rodzinnej. Lekarze podejmujący specjalizację z tej dziedziny nie zawsze mają właściwe wyobrażenia o specyfice przyszłej pracy. Wybór specjalizacji jest w takiej sytuacji często wynikiem kompromisu między rzeczywistymi możliwościami a nie faktycznym wyborem. Można przypuszczać, że lepsze nauczanie przedmiotu spowoduje większe zainteresowanie tą specja-

lizacją dla zawodowego realizowania się jako lekarz rodzinny. Takie zjawisko zaczyna być dostrzegane wśród studentów kilku Akademii Medycznych w Polsce [4, 5].

Założeniem badania było uzyskanie informacji, czy w miarę nabywania wiedzy i umiejętności w trakcie odbywania specjalizacji z medycyny rodzinnej dochodzi do rzeczywistego pogłębiania wiedzy lekarzy o poruszanych w ankiecie zagadnieniach. Jednocześnie położono nacisk w pytaniach o wiedzę na temat problemów zdrowotnych polskiego społeczeństwa, ponieważ ich znaczenie dla lekarzy rodzinnych uznano za ogromnie ważne.

Cel pracy

Celem pracy było porównanie wiedzy na temat problemów zdrowotnych występujących w polskiej populacji wśród studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Poznaniu, lekarzy w trakcie specjalizacji z zakresu medycyny rodzinnej oraz wyspecjalizowanych, praktykujących lekarzy rodzinnych.

Materiał i metody

Zakres posiadanej wiedzy w badanych grupach oceniano za pomocą ankiety. Otwarte pytania anonimowej ankiety dotyczyły zagadnień związanych z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, depresji, z uwzględnieniem cech charakterystycznych dla depresji maskowanej oraz konsekwencji zdrowotnych ofiar przemocy seksualnej oraz następstw zdrowotnych, psychicznych i społecznych nadużywania alkoholu.

Oceniano trzy grupy respondentów. Ankieta zawierała 10 pytań. Nieuwzględniono w nich pytań dotyczących płci i wieku respondentów. Użytkowano 241 zwrotnych odpowiedzi.

Na rycinie 1 przedstawiono wzór ankiety realizowanej w badanych grupach respondentów.

Wyniki

W przeprowadzonej ankiecie lekarze specjaliści medycyny rodzinnej uzyskali ogółem na wszystkie pytania 82,27% poprawnych odpowiedzi. Najwyższe wyniki to 100% wyniku poprawnego w pytaniu dotyczącym prawidłowego stężenia cholesterolu w surowicy i pytaniu dotyczącym czynników ryzyka samobójstw, przy najniższym wskaźniku poprawności dla pytania na temat największych zagrożeń zdrowotnych polskiego społeczeństwa – tylko 48,18% i dla pytania o najbardziej charakterystyczną cechę depresji maskowanej – 50%.

Lekarze specjalizujący się w zakresie medycyny rodzinnej na pytania ankiety uzyskali ogółem 74,77% poprawnych odpowiedzi. Najwyższy wskaźnik poprawności (91,2%) lekarze ci uzyskali dla pytania o prawidłowe stężenie cholesterolu, a 89,0% dla pytania o czynniki zagrożenia chorobą wieńcową. Najniższy wynik (39,3%) specjalizujący się lekarze uzyskali dla pytania dotyczącego charakterystycznej cechy depresji maskowanej.

Trzecia grupa respondentów rekrutująca się spośród studentów VI roku Wydziału Lekarskiego uzyskała ogólnie 70,31% poprawnych odpowiedzi na pytania ankiety. Najlepsze wyniki (95,9% poprawnych odpowiedzi) uzyskali dla pytania o czynniki zagrożenia chorobą wieńcową, natomiast najniższy wskaźnik poprawności (32,7%) uzyskali dla pytania o charakterystyczną cechę depresji maskowanej.

Dalej przedstawione ryciny ilustrują na wykresach wyniki badań.

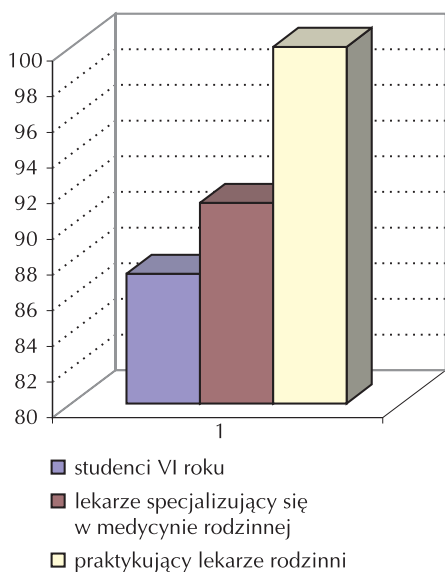
Dyskusja

Największą wiedzę, dotyczącą poruszanych w ankiecie zagadnień, posiadają specjaliści medycyny rodzinnej, którzy doskonale orientują się nie tylko w profilaktyce i określaniu czynników ryzyka chorób układu krążenia, zespołu polimetabo-

ANKIETA

1. Jakie są twoim zdaniem trzy największe zagrożenia zdrowotne polskiego społeczeństwa?
2. Wymień czynniki zagrożenia chorobą wieńcową.
3. Wymień czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa.
4. W jednym zdaniu odpowiedz, co to jest dieta śródziemnomorska.
5. Podaj jedną najbardziej charakterystyczną cechę depresji maskowanej.
6. Wymień czynniki usposabiające (predysponujące) do wystąpienia depresji.
7. Wymień szkody zdrowotne, psychologiczne i społeczne spowodowane spożyciem alkoholu.
8. Jakie elementy składają się na zespół polimetaboliczny X.
9. Wymień konsekwencje zdrowotne nadużyć seksualnych i przemocy.
10. Jakie jest pożądane stężenie cholesterolu.

Ryc. 1. Wzór ankiety. Na każde pytanie zostawiano od 3 do 5 możliwych miejsc dla odpowiedzi.



Ryc. 2. Wykresy ilustrujące procent prawidłowych odpowiedzi na pytanie ankiety w trzech grupach respondentów.

licznego X, ale także w rozpoznawaniu zagrożeń depresją czy samobójstwem. Lekarze rodzinni dobrze orientują się w specyfice depresji maskowanej i trudnościach w jej rozpoznaniu. Na podstawie własnej wiedzy oraz prowadzonej praktyki lekarze rodzinni dobrze określają zagrożenia zdrowotne polskiego społeczeństwa. Należy podkreślić, że jest to zagadnienie, w którym wiedza lekarzy rozpoczynających specjalizację jest większa. Powodem takiego wyniku jest zapewne przygotowanie do egzaminu kwalifikującego do specjalizacji. Lekarze rodzinni posiadają z kolei dużo większą wiedzę na temat skutków zdrowotnych nadużywania alkoholu oraz przemocy seksualnej. Świadczy to o aktualności wymienionych problemów. Wiedza lekarzy praktykujących o zagadnieniach rzadziej praktycznie przydatnych w codziennej praktyce, jak wykazano, było niższa od uzyskiwanej przez specjalizujących się (pytanie 1). Ponieważ takie wyniki uzyskano w pytaniach dotyczących występowania zagrożeń zdrowia, a więc kwestii o dużej roli w zakresie profilaktyki, należy zwrócić większą uwagę na przekazywanie wiadomości o znaczeniu promocji i profilaktyki w zwalczaniu większości chorób. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że było to jedyne pytanie, w których wyniki specjalizujących się lekarzy przewyższały wiedzę praktykujących lekarzy.

Wiedza studentów medycyny z zakresu profilaktyki zdrowotnej dotyczącej np. diety nie jest duża, także niewielki procent studentów orientuje się w zagrożeniach zdrowotnych oraz cechach charakterystycznych dla depresji maskowanej. Zdecydowanie szerszy zakres wiedzy studentów dotyczy rozpoznawania czynników ryzyka choroby wieńcowej, cech zespołu polimetabolicznego czy pra-

widłowych stężeń cholesterolu. Studenci dość dobrze potrafią podawać teoretyczne skutki zdrowotne nadużywania alkoholu czy przemocy seksualnej. Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród studentów można wysunąć wniosek, że w trakcie szkolenia studentów, w czasie zajęć z medycyny rodzinnej, powinno kłaść się większy nacisk na praktyczne problemy dotyczące profilaktyki i promocji zdrowia, ocenę głównych zagrożeń zdrowotnych oraz umiejętności określania potrzeb zdrowotnych pacjenta i jego rodziny.

Procent prawidłowych odpowiedzi na pytania ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy specjalizujących się w medycynie rodzinnej wskazuje, że w trakcie szkolenia lekarze ci pogłębiają swoją wiedzę nie tylko z zakresu profilaktyki chorób układu krążenia, ale również w rozpoznawaniu zagrożeń samobójstwami, depresją, w tym depresją maskowaną. Lekarze w trakcie specjalizacji poszerzają również wiedzę o skutkach zdrowotnych, psychicznych i społecznych wynikających z nadużywania alkoholu oraz skutkach zdrowotnych przemocy seksualnej. Zasób wiedzy lekarzy specjalizujących się w zakresie medycyny rodzinnej pogłębia się nie tylko przez zajęcia teoretyczne, które dostarczają aktualnych i wyczerpujących wiadomości, ale również w codziennej pracy w praktyce lekarza rodzinnego, gdzie istnieje możliwość zastosowania wiedzy w sposób praktyczny. Taki model kształcenia przyszłych lekarzy rodzinnych pozwala na uzyskanie wystarczających umiejętności do sprawowania holistycznej opieki nad pacjentem, gdzie istotną rolę odgrywają działania na rzecz promocji zdrowia i szeroko pojętej profilaktyki.

Wnioski

1. Największą wiedzę dotyczącą poruszanych zagadnień posiadają specjaliści medycyny rodzinnej.
2. W trakcie specjalizacji z medycyny rodzinnej obserwuje się przyrost wiadomości dotyczących zagrożeń zdrowotnych polskiego społeczeństwa oraz rozpoznawania tych problemów wśród pacjentów praktyki lekarza rodzinnego.
3. Zasób wiadomości studentów jest wystarczający w zakresie wiadomości o występowaniu najczęstszych chorób, natomiast niewielu studentów zna zagadnienia dotyczące chorób psychicznych.
4. Należy zwrócić większą uwagę w nauczaniu w czasie zajęć z medycyny rodzinnej na przekazywanie wiadomości o znaczeniu promocji i profilaktyki zdrowotnej.
5. Zakończenie specjalizacji nie powinno być końcem edukacji.

Piśmiennictwo

1. Koziolec T. Kształcenie przeddyplomowe w zakresie medycyny rodzinnej w Pomorskiej Akademii Medycznej. *Pol Med Rodz* 2000; 2, 3: 288–290.
2. Wasyluk J, Węgrzyn Z, Mieñkowska B, Orton P. Analiza porównawcza celów kształcenia, wymaganych kompetencji i wyników egzaminów specjalizacyjnych w medycynie rodzinnej w odniesieniu do wymogów przyjętych w krajach Unii Europejskiej. *Pol Med Rodz* 2000; 2, 4: 523–534.
3. Król H, Łopatyński J, Żmurowska B. Przyszłość zawodowa w opiniach studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie po roku od wdrożenia reformy ochrony zdrowia. *Pol Med Rodz* 2000; 2, 3: 469.
4. Łopatyński J, Mardarowicz G, Król H. Potrzeby i praktyczne działania edukacyjne przed- i podyplomowe w zakresie medycyny rodzinnej. *Pol Med Rodz* 2000; 2, 3: 286–288.
5. Stec-Michalska K, Sołek B, Szymański P. Medycyna rodzinna – szkolenie przeddyplomowe w Zakładzie Medycyny Rodzinnej IMWiF Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. *Pol Med Rodz* 2001; 3, 2: 156–157.

Adres Autorów:

Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. H. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań

Sprawozdanie z Sympozjum „Wymieniając Doświadczenia w nauczaniu”

9–10 maja 2003, Dubrownik, Chorwacja

Report on the Symposium „Exchanging Teaching Experience”

9–10 May 2003, Dubrovnik, Croatia

DONATA KURPAS

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

Międzyuniwersyteckie Centrum w Dubrowniku (the Inter-University Centre Dubrovnik – IUC) jest niezależną instytucją międzynarodową ufundowaną w 1971 r. jako miejsce spotkań i wolnych dyskusji naukowców z całego świata. Od momentu powstania Centrum w warsztatach i sympozjach wzięło udział ponad 40 tys. studentów i naukowców z całego świata.

Dwudniowe Sympozjum (9–10 maja 2003 r.) dla nauczycieli akademickich medycyny rodzinnej firmowane przez Europejską Akademię Nauczycieli Medycyny Ogólnej (EURACT) zebrało w sali IUC 13 uczestników z całej Europy (4 z Chorwacji, 2 z Belgii, 2 z Holandii, 2 z Niemiec, 1 z Wielkiej Brytanii, 1 z Czech, 1 z Polski) – przede wszystkim kierowników i asystentów katedr medycyny rodzinnej uniwersytetów medycznych.

Pierwszy dzień Sympozjum poświęcony był kształceniu przeddyplomowemu. Po krótkim wprowadzeniu Pani Prof. Mladenka Vrcić-Keglević (Chorwacja) przedstawiła zasady organizacyjne spotkania – prezentacja ustna każdego z uczestników miała być jedynie punktem wyjścia do dalszych dyskusji, a celem głównym Sympozjum była wymiana wzajemnych doświadczeń związanych z kształceniem przed- i podyplomowym oraz ewentualne nawiązanie międzynarodowej współpracy.

Pierwszy wykład – dr Patrici Owens (Wielka Brytania), lekarza rodzinnego, ale i nauczyciela akademickiego – był podsumowaniem kursu dla nauczycieli akademickich, poprzedzającego Sympozjum. Podczas kursu wypracowano konsensus ogólnych zasad nauczania w medycynie rodzinnej.

Następnie Pani Prof. Libuse Valkova (Czechy) przedstawiła początki Katedry Medycyny Rodzinnej na Uniwersytecie im. Karola w Pradze oraz ewolucję programów nauczania w ramach szkoleń przeddyplomowych w jej Katedrze. Młoda, bo 7-letnia Katedra zmagą się z podobnymi do naszych problemami w kształceniu przeddyplomowym – zbyt mała liczba godzin przeznaczonych na nauczanie medycyny rodzinnej, zbyt mało zajęć praktycznych, niski prestiż specjalności wśród studentów.

Kolejny wykład (autorki sprawozdania) poświęcony był bogato ilustrowanej zdjęciami prezentacji Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz szczegółowego programu prowadzonych szkoleń przed- i podyplomowych.

Po wystąpieniach mieliśmy czas na wymianę doświadczeń oraz dyskusję, którą kontynuowaliśmy podczas lunchu.

Również popołudniowa sesja poświęcona była kształceniu przeddyplomowemu. Dr Lidja Prlić (Chorwacja) przedstawiła doświadczenia studentów zdobyte w praktykach lekarzy rodzinnych. Studia medyczne w Chorwacji trwają 6 lat (12 semestrów), główne zagadnienia medycyny rodzinnej przedstawia się podczas semestru XI. Na zajęcia składają się 80 godzin spędzonych w praktykach lekarzy rodzinnych (2 studentów + 1 lekarz rodzinny), 32 godziny seminariów, 8 godzin wykładów.

Następnie dr Patricia Owens (Wielka Brytania) przedstawiła realizację kształcenia przeddyplomowego z medycyny rodzinnej w Liverpoolu wobec Deklaracji Bolońskiej.

Po dyskusji i przerwie na kawę Prof. Mladenka Vrcić-Keglević (Chorwacja) omówiła historię kursu w Dubrowniku, który w tym roku obchodził swoje 20-lecie.

Po tak intensywnym dniu średniowieczne kamienice Starego Miasta w Dubrowniku wydawały się piękniejsze, a morze jeszcze bardziej przejrzyste niż zwykle.

Kolejny dzień Sympozjum poświęcony był kształceniu podyplomowemu w medycynie rodzinnej. Prof. Wim Betz (Belgia) niezwykle szczegółowo przedstawił program kształcenia podyplomowego w Brukseli oraz zmiany, które w jego kształceniu następowały podczas ostatnich 20 lat. Obecnie studenci roku piątego i szóstego mają 6 godzin tygodniowo zajęć z medycyny rodzinnej. Podczas roku siódmego tzw. „orientation year” podejmują decyzję na temat dalszej specjalizacji i ewentualnie zdają egzamin oraz rozpoczynają specjalizację z medycyny rodzinnej, która trwa 3 lata (wliczając „orientation year”). Siódmy rok stanowi 200 godzin kursów teoretycznych i seminariów, 6 miesięcy stażu w szpitalu oraz 2,5 miesiąca zajęć w praktyce lekarza rodzinnego. Na kolejne dwa lata kształcenia podyplomowego składa się 12 miesięcy w praktyce lekarza rodzinnego, 12 miesięcy stażu szpitalnych. Spotkania kształcących się z nadzorującym lekarzem rodzinnym mają miejsce raz na dwa tygodnie, również co dwa tygodnie biorą oni udział w trzygodzinnych seminariach (grupy 10–15-osobowe + kierownik specjalizacji).

Psycholodzy – Erik van Bruggen (Holandia) i Adriaan van Leeuwen (Holandia) – przedstawili warsztaty na temat roli psychologa i psychoterapeuty

podczas kształcenia lekarzy rodzinnych. Specjalizacja z medycyny rodzinnej trwa w Holandii trzy lata. Pierwszy rok to praca przez 4 dni w tygodniu razem z lekarzem w praktyce lekarza rodzinnego oraz cotygodniowe spotkania w grupach dwunastoosobowych z lekarzem rodzinnym i psychologiem. Drugi rok kształcenia – to 3 miesiące stażu w placówkach zdrowia psychicznego oraz 3 miesiące w ośrodkach opieki geriatrycznej, a także kolejne 6 miesięcy stażu w szpitalu. Podczas trzeciego roku kształcenia następuje powrót do praktyk lekarzy rodzinnych. Niezależnie od miejsca stażu stale podkreślany jest aspekt psychologiczny świadczonej opieki lekarskiej.

Kolejno dr Pascale Semaille (Belgia) omówił podczas swojego wykładu wstępne doniesienie na temat oceny belgijskiego kształcenia podyplomowego. Razem z zespołem dokonał analizy 174 opisów przypadków przygotowanych przez rezydentów w aspekcie przyczyny zgłoszenia się pacjenta, a także miejsca oraz rodzaju udzielonej pomocy (wykonane procedury, wypisane leki). Wyniki pracy autorzy porównali z podobnymi przeprowadzonymi wśród lekarzy ze specjalizacją z medycyny rodzinnej stwierdzając, że istotne jest położenie większego nacisku na usystematyzowanie przeprowadzonych przez rezydentów wizyt lekarskich oraz holistyczne spojrzenie na pacjenta przez pryzmat kompetencji lekarza rodzinnego.

Również ta sesja, niestety ostatnia, zakończyła się wymianą poglądów. Po lunchu, w niezwykle przyjacielskiej atmosferze rozstaliśmy się, mając nadzieję na kolejne spotkanie w Ljublanje (WONCA 2003), za rok w Dubrowniku lub podczas innych międzynarodowych konferencji.



Przed Inter-University Centre



Wszyscy uczestnicy sympozjum



Podczas obrad

Uczestnicy symposium
– przerwa na kawę

Sprawozdanie z Międzynarodowej Konferencji „Moralne problemy współczesnej medycyny”

Bukowina Tatrzańska, 18–20 maja 2003 r.

Report on the International Conference „Moral problems of contemporary medicine”

Bukowina Tatrzańska, 18–20 May 2003

ANDRZEJ MORAWSKI, JOANNA ŻÓRAWSKA, DONATA KURPAS

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

W dniach 18–20 maja 2003 roku odbyła się w Bukowinie Tatrzańskiej Międzynarodowa Konferencja pt. „Moralne problemy współczesnej medycyny”. Miejscem pobytu i obrad było Centrum Wypoczynku i Rekreacji „Rysy”, z którego rozpościera się przepiękna panorama szczytów

tatrzańskich. Organizatorami konferencji było Stowarzyszenie Absolwentów Łódzkiego Ekonomicznego Ośrodka Akademickiego oraz Katedra Socjologii Zawodu IS Uniwersytetu Łódzkiego. W konferencji wzięło udział 40 osób, przedstawiciele czterech zawodów: socjologii, filozofii, eko-



Dr Donata Kurpas podczas prezentacji ustnej



Dr n. med. Andrzej Morawski podczas konferencji



Podczas pożegnalnego bankietu

nomii i medycyny. W ostatniej chwili swój udział odwołała grupa naukowców chińskich ze względu na zagrożenie epidemią SARS. W czasie dwóch dni obrad zostało wygłoszonych 19 referatów, zabrały głos 22 osoby. W pierwszym dniu konferencji przewodniczyła prof. dr hab. Danuta Walczak-Duraj. W drugim dniu konferencji przewodniczył dr hab. Mieczysław Gałuszka. Jednocześnie w tym samym ośrodku odbywała się konferencja ekonomiczna licząca około 50 uczestników. Obie konferencje miały wspólny program turystyczny i towarzyski.

Wykład inauguracyjny wygłosiła prof. dr hab. Krystyna Piotrowska-Marczak, rektor Uniwersytetu Łódzkiego i doradca Sejmu RP. Tematem wykładu

była „Reforma systemu finansowania ochrony zdrowia w Polsce”. Zostały przedstawione ogólne założenia programu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia. Wykładowczynie zwracała szczególną uwagę na różnice w założeniach ekonomicznych funkcjonujących do 31.03.2003 r. Regionalnych Kas Chorych a Narodowego Funduszu Zdrowia. Wygłoszone na konferencji prace dotyczyły problemów ekonomicznych polskiej służby zdrowia i ich wpływu na sprawność funkcjonowania obecnego systemu ochrony zdrowia. Szczególnie interesującą była praca doradcy Kancelarii Sejmu RP dr Hanny Saryusz-Wolskiej na temat „Etycznych aspektów decyzji finansowych w opiece zdrowotnej”. Drugą grupę prac stanowi-



Pożegnalny bankiet

ły doniesienia analizujące zagadnienia etyczno-filozoficzne współczesnej medycyny. Przedstawiono również obraz socjologiczny systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Przedstawiciel Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia w Łodzi omówił niezwykle ciekawe dane dotyczące nakładu finansowego na promocję i profilaktykę zdrowotną w różnych regionach Polski.

W imieniu Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu w konferencji wzięli udział dr n. med. Andrzej Morawski, dr Donata Kurpas oraz dr Joanna Żórawska. Zespół ten przedstawił następujące prace: „Dostępność do usług medycznych w praktyce lekarza rodzinnego”, „Problemy etyczno-prawne błędu medycznego w praktyce lekarza rodzinnego – odpowiedzialność karna, cywilna i zawodowa”, „Lekarz rodzinny jako wyraz nowego podejścia do opieki nad pacjentem” oraz „Aspekty bioetyczne medycyny niekonwencjonalnej w praktyce lekarza rodzinnego”. Prace z ośrodka wrocławskiego przedstawiły medyczny punkt widzenia na problemy

moralne, ekonomiczne i prawne współczesnej medycyny, ze szczególnym uwzględnieniem pracy lekarza rodzinnego. Spotkały się one z ogromnym zainteresowaniem i wywołały bardzo szeroką dyskusję. Dyskusja dotyczyła szczególnie wpływu aktualnych rozwiązań finansowych na możliwość realizacji zadań, do jakich jest zobowiązany swoim zakresem kompetencji lekarz rodzinny. Dyskutowano również o problematyce błędu medycznego, zwłaszcza w kontekście rozwiązań znajdujących się w polskim prawie oraz w Kodeksie Etyki Lekarskiej. Uczestnicy zwrócili również uwagę na pracę dotyczącą medycyny niekonwencjonalnej i jej współistnienie z medycyną klasyczną.

W ramach programu towarzyszącego odbyła się piesza wycieczka na Rusinową Polanę oraz dwa spotkania towarzyskie z udziałem kapeli góralskiej i gawęd starego przewodnika tatrzańskiego.

Organizatorzy i uczestnicy konferencji z radością umówili się na następne spotkanie za rok. Miejmy nadzieję, że już z możliwym przyjazdem licznej grupy uczestników z Chin.

Sprawozdanie z wyjazdu na stypendium dla nauczycieli akademickich w ramach programu ERASMUS/SOCRATES

2–6 czerwca 2003 r., Greifswald, Niemcy

Report on the scholarship for university teachers within the confines of the ERASMUS/SOCRATES Programme

2–6 June 2003, Greifswald, Germany

DONATA KURPAS

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Steciwko

SOCRATES jest programem edukacyjnym Unii Europejskiej, mającym na celu doskonalenie jakości kształcenia dzieci, młodzieży i dorosłych. Program ten wspiera międzynarodową wymianę doświadczeń oraz rozwój współpracy pomiędzy krajami Unii Europejskiej, EFTA oraz krajach Europy Środkowej i Wschodniej.

ERASMUS jest komponentem programu SOCRATES obejmującym szkolnictwo wyższe. Głównym celem programu ERASMUS jest wspieranie europejskiej współpracy uczelni wyższych z wszystkich krajów objętych programem SOCRATES. Podstawowymi narzędziami rozwijania współpracy są wyjazdy pracowników i studentów, wspólne opracowywanie programów nauczania o charakterze europejskim oraz uznawanie studentom okresu studiów odbywanych na uczelni zagranicznej.

Działania programu ERASMUS podejmowane są w ramach dwóch części:

- Akcja 1 – organizowanie wyjazdów studentów, kursy intensywne, wizyty przygotowaw-

cze, Europejski System Transferu Punktów (ECTS), wspólne przygotowywanie programów nauczania, działanie poza Kontraktem Uczelnianym – „Sieci Tematyczne”,

- Akcja 2 – stypendia wyjazdowe dla studentów, stanowiące dopłatę do podwyższonych kosztów utrzymania podczas pobytu za granicą w okresie uzgodnionym z macierzystą uczelnią oraz stypendia wyjazdowe dla pracowników naukowych, wyjeżdżających w celu wygłoszenia wykładów.

Wszystkie działania Uczelni (poza uczestnictwem w Sieciach Tematycznych) w ramach programu ERASMUS odbywają się na podstawie Kontraktu Uczelnianego, podpisywanego pomiędzy Uczelnią a Komisją Unii Europejskiej. Kontrakt Uczelniany zawierany jest na 3 lata na podstawie wniosku uczelni, którego istotnym składnikiem jest Deklaracja Polityki Europejskiej. Podstawą współpracy pomiędzy poszczególnymi uczelniami są porozumienia dwustronne, w których uczelnie określają szczegółowo zakres



Centrum Fizjoterapii



Praktyka lekarza rodzinnego

wzajemnej współpracy (np. liczbę wymienianych studentów i pracowników oraz czasy ich pobytu w uczelniach goszczących).

Autorka sprawozdania w ramach Programu ERASMUS/SOCRATES wyjechała na tygodniowe (2–6.06.2003r.) stypendium do Ernst Moritz Arndt Universität w Greifswaldzie (Niemcy).

Ośrodkiem goszczącym był Center of Community Medicine (Centrum Medycyny Społecznej) Uniwersytetu w Greifswaldzie, a opiekunem dr Ulrich Wiesmann – psycholog i asystent Center of Community Medicine.

Pierwszego dnia miało miejsce wprowadzenie do pracy dydaktycznej, organizacyjnej i badawczej Centrum. Przedstawiono mi główne nurty badawcze zespołu, który obecnie prowadzi projekty dotyczące analizy emocji i komunikacji dzieci oraz propagowania zasad „zdrowego trybu życia” u dzieci. W pierwszym dniu wzięłam także udział w kursie dla studentów II semestru na temat zespołu wypalenia zawodowego oraz wykładzie dra Ulricha Wiesmanna pt. „Zdrowie w wieku podeszłym”.

Drugi dzień był równie intensywny – zapoznałam się z aspektami organizacyjnymi i finansowymi praktyki dra Thonacka – lekarza rodzinnego w Greifswaldzie, ale równocześnie asystenta Zakładu Medycyny Rodzinnej. Wzięłam udział w przyjmowaniu pacjentów oraz wizytach domowych. System pracy kolegów niemieckich jest podobny do panującego w polskich modelowych praktykach lekarzy rodzinnych. System finansowania to łączenie *fee per capita* z *fee for service*. Lekarze rodzinni w Niemczech mają na swoich listach, zależnie od Landu, około 1000–1500 pacjentów. Wszystkie praktyki są skomputeryzowane.

Kolejnego dnia wysłuchałam wykładu prof. H.J. Hannicha pt. „Aspekty psychologiczne bólu” (dla studentów III semestru) oraz wzięłam udział w posiedzeniu zespołu Center of Community Medicine, którego tematem były problemy organizacyjne i dydaktyczne szkoleń dla studentów. Pokazałam także prezentację dotyczącą szkoleń w zakresie kształcenia przed- i podyplomowego prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz Dolnośląskim Ośrodku Kształcenia Lekarzy Rodzinnych.

Przedostatni dzień stypendium spędziłam w praktyce lekarza rodzinnego – dr Möllman. Praktyka jest położona pod Greifswaldem, przyjmuje w niej 2 lekarzy rodzinnych oraz rezydent, a opieką swoją obejmuje około 2500 pacjentów. Jest doskonale wyposażona, a z racji specjalności męża dr Möllman, który jest gastroenterologiem, w praktyce można również wykonać gastroskopię i kolonoskopię.

Ostatniego dnia miałam spotkanie z prof. H.J. Hannichem na temat współpracy Center of Community Medicine z Katedrą i Zakładem Medycyny Rodzinnej AM we Wrocławiu oraz ewentualnej wymiany naukowej studentów i pracowników, a także wspólnych programów badawczych. W tym dniu wzięłam także udział w II części kursu dla studentów na temat zespołu wypalenia zawodowego.

Niezwykle bogatym w nowe doświadczenia naukowe i zawodowe okazało się stypendium w Ernst Moritz Arndt Universität w Greifswaldzie. Przysłowiowa, ale też prawdziwa, niemiecka precyzja była widoczna w każdym dniu. Dzięki profesjonalnie zorganizowanemu planowi ten krótki staż okazał się bardzo wartościowym, za co Profesorowi H.J. Hannichowi i Doktorowi U. Wiesmannowi serdecznie dziękuję, mając tym samym nadzieję na dalszą współpracę.

Sprawozdanie z IX Konferencji Europejskiego Towarzystwa Praktyki Ogólnej/Medycyny Rodzinnej

WONCA Region Europe, 18–21 czerwca, Ljubljana, Słowenia

Report on the 9th Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine

WONCA Region Europe, June 18–21, Ljubljana, Slovenia

DONATA KURPAS¹, BOGUSŁAWA PYLVÄNÄINEN²

¹ Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Z Centrum Medycznego, Kangasala, Finlandia

W dniach 18–21 czerwca 2003 r. w Ljubljanie, będącej stolicą i największym ośrodkiem kulturowym oraz ekonomicznym młodej, bo 12-letniej, Słowenii, odbyła się IX Konferencja Światowej Organizacji Narodowych Kolegiów i Stowarzyszeń Praktyki Ogólnej/Medycyny Rodzinnej (WONCA), która stanowiąc podsumowanie regionalnego dorobku naukowo-badawczego w dziedzinie medycyny rodzinnej, należy do najważniejszych wydarzeń naukowych w medycynie rodzinnej.

Polska znajduje się w grupie nielicznych państw Europy Środkowej i Wschodniej, które od kilku lat biorą udział w konferencjach Regionu Europejskiego WONCA. Pracownicy naszej Katedry już pięciokrotnie (tj. w latach 1997, 1999–2002) mieli okazję reprezentować Polskę na takich konferencjach.

Ponad 2000 uczestników ze wszystkich kontynentów, ponad 600 zaakceptowanych przez Komitet Naukowy abstraktów z 60 krajów, wykłady plenarne, sympozja, warsztaty (3 dni obrad w 14 salach), wypełniające program Konferencji to jedynie ogólny rys tego, czego doświadczyli uczestnicy w tym roku.

Ceremonię otwarcia uświetnili swoimi przemowami: prof. Igor Švab (Przewodniczący Komitetu Naukowego i Vice Prezydent WONCA Region Europe), prof. Chris van Weel (prezydent

WONCA-Europe/ESGP-FM), a także dr Philip R. Evans (prezydent WONCA Europe) i prof. Michael Boland (prezydent Światowej Organizacji Lekarzy Rodzinnych). Niezwykle sprawnie prowadzona przez dr Danicę Rotar-Pavlič uroczystość swoją część mniej oficjalną miała na Ljublańskim Zamku. Tam to mieliśmy okazję nie tylko poznać tradycyjną kuchnię słoweńską, ale też przywitać naszych przyjaciół spotkanych podczas wcześniejszych Konferencji.

Teren Centrum Kongresowego Cankarjev Dom stał się miejscem dyskusji na temat problemów związanych ze stylem życia (w tym m.in. otyłości, uzależnienia od alkoholu i nikotyny), schorzeniami ostrymi, zagadnień związanych z komunikacją lekarz–pacjent, satysfakcją pacjenta, nowymi technologiami w medycynie rodzinnej, europejskich doświadczeniach na temat jakości w medycynie rodzinnej, profilaktyce chorób. Poruszano także zagadnienia związane z kształceniem zwłaszcza podyplomowym oraz aspekty etyczne pracy lekarzy rodzinnych. Niezwykle interesujące okazały się warsztaty zorganizowane przez EURACT (Europejska Akademia Nauczycieli Praktyki Ogólnej) oraz EQUIP (Europejska Partia Pracująca nad Jakością w Medycynie Rodzinnej), a także inne dotyczące: problemów ostrych w praktyce ogólnej/medycynie rodzinnej, stylu życia pacjentów lekarzy rodzinnych, nowych technologii, komunikacji lekarz–pacjent, rozwoju medycyny rodzinnej w krajach bałtyckich.

Sesje satelitarne traktowały o chorobach układu oddechowego, kardiologicznych, a także antybiotykoterapii, postępowaniu w chorobach przewlekłych.

Organizatorzy wprowadzili nowy aspekt do tegorocznej Konferencji – nowatorskie sesje „Humor w medycynie rodzinnej” oraz plakaty związane z tą tematyką, które cieszyły się dużą popularnością.

Podczas Konferencji przedstawiono 3 prace stanowiące podsumowanie badań prowadzonych przez ostatnie 2 lata w naszej Katedrze:

- D. Kurpas, A. Bednarska, A. Steciwko: Ocena satysfakcji pacjentów w rejonie Dolnego Śląska (doniesienie),



Podczas prezentacji ustnej



Centrum Kongresowe – Cankarjev Dom



Podczas sesji plakatowej – dyskusja w kuluarach

- D. Kurpas, U. Grata-Borkowska, W. Jędrzejewski, A. Steciwko: Opieka specjalistyczna z punktu widzenia lekarzy rodzinnych (doniesienie),
- D. Kurpas, A. Steciwko, B. Sapiłak, I. Pirogowicz: Profil opieki podstawowej w regionie Dolnego Śląska (plakat).

W tegorocznej Konferencji wzięło udział również wielu kolegów z innych polskich ośrodków medycyny rodzinnej (m.in. Krakowa, Katowic, Lublina, Łodzi, Szczecina, Warszawy, Zabrza).

W trakcie Konferencji odbyły się robocze zebrania Europejskiego Towarzystwa Praktyki Ogólnej/Medycyny Rodzinnej (ESGP/FM), Europejskich Warsztatów Badań w Praktyce Ogólnej

(EGPRW), Europejskiej Partii Pracującej nad Jakością w Medycynie Rodzinnej (EQUIP), Europejskiej Akademii Nauczycieli Medycyny Ogólnej (EURACT), Europejskiego Związku Lekarzy Wiejskich (EURIPA), Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego w Opiece Podstawowej (ESPCG).

Nie zapomniano o imprezach towarzyszących. Uroczyste powitanie uczestników przez władze miasta, przyjęcie i tańce pod gołym niebem na Ljublańskim Zamku, koncert w Katedrze, bankiet oraz ceremonia zakończenia Konferencji na długo pozostaną w naszej pamięci jako efekty niezwykłego ciepła, gościnności oraz perfekcyjnej organizacji naszych słoweńskich przyjaciół i kolegów.

Europejska konferencja lekarzy rodzinnych WONCA Europe 2003

18–21 czerwca 2003, Ljubljana

WONCA Europe 2003 Conference

Ljubljana, June 18–21, 2003

SYLWIA KAŁUCKA, PRZEMYSŁAW KARDAS

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: dr n. med. Przemysław Kardas

Już po raz dziewiąty w dniach od 18 do 21 czerwca odbyła się Europejska Konferencja Stowarzyszenia Praktyki Ogólnej i Medycyny Rodzinnej (European Society of General Practice/Family Medicine-ESGP/FM). Miastem, które przez cztery dni czerwca gościło lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (lekarzy ogólnych i lekarzy rodzinnych), była piękna stolica Słowenii – Ljubljana.

Hasło tegorocznej konferencji brzmiało „Przyszłe Wyzwania Praktyki Ogólnej/Medycyny Rodzinnej” (The Future Challenges of General Practice/Family Medicine). Hasło to staje się tym bardziej aktualne, iż Słowenia, podobnie jak Polska, w przyszłym roku przystępuje do Unii Europejskiej. Pewne kroki dotyczące ujednoczenia w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej zostały już poczynione na zeszłorocznym Kongresie WONCA Europe 2002 w Londynie. Wtedy podano nowe definicje: praktyki ogólnej/medycyny rodzinnej i lekarza ogólnego/lekarza rodzinnego.

Na tegorocznej konferencji wszystkie wykłady, prelekcje, warsztaty, wystawy były równolegle prezentowane w kilku salach wykładowych w doskonale nadających się do tego centrum kongresowym w Cankarjev Dom. Należy tu pogratulować organizatorom doskonale przygotowanej konferencji.

Główne grupy tematów przedstawiane na konferencji to:

1. Problemy związane ze stylem życia w Praktyce Ogólnej/Medycynie Rodzinnej (Lifestyle Problems in General Practice/Family Medicine).

Jaki styl życia prowadzą pacjenci, podopieczni lekarzy podstawowej opieki zależy ich stan zdrowia. Kwestia ta była z dużym naciskiem podkreślana na obecnej konferencji, z przedstawieniem różnych metod mogących być pomocnym w codziennej praktyce.

2. Nagłe problemy w Praktyce Ogólnej/Medycynie Rodzinnej (Acute Problems in General Practice/Family Medicine).

Jest to bardzo szerokie spektrum działalności lekarzy opieki podstawowej, począwszy od banalnej infekcji układu oddechowego do stanu za-

grożającego zdrowiu lub życiu pacjenta. We wszystkich tych przypadkach odpowiednia reakcja ze strony lekarza i pokierowanie pacjentem jest życiowo ważną sprawą, i niejednokrotnie zależy od systemu opieki zdrowotnej istniejącego na terenie danego kraju.

3. Komunikowanie się z pacjentem (Communication with Patients).

Od dobrych umiejętności lekarza rodzinnego w komunikowaniu się z pacjentem w dużej mierze zależy powodzenie we właściwym diagnozowaniu i leczeniu pacjenta. O swoich różnorodnych problemach, doświadczeniach, porażkach i sukcesach, metodach stosowanych na co dzień opowiadali lekarze z całego świata na specjalnie przygotowanym forum poświęconym temu zagadnieniu.

4. Nowe Technologie (New Technologies) – to czwarty główny temat przedstawiany na konferencji. Bez możliwości wdrażania nowych metod, diagnostyki, technologii w szerokim zakresie (np. telemedycyny) nie ma szans na rozwój i dobrą jakość w medycynie ogólnej. Dowodem były liczne prezentowane wieloosrodkowe prace, po-



dr n. med. Sylwia Kałucka i dr n. med. Przemysław Kardas przed Cankarjev Dom


Self-treatment of headaches by general practitioners' patients.

Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

Marcin Dymianowski, Przemysław Kardas
Department of Family Medicine, Medical University of Łódź, Narutowicza St 96, Łódź, Poland
Tel: (+4842) 678 72 10 (fax: (+4842) 678 52 57); e-mail: pkardas@czok.am.loodz.pl

BACKGROUND AND AIMS

Headaches of various etiologies are frequent cause for patients to visit their primary care doctor. Until recently all these patients were referred to a neurologist. Currently because of the new organisation of the health system in Poland, these patients are treated by their family doctors. Before visiting their family doctor many patients make attempts to treat their headaches themselves. Such behaviour is encouraged by wide access to out-the-counter (OTC) painkillers. Although relatively safe, these drugs may reveal severe side effects, and may also lead to "rebound headache". Therefore, it is important for the family doctors to know what non-pharmaceutical methods and drugs the patient has used prior to visiting the doctor.



MATERIALS AND METHODS

A questionnaire-based survey was carried out among persons registered to three primary care practices situated in the Łódź - Widzew and Gozda districts. The research covered three hundred subjects aged eighteen and over, who visited the practice for various reasons. Studied subjects characteristics is given in Table 1. The questionnaire contained questions concerning demographic information as well as the methods of relieving headaches among these patients.

RESULTS

The results indicate that headaches are the common problem between persons registered to GPs. More than 80% of such persons suffered from headache during previous 12 months and the number of headache episodes for those suffering exceeded 8 per year. However, only 18% of respondents visited GPs for headaches (Table 2).

Among the substances applied by the patients there were medicines from various groups, mostly NSAIDs, as well as unconventional methods (table 3). The most frequently used substances were paracetamol (34.0%) and acetylsalicylic acid (19.0%) (Table 4). In more than 50% of cases patients noticed pain relief after usage of OTC drugs (Figure 1). The main important factors affecting patient choice of drug for headache self-treatment were advertisements in the mass media including the press, radio and television. (Table 5).

Factor	N	%
Age (years)		
Average	37.54	
Range	18-64	
Gender		
Woman	110	33.3
Man	114	34.4
Education		
Secondary	47	14.3
High	110	33.4
High	34	10.3

Characteristic	Person (N)	PERC. (%)
Headaches within last 12 months	413 (12)	81.3
Number of visits to the GP for headaches in 12 months	74 (20)	14.2

Drug/method	N	%
Etiology	51	17.0
Aspirin	34	11.3
ibuprofen	27	9.0
Paracetamol	27	9.0
Psychiatr	20	6.7
Lidocaine	18	6.0
Herbal	16	5.0
Complementary	12	4.0
Others	12	4.0

Substance or method	N	%
Paracetamol	102	34.0
Acetylsalicylic acid	67	19.0
Non-pharmaceutical methods	34	11.3
Psychiatr	30	10.0
Metamizole	20	6.7
Nothing	8	2.7
Other	6	1.7
No data	47	13.7
Together	300	100.0

Reason	N	%
Advertisement	113	37.7
Family	41	13.7
Physician's advice	28	9.3
Pharmacy information	22	7.3
Health care professionals	8	2.7
Pharmaceutical companies	8	2.7
Friends of the patient	5	1.7
Other	5	1.7
No data	47	15.7
Together	202	67.0

CONCLUSIONS

Headaches occur frequently between studied persons. The application of pain-killing medicines available without prescriptions for the relief of headache is very common, as well. This is associated with the general availability of these substances and their wide advertising in the mass media. However, due to the health of the most frequently used painkillers, the general availability of these substances and their wide advertising in the mass media. Therefore, it is important for the family doctors to know what non-pharmaceutical methods and drugs the patient has used prior to visiting the doctor.

Plakat studentów z Koła Naukowego ZMR Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

kazujące możliwości współpracy między ośrodkami w danym kraju i na świecie.

5. Jakość w Podstawowej Opiece (Quality in Primary Care). Wysoka jakość jest koniecznością w codziennej praktyce. Powinna ona podlegać stałemu procesowi doskonalenia, o czym dyskutowali wykładowcy w Ljubljanie.

Organizatorzy nie zapomnieli o dobrym humorze uczestników konferencji. Szóstym głównym tematem był **Humor w Praktyce Ogólnej/Medycynie Rodzinnej** (Humour in General Practice /Family Medicine). Oprócz prelekcji z dobrym poczuciem humoru i prac pokazujących, jak sami pacjenci oceniają swoich lekarzy pod wzglę-



Jezioro Perła Alp w Bledzie

dem posiadania poczucia humoru zostały także zaprezentowane rysunki i malarstwo słynnego Roberta Hlavaty – słoweńskiego doktora i artysty.

Konferencja cechowała się bardzo dobrą organizacją i dużą różnorodnością tematyczną, każdy mógł znaleźć zagadnienia najbardziej go interesujące. Na Konferencję przysłano ponad 1000 prac z krajów europejskich, ale uczestnikami i wykładowcami byli także lekarze z odległych państw: Japonii, Chin, Afryki Południowej. Cieszy bardzo, iż coraz liczniejsze są prace z polskich ośrodków (m.in. z Krakowa, Lublina, Łodzi, Katowic, Szczecina, Wrocławia).

Na konferencji zostały przedstawione również 2 prace studentów z Koła Naukowego przy Zakładzie Medycyny Rodzinnej w Łodzi, prowadzonego pod kierunkiem dr. n. med. Przemysława Kardasa. Prace te dotyczyły częstości występowania nadciśnienia tętniczego wśród dzieci w Łodzi oraz samoleczenie bólów głowy przez pacjentów lekarza podstawowej opieki. Bardzo miłym gestem ze strony organizatorów było zwolnienie naszych studentów z wysokich opłat konferencyjnych.

Największe wrażenie na nas zrobił wykład doktora I. Tomazi pt. „Lekarz ogólny na szczycie świata” (A general practitioner on the top of the world). W ciągu pół godziny doktor Tomazi, opowiadając o trudnościach napotykanym podczas wypraw i o swojej pasji, pokazał piękne zdjęcia ze szczytów gór. Było to niezwykle przeżycie.

Oprócz intensywnego wypełnienia programu wykładami i prezentacjami organizatorzy zadbałi, aby uczestnicy konferencji odwiedzający ich kraj mogli poznać jego urok. Słowenia jest małym państwem o powierzchni 20 000 km² i niespełna 2 milionach mieszkańców, posiada jednak liczne cuda natury. Do niewątpliwych należy jezioro zwane „perłą Alp” w Bledzie. To nieduże jezioro o powierzchni 2000 ha na 1380 m, o barwie szmaragdowo-zielonej, przyciąga turystów z całego świata. Na środku jeziora na małej wyspie znajduje się XVIII w. kościółek, a w pobliżu ze wzgórza spogląda na jezioro zamek z XI wieku. Trudno było nasycić się tym widokiem i wyjechać z tak gościnnego i pięknego kraju.

Sprawozdanie z III Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

11–13 września 2003, Lublin

Report on the 3rd Congress of the Polish Society of Family Medicine

Lublin, 11–13 September 2003

ANDRZEJ STECIWKO, AGNIESZKA MASTALERZ-MIGAS

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

W dniach 11–13 września 2003 roku w Lublinie odbył się III Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR).

Zjazdy i inne konferencje organizowane pod patronatem PTMR cieszą się z roku na rok coraz większym uznaniem wśród lekarzy, i to nie tylko lekarzy rodzinnych, ale również innych specjalistów. Na Zjeździe w Lublinie gościło około 1500 uczestników – przedstawiciele różnych środowisk medycznych. Większość uczestników stanowili oczywiście lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, w tym lekarze rodzinni, przybyło również wielu specjalistów z innych dziedzin medycyny, aby skorzystać z niezwykle bogatej oferty merytorycznej Zjazdu.

Patronat honorowy nad Zjazdem objął Minister Zdrowia Leszek Sikorski oraz Jego Magnificencja Rektor Akademii Medycznej w Lublinie prof. dr hab. Maciej Latałski.

Na czele Komitetu Naukowego oraz Organizacyjnego stanął Kierownik Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie prof. dr hab. Jerzy Łopatyński. W Komitecie Naukowym współpracowali z nim: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko (Wrocław) oraz dr n. med. Grażyna Mardarowicz (Lublin) jako wiceprzewodniczący, a także członkowie: prof. dr hab. med. Jerzy Bodalski (Łódź), prof. dr hab. med. Agnieszka Borzuchowska (Białystok), prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski (Poznań), dr hab. med. Tomasz Grodzicki (Kraków), prof. dr hab. med. Marek Hebanowski (Gdańsk), dr hab. med. profesor AM Wanda Horst-Sikorska (Poznań), dr n. med. Przemysław Kardas (Łódź), prof. dr hab. med. Waldemar Karnafel (Warszawa), prof. dr hab. med. Zofia Kawczyńska-Butrym (Olsztyn), prof. dr hab. med. Ewa Otto Buczkowska (Gliwice), dr n. med. Lech Panasiuk (Lublin), prof. dr hab. med. Tadeusz Kozielec (Szczecin), prof. dr hab. med. Jan Tatoń (Warszawa), prof. dr hab. med. Kazimierz A. Wardyn (Warszawa), prof. dr hab. med. Leszek Wdowiak (Lublin), prof. dr hab. med. Bogna Wierusz-Wysocka (Poznań), prof. dr hab. med. Czesław Wójcikowski (Gdańsk), prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska (Poznań).

W Komitecie Organizacyjnym, pod przewo-

dnictwem prof. Jerzego Łopatyńskiego, pracowali: dr n. med. Grażyna Mardarowicz jako wiceprzewodnicząca, dzieląc tę zaszczytną funkcję z Panią mgr Małgorzatą Hein, dyrektorem firmy Agora Intl, która sprawowała pieczę organizacyjną nad Zjazdem, oraz członkowie: lek. Bartosz Sapiłak (Wrocław), mgr Teresa Nicer (Lublin), lek. Iwona Chmiel-Perzyńska (Lublin), lek. Agata Matej (Lublin), dr n. med. Ewa Szyrowska ((Lublin), lek. Grzegorz Szcześniak (Lublin), dr n. med. Piotr Książek (Lublin), lek. Barbara Żmurowska (Lublin) oraz Grażyna Ilczuk (Lublin).

Patronat medialny nad Zjazdem objęły czasopisma medyczne: kwartalnik „Polska Medycyna Rodzinna” oraz miesięcznik „Terapia”.

Program Zjazdu był przebogaty, zarówno pod względem merytorycznym, jak i towarzyskim. Przybyło ponad 110 wykładowców – ludzi wybitnych w swoich dziedzinach, wielu specjalistów krajowych i wojewódzkich w różnych specjalnościach medycznych. Zostali zaproszeni przez Komitet Naukowy do wygłoszenia wykładów prezentujących aktualne poglądy dotyczące etiopatogenezy, diagnostyki i terapii szeregu schorzeń, z którymi często styka się lekarz rodzinny w swej codziennej praktyce.

Zjazd oficjalnie został zainaugurowany uroczystym otwarciem w czwartek, 11 września o godzinie 17.00. Jednak już od rana w czwartek odbywały się sesje przedjazdowe o bardzo interesującej tematyce (uzależnienia, onkologia, medycyna ratunkowa), które zgromadziły wielu słuchaczy.

Podczas uroczystej inauguracji prof. Jerzy Łopatyński powitał wszystkich przybyłych. Z powitaniem oraz krótkim przemówieniem wystąpił również prof. Andrzej Steciwko, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Krótkie wystąpienia mieli także zaproszeni Goście: Rektor Akademii Medycznej w Lublinie prof. Maciej Latałski oraz przedstawiciele władz wojewódzkich i samorządu lokalnego.

Podczas uroczystego otwarcia wygłoszono niezmiernie ciekawe wykłady inauguracyjne. Prof. Maciej Latałski mówił o narodzinach medycyny rodzinnej w Polsce. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż Pan Profesor jest jedną z osób, które

tworzyły medycynę rodzinną w naszym kraju. Prof. Witold Zatoński wygłosił wykład nt. „Stan zdrowia Polaków a rola lekarza rodzinnego”, dr n. med. Krzysztof Kuszewski: „Wpływ uwarunkowań zdrowotnych i ekonomicznych na zadania medycyny rodzinnej”, prof. Leszek Wdowiak mówił na temat reformowania opieki zdrowotnej w Polsce, a jako ostatnia wystąpiła Pani prof. Zofia Kawczyńska-Butrym z wykładem nt. „Rodzina jako podmiot opieki lekarza rodzinnego”.

Podczas inauguracji wręczono również przyznawane co roku przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej oraz Stowarzyszenie Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych wyróżnienia: tytuł „Przyjaciel Lekarza Rodzinnego” oraz Statuetkę Hipokratesa.

Statuetką Hipokratesa w roku 2003 został uhonorowany prof. dr hab. Jerzy Łopatyński, kierownik Katedry Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Lublinie.

Tytuł „Przyjaciel Lekarza Rodzinnego” otrzymali: redaktor Jan Kuźma, właściciel Wydawnictwa „Continuo”, firma farmaceutyczna Merz Pharmaceuticals (tytuł odebrała dr Dorota Dubielewska) oraz Dariusz Lewera z firmy farmaceutycznej Merz Pharmaceuticals.

Podczas Zjazdu odbyło się 25 sesji naukowych (w tym 5 sesji plenarnych, 10 sesji tematycznych, 5 sesji firm farmaceutycznych oraz 5 sesji plakatowych). W sobotnie popołudnie trwały obrady Konferencji Okrągłego Stołu „Współpraca lekarzy rodzinnych i specjalistów” z udziałem Ministra Zdrowia Leszka Sikorskiego.

Sesje plenarne dotyczyły: zagadnień pulmonologiczno-alergologicznych, chorób infekcyjnych i antybiotykoterapii, nefrologii oraz chorób metabolicznych. Sesje satelitarne objęły swą tematyką pediatrię (sesja „Opieka zdrowotna od poczęcia po dorosłość”), geriatrię („Problemy zdrowotne w marszu ku starości”), neurologię, gastroentero-



Inauguracja Zjazdu



Podczas Inauguracji przemawia prof. Jerzy Łopatyński



Podczas Inauguracji przemawia prof. Andrzej Steciwko



Prof. Jerzy Łopatyński otrzymuje statuetkę Hipokrate-
sa z rąk Przewodniczącego Kapituły Stowarzyszenia
Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzin-
nych Prof. Jerzego Kotodzieja (po prawej Prezes Stow-
arzyszenia – dr Marek Szewczyk)



Laureaci tytułu „Przyjaciel Lekarza Rodzinnego”:
Dr Dorota Dubielewska z firmy Merz Pharmaceuticals
oraz Jan Kuźma właściciel Wydawnictwa „Continuo”



Sesje naukowe cieszyły się
dużym zainteresowaniem
lekarzy

logię, endokrynologię, choroby naczyniowe oraz
wybrane problemy medycyny rodzinnej.

Oprócz niezwykle bogatego programu nau-
kowego Organizatorzy zadbali również o miłe
spędzenie czasu poza sesjami naukowymi. Uro-
czystość otwarcia Zjazdu uświetnił koncert

skrzypcowy. Wieczorem wystąpił Jerzy Kryszak
z programem kabaretowym. W piątkowy wie-
czór (oraz noc), po całym dniu obfitej „uczty”
naukowej, uczestnicy Zjazdu mogli dać upust
nagromadzonej emocjom podczas wspaniałej
Biesiady Staropolskiej, która odbywała się



Konferencja Okrągłego Stołu „Współpraca lekarz rodzinny – specjalista nefrolog”. Głos w dyskusji ma prof. Stanisław Czekalski



Konferencja Okrągłego Stołu „Współpraca lekarz rodzinny – specjalista nefrolog”. Trwa dyskusja pomiędzy prof. Bolesławem Rutkowskim, Ministrem Zdrowia Leszkiem Sikorskim oraz prof. Andrzejem Steciwko



Po intensywnym wysiłku naukowym czas na zabawę



„Trzej Tenorzy”: Minister Zdrowia Leszek Sikorski, prof. Jerzy Łopatyński oraz prof. Andrzej Steciwko wraz ze Starostą Biesiady Krzysztofem Tyńcem

w znajdującym się na obrzeżach miasta Muzeum Wsi Lubelskiej. Wspaniała atmosfera zabawy była skutecznie podtrzymywana i podsycana przez starostę biesiady, Krzysztofa Tyńca wraz z fantastycznym zespołem muzycznym Big Beat Band. Zabawę swoimi występami uświetnili również Alosza Awdiejew z zespołem oraz kabaret Marcina Samolczyka.

Biesiadne hulanki trwały niemal do świtu. Pomimo, iż jesień dawała już pierwsze oznaki swego nadejścia i temperatura powietrza w nocy nie należała do wysokich, zabawa trwała w najlepsze, a atmosfera była gorąca.

Nie przeszkodziło to oczywiście uczestnikom w pojawieniu się w sobotni poranek na obradach naukowych.

Sobota była do godzin popołudniowym bogato wypełniona programem naukowym. Uroczyste zakończenie obrad nastąpiło w sobotnie popołudnie, po niezwykle ciekawych obradach Okrągłego Stołu, w których udział wziął Minister Zdrowia Leszek Sikorski.

Na zakończenie Pan Profesor Andrzej Steciwko dokonał podsumowania Zjazdu, podziękował serdecznie wszystkim zaproszonym wykładowcom oraz uczestnikom za przybycie i jednocześnie zaprosił do Wrocławia, bowiem w dniach 29 września – 2 października 2004 roku odbędzie się we Wrocławiu II Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Tradycja PTMR nakazuje, aby to kolejne spotkanie naukowe było jeszcze wspanialsze niż poprzednie.

Regulamin ogłaszania prac w kwartalniku Polska Medycyna Rodzinna

POLSKA MEDYCYNA RODZINNA adresowana jest do pracowników zajmujących się badaniami naukowymi w dziedzinie medycyny rodzinnej w Zakładach i Katedrach Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznych, lekarzy medycyny rodzinnej oraz studentów i lekarzy przygotowujących się do tej praktyki. Ponadto jest adresowana do pracowników naukowych zajmujących się badaniami doświadczalnymi i epidemiologicznymi z zakresu innych dyscyplin medycznych.

Redakcja przyjmuje do druku prace w języku polskim i/lub angielskim. Publikowane są artykuły redakcyjne, prace oryginalne, doświadczalne, pogładowe, kazuistyczne, artykuły sponsorowane, specjalne opracowania dla celów dydaktycznych, sprawozdania ze zjazdów i kongresów, recenzje książek i przeglądy piśmiennictwa, notatki kronikarskie, komunikaty, listy do Redakcji, a także – za zgodą Autorów lub Wydawcy – streszczenia lub pełne teksty z prasy zagranicznej. Przewidywane są również wydania suplementów z materiałami z konferencji, sympozjów oraz zjazdów. Czasopismo jest drukowane w formacie A4.

Układ pracy: tytuł, imiona i nazwiska Autorów, nazwa zakładu, instytutu lub placówki, w której praca została wykonana, imię, nazwisko i tytuł naukowy kierownika zakładu (instytucji). Praca powinna się składać ze streszczenia strukturalnego (do 300 słów), słów kluczowych (powinny pochodzić z wykazu *Medical Subject Heading* przygotowanego przez „*Index Medicus*”), tekstu głównego (w przyjętym układzie: wstęp, materiały i metody, wyniki, wnioski, podsumowanie), spisu piśmiennictwa oraz tytułu, streszczenia strukturalnego i słów kluczowych w języku angielskim. Dla opracowań dydaktycznych, sprawozdań, recenzji i notatek kronikarskich dopuszcza się niezbędne odstępstwa w układzie tekstu głównego. Struktura streszczenia powinna pokrywać się ze strukturą tekstu głównego. Praca powinna zawierać także aktualny adres i telefon zakładu (instytucji), prywatny adres i telefon, ewentualnie adres poczty elektronicznej pierwszego Autora.

Piśmiennictwo powinno ograniczyć się do niezbędnych pozycji. Obowiązują zasady podawania piśmiennictwa opracowane przez Narodową Bibliotekę Medyczną Stanów Zjednoczonych (*The Vancouver style*). W tekście pracy podajemy nazwiska i inicjały imion (bez kropek) pierwszych dwóch autorów oraz rok publikacji. W przypadku kilku publikacji, tego samego autorstwa z tego samego roku, dodajemy wyróżnik literowy np.: (Jaźwiecki AJ, Miklasz B, 1999a). Spis piśmiennictwa umieszczamy na końcu pracy. Obowiązuje kolejność zgodna z kolejnością pojawiania się cytowanych prac w tekście. W przypadku czasopism zestawienie to powinno wyglądać następująco: nazwisko, inicjały imienia lub imion pierwszych trzech Autorów (ew. skrót „i wsp.”), pełny tytuł pracy, tytuł czasopisma lub nazwa serii (z zastosowaniem przyjętych w „*Index Medicus*” skrótów), w której praca została zamieszczona, rok publikacji, nr tomu, zeszytu, strony od – do. Skróty nazw czasopism pisane są kursywą, bez kropek. Po podaniu roku wydania stawiamy średnik, po podaniu tomu – dwukropek, po podaniu stron – kropkę. np. Parkin D, Clayton P, Black RF i wsp. Childhood leucaemia in Europe after Chernobyl. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006–1012. W przypadku wydawnictw zwartych: nazwisko redaktora (-ów), inicjały imienia lub imion, tytuł publikacji pisany kursywą, miejsce wydania, nazwę wydawnictwa, rok wydania, ewentualnie strony. np. Tomb DA. *Psychiatria*. Wrocław: Urban & Partner; 1996: 101–111.

Wydruk pracy zgłaszanej do druku należy dostarczyć w 3 egzemplarzach (z dołączoną dyskietką), w formacie A4, na kartkach jednostronnie zadrukowanych. Na jednej stronie wydruku powinno się znajdować 30 wierszy po około 60 znaków (czcionka Arial 12 pkt). Na marginesach należy zaznaczyć proponowane miejsca wcięcia rycin, tabel oraz fotografii. Tytuły rubryk w tabelach, poza pierwszą literą, należy pisać małymi literami (tzw. pismem podręcznym). Objętość prac pogładowych i oryginalnych nie może przekraczać 16 stron, prac kazuistycznych, sprawozdań i innych materiałów do 6 stron maszynopisu.

Wersja elektroniczna prac. Redakcja przyjmuje prace na dyskietkach komputerowych 3,5” lub na CD-ROM-ach, sformatowanych i nagranych na komputerach PC. Tekst na dyskietce musi być zgodny z wydrukiem. Nie będą przyjmowane prace dostarczone wyłącznie w formie maszynopisu. Teksty należy przekazać w formacie MS WORD 95, 97 lub 2000. Materiał ilustracyjny należy przygotować w formacie TIFF – dla skanów, Corel Draw lub Adobe Illustrator – dla grafiki wektorowej, MS Excel – dla wykresów i diagramów. Należy dołączyć czytelne wydruki komputerowe rysunków. Każda dyskietka powinna być opisana nazwiskiem, tytułem pracy, nazwą pliku oraz numerem telefonu do Autorów. Tekst i materiał ilustracyjny powinny być zapisane w oddzielnych plikach. Jeżeli jest stosowany program kompresujący, należy także dołączyć go na dyskietce.

Ryciny, fotografie, wykresy w tradycyjnej formie (np. rysowane czarnym tuszem na kalce technicznej) do wmontowania w tekst należy również nadsyłać w trzech egzemplarzach (oryginał i odbitki ksero), oddzielnie, poza tekstem, w którym muszą być zacytowane. Wszystkie powinny być ponumerowane i opisane, zgodnie z kolejnością występowania w pracy, sygnowane nazwiskiem i tytułem pracy (w skrócie). Fotografie powinny być wykonane na błyszczącym papierze.

Każda praca jest recenzowana przez Kolegium Redakcyjne oraz niezależnych Recenzentów. Recenzenci dobierani są z grona profesorów Akademii Medycznych według uznania Redakcji. W szczególnych przypadkach prace mogą recenzować również osoby z tytułem profesora innych uczelni. Redakcja zapoznaje Autorów z tekstem recenzji, bez ujawniania nazwisk recenzentów. Recenzent może uznać pracę za:

- nadającą się do druku bez dokonywania poprawek,
- nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji,
- nadającą się do druku po jej przeredagowaniu zgodnie z uwagami Recenzenta i po ponownej recenzji pracy,
- nie nadającą się do druku.

Praca może być również odesłana Autorom z prośbą o dostosowanie do wymogów redakcyjnych.

Prace wymagające korekty zostaną przesłane Autorom wraz z uwagami Recenzenta i Redakcji. Autorzy prac oryginalnych, doświadczalnych, pogładowych, kazuistycznych i artykułów sponsorowanych otrzymują jedną korektę, bez maszynopisu. Zmiany w treści artykułu, dopisywanie nowego tekstu, poprawki na rysunkach powstałe z winy Autorów nie będą uwzględniane przez Redakcję na etapie korekty. Korekty należy zwrócić w ciągu 7 dni od daty wysłania z Redakcji. W przypadku zakwalifikowania pracy do druku Autorzy zostaną o fakcie poinformowani pisemnie. W przypadku niezakwalifikowania pracy do druku egzemplarz pracy zostanie zwrócony Autorom z podaniem przyczyny.

Redakcja Naukowa zastrzega sobie prawo do dokonywania koniecznych poprawek i skrótów bez porozumienia z Autorami.

Zasady etyki. Publikowane prace nie mogą ujawniać danych osobowych pacjentów bez załączenia ich pisemnej zgody. Prace przedstawiające badania doświadczalne prowadzone na ludziach muszą zawierać oświadczenie, że protokół badawczy jest zgodny z Konwencją Helsińską i jest zaakceptowany przez odpowiednią komisję ds. badań na ludziach macierzystej instytucji. Również publikacje dotyczące badań doświadczalnych na zwierzętach muszą zawierać oświadczenie, że badania były zaakceptowane przez odpowiednią komisję ds. etyki.

Do pracy złożonej w Redakcji należy dołączyć pisemne oświadczenie Autora, że praca nie została i nie zostanie złożona do druku w innym czasopiśmie. Praca powinna zawierać także aprobatę do druku kierownika zakładu (instytucji). Autorzy muszą również na formularzu zgłoszeniowym pracy, drukowanym w Polskiej Medycynie Rodzinnej, poświadczyć w punktach, że spełnili warunki powyższego Regulaminu.

Autorzy otrzymują bezpłatnie 1 egzemplarz czasopisma z wydrukowanym artykułem i nie otrzymują honorariów autorskich.

Internet. POLSKA MEDYCYNĄ RODZINNA uruchomiła własną stronę internetową. Na stronie tej Redakcja zamieszcza streszczenia drukowanych prac oraz istotne wiadomości o kwartalniku. Są tam także zamieszczone elektroniczne wersje Regulaminu i niezbędnych formularzy oraz informacje dla ogłoszeniodawców. Adres strony: www.pmr.am.wroc.pl

Prawa autorskie (copyright). Maszynopis zakwalifikowany do druku w kwartalniku staje się własnością POLSKIEJ MEDYCYNĄ RODZINNEJ.

Prace należy nadsyłać na adres Redakcji:

Redakcja POLSKIEJ MEDYCYNĄ RODZINNEJ

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

ul. Syrokomli 1

51-141 Wrocław

tel./fax 071 325 43 41

e-mail: pmr@pmr.am.wroc.pl

www.pmr.am.wroc.pl

Uwaga dla zamieszczających reklamy: format publikacji po obcięciu wynosi 208 × 295 mm (szerokość × wysokość), do tego trzeba dodać po około 3 mm na obcięcie do zrównania. Szczegółowe informacje o kwartalniku i zasadach współpracy dostępne są na stronie internetowej Redakcji.