

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Chorobowość sercowo-naczyniowa u chorych na schyłkową niewydolność nerek leczonych dializami. Patogeneza, diagnostyka i leczenie

Cardiovascular morbidity among patients with end stage renal disease on maintenance dialysis. Pathogenesis, diagnosis and therapy

JAROSŁAWA JAWORSKA-WIECZOREK^{1–3, A–G}

¹ Stacja Dializ Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu
Kierownik: dr n. med. Jarosława Jaworska-Wieczorek

² Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu
Rektor: prof. dr hab. med. Andrzej Steciwko

³ Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii Politechniki Opolskiej
Rektor: prof. dr hab. inż. Jerzy Skubis

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

Streszczenie Zaburzenia funkcji lewej komory wykrywano na początku dializoterapii nawet u 80% chorych. Przybierają one postać przerostu dośrodkowego i/lub odśrodkowego. Istotną rolę w przyspieszonym rozwoju miażdżycowego uszkodzenia ściany naczyniowej u chorych na schyłkową niewydolność nerek odgrywa proces mikrozapalenia. W pracy omówiono metody diagnostyczne oraz zasady postępowania terapeutycznego w chorobie sercowo-naczyniowej u osób dializowanych. Podstawową metodą w ocenie stanu układu krążenia jest echokardiografia z wykorzystaniem jej wariantów obciążeniowych, w szczególności testu dobutaminowego. W postępowaniu terapeutycznym podstawowe znaczenie ma normalizacja ciśnienia tętniczego. Odległe wyniki leczenia zabiegowego choroby niedokrwiennej serca, zarówno w przypadku przezskórnej angioplastyki, jak i pomostowania aortalno-wieńcowego są wyraźnie gorsze u osób dializowanych niż w populacji ogólnej.

Słowa kluczowe: mikrozapalenie, przyspieszona miażdżycyca, przerost mięśnia sercowego dośrodkowy i odśrodkowy, echokardiografia, leczenie zachowawcze i zabiegowe.

Summary Disorders of the left ventricular function were detected even up to 80% of the patients at the beginning of dialysis program. The concentric and/or excentric left ventricular hypertrophy was observed. Uraemic microinflammation contributes significantly to the premature atherosclerosis development in the end-stage kidney failure patients. Diagnostic methods and guidelines of the cardiovascular disease treatment in the dialysis patients are discussed in the paper. The principal method in the cardiovascular system evaluation is echocardiography using its stress variants, particularly dobutamine test. In the therapeutic approach on the first place there is the normalization of blood pressure due effective antihypertensive management. The long-term results of the acute ischaemic heart disease interventional treatment are in end-stage kidney failure patients significantly worse than in general population. It involves both percutaneous transluminal angioplasty and coronary artery bypass graft.

Key words: microinflammation, accelerated atherosclerosis, left ventricular hypertrophy concentric and excentric, echocardiography, dobutamine test, medical and interventional treatment.

Patogeneza choroby sercowo-naczyniowej

Zaburzenia funkcji lewej komory serca wykrywano na początku dializoterapii nawet u 80% chorych [1, 2]. Z ich obecnością łączyło się znaczne zagrożenie chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością krążenia, a także z wyższą śmiertelnością w okresie pierwszych 2 lat leczenia

nerkozastępczego [3, 4]. Wyróżnia się dwa rodzaje zmian w strukturze mięśnia serca u chorych na przewlekłą niewydolność nerek, tj. tzw. przerost dośrodkowy (koncentryczny) i odśrodkowy (ekscentryczny) [4, 5]. Przerost dośrodkowy jest następstwem nadciśnienia tętniczego (obecne u 90% chorych na schyłkową niewydolność nerek) i stwardnienia naczyń [6, 7]. Do przerostu odśrodkowego prowadzi natomiast niedokrwistość oraz przeciek tętniczo-żylny związa-

ny z wytworzeniem przetoki [8]. W przeroście dośrodkowym (koncentrycznym) dochodzi do wzrostu ciśnienia śródkomorowego, który zmniejszając jamę lewej komory w okresie skurczu, pogarsza stosunek przepływu krwi do masy mięśniowej i obniża w ten sposób rezerwę wieńcową. Przerost odśrodkowy (ekscentryczny) ma charakter objętościowy, a następstwem niedokrwistości i przetoki tętniczo-żylniej jest zwiększony napływ krwi żylniej do serca, który wywołuje przerost i wydłużenie komórek mięśnia sercowego oraz zwiększenie częstości pracy serca. Długotrwałe działanie tych mechanizmów wiedzie jednak do szkodliwych następstw w postaci zgrubienia mięśnia sercowego i postępującej rozstrzeni serca [5, 9]. Początkowo oba rodzaje przerostu lewej komory serca stanowią mechanizm adaptacyjny, umożliwiający oszczędzanie energii. Odleglejsze następstwa są jednak zdecydowanie patologiczne, gdyż dochodzi do śmierci komórek mięśnia sercowego, spadku liczby naczyń włosowatych i rozwoju zwłóknienia w mięśniu sercowym. Końcowym efektem zachodzących zmian jest powstanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i zaburzeń przewodzenia. W miarę dalszego trwania tych niekorzystnych procesów śmierć komórek mięśnia sercowego prowadzi do rozwoju rozstrzeni serca z wyrównawczym przerostem lewej komory [8]. Końcową fazą jest powstanie skurczowej dysfunkcji (niewydolności) mięśnia sercowego. Opisane zmiany o charakterze przerostu dośrodkowego (ciśnieniowego) i odśrodkowego (objętościowego) sprawiają, że chorzy na schyłkową niewydolność nerek są szczególnie wrażliwi na niewielki nawet wzrost objętości krwi krążącej, który wywołac może objawy ostrej niewydolności lewej komory [8]. Należy wspomnieć, że dodatkowymi czynnikami uszkadzającymi mięsień sercowy w okresie schyłkowej niewydolności nerek są toksyny mocznicowe i zaburzenia hormonalne, wśród których czołowa rola przypada nadczynności przytarczyc, a także niedożywieniu [11, 12].

Złożone wieloczynnikowe podłoże mają też rozwijające się u chorych na niewydolność nerek zmiany w naczyniach [13–16]. Obserwuje się w nich uszkodzenie śródbłonna z zaburzeniami funkcji, obecność licznych zwapnień, zwłóknienia w błonie wewnętrznej, zwiększenie zawartości kolagenu oraz upośledzenie elastyczności. Przyczyną ich jest zarówno przyspieszony rozwój klasycznego procesu miażdżycowego, jak i wpływ zaburzeń swoistych dla toksemii mocznicowej [17]. Typowy proces miażdżycowy charakteryzuje się obecnością płytek miażdżycowych w obrębie błony wewnętrznej i ma charakter ogniskowy o różnorodnej dystrybucji, głównie jednak w obrębie tętnic średniego rozmiaru. Miażdżycowe uszkodzenie tętnic wieńcowych,

mózgowych i obwodowych z następowym zamknięciem ich światła jest istotną przyczyną śmiertelności u chorych na schyłkową niewydolność nerek [16]. Przyspieszony proces miażdżycowy u chorych na schyłkową niewydolność nerek ma za przyczynę oddziaływanie na ścianę naczyniową produktów końcowej glikacji, stresu oksydacyjnego (oksydacja lipidów) i hiperhomocysteinemii [17, 19, 20]. Szczególne znaczenie przypisuje się jednak następstwom przewlekłego zapalenia, którym od strony patogenetycznej jest u części chorych toksemia mocznicowa. Reakcja zapalna powoduje bowiem niebezpieczną niestabilność płytki miażdżycowej. Badania patomorfologiczne wykazują obecność licznych komórek zapalnych (monocyty, makrofagi, limfocyty T) nie tylko przy powierzchniowych nadżerkach czy pęknięciach płytki miażdżycowej, lecz również w początkowym okresie choroby. Wstępnym etapem zmian w ścianie naczyniowej jest aktywacja komórek śródbłonna, które uzyskują zwiększoną ekspresję molekuł adhezyjnych ICAM 1 i selektyny E. Zaktywowane komórki śródbłonna przyciągają do ściany naczyniowej makrofagi i pobudzają je do wydzielania zapalnych cytokin (np. interleukina 1, 6, czynnik martwicy nowotworów), chemokin oraz innych czynników wzrostowych (np. płytkowy czynnik wzrostowy, główny fibroblastyczny czynnik wzrostowy). W wyniku tego dochodzi do pomnożenia komórek mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej oraz do naruszenia struktury blaszek miażdżycowych, które stają się niestabilne i mogą ograniczyć światło naczynia [2, 19]. Obserwacje wielu autorów sugerują o związku podwyższonego stężenia CRP z procesem mikrozapalenia, utajonym zakażeniem, a także zmianami sercowo-naczyniowymi [2]. Ponadto wzrasta liczba publikacji o roli zakażeń *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* oraz cytomegalowirusem w powstawaniu miażdżycy [21].

Niemiażdżycowe uszkodzenie ściany naczyniowej dotyczy w schyłkowej niewydolności nerek przede wszystkim dużych tętnic, które podlegają przerostowi z rozwojem sztywności ściany [8]. W tym stwardnieniu tętnic płytki występują ogniskowo, głównie w rozwidleniach tętnic. Stwierdzenie obecności w płytkach fosforanu wapnia wskazuje na patogenetyczne znaczenie hiperfosfatemii [8, 12]. Szkodliwość hiperfosfatemii dla układu sercowo-naczyniowego potwierdzają obserwacje w dużych grupach chorych hemodializowanych, w których wykazano, że znacznie podwyższone stężenie fosforu stanowi niezależny czynnik zwiększonego zagrożenia śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej [9, 17, 21, 22].

Diagnostyka

Kryteria rozpoznania choroby sercowo-naczyniowej u osób dializowanych są takie same, jak w populacji ogólnej [16]. Szczególnie przydatną metodą diagnostyczną jest echokardiografia, która określa wielkość jam serca, ogólną i odcinkową kurczliwość komór z pomiarem frakcji wyrzutowej lewej komory. Umożliwia ona ocenę ujęć tętnicznych i żylnych, ciśnień wewnątrzsercowych, grubości ścian serca i obecności płynu w osierdziu. Jest podstawowym badaniem w różnicowaniu niewydolności rozkurczowej i skurczowej mięśnia sercowego [24]. W okresie rozpoczynania dializoterapii nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym wykrywano u 70–85% chorych [5, 9, 25]. Dla przykładu w obserwacjach kanadyjskich u 42% chorych wykryto przerost dośrodkowy lewej komory, u 23% przerost odśrodkowy, u 4% rozstrzeń lewej komory, a u 16% niewydolność skurczową, tak więc wynik prawidłowy miało tylko 15% chorych [7]. Ze względu na zmiany objętości lewej komory związane z hiperwolemią badania echokardiograficzne powinny być wykonywane w pierwszym dniu od zakończenia zabiegu hemodializy [7]. Na znaczenie hiperwolemii, nawet pod nieobecność nadciśnienia tętniczego oraz na uszkadzający wpływ toksemii mocznicowej, wskazują obserwacje 55 chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową, którzy odznaczyli się prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Po upływie 2 lat stwierdzano u nich zmiany w sercu (rozstrzeń lewego przedsionka, przerost lewej komory, z przewagą przerostu mięśnia przegrody), które wykazywały dalsze pogłębienie u chorych obserwowanych ponad 5 lat [2, 26]. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa ma u chorych dializowanych ograniczoną przydatność [27]. Jej czułość w metaanalizie dokonanej przez Gianrossiego i współpracowników określono na 68% [25]. Dlatego coraz szersze zastosowanie znajduje echokardiografia obciążeniowa, której ujemny wynik ma pozytywne znaczenie rokownicze i pozwala uniknąć koronarografii [16]. Wykonywane są trzy testy echokardiografii obciążeniowej: wysiłkowy, dipirydamolowy i dobutaminowy [23]. Największą czułość i swoistość ma w populacji dializowanych test dobutaminowy [24]. Polega on na zastosowaniu zwiększanych co 3 minuty dawek dożylnego wlewu dobutaminy od 5 do maksymalnie 40 µg/kg m.c./min. Jeżeli czynność serca nie przyspiesza dostatecznie, to stosuje się atropinę dożylnie w dawce od 0,25–2,0 mg. Próbę kończy się zwykle po podaniu maksymalnej dawki dobutaminy lub po wystąpieniu objawów niedokrwienia (ból dławicowy lub upośledzenie czynności lewej komory). Uzyskane wyniki dowodzą, że pogorszenie odcinkowej kurczliwości mięśnia sercowego w teście do-

butaminowym jest bardzo wczesnym objawem niedokrwienia wyprzedzającym zmiany w echokardiografii spoczynkowej oraz pojawienie się bólu wieńcowego. Nieinwazyjnym badaniem ujawniającym obszary mięśnia sercowego z upośledzonym przepływem wieńcowym oraz strefy martwicy jest scyntygrafia perfuzyjna z użyciem Talu 201 lub Technetu 99. W sytuacji nietypowego świeżego zawału mięśnia sercowego posłużyć się można scyntyografią z użyciem pirofosforanu cynawego lub przeciwiała wobec miozyny znakowanych Technetem 99, która wykrywa obszary upośledzonego przepływu wieńcowego oraz strefy martwicy (badanie to ma największą wartość diagnostyczną, jeżeli jest wykonane między 48–72 godziną od zawału mięśnia serca) [23, 24]. Należy wspomnieć, że podwyższenie aktywności tzw. frakcji sercowej kinazy fosfokreatyninowej (CKMB) może być u osób dializowanych nieswoiste, wynikające z uszkodzenia mięśni szkieletowych w przebiegu miopatii mocznicowej. Bardziej swoiste jest wykrycie w surowicy podwyższonego stężenia troponiny I [22]. Koronarografia – jako badanie inwazyjne – wykonywana jest u chorych dializowanych z wyraźnie rysującymi się wskazaniami do zabiegów rewaskularyzacji, a więc w przypadkach objawowej choroby wieńcowej oraz przy dodatnich wynikach testów echokardiograficznych [22, 35]. Koronarografia zalecana jest również u kwalifikowanych do zabiegu przeszczepu nerki i trzustki lub wyłącznie nerki chorych na schyłkową niewydolność nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej [18].

W ocenie rozległości procesu miażdżycowego w naczyniach, a zwłaszcza w wykrywaniu obecności przyściennych zakrzepów, w dużych tętnicach, takich jak tętnica szyjna wspólna, bardzo pomocne jest badanie USG techniką dopplerowską [17]. W jednym z badań wykazano, że zmiany miażdżycowe w tętnicy szyjnej występowały u 60% 50-letnich chorych na schyłkową niewydolność nerek, natomiast w grupie kontrolnej – u 20%.

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie zachowawcze

Podstawowe znaczenie ma normalizacja ciśnienia tętniczego, w której szczególna rola przypada kontroli objętości krążącego osocza, a więc umiejętnemu stosowaniu ograniczeń sodu w diecie i prowadzeniu odpowiedniej ultrafiltracji w toku zabiegów hemodializy i dializy otrzewnowej [26, 28, 36]. Mimo braku jednoznacznych danych klinicznych wyniki dotychczasowych badań doświadczalnych sugerują, że u osób starszych, dla których hemodializa pozostaje całościową meto-

dą leczenia, należy dać pierwszeństwo syntetycznym bardziej biozgodnym błonom dializacyjnym, żeby ograniczyć natężenie reakcji zapalnej [2]. Ważna rola przypada również leczeniu niedokrwistości w schyłkowej niewydolności nerek za pomocą erytropoetyny, które usuwa istotny czynnik rozwoju tzw. odśrodkowego przerostu mięśnia sercowego [29, 30, 34]. Należy również podejmować działania zmniejszające natężenie hiperfosfatemii, zwiększając dawkę dializy i podając preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym, węglan i octan wapnia oraz nowsze preparaty niewapniowe (sewelamer, węglan lantanu). W leczeniu hipercholesterolemii stosowane są statyny, natomiast, jeśli głównym zaburzeniem jest hipertriglicerydemia, to gemfibrozil w zredukowanej do 450 mg dawce [10]. Preparat ten w ostatnio ogłoszonych badaniach zmniejszał śmiertelność sercowo-naczyniową, obniżając stężenie triglicerydów z jednoczesnym wzrostem zawartości w surowicy cholesterolu HDL. W zwalczaniu hiperhomocysteinemii niektóre zespoły stosują kwas foliowy w dawce 5 mg/dobę trzy razy w tygodniu, witaminę B₆ – 250 mg dwa razy w tygodniu i witaminę B₁₂ – 1 mg tygodniowo, aczkolwiek skuteczność tego postępowania jest kontrowersyjna [19, 21].

Leczenie farmakologiczne prowadzone jest według tych samych zasad, jak w populacji ogólnej. Pamiętać należy o dostosowaniu wielkości dawki leku do stopnia upośledzenia eliminacji wynikającego z niewydolności nerek. Tak więc zarówno w dysfunkcji rozkurczowej, jak i skurczowej wykorzystywane są inhibitory enzymu konwertującego oraz nowsza grupa leków hamujących wpływ układu renina–angiotensyna na mięsień sercowy, antagoniści receptora dla angiotensyny II [31]. W dysfunkcji rozkurczowej wskazane jest ponadto stosowanie β -adrenolityków i/lub blokerów kanału wapniowego. Z kolei

w skurczowej niewydolności lewej komory zalecane są leki naczyniorozszerzające (blokerzy receptorów alfa, dihydrałazyna) i preparaty naparstnicy [2, 32]. W leczeniu farmakologicznym ostrego zawału serca należy stosować u osób dializowanych terapię trombolityczną, która według ostatnio ogłoszonych wyników znacząco poprawiła przeżycie w tej grupie chorych [16].

Oczywistym elementem postępowania zachowawczego jest podobnie jak w populacji ogólnej zaprzestanie palenia, obniżenie nadmiernej masy ciała oraz codzienne 30-minutowe ćwiczenia fizyczne [13, 18, 22, 33].

Leczenie zabiegowe

U chorych na schyłkową niewydolność nerek z cechami niestabilnej choroby niedokrwiennej podejmowane są zabiegi rewaskularyzacji mięśnia sercowego [8, 16, 17]. Zabiegi te przeprowadzane są również z szerszych wskazań u przyszłych biorców przeszczepu nerki, nawet wówczas, gdy objawy choroby niedokrwiennej dają się jeszcze kontrolować leczeniem zachowawczym. Przeszkórna angioplastyka wykazuje u chorych dializowanych dość niską efektywność, ponieważ nawroty zwiężeń po roku występowały u 60–100% chorych, natomiast w populacji ogólnej – tylko u 30%. Lepsze odległe wyniki przynosiło pomostowanie aortalno-wieńcowe, aczkolwiek również gorsze niż w populacji ogólnej. W jednej z publikacji doniesiono, że rok od zabiegu pomostowania przeżyło 69% chorych dializowanych w stosunku do 95% w populacji ogólnej, po dwóch latach odpowiednie odsetki wynosiły: 45 i 92%, a po 5 latach: 26 i 83% [25]. Doniesienia kazuistyczne z ostatniego okresu sugerują, że długotrwałą skuteczność przeszskórnej angioplastyki może poprawić zastosowanie stentów [17].

Piśmiennictwo

1. O’Riordan R, Foley RN. Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 3: 19–22.
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure; the challenge continues. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 69–81.
3. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients – is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 4: 454–457.
4. Straumann E, Bertel O, Mayer B, et al. Symmetric and asymmetric left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal failure on long-term hemodialysis. *Clin Cardiol* 1998; 21: 672–678.
5. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 7–9.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16, 1: 70–76.
7. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 58–69.
8. O’Riordan R, Foley RN. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; 11, 5: 239–245.
9. Schwartz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 2: 218–224.

10. Wanner Ch. Importance of hiperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 92–97.
11. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, et al. Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D(3) analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2000; 84, 1: 13–20.
12. Blacher J, Demuth K, Guerin A, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999; 12: 248–255.
13. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14, 4: 828–834.
14. Baigent C, Wheeler DC. Should we reduce blood cholesterol to prevent cardiovascular disease among patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 8: 1118–1120.
15. Kirvela M, Toivonen L, Lindgren L. Cardiac repolarization interval in end-stage diabetic and nondiabetic renal disease. *Clin Cardiol* 1997; 20, 9: 791–796.
16. London GM, Marchais SJ, Metivier F, et al. Cardiovascular risk in end-stage renal disease; vascular aspects. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 97–105.
17. Rabelink TJ, Truin G, de Jaegere P. Treatment of coronary artery disease in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 117–125.
18. Schomig M, Ritz E. Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 111–117.
19. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uremic patients. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 81–92.
20. Mailloux LU, Belluci AG, Wilkes BM, et al. Mortality in dialysis patients; analysis of the causes of death. *Am J Kid Dis* 1991; 18: 326–335.
21. London GM. Alterations of arterial function in end-stage renal disease. *Nephron* 2000; 84, 2: 111–118.
22. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T, et al. Prediction of coronary artery disease and cardiac events using electrocardiographic changes during hemodialysis. *Am J Kid Dis* 2000; 36, 3: 592–599.
23. Jackson G. *Echokardiografia obciążeniowa. Atlas obrazowania chorób serca*. Cz. III. Warszawa: Server; 2000: 3–19.
24. Jackson G. *Scyntygrafia serca. Atlas obrazowania chorób serca*. Cz. II. Warszawa: Server; 2000: 1–14.
25. Hemmelgarn BR, Ghali WA, Quan H, et al. Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kid Dis* 2001; 37, 1: 64–72.
26. Bianchi G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 5: 105–111.
27. Kośmicki M. *Interpretacja wysiłkowego EKG*. Warszawa: Servier; 1996: 1–27.
28. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kid Dis* 2000; 36, 3: 24–30.
29. Tsakiris D. Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin. *Nephron* 2000; 85, 1: 2–8.
30. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effects of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 2000; 35, 2: 250–256.
31. Amann K, Munter K, Wagner J, et al. Treatment of cardiovascular changes in renal failure – ACE inhibition, endothelin receptor blockade or a combination of both strategies? *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14, 4: 43–44.
32. Galland R, Traeger J, Arkouche W, et al. Short daily hemodialysis and nutritional status. *Am J Kid Dis* 2001; 37, 2: 95–98.
33. Orth SR. Smoking – a renal risk factor. *Nephron* 2000; 86, 1: 12–26.
34. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11, 5: 912–916.
35. Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12: 256–260.
36. Maggiore Q, Pizzarelli P, Dattolo P, et al. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15, 1: 68–73.
37. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 1999; 33, 3: 507–517.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jarosława Jaworska-Wieczorek
Stacja Dializ Wojewódzkiego Centrum Medycznego
al. Witosa 26
45-318 Opole
Tel.: (077) 452-08-02
E-mail: jarkaw@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.04.2004 r.

Po recenzji: 3.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Definiowanie jakości w opiece zdrowotnej

Definition of quality in health care

KRZYSZTOF KANECKI^{1, A, B, E, F}, PIOTR TYSZKO^{2, A, B, E, F}

¹ Oddział Kardiologii Radomskiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu
Kierownik Oddziału: dr n. med. Piotr Achremczyk

² Zakład Opieki Zdrowotnej Instytutu Medycyny Społecznej Akademii Medycznej w Warszawie
Dyrektor Instytutu (p.o.): dr n. med. Piotr Tyszko

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

PL ISSN 1734-3402

Streszczenie Zakłady opieki zdrowotnej, a zwłaszcza publiczne jednostki opieki zdrowotnej, w dobie przemian ustrojowych, jakie zaszły w Polsce, stoją wobec konieczności dostosowania się do nowoczesnych reguł gospodarki rynkowej. Osiągnięcia medycyny i w konsekwencji wzrost oczekiwań pacjentów, nowy system finansowania usług medycznych z ograniczonej puli posiadanych środków, wymuszają dokonywanie zmian w organizacji w celu dostosowania do zmieniającej się sytuacji. W tych warunkach pojęcie jakości świadczonych usług nabiera nowego znaczenia zarówno dla pacjentów, jak i dla personelu medycznego. W poniższym artykule przedstawiono najczęstsze definicje jakości spotykane w literaturze, wskazując także płaszczyzny ich zastosowania w opiece zdrowotnej.

Słowa kluczowe: jakość, służba zdrowia, zarządzanie.

Summary Health care institutions, particularly public health care units, in the time of political system transformations, that took place in Poland, face the necessity of adjusting itself to modern market economy rules. Achievements in medicine area and consequently an increase of patients expectations, a new medical service financing system, based on limited resources, forces making changes in organizations, to adapt to new changes. In that situation a definition of quality of health services takes a new sense from the point of view of patients and all the medical staff. This article presents the most often presented in literature quality definitions, showing also areas of their estimations and adapting in health care service.

Key words: quality, health service, management.

Wstęp

W okresie dostosowywania prywatnej i publicznej służby zdrowia do reguł gospodarki rynkowej pojęcie jakości wysuwa się na pierwszy plan. Jakość usług medycznych stanowi punkt odniesienia dla jednostek akredytujących, finansujących, nadzorujących działalność zakładów opieki zdrowotnej, a także, co należy mocno podkreślić – dla odbiorców usług medycznych oraz personelu medycznego. W społecznym odczuciu jakość usług powinna być nie tylko wysoka, ale możliwie najwyższa. Problematyka ta jest szczególnie akcentowana w medycynie rodzinnej, gdzie znajduje odbicie w programach specjalizacji oraz ruchu na rzecz poprawy jakości.

Odmiernym podejściem do kwestii jakości w służbie zdrowia jest postrzeganie jej w kontekście rosnących wydatków na służbę zdrowia. Starzenie się populacji, rozwój medycyny i wzrastają

jące koszty procedur medycznych przyczyniają się do rosnącego deficytu środków finansowych przeznaczonych na zaspokajanie zdrowotnych potrzeb pacjentów. Z punktu widzenia płatnika świadczeń zwiększenie środków finansowych w celu sprostania wszystkim potrzebom pacjentów jest trudne do osiągnięcia, natomiast poprawa jakości usług przy istniejących środkach staje się interesującą i konieczną alternatywą.

Nikt nie kwestionuje stwierdzenia, że dbałość o wysoką jakość w służbie zdrowia jest potrzebna. Należy zatem wiedzieć, co określa jakość i jak jest definiowana. Wzajemna wymiana doświadczeń w tworzeniu jakości wymaga posługiwania się jednolitym językiem. Stąd też pojęcie jakości powinno być dokładnie rozumiane. W celu poprawy jakości musimy umieć tę kategorię nie tylko zdefiniować, lecz także zmierzyć. Kwestie pomiaru jakości będą przedmiotem odrębnego opracowania.

Jakość w służbie zdrowia może być postrzegana w wielu wymiarach i znaczeniach: może być postrzegana jako misja, strategia, cel, proces, wynik, także jako filozofia przyjęta przez organizację opieki zdrowotnej. Niniejsze opracowanie przedstawia różnorodne definicje jakości, dokonuje próby ich syntezy i uszeregowania. Przegląd definicji jakości uwzględnia ich ewolucję – od pierwszych definicji podanych przez starożytnych uczonych, przez definicję jakości z punktu odbiorcy usług medycznych, następnie organizacji – do nowszych ujęć w kategoriach filozoficznych i społecznych.

Jakość jako cecha produktu¹

Pod względem etymologicznym „jakość” jest tłumaczeniem łacińskiego *qualitas*, które zostało wprowadzone przez Cyncerona (106–43 r. p.n.e.) na bazie słowa *poiotos*. Określa ono właściwość, własność przymiotu [1]. Cynceron określał jakość jako cechę stałą, niezależną od osądu użytkownika danej rzeczy (przymiotu). Podobnie w *Słowniku języka polskiego* „jakość” jest określana jako „zespół cech stanowiących o tym, że dany przedmiot jest tym przedmiotem, a nie innym” [2]. W dziedzinie usług zdrowotnych jakość ma także swoje odległe korzenie. Jednym z najstarszych dokumentów, w których mówi się o jakości usług medycznych, jest Kodeks Hammurabiego (1728–1686 r. p.n.e.) [3], który stanowił: „Jeśli lekarz zada ciężką ranę nożem z brązu i zabije pacjenta lub jeśli otworzy obrzmiłość i zniszczy jego oko, to należy lekarzowi odrąbać ręce. Jeśli pacjent był niewolnikiem, lekarz winien zwrócić za niego innego niewolnika” lub „Jeśli lekarz zada komuś ciężką ranę nożem operacyjnym z brązu i wyleczy go lub otworzy komuś obrzmiłość i zachowa oko u męża – powinien otrzymać 10 szekli”.

W czasach nowożytnych jedną z pierwszych osób, które zwróciły uwagę na jakość, była Florence Nightingale [4]. Razem z Wiliame Farr, brytyjskim statystykiem opieki zdrowotnej, dowiodła, że nadmierna śmiertelność wśród żołnierzy w czasie wojny krymskiej w XIX wieku była związana z chorobami zakaźnymi i przeludnieniem w szpitalach.

Jakość jako osąd klienta

Inne znaczenia jakości zostały podane przez Platona (427–347 r. p.n.e.), który rozumiał to pojęcie jako pewien stopień osiągniętej przez

¹ Jako produkt w tym opracowaniu traktuje się produkt materialny, usługę lub informację.

przedmiot doskonałości, zwanej idealizmem obiektywnym. Natomiast świat rzeczywisty stanowił niedoskonałe odzwierciedlenie realnie istniejących doskonałych idei, a „jakość, jak piękno, jest sądem wartościującym, wyrażonym przez użytkownika. Jeżeli nie ma użytkownika, nie ma takiego sądu” [5]. Definicja Platona określana z punktu widzenia użytkownika nadaje jakości cechy subiektywizmu. Opinie na temat jakości, oparte tylko na kryteriach ilościowych, nie opisują w pełni badanego zjawiska. Niezbędny do pełniejszego poznania zjawiska jest osąd użytkownika. I chociaż jest to ocena subiektywna, to przybliża nas do lepszego zrozumienia doskonale istniejącej idei, za jaką uważana była jakość.

Arystoteles (384–322 r. p.n.e.) wyróżnił jakość jako jedną z podstawowych kategorii myśli i rzeczywistości. Oznacza ona zespół określonych swoistych cech, które odróżniają jeden przedmiot od drugiego bez określenia tego zróżnicowania [6, 7].

Jakość definiowana przez organizację

Nowsze spojrzenie na kwestie jakości zostało zapoczątkowane wraz z rozwojem manufaktur i przemysłu, co wiązało się ze stosowaniem zaawansowanych technologii, wzrostem oczekiwań klientów, ograniczoną liczbą dostępnych zasobów, wprowadzaniem reguł gospodarki rynkowej. W medycynie znaczącego kroku w sferze jakości usług medycznych dokonał Ignaz P. Semmelweis. Zauważył on mianowicie wyższą śmiertelność u kobiet na oddziałach, na których praktykę mieli studenci medycyny, niż na oddziałach obsługiwanych jedynie przez położne. Na podstawie posiadanych danych doszedł do wniosku, że przyczyną zaistniałego stanu jest brak odpowiedniej higieny [4]. Jego zalecenie – zachowania odpowiedniej higieny rąk przed badaniem – było wyrazem dbałości o odpowiednią jakość świadczonych usług.

Na początku XX wieku szeroko wprowadzono kontrolę techniczną oraz kontrolę jakości. Zaawansowane systemy zapewnienia jakości zostały stworzone w okresie po II wojnie światowej. Najnowsze koncepcje zarządzania przez jakość datowane są z początku lat osiemdziesiątych poprzedniego stulecia. Konieczność wprowadzania rozwiązań mających na celu poprawę jakości wymuszała definiowanie jakości z punktu widzenia organizacji, co miało swoje praktyczne zastosowanie. Dawało organizacji możliwość obiektywizowania jakości, jej pomiaru i w konsekwencji porównania i ulepszania. Organizacja przekazując produkt pojedynczemu klientowi tworzyła jakość cząstkową, gdy czyniła to w stosunku do

większej grupy klientów – tworzyła jakość ogólną. Rozbieżne potrzeby klientów zwiększały trudność w ich spełnieniu. Organizacja optymalizowała swoje działania, dążąc do pełnego spełnienia oczekiwań klientów, ale ze względu na ich różnorodność i posiadane środki materialne, ludzkie i kapitałowe, nie spełniała ich całkowicie. Rozwój nowych technologii wymagał nowego spojrzenia na kwestię jakości, uwzględniając zarówno interes organizacji, jak i oczekiwania klienta. Wyrazem tych tendencji była próba zdefiniowania jakości przez K. Sato, który wyróżniał trzy rodzaje jakości: jakość wymagana, docelowa i dostosowana [8]. Wymagana to taka, której klienci oczekują na rynku, docelowa, zwana jakością konstrukcji, to taka, którą pragnie wytwarzać kadra zarządzająca danej firmy. Jakość dostosowana oznacza jakość produkowaną obecnie przez przedsiębiorstwo, odpowiadającą potrzebom klientów.

Jakość może być także definiowana w kontekście ograniczonych zasobów posiadanych przez organizację. Kierownictwo organizacji z jednej strony może dążyć do wytworzenia produktu w maksymalnym stopniu odpowiadającego oczekiwaniom klientów, a z drugiej strony może stawiać sobie za cel ograniczenie poniesionych kosztów. J. Bank definiuje jakość, w takim rozumieniu, jako „pełne zaspokojenie potrzeb klienta przy minimalnych kosztach własnych [9]. E. Deming dodatkowo określa jakość jako przewidywany stopień jednorodności i niezawodności przy możliwie niskich kosztach i dopasowaniu do wymagań rynku [10].

Inna definicja, użyteczna na potrzeby kierownictwa organizacji, zakłada, że jakość to suma właściwości i cech produktu, procesu lub usługi, które są właściwe dla spełnienia założonych wymagań [10]. Wymagania te mogą być określane zarówno przez kierownictwo organizacji, jak i nabywcę produktu. W tym ujęciu jakości ważne staje się określenie metod i standardów pomiaru danej cechy (kryterium obiektywne definiowania jakości) lub badania opinii odbiorcy danego produktu lub usługi (kryterium subiektywne).

Inne rozumienie jakości przedstawia chiński filozof Lao Tsu, który w swej pracy *Teo Te Cing (Złota Księga)* zdefiniował jakość jako doskonałość, do której należy dążyć, ale której nie da się osiągnąć. Wadą jest to, co nie wystąpiłoby, gdyby wszystko było idealne. W tym kontekście jakość to proces ciągłej poprawy jakości. To stałe dążenie zapewnia realizację potrzeb, których nie są świadomi klienci i organizacja, a które mogą pojawić się w okresie późniejszym.

A.V. Feigenbaum uważa, że właściwa jakość jest w swej istocie efektem właściwego zarządzania i organizacji [11]. W rozwinięciu tejże definicji autor zawarł wiele stwierdzeń, które mogą

z powodzeniem być stosowane w przypadku świadczenia usług medycznych:

- jakość nie jest funkcją techniczną, lecz systemowym procesem, który dotyczy całej działalności,
- jakość musi być zorganizowana tak, aby doceniono zarówno jakościową pracę jednostek, jak i prowadzoną zespołowo w poszczególnych działach,
- jakość musi być uważana za to, czego nabywca chce i potrzebuje do zaspokojenia swych wewnętrznych potrzeb,
- nowoczesna poprawa jakości wymaga stosowania nowych technik (od projektowania jakości do wspomagania komputerowego mierzenia i sterowania zarządzania jakością),
- poprawę jakości uzyskuje się za pomocą i udziału wszystkich zatrudnionych, nie zaś kilku specjalistów,
- należy stworzyć przejrzysty system zarządzania jakością totalną w całej organizacji, zorientowany na klienta, system, który ludzie rozumieją, w który wierzą i którego częścią chcą być.

Jakość z punktu widzenia oczekiwań nabywcy produktu

Jakość produktu może być także definiowana z punktu widzenia nabywcy produktu i jego aktualnych i potencjalnych oczekiwań. W tym podejściu poznanie opinii potencjalnego klienta poprzedza wytworzenie produktu. Wynika to z faktu, że motorem wszystkich działań, jakie dokonują się między producentem a nabywcą, jest istnienie potrzeb po obu stronach, które we wzajemnych relacjach mogą zostać spełnione. W ujęciu psychologii humanistycznej potrzeba jest kształtowana przez wewnętrzne napięcie psychiczne, wywołujące negatywne odczucia w umyśle nabywcy [12]. Dąży on do obniżenia tego napięcia psychicznego przez zdobycie określonego produktu. W tym ujęciu jakość staje się zbiorem tych cech produktu, które mogą obniżyć to wewnętrzne napięcie psychiczne, czyli zadośćuczynić potrzebom obu stron. Organizacja realizuje swoje potrzeby, otrzymując od nabywcy produkt, którego potrzebuje do swojego funkcjonowania w określonym otoczeniu. Tym produktem może być np. pieniądz, usługa medyczna, informacja, inny produkt.

Powyższe spojrzenie na definicję jakości bazuje na wzajemnej interakcji klient–organizacja. Zostaje ono zapoczątkowane w momencie pojawienia się potrzeb klienta. W celu zaspokojenia tych potrzeb dochodzi do kontaktu z organizacją. Klient definiuje swoje potrzeby. Organizacja je poznaje i dąży do wytworzenia produktu w ma-

ksymalny sposób odpowiadającego jego potrzebom. Przekazywanie potrzeb może odbywać się w sposób bezpośredni, gdy klient przekazuje wprost swoje oczekiwania co do produktu, np. oczekuje zabiegu chirurgicznego. Sposób pośredni przekazywania potrzeb polega na braku możliwości przedstawienia swoich potrzeb wprost, natomiast organizacja przewiduje, jakie potrzeby są dla klienta niezbędne lub poznaje je z innych źródeł, np. od rodziny, i je realizuje. Przykładem ze sfery medycznej może być np. resuscytacja krążeniowo-oddechowa u pacjenta nieprzytomnego, leczenie chorego noworodka czy prowadzenie badań profilaktycznych. W powyższym spojrzeniu jakość zostanie zdefiniowana jako zbiór wszystkich cech, jakie posiada produkt, które spełniają oczekiwania klienta. Takie też spojrzenie było prezentowane przez klasyków jakości: J. Jurana [13] i E. Deminga [14].

J. Juran podaje m.in. następujące definicje jakości:

- stopień, w jakim określony wyrób zaspokaja potrzeby określonego nabywcy,
- stopień, w jakim klasa wyrobu ma potencjalną zdolność zapewnienia satysfakcji konsumentom.

E. Deming określa jakość jako przewidywany stopień jednorodności i niezawodności przy możliwie niskich kosztach i dopasowaniu do wymagań rynku, a istotnym elementem w poprawie jakości i produktywności jest specjalizacja.

Jakość jako wyjście poza potrzeby nabywcy

Jedna z pierwszych definicji, przyjęta jako podstawa do tworzenia systemów jakości (ISO 8402:1996) przyjmuje, że jest to ogół właściwości obiektu wiążących się z jego zdolnością do zaspokojenia stwierdzonych i przewidywanych potrzeb (obiektem może być wyrób, działanie, proces, organizacja, osoba lub dowolna ich kombinacja). W okresie późniejszym (ISO 9000:2000) nowsze podejście zakładało, że jakość to stopień, w jakim zbiór inherentnych właściwości spełnia wymagania (wymaganie to potrzeba lub oczekiwanie, które zostało ustalone, przyjęte zwyczajowo lub jest obowiązkowe). Na przykład, po przebytym zabiegu chirurgicznym przewidywane potrzeby to opieka pooperacyjna, rehabilitacja po zabiegu, rehabilitacja społeczna. Klient potrzebuje spełnienia tych potrzeb, ale może ich nie zgłaszać. Organizacja może także zapewnić realizację potrzeb, które pojawią się w przyszłości, a których klient nie jest świadomy, np. realizacja profilaktycznych szczepień przeciwko chorobom zakaźnym.

Jakość w ujęciu filozoficznym i społecznym

Japończycy definiowali jakość jako to wszystko, co można poprawić. Takie rozumienie jakości jest głównie prezentowane w literaturze przez Masaaki Imai [15]. W tym ujęciu jakość nie jest doskonałym spełnieniem oczekiwań klienta, ale jest dążeniem do doskonałości przez strumień ciągłych udoskonaleń.

Jakość to stan świadomości wszystkich uczestników (podmiotów, pracowników), biorących udział w procesie powstawania i utrzymania odpowiedniego poziomu jakości, to także najważniejsza broń w konkurencji rynkowej i handlu międzynarodowym. Jest to sposób kierowania i organizacji, niezbędny do ożywienia ekonomicznego i społecznego oraz subiektywny motyw i obiektywny sprawdzian efektywności działania. Jakość jest ważnym celem strategicznym, co wynika z rzadkości czynników produkcji, dążenia do pełnego zaspokojenia potrzeb, wymiany informacji i wzrostu postępu technicznego [16].

Współczesne rozumienie jakości jest wynikiem orientacji projakościowej organizacji. Wiąże się to z filozofią kompleksowego zarządzania jakością (TQM – Total Quality Management). Idea ta sprowadza się do założenia, że wszystkie materialne i niematerialne składniki przedsiębiorstwa wpływają na jakość produktów i procesów wewnętrznych oraz zewnętrznych. Zarówno jakość produktów i procesów, jak i jakość zasobów przedsiębiorstwa powinny być objęte kompleksem funkcji zarządczych. Sukces przedsiębiorstwa zależy od świadomej swoich zadań, umotywowanej, wykształconej i mądrej załogi.

Definicję jakości w ujęciu użyteczności społecznej przedstawił Tadeusz Kotarbiński. Według niego, jest to zespół różnorodnych cech określających stopień użyteczności społecznej wyrobu zgodnie z jego przeznaczeniem. Podkreśla on także fakt, że o jakości nie stanowi ilość, stwierdzając: „Specjalnie częsty jest przypadek, kiedy wchodzi w konflikt ze sobą produktywność rozumiana jako ilość wytworów wyprodukowanych w danym czasie oraz jakość tychże” [17]. Stwierdzenie to szczególnie odnosi się do obecnej sytuacji w publicznych zakładach opieki zdrowotnej, gdzie uwaga jest głównie skupiona na kontraktach, limitach, liczbie pacjentów, łóżek, personelu, a poprawa jakości usług medycznych dość często staje się celem drugoplanowym.

Podsumowanie

Przedstawione definicje, podejścia na temat jakości stanowią przykłady interpretacji jakości

mogących znaleźć zastosowanie w jednostkach świadczących usługi medyczne.

Nie wyczerpują one całościowego spojrzenia na jakość usług medycznych. Ich różnorodność utrudnia budowanie jednolitej definicji jakości, satysfakcjonującej wszystkie podmioty biorące udział w świadczeniu usług medycznych. Zadowolający staje się natomiast fakt, że pojęcie jako-

ści ulega ciągłej ewolucji. Każde nowsze spojrzenie daje podstawę do lepszego zrozumienia potrzeb klienta i coraz lepszej ich realizacji. Wiedząc, czym jest jakość, mamy podstawę do jej oceny, pomiaru, analizy oraz poprawy. A lepsza jakość to zadowolenie pacjenta i satysfakcja wszystkich biorących udział w świadczeniu usług medycznych.

Piśmiennictwo

1. Borys T. *Elementy teorii jakości*. Warszawa: PWN; 1980: 15.
2. *Mały słownik języka polskiego*. Warszawa: PWN; 1993: 276.
3. Seyda B. *Dzieje medycyny w zarysie*. Warszawa: PZWL; 1962: 10.
4. Donahue T. *Poprawa jakości opieki zdrowotnej i akredytacja*. Materiały Pierwszej Ogólnopolskiej Konferencji Jakości w Opiece Zdrowotnej. Kraków: Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia; 1995: 31.
5. Kiliński A. *Jakość*. Warszawa: WNT; 1979: 13.
6. Opolski K. *Zarządzanie przez jakość w usługach zdrowotnych. Teoria i praktyka*. Warszawa: CeDeWu; 2003: 35.
7. Marczak M. *Aspekty jakości produktu*. *Problemy Jakości* 2000; 2.
8. Sato K. *Osiem podstawowych zasad japońskiego stylu zarządzania*. *Problemy Jakości* 1998; 7: 29.
9. Bank J. *Zarządzanie przez jakość*. Warszawa: Gebethner i Spółka; 1996: 94.
10. Hauke E, red. *Poradnik dla zapewnienia jakości w szpitalu*. Warszawa: Centrum Organizacji i Ekonomiki Ochrony Zdrowia; 1995: 13.
11. Feigenbaum AV. *Jakość – klucz efektywnej gospodarki*. *Problemy Jakości* 1989; 1: 22.
12. Mietzel G. *Wprowadzenie do psychologii*. Gdańsk, 1999.
13. Juran JM, editor. *Quality control handbook*. New York: McGraw-Hill; 1988.
14. Neave RH. *The deming philosophy*. Seria Management into the 90's. London: Department of Trade and Industry; 1989: 4.
15. Wasilewski L. *Refleksje nad zarządzaniem jakością. W pułapkach definicji*. *Problemy Jakości* 1998; 1: 2.
16. Skrzypek E. *System zapewnienia jakości w przedsiębiorstwie*. Lublin: PTE; 1992: 4.
17. Kotarbiński T. *Traktat o dobrej robocie*. Wrocław: Zakład Narodowy im. Ossolińskich; 1982: 113–114.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Krzysztof Kanecki
Oddział Kardiologii
Radomski Szpital Specjalistyczny
ul. Tochtermana 1
26-600 Radom
Tel.: 0501 92-92-35
E-mail: marco999@poczta.onet.pl

Dr n. med. Piotr Tyszko
Zakład Opieki Zdrowotnej
Instytut Medycyny Społecznej AM
ul. Oczki 3
02-007 Warszawa
Tel.: 0501 13-45-24, (022) 621-52-56
E-mail: ptyszko@amwaw.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.03.2005 r.

Po recenzji: 19.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Kolchicina w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej – czy jest rzeczywiście potrzebna?

Colchicine in treatment of acute gout attacks – is it really necessary?

BARBARA NIERADKO-IWANICKA^{A, B, E, F}Katedra i Zakład Higieny Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: dr hab. med. Andrzej Borzęcki

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

Streszczenie **Wstęp.** Dna moczanowa to choroba wynikająca z odkładania kryształów moczanu sodu w tkankach. Napad dnawy jest jej pierwszym objawem klinicznym.**Cel pracy.** Krytyczny przegląd piśmiennictwa na temat sposobów leczenia napadów dny moczanowej i poszukiwanie alternatywy dla kolchicyny (stosowanej dotąd jako lek z wyboru w ostrym napadzie dny moczanowej) w sytuacji niedostępności tego leku w Polsce.**Materiał i metody.** Przegląd 26 artykułów na temat leczenia ostrego napadu dny moczanowej.**Wyniki.** Większość piśmiennictwa światowego wskazuje na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jako leczenie z wyboru ostrego napadu dny moczanowej.**Słowa kluczowe:** dna moczanowa, kolchicina, niesteroidowe leki przeciwzapalne.**Summary** **Background.** Gout is a disease resulting from monosodium urate crystals deposition in the tissues. An acute gout attack is its' first clinical symptom.**Objectives.** Critical review of literature on acute gout attack treatment in order to find an alternative for colchicine (used as the treatment of choice up till now) taking into consideration that the medicine is not available in Poland any more.**Material and methods.** Review of 26 articles on acute gout attack treatment.**Results.** Majority of literature recommends non steroid antiinflammatory drugs (NAIDs) as the treatment of choice in acute gout attack.**Key words:** gout, colchicine, non steroid antiinflammatory drugs.

Wstęp

Dna moczanowa to choroba wynikająca z odkładania kryształów moczanu sodu (lub kwasu moczowego) w tkankach miękkich organizmu człowieka. Do jej rozwoju przyczyniają się: nadmierna produkcja kwasu moczowego lub niedostateczne usuwanie go z moczem. Odróżnienie tych dwu postaci wymaga oznaczenia wydalania kwasu moczowego w dobowej zbiorce moczu. Jeśli dobowe wydalanie kwasu moczowego jest większe niż 800 mg, wskazuje to na nadprodukcję kwasu moczowego. Jeśli jest ono niższe niż 800 mg, wskazuje na niedostateczne wydalanie tego metabolitu [1].

W przebiegu dny wyróżnia się 4 etapy:

- 1) bezobjawowa hiperurykemia, tj. stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi > 7 mg/dl (416 umol/l) dla mężczyzn i kobiet po meno-

pauzie oraz > 6 mg/dl (356 umol/l) dla kobiet przed menopauzą (tylko 15% osób z hiperurykemią cierpi z powodu napadów dny) [2],

- 2) okres ostrych napadów dny,
- 3) okres między napadami (bezobjawowy),
- 4) dna przewlekła z tworzeniem guzków dnawych (tophi) oraz deformacjami stawów przypominającymi reumatoidalne zapalenie stawów [3].

Cel pracy

Celem pracy było dokonanie krytycznego przeglądu piśmiennictwa na temat sposobów leczenia napadów dny moczanowej i poszukiwanie alternatywy dla kolchicyny (stosowanej dotąd w naszym kraju jako lek z wyboru w ostrym napadzie dny moczanowej) w sytuacji niedostępności tego leku w Polsce.

Materiał i metoda

Dokonano przeglądu 26 artykułów (polskich i anglojęzycznych) na temat leczenia ostrego napadu dny moczanowej.

Wyniki i dyskusja

Rozpoznawanie i leczenie ostrych napadów dny rzadko wymaga konsultacji reumatologicznej i hospitalizacji. Obraz kliniczny pierwszego napadu (zwykle jest to zapalenie stawu śródstopno-paliczkowego pierwszego) jest tak charakterystyczny, że rozpoznanie nie sprawia trudności lekarzowi rodzinemu, a przy kolejnych napadach pacjent sam jest w stanie skojarzyć swoje dolegliwości z dną. Warto jednak przypomnieć, iż dla postawienia pewnego rozpoznania dny konieczne jest potwierdzenie obecności złogów moczanu sodu lub kwasu moczowego w płynie stawowym, a w bardziej zaawansowanej chorobie można zidentyfikować te związki, badając pod mikroskopem treść guzków tkanek miękkich. Kryształy moczanu sodu oglądane pod mikroskopem ze źródłem światła spolaryzowanego są dwułomne, mają kształt rozsypanych bierek, a niekiedy uwidaczniają się wraz z fagocytującym je makrofagiem, co nazywamy „objawem oliwki”. Ponieważ w standardach procedur wykonywanych przez lekarzy rodzinnych nie znalazła się artrocenteza (nakłucie stawu), dlatego przy pierwszym napadzie oraz w każdym przypadku budzącym wątpliwości należy skierować chorego do reumatologa. Wykonanie nakłucia stawu jest istotne w rozpoznaniu różnicowym dny w celu wykluczenia ropnego zapalenia stawu, które wymaga innego niż dna postępowania terapeutycznego, a ordynowanie kolchicyny w takim wypadku grozi martwicą tkanek.

W przypadku kolejnych typowych napadów dny chory bardzo często sam rozpoznaje je i rozpoczyna leczenie, bowiem im wcześniej przyjmie leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ lub kolchicynę), tym szybciej atak ustąpi. Aby uzmysłowić pacjentom znaczenie właściwej szybkiej reakcji przy pierwszych objawach napadu dnawego, warto posłużyć się prostą analogią Wortmanna: dna jest wywoływana przez kwas moczowy, który można porównać do zapalek, które wywołują zapalenie stawów. Każdy wytwarza kwas moczowy („zapałki”) w swoim organizmie, ale nie jest nam on do niczego potrzebny. Niektórzy wytwarzają go za dużo, inni nie wydają go dostatecznie szybko. Gdy „zapałka” kwasu moczowego „zapali staw” należy jak najszybciej „ugasić” go, przyjmując lek (np. indometacynę). Jeśli lek zostanie przyjęty w ciągu pierwszych 30 minut od rozpoczęcia napadu („pożaru”), to

ustąpi on w ciągu godziny. Jeśli przyjęcie leku będzie opóźnione o 2 godziny, to atak przedłuży się do 2 dni. Nie jest sprawą najważniejszą, który NLPZ chory przyjmie, ale jak szybko od początku napadu to nastąpi. W zapobieganiu napadom dny pacjentom bez przeciwwskazań można zalecić leki uzykosuryczne (probenecid, sulfipirazon, benzbromaron – trudno dostępne, nie stosowane powszechnie w Polsce), które pomogą „usuwać zapałki” z organizmu. Allopuryinol hamuje wytwarzanie kwasu moczowego, a więc zmniejsza „produkcję zapałek”. Kolchicyna także zapobiega atakom dny, utrzymując „zapałki w wilgoci, przez co nie mogą zapłonąć”. Takie wytłumaczenie choremu na dnę konieczności obniżania stężenia kwasu moczowego w jego organizmie oraz mechanizmu działania leków może niezwykle ułatwić lekarzowi leczenie napadów tej choroby [4].

W polskiej tradycji medycznej jest leczenie napadów dny kolchicyną, mimo iż mechanizm jej działania nie został dokładnie poznany. Kolchicyna to alkaloid, inhibitor tubuliny, otrzymywany z bulw *Colchicum autumnale* i *Gloriosa superba*, znany i stosowany w medycynie od VI w. p.n.e. [5, 6]. Od 1820 r. kolchicyna jest stosowana do leczenia napadów dny [6], ponadto znajduje zastosowanie w leczeniu dny rzekomej, rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej [7], sarkoidozy [8], twardziny [9], amyloidozy [10], choroby Behçeta [11], choroby Pageta, *condylo-ma acuminata* [12], łuszczycy [13], zapalenia naczyń [14], poalkoholowej marskości wątroby [15], pierwotnej marskości żółciowej [16] oraz zapalenia osierdzia [17]. Ostatnio opublikowano doniesienie o hamujących angiogenezę właściwościach kolchicyny i jej analogów, co stwarza perspektywę zastosowania ich w terapii nowotworów [18].

Od kilku miesięcy kolchicyna nie jest dostępna w polskich aptekach, co budzi niepokój chorych na dnę i lekarzy, niekiedy zmusza zainteresowanych do „turystyki farmaceutycznej” do krajów ościennych, dlatego warto przypomnieć, że kolchicyna nie jest warunkiem *sine qua non* leczenia napadu dnawego.

Na świecie są kraje, jak Polska, Francja, w których kolchicyna jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadu dnawego, i takie, w których ze względu na toksyczne działania uboczne kolchicyny to NLPZ są lekami pierwszego rzutu w tym stanie: USA, Australia, Nowa Zelandia [19]. Znajduje to potwierdzenie w różnicach w zaleceniach europejskich [20] leczenia ostrego napadu dny, które zalecają stosowanie kolchicyny lub NLPZ, a nawet GKS dostawowo (po mikroskopowym potwierdzeniu etiologii zapalenia stawu) [20] i amerykańskich, które jako lek z wyboru w tej sytuacji zalecają indometacynę, a jedynie

w szczególnych przypadkach kolchicynę *p.o.* lub *i.v.* [19].

Najczęściej obserwowane działanie uboczne kolchicyny to biegunka (z tego powodu bywa ona stosowana w leczeniu uporczywych zaparć). Nie właściwe jej stosowanie, przedawkowanie lub zażycie w celach samobójczych może wywołać ciężkie, zagrażające życiu zatrucie. Opisano 3 fazy zatrucia kolchicyną:

- 1) objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty) mogące prowadzić do hipowolemii,
- 2) 24 godziny po zażyciu kolchicyny może wystąpić niedomoga każdego narządu i układu narządów w organizmie,
- 3) trzecia faza jest obserwowana tylko u tych, którzy przeżyją fazę ciężkiej niewydolności wielonarządowej i objawia się przejściowym wyłysieniem i leukocytozą z odbicia [21].

Opisywano także inne zespoły objawów patologicznych po zażyciu terapeutycznych dawek kolchicyny, np. DRESS (wysypka, eozynofilia, gorączka, limfadenopatia i objawy niewydolności wielonarządowej) [22], rabdomioliza [23], ostre zapalenie wątroby [24].

Interesujące, że w badaniach nad potencjalną teratogennością kolchicyny przeprowadzonych wśród par leczonych kolchicyną z powodu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej nie potwierdzono wyjściowej hipotezy, a nawet zanotowano niższy odsetek aberracji chromosomalnych i wad wrodzonych u dzieci rodziców zażywają-

cych kolchicynę w porównaniu z dziećmi par zdrowych nieleczonych kolchicyną [25].

Niewiele znaleźć można w literaturze wyników kontrolowanych badań potwierdzających wyższość stosowania kolchicyny nad innymi metodami postępowania terapeutycznego w ostrym napadzie dny. Ahern [26] w swoim badaniu potwierdził, że podanie *per os* 1 mg kolchicyny niezwłocznie po aspiracji płynu stawowego i potwierdzeniu dnawej etiologii zapalenia, a następnie 0,5 mg co 2 godziny do uzyskania odpowiedzi klinicznej lub wystąpienia objawów toksycznych, istotnie szybciej niż podanie placebo powodowało ustępowanie napadu [26]. Poza tym badaniem publikacje i podręczniki medyczne zalecają opcjonalne podawanie kolchicyny w ostrym napadzie dny bez przytoczenia uzasadniających takie działanie wyników badań.

Wnioski

Warto pamiętać, że porównywalną do kolchicyny skutecznością w leczeniu ostrego napadu dny przy znacznie mniejszej toksyczności charakteryzują się preparaty indometacyny, naproksenu czy sulindaku. Publikacje sprzed kilku lat wskazywały na wybiórcze inhibitory cyklooksigenazy drugiej jako leki przyszłości w leczeniu dny [19], lecz ze względu na wzrost ryzyka incydentów naczyniowych po ich zastosowaniu, ich przyszłość w medycynie staje się niepewna.

Piśmiennictwo

1. Wortmann RL. *Gout and other disorders of purine metabolism*. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998: 2158–2166.
2. Zimmerman-Górska I. Dna moczanowa w przewlekłym okresie choroby. *Fam Med & Prim Care Rev* 2006; 8, 2: 509–515.
3. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1999; 59: 925–934.
4. Wortmann RL. Effective management of gout: an analogy. *Am J Med* 1998; 105: 513–514.
5. Physician's desk reference (ed 48). Montvale, NJ, Medical Economics data Production Company, 1994.
6. Rondan GP, Benedek TG. The early history of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 145–152.
7. Stahl N, Weinberger A, Benjamin D, Pinkhas J. Case report, fatal colchicine poisoning in a boy with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 1979; 278: 77–81.
8. Kaplan H. Sarcoid arthritis with a response to colchicine. *N Engl J Med* 1960; 263: 778–781.
9. Torres MA, Furst DE. Treatment of generalized systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 217–241.
10. Cohen AS, Rubinow A, Anderson JJ. Survival of patients with primary amyloidosis: colchicine-treated cases from 1976 to 1983 compared with cases seen in previous years. *Am J Med* 1987; 82: 1182–1190.
11. Sander HM, Randal HW. Use of colchicine in Behçet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 344–348.
12. Naidus RM, Rodvein R, Meikle H. Colchicine toxicity – a multisystem disease. *Arch Intern Med* 1977; 137: 394–396.
13. Seidman P, Fjellner B, Johannesson A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Reumatol* 1987; 14: 777–779.
14. Hazen PG, Michel B. Management of necrotizing vasculitis with colchicine. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1303–1306.
15. Keshenobich D, Varga F, Garcia-Tsao G. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988; 318: 1709–1713.
16. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1448–1454.

17. Tomkowski W, Kuca P. *Choroby osierdzia*. W: Szczeklik A, red. *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna. Kraków; 2005: 297–306.
18. Stafford SJ, Schwimer J, Anthony CT, et al. Colchicine and 2-methoxyestradiol inhibit human angiogenesis. *J Surg Res* 2005; 125: 104–108.
19. Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E, et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Therap* 2003; 26, 6: 1593–1617.
20. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Evidence based recommendations for gout – part II. Management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006 May 30; [Epub ahead of print].
21. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, et al. Colchicine overdose: report of 2 cases and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 364–369.
22. McEldowney SJ, Subramanian HN, Hussain I. DRESS syndrome associated with colchicine, insulin glargine, and cefotaxime. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 115(2): S241.
23. Phanish MK, Krishnamurthy S, Bloodworth LLO. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2003; 114: 166–167.
24. Gautam M, Islam T, Shaikh N, Singh S. Colchicine: an unusual cause of acute hepatitis. *AJG* 2003; 98(9): S98.
25. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, et al. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obst Gynaecol* 2005; 193: 1513–1516.
26. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 301–304.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Barbara Nieradko-Iwanicka
Katedra i Zakład Higieny AM
ul. Radziwiłłowska 11
20-080 Lublin
Tel./fax: (081) 528-84-02
E-mail: bnieradko@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.07.2006 r.

Po recenzji: 10.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zespół antyfosfolipidowy

Antiphospholipid syndrome

JACEK POLAŃSKI^{1, B, D-G}, BEATA JANKOWSKA^{1, 2, B, D, F}, TADEUSZ SEBZDA^{1, A}¹ Wojewódzki Szpital im. J. Babińskiego we Wrocławiu

Kierownik: dr n. med. Tadeusz Sebзда

² Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego Katedry Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu

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

Streszczenie Trombofilia (nadkrzepliwość) to wrodzony lub nabyty stan wzmożonej krzepliwości predysponujący pacjentów do zakrzepicy żyłnej bądź rzadziej tętniczej. Pośrednio jest najczęstszą przyczyną śmierci na świecie. Zakrzepy tętnicze wiążą się z zawałami serca i udarami mózgu, podczas gdy incydenty żyłne, najczęściej dotyczące żył głębokich kończyn dolnych, mogą powodować zatorowość płucną [1]. Trombofilia jest natomiast drugą przyczyną wczesnej i powtarzającej się utraty ciąży i śmiertelnych powikłań okołoporodowych. Uważa się obecnie, że najczęstszą przyczyną nabytej trombofilii jest APS [2], występując u 4–14% pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Słowa kluczowe: APS, zespół antyfosfolipidowy, zespół Hughesa, trombofilia, nadkrzepliwość, przeciwciała antyfosfolipidowe, antykoagulant toczniowy, APLA, ACA, LA.

Summary Thrombophilia (hypercoagulability) is a congenital or acquired state of the excessive coagulability predisposing patients to either venous or rarely arterial thrombosis. Indirectly this is the most common cause of death in people because arterial thrombi lead to myocardial infarcts and brain strokes while the venous ones, most common seen in the deep veins of lower extremities, can cause the pulmonary embolism. This is second cause of early and recurrent pregnancy loss and fatal peri-partum complications. APS is considered the most common cause of the acquired thrombophilia and can be seen in 4–14% patients with venous thromboembolism (VTE).

Key words: APS, antiphospholipid syndrome, Hughes syndrome, thrombophilia, hypercoagulability, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, APLA, ACA, LA.

Wstęp

Antiphospholipid syndrome (APS) to zaburzenie układu immunologicznego występujące 9 razy częściej u kobiet, prowadzące do powtarzającej się zakrzepicy tętniczej i/lub żyłnej i niepowodzeń położniczych. Uważa się, że jest spowodowany obecnością autoprzeciwciał o działaniu prozakrzepowym: antyfosfolipidowych (APLA), z których największe znaczenie mają przeciwciała antykardiolipinowe (ACA), i antykoagulantem toczniowym (LA). Przyczyny pierwotnego APS są nieznane, natomiast wtórny zespół jest powikłaniem wielu chorób, zwykle autoimmunologicznych (najczęściej SLE) [3].

Rola przeciwciał

Przeciwciała antyfosfolipidowe (APLA – antiphospholipid antibodies) są heterogenną grupą

autoprzeciwciał reagujących przede wszystkim z białkami osocza (np. z β_2 -glikoproteina 1, zwaną kiedyś apolipoproteina H, i z protrombina) o powinowactwie do fosfolipidów, o ujemnym ładunku lub z samymi fosfolipidami znajdującymi się w błonie komórkowej uszkodzonych lub pobudzonych komórek i płytek krwi [4, 5]. Do grupy fosfolipidów należą: kardiolipina, fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozytol, kwas fosfatydowy, fosfatydyloglicerol, fosfatydylocholina, z którymi ACA reagują na zasadzie reakcji krzyżowej. Kardiolipina jest składnikiem mitochondriów, ale nie wydaje się, by to ona była głównym antygenem przeciwko któremu są skierowane ACA. Natomiast β_2 -glikoproteina 1 (β_2 -GP I) o właściwościach przeciwwakrzepowych jest kofaktorem reakcji między fosfolipidami a APLA. Nazwa antykoagulantu toczniowego (LA – lupus anticoagulant) wzięła się od jego wpływu przeciwwakrzepowego *in vitro*, gdzie wiążąc się z fosfolipidami, które aktywują krzepnięcie, zapobiega temu pro-

cesowi. Natomiast *in vivo* LA posiada właściwości prozakrzepowe, prawdopodobnie przez hamowanie transformacji protrombiny do trombiny. Typowo w APS występują przeciwciała ACA w klasie IgG (rzadziej IgM lub IgA) i/lub LA. Oba predysponują do zakrzepicy, jednak to ACA są obecnie uważane za najczęstszą przyczynę nabytej trombofilii. APLA w klasie IgG wiążą się z częstszym występowaniem zakrzepicy i utratą ciąży, natomiast klasa IgM z zakrzepicą i niedokrwistością hemolityczną.

Ryzyko wystąpienia APS zależy od miana ACA i wydaje się wyższe w klasie IgG, zwłaszcza w stężeniu > 40 GPL. Normy te różnią się między laboratoriami, dlatego proponuje się zakresy stężeń: miano niskie 10–20 GPL lub 7,5–15 MPL (dla klasy IgM), średnie 20–80 GPL lub 15–60 MPL i wysokie ponad 80 GPL lub 60 MPL.

ACA jest czułym, ale nieswoistym markerem APS. Bywa obecny w wielu stanach: chorobach autoimmunologicznych (SLE, zespół Sjögrena, RZS, ŁZS, twardzina układowa, mieszana choroba tkanki łącznej, polimialgia reumatyczna, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, plamica małopłytkowa samoistna), chorobach zakaźnych (kiła, AIDS, choroba z Lyme, mononukleozą, gruźlicą, odra, ospa wietrzna, świnka, wzw typu A, leptospiroza, infekcje pasożytnicze – malaria), chorobach neurologicznych (*miastenia gravis*, stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Sneddon, zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe), nowotworach (czerniak, rak nerkowokomórkowy, rak płuca, grasiczak, chłoniaki, białaczki), podczas leczenia (prokainamid, chlorpromazyna, hydralazyna, fentytoina, kwas walproinowy, chinidyna, propranolol, etosuksymid, chlorotiazyd, doustne środki antykoncepcyjne, kokaina), jak i u osób zdrowych (2–5% populacji).

Etiologia i patomechanizm

Etiologia i patomechanizm APS są nieznane. Rozważa się różne mechanizmy wpływu APLA na ludzki organizm. Jednym z nich może być aktywacja komórek śródbłonka naczyń, prowadząca do zaburzeń równowagi między produkcją prostaglandyn i tromboksanu (E_2), tworzenia przeciwciał przeciw β_2 -GP I na zasadzie podobieństwa do antygenów bakteryjnych lub wirusowych w stanach zakażenia u osób predysponowanych genetycznie, działania na utlenione LDL (reakcja krzyżowa z przeciwciałami anty-utlenione-LDL) [4] (jednak jedno z badań [6] nie wykazało takiej reakcji krzyżowej), czy zwiększenia adhezji płytek krwi i monocytów. Innymi mecha-

nizmami mogą być zaburzenia funkcji β_2 -GP I jako naturalnego antykoagulantu, zwiększenie aktywności protrombiny przy upośledzeniu właściwości antykoagulacyjnych białka C i blokowania wiązania się aneksyny V o działaniu przeciwzakrzepowym do potencjalnie zakrzepogennych miejsc na śródbłonku [4, 7, 8] czy hamowanie układu fibrynolitycznego. Bierze się również pod uwagę zwiększenie liczby powstawania mikrocząstek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego, aktywujących krzepnięcie, jak i zaburzenie aktywacji dopełniacza przez APLA [9].

W przypadku powtarzających się utrat ciąży, która sama w sobie jest stanem nadkrzepliwości, obecność dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy (zabiegi położnicze, zaawansowany wiek, stan przedrzucawkowy [10]), jak i czynników genetycznych zwiększa liczbę tych powikłań. Przykładem czynników genetycznych jest mutacja w genie protrombiny lub w genie czynnika V (czynnik V Leiden), prowadząca do oporności wobec aktywowanego białka C, jak również mutacja reduktazy metylenotetrahydrofolianowej C677T prowadzącej do homocysteinemii [1, 10] obecnej u około 70% kobiet z komplikacjami w przebiegu ciąży i połogu.

Wymienia się następujące przyczyny utraty ciąży w APS: łączenie się APLA z powierzchnią trofoblastu, co zaburza jego inwazję i powoduje słabszą przebudowę mięśniowych odcinków tętnic spiralnych, powstawanie zmian zakrzepowych w naczyniach doczesnej, kosmówki i łożyska przez zmniejszenie wytwarzania eikozanoidów i zahamowanie funkcji glikozaminoglikanów, czy zmniejszenie zależnej od fosfolipidów aktywacji białka C i białka S przez APLA lub przez niedobór tych białek lub antytrombiny. Innymi przyczynami może być blokowanie dostępu aneksynie V do potencjalnie zakrzepogennych miejsc na powierzchni kosmków przez APLA [4] lub przez przeciwciała przeciw aneksynie V [11], jak też działanie mikrocząstek pochodzenia śródbłonkowego, które aktywują krzepnięcie w naczyniach łożyska, lub wpływu β_2 -GP I, która wiążąc się z komórkami trofoblastu zaburza jego różnicowanie i hamuje produkcję gonadotropin.

Objawy

Manifestacja kliniczna APA uzależniona jest od miejsca zakrzepicy – zajętego narządu, układu i rodzaju łożyska naczyniowego. Jeżeli dotyczą żył obwodowych, dominuje wówczas nawracająca zakrzepica żył głębokich, najczęściej kończyn dolnych, rzadziej żył narządów wewnętrznych. Częstym powikłaniem jest zespół pozakrzepowy i owrzodzenia podudzi. Natomiast najczęstszym objawem zakrzepicy naczyń tętni-

czych jest udar niedokrwienny OUN. Zakrzepica w kończynach powoduje objawy ostrego niedokrwienia, a w narządach wewnętrznych objawy są swoiste dla zawału danego narządu. Ze strony układu nerwowego obserwuje się udary niedokrwienne, które wraz z epizodami TIA mogą prowadzić do otępienia w młodszym wieku. Sugeruje się również występowanie zakrzepicy zatok jamistych, zaburzeń równowagi, padaczki, płasawicy, zaburzeń mowy, zespołu Guilliana-Barrégo, poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, bólów głowy, migreny, zaburzeń pamięci, objawów obserwowanych w stwardnieniu rozsianym, cech zaniku mózgu w badaniach obrazowych [3]. Inną manifestacją może być przemijająca nagła ślepotą (*amaurosis fugax*), neuropatia nerwu wzrokowego, zakrzepica tętnicy lub żyły środkowej siatkówki i zaburzenia słuchu. U 20–40% pacjentów z APS występuje trombocytopenia i niedokrwistość hemolityczna na podłożu autoimmunologicznym (wpływ APLA). Zajęcie układu krążeniowo-oddechowego może prowadzić do zatorowości płucnej w następstwie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, prowadząc do nadciśnienia płucnego. Opisuje się częstsze występowanie zawałów serca, choroby niedokrwiennej serca (zwłaszcza poniżej 45 r.ż.), uszkodzenia zastawek serca (głównie mitralnej i aortalnej) najprawdopodobniej przez wiązanie się APLA ze śródbłonkiem wsierdza [12] i współwystępowaniem nieinfekcyjnego zapalenia wsierdza. APS dotyczy także skóry. Charakterystycznym objawem jest siność siatkowata (*livedo reticularis*) obecna u 24% chorych, często towarzysząca zaburzeniom neurologicznym. Zakrzepica powierzchownych naczyń skóry prowadzi do miejscowych jej zawałów i wtórnych owrzodzeń czy zespołu niebieskich palców (mikrozatorowość ręki) z możliwą martwicą. Obserwuje się również linijne krwotoki pod paznokciami. Zakrzepica naczyń narządów wewnętrznych prowadzi do ich niewydolności, zawałów, często skąpo- lub bezobjawowych. Może dotyczyć naczyń nadnerczy, prowadząc do wtórnego zespołu Addisona, wątroby i objawiać się jako zespół Budda-Chiariego, nerek (tętnic międzypłatowych, tętniczek, włosniczek kłębuszka, żył) najczęściej wywołując wewnątrznerkową mikroangiopatię zakrzepową lub zawał nerki, a w konsekwencji nadciśnienie tętnicze i wzrost stężenia kreatyniny. Innymi zajętymi narządami bywa trzustka, jelito przez niedokrwienie krezki, śledziona i przełyk. W położnictwie spotyka się nawrotowe poronienia, poród przedwczesny, niewydolność łożyska, stan przedzręczawkowy i rzucawkę, ograniczenie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu i niepłodność. APS może się również objawiać w układzie ruchu. Często (u 40%) obecny jest ból stawów, zwłaszcza we wtórnym APS zwykle

związanym z zapaleniem stawów. Opisuje się także aseptyczną martwicę kości w przebiegu niedokrwienia wywołanego zakrzepicą naczyń.

Zwraca się ostatnio uwagę na przyspieszony rozwój miażdżycy u pacjentów z APS/APLA. Jest ona prawdopodobnie wynikiem stanu zapalnego związanego z migracją limfocytów T i monocytów/makrofagów do błony wewnętrznej dużych tętnic. APLA będąc wysoce trombogenne mogą uszkadzać śródbłonek bezpośrednio, przez wpływ na krzepnięcie [8] lub przez krzyżową reakcję ze zmodyfikowanymi – utlenionymi lub glikowanymi (u cukrzyków) LDL, które są fagocytowane przez monocyty/makrofagi w ścianie naczynia. To powoduje uwalnianie cytokin, chemokin, czynników wzrostu i rozpoczęcie reakcji zapalnej, co z kolei aktywuje komórki mięśni gładkich do rozrostu i tworzenia blaszki miażdżycowej niezależnie od innych czynników [13]. Część powyższych objawów może powstawać nie tylko na tle zakrzepowym, lecz także przez bezpośrednie oddziaływanie APLA na śródbłonek, płytki krwi, prawdopodobnie na tkankę nerwową, szlaki hormonalne i układ dopełniacza. Dotyczy to zwłaszcza: nadciśnienia płucnego, rozsianego krwawienia pęcherzykowego, ostrego zespołu niewydolności płucnej, uszkodzenia zastawek serca, płasawicy, aseptycznej martwicy kości, padaczki, poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, zespołu objawów podobnych do stwardnienia rozsianego, zmian skórnych (siności siatkowatej, owrzodzeń skóry, anetodermy – plamkowego zanikowego zapalenia skóry), utrat ciąży [14].

Siność siatkowata jest spowodowana zaburzeniem przepływu krwi w miejscach połączeń skórnych i podskórnych naczyń krwionośnych małego i średniego kalibru. W badaniu histopatologicznym obserwuje się zapalenie śródbłonna i błony wewnętrznej ściany naczynia. Często brak jest mikrozakrzepów w kapilarach skórnych [14].

Współwystępowanie tego objawu z udarem mózgu nosi nazwę zespołu Sneddon. W wielu przypadkach pojawienie się siności siatkowatej wyprzedza wystąpienie udaru mózgu o wiele lat. Zespołowi Sneddon może towarzyszyć obecność APLA w surowicy krwi, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, patologia tętnic nerkowych i padaczka [15].

Kryteria diagnostyczne

Zespół antyfosfolipidowy można rozpoznać, gdy spełnione jest co najmniej jedno kryterium kliniczne i laboratoryjne [16].

Kryteria kliniczne:

- 1) zakrzepica naczyń – jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w naczyniach tętnicznych, żylnych (z wyjątkiem zakrzepicy żył powierzch-

chownych) lub włosowatych w obrębie jakiegokolwiek tkanki lub narządu, potwierdzonej badaniem obrazowym, dopplerowskim lub histologicznym. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie powinno towarzyszyć zapalenie całej ściany naczynia;

- 2) niepowodzenia położnicze:
 - a) jedno (lub więcej) obumarcie morfologicznie prawidłowego płodu po 10 tygodniu ciąży (prawidłowość płodu udokumentowana w USG lub badaniu bezpośrednim); lub
 - b) jeden (lub więcej) przedwczesny poród morfologicznie prawidłowego noworodka przed 34 tygodniem ciąży w związku ze stanem przedrzucawkowym lub rzucawką bądź ciężką niewydolnością łożyska; lub
 - c) trzy i więcej samoistne poronienia o niewyjaśnionej przyczynie przed 10 tygodniem ciąży, z wykluczeniem przyczyn związanych ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców.

Kryteria laboratoryjne:

- 1) LA obecny w osoczu, wykryty co najmniej dwa razy w odstępach przynajmniej 12-tygodniowych (metodami zaleconymi przez International Society on Thrombosis and Haemostasis);
- 2) ACA w klasie IgG lub IgM w surowicy lub osoczu, w średnim lub dużym stężeniu (> 40 GPL lub MPL) co najmniej dwa razy w odstępach przynajmniej 12-tygodniowych (metodą ELISA);
- 3) przeciwciała przeciwko β_2 -GP I w surowicy lub osoczu wykryte co najmniej dwa razy w odstępach przynajmniej 12-tygodniowych (metodą ELISA).

Dodatkowo można zaobserwować: wydłużenie aPTT, ANA w podwyższonym mianie, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczną (u ok. 10%). Może być również zwiększony OB, jak i fałszywie dodatni VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), który powinien być potwierdzony testem immunofluorescencyjnym (FTA-ABS – fluorescent treponema antibody absorption test) i odczynem hemaglutynacji krętków (TPHA – treponema pallidum hemagglutination test) w celu wykluczenia zakażenia krętkiem bladym [12], ale nie ma znaczenia podczas rozpoznania APS.

Bardzo czuły dilute Russell viper venom time (dRVVT) służy do oceny LA – jako test przesiewowy lub potwierdzający APS [17]. Do tego celu mogą również służyć inne badania: czas krzepnięcia, aPTT, czas protrombinowy. W przypadku ich przedłużenia należy wymieszać osocze pacjenta z osoczem kontrolnym – od osoby zdrowej. Korekcja czasów krzepnięcia świadczy o niedoborze czynników krzepnięcia u chorego.

Jeżeli natomiast wciąż obserwuje się przedłużenie tych czasów, to w trzecim etapie mieszamy badane osocze z fosfolipidami lub płytkami poddanymi mrożeniu. Korekcja czasu świadczy o przełamaniu działania obecnego w osoczu pacjenta LA i jest wówczas dowodem na jego obecność.

Leczenie

Leczenie objawów zakrzepicy w przebiegu APS jest podobne jak w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Stosuje się leczniczą dawkę heparyny HDCz lub HNF przez przynajmniej 5 dni. Wskazaniem do włączenia leków trombolitycznych jest rozległa zakrzepica żylna w odcinku biodrowo-udowym u osób poniżej 65 r.ż., zwłaszcza z sinicznym bolesnym obrzękiem kończyny lub masywnym zatorom tętnicy płucnej (ZTP) z niestabilnością hemodynamiczną [20]. Alternatywą jest wykonanie embolektomii płucnej. Trombektomię żylną wykonuje się w przypadku konieczności szybkiego odbarczenia odpływu żylnego u chorych z bolesnym sinicznym obrzękiem i zagrożeniem zgorzelą kończyny [21]. Jeżeli zakrzepica dotyczy łożyska tętniczego postępuje się odpowiednio do zajętego obszaru i wówczas leczenie jest wielodyscyplinarne.

Nie ma dowodów na to, że utrzymywanie INR >3 jest bardziej korzystne niż średnich wartości INR (między 2 a 3), natomiast ASA okazał się równie skuteczny, jak doustna antykoagulacja z INR 2–3 [19]. Pacjenci z APLA i udarem niedokrwinnym OUN prawdopodobnie zyskają większe korzyści z leczenia ASA niż doustną antykoagulacją. Osoby, zwłaszcza poniżej 40 r.ż., z powtarzającymi się incydentami naczyniowo-mózgowymi, poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego, nietypowymi napadami padaczkowymi lub z wieloogniskowymi zmianami niedokrwinnymi w MR mózgu, powinny być badane na obecność APLA. W przypadku ich obecności powinni oni otrzymać antykoagulację doustną z utrzymywaniem INR poniżej 3 [18], tak aby zapobiec rozwinięciu się demencji wtórnej do APS. O tępienie nie jest częstym następstwem APS, ale jego wystąpienie znacznie upośledza funkcjonowanie pacjentów, dlatego powinni mieć wykonane badania obrazowe: echokardiografię, TK lub MR w celu monitorowania i powinni mieć zastosowaną profilaktykę przeciwzakrzepową [3].

Leczenie kobiet w ciąży z rozpoznaniem APS wciąż jest pełne kontrowersji. W sytuacji przypadkowego wykrycia APLA nie stosuje się leczenia lub włącza ASA w małej dawce (80–100 mg). Natomiast kiedy kobieta ma niski poziom APLA (do 20 U/l) i niepowodzenia położnicze, podaje się ASA w małej dawce (80–100 mg) przez cały

okres ciąży. W okresie połogu można podać HDCz. Przy średnim lub wysokim APLA (powyżej 20 U/l) i obciążającym wywiadem położniczym – ASA podaje się w małej dawce (80–100 mg) i HDCz w dawce profilaktycznej przez cały okres ciąży i przez 6 tygodni połogu [22]. Leczenie rozpoczyna się po uwidocznieniu serca płodu w USG przezpochwowym (ok. 7 tygodnia ciąży). Jeżeli pacjentka przeżyła incydent zakrzepowozatorowy, należy podawać HDCz. Bierze się również pod uwagę prednizon 20–60 mg/d i leczenie immunoglobuliną dożylną 0,5 mg/kg m.c./d przez 3–5 dni w każdym miesiącu.

W profilaktyce nawrotów u pacjentów po przebytym udarze lub innym incydencie zakrzepowym podaje się aspirynę 80–100 mg/dobę i/lub w połączeniu z doustnym antykoagulantem (INR 2–3). Jeśli pomimo takiego leczenia zakrzepica nawraca, można dołączyć GKS, które również stosuje się przy współistnieniu choroby tkanki łącznej lub przy małopłytkowości <50 000/μl. Osoby, u których wystąpił incydent zakrzepowy, mają większe ryzyko jego powtórzenia się niż reszta populacji i w związku z tym należy leczyć pozostałe czynniki ryzyka zakrzepicy. Całkowite ryzyko zakrzepicy u pacjenta wcześniej bez takiego incydentu, ale posiadającego APLA wynosi < 1%/rok. Ryzyko to rośnie do około 10%/rok u kobiet z powtarzającymi się utratami płodu w związku z zakrzepicą, natomiast jest >10% w pierwszym roku u pacjentów, którzy przeżyli incydent zakrzepowy i których leczenie antykoagulacyjne trwało krócej niż 6 miesięcy [19]. Nie zaleca się profilaktyki u osób z APLA – niezależnie od ich stężenia. U kobiet z APLA/APS powinno się unikać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Rozpoznanie różnicowe

Zakrzepicę w przebiegu APS należy różnicować z innymi stanami przebiegającymi ze zwiększonym krzepnięciem, jak: niedobór białka C, białka S czy antytrombiny, stany nowotworowe, zażywanie doustnych środków antykoncepcyjnych, zespół nerczycowy, czerwienica, nadpłytkowość, dysfibrynogenemia, nocna napadoma hemoglobinuria, homocystynuria. W związku z utratą ciąży powinno się brać pod uwagę: zaburzenia chromosomalne płodu, nieprawidłowości anatomiczne układu rozrodczego kobiety, jak i zaburzenia dotyczące układu wewnątrzwydzielniczego, zakażenia, choroby autoimmunologiczne czy wpływ leków.

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy

Catastrophic antiphospholipid syndrome (cAPS), inaczej zespół Ashersona, to powstająca jednocześnie i w krótkim czasie wielonarządowa zakrzepica (zajęcie trzech lub więcej narządów). Dotyczy głównie naczyń małego kalibru. Dominującą manifestacją kliniczną cAPS jest niewydolność nerek, płuc (z powstaniem ARDS-u u 1/3 pacjentów [23, 24]), zajęciem OUN (liczne mikrozakrzepy), serca (niewydolność krążenia), skóry (zgorzel) lub żył głębokich kończyn dolnych [23, 25, 26]. Jeśli wystąpi zamknięcie naczyń tętnicznych, powstają wtedy zawały różnych narządów wewnętrznych, m.in. jelit, wątroby, trzustki, nadnerczy, narządów rozrodczych, szpiku [23, 27]. Może wystąpić małopłytkowość, nie obserwuje się natomiast zużycia czynników krzepnięcia. Skaza krwotoczna występuje rzadko. APS może być przyczyną DIC, dlatego powinno się badać pacjentów z cechami DIC (bez uchwytej przyczyny) na obecność APLA [27]. 13% pacjentów z cAPS miało cechy DIC. Objawy kliniczne i immunologiczne są bardzo podobne w obu zespołach. Czynnikiem różnicującym oba stany może być małopłytkowość, która występuje u 100% pacjentów z DIC, ale jedynie u 59% z cAPS (bez cech DIC) [27]. W połowie przypadków udaje się zidentyfikować czynnik sprawczy (trigger factor). Są to: zakażenia (w obrębie skóry, HIV, zapalenie płuc, wzw typu C, infekcje układu moczowego [28], leki, zabiegi operacyjne (biopsje) – zwłaszcza zabiegi ginekologiczno-położnicze, zaprzestanie antykoagulacji, urazy [23, 25]. Śmiertelność mimo intensywnego leczenia stanowi 44–50% przypadków cAPS.

W leczeniu cAPS stosuje się antykoagulację (heparyna *i.v.*), wielokrotną plazmaferezę, wymianę osocza, dożylną immunoglobulinę, GKS pozajelitowo. Leczenie takie można kontynuować przez wiele tygodni. Jeżeli u podłoża cAPS podejrzewa się zakażenie, wówczas należy podawać antybiotyki lub leki przeciwwgrzybicze [22, 28]. Próbuje się stosować przeciwciała monoklonalne anty CD-20 (Rytuksymab), zwłaszcza u pacjentów, u których małopłytkowość stwarza duże ryzyko krwawień [23]. Najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się, podając jednocześnie antykoagulację, steroidy, wykonuje się wymianę osocza lub stosuje dożylną immunoglobulinę (przeżycia sięgające 63%). Taki schemat powinien być leczeniem pierwszego rzutu. Nie wykazano, by cyklofosfamid poprawił wskaźnik przeżycia [26, 29].

Piśmiennictwo

1. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24 (1): 054–066.
2. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Repr* 2002; 17(5): 1345–1350.
3. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Calvo LM, et al. Dementia associated with the antiphospholipid syndrome: clinical and radiological characteristics of 30 patients. *Rheumatology* 2005; 44(1): 95–99.
4. Zimmermann-Górska I, Musiał J, Skrzypczak J. *Zespół antyfosfolipidowy*. W: Szczeklik A, red. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. 1 Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2005: 1666–1669.
5. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544–1547.
6. Tinahones FJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al. Lack of cross-reaction between antibodies to beta₂-glycoprotein I and oxidized low-density lipoprotein in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*; 1998; 37: 746–749.
7. de Laat B, Wu X-X, van Lummel M, et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of β₂-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood* 2007; 109(4): 1490–1494.
8. Cederholm A, Frostegard J. Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 2005; 210(10): 761–768.
9. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195: 21–20.
10. Tan JY. Thrombophilia in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2002 May; 31(3): 328–334.
11. Rand JH, Wu XX. Antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2004; 114(5–6): 383–389.
12. Grabowski M, Hryniewicz T, Janas J i wsp. Przeciwciała antyfosfolipidowe w surowicy krwi chorych nabytymi wadami zastawkowymi serca. *Folia Cardiol* 2003; 10(6): 769–774.
13. Davies RJ, Sangle SR, Khamashta SA, et al. Antiphospholipid syndrome and antheroma. *Lupus* 2006; (15): 55–58.
14. Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, et al. Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Away from Thrombosis? *J Rheumatol* 2006; 33(6): 1038–1044.
15. Toubi E, Krause I, Fraser A, et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 499–504.
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295–306.
17. Triplett DA. Use of the dilute Russell viper venom time (dRVVT): its importance and pitfalls. *J Autoimmun* 2000; 15(2): 173–178.
18. Sanna G, D’Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(3): 465–490.
19. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295(9): 1050–1057.
20. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–1336.
21. Windyga J. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – profilaktyka i leczenie. *Przew Lek* 2004; 8: 72–83.
22. Reshetniak TM, Aleksandrova EN, Shtivel’band IB, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment. *Ter Arkh* 2005; 77 (5): 41–47.
23. Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome. *Immunobiology* 2005; 210(10): 727–733.
24. Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, et al. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis* 2006 Jan; 65(1): 81–86.
25. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* (Baltimore) 2001; 80(6): 355–377.
26. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8): 1205–1209.
27. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 943–946.
28. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10): 1312–1317.
29. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthr Rheumat* 2006; 56(8): 2568–2576.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Jacek Polański

ul. Czarnieckiego 5/80

53-650 Wrocław

Tel.: 973 477-007

E-mail: polanoo@hotmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.12.2007 r.

Po recenzji: 31.01.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Wielomocz – przyczyny, postępowanie diagnostyczne, leczenie

Polyuria – causes, diagnostics, treatment

ANDRZEJ PUŹNIAK^{B, D-F}, AGNIESZKA WITCZAK^E, JERZY ŁOPATYŃSKI^{D, E}

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: dr hab. med. Jerzy Łopatyński, prof. nadzw. AM

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

Streszczenie Zwiększenie dobowej diurezy ponad 2000 ml nazywamy wielomoczem. Przyczyną tego stanu mogą być: cukrzyca, nerwica pragnieniowa, moczówka prosta pochodzenia ośrodkowego, nerkopochodna moczówka prosta, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia lub hiperkalcemia), przewlekłe nefropatie, przewlekła i ostra niewydolność nerek, uropatia zaporowa, stosowane leki moczopędne, gammopatie, kolagenozy oraz inne rzadkie stany chorobowe. W diagnostyce poza dokładnie zebrany wywiadem i badaniem przedmiotowym podstawowe znaczenie mają oznaczenia glikemii, profilu elektrolitowego, stężenia kreatyniny. W dalszej kolejności można wykonać test odwodnieniowy i próbę z wazopresyną, w razie potrzeby badania obrazowe układu moczowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Słowa kluczowe: wielomocz, moczówka prosta, wazopresyna, cukrzyca.

Summary Polyuria refers to an increase in 24-hour urinary volume exceeding 2000 ml. The most common causes of polyuria include diabetes mellitus, diabetes insipidus, psychogenic polydypsia, nephrogenic diabetes insipidus, electrolyte imbalance, especially hypokalemia and hypercalcaemia, chronic nephropathies, chronic and acute renal failure, obstructive nephropathy, treatment with diuretics, monoclonal gammopathies, autoimmune connective tissue diseases and some other pathologies. The diagnostic procedure of polyuria is based on detailed history, physical examination and laboratory findings including serum glucose level, serum electrolytes and serum creatinine level. The next diagnostic step is the water deprivation test followed by, if necessary, urinary system and central nervous system imaging.

Key words: polyuria, diabetes insipidus, antidiuretic hormone, diabetes mellitus.

Wielomoczem nazywamy objaw polegający na oddawaniu moczu w ilości przekraczającej normę dla danej grupy wiekowej. Dla dorosłego człowieka prawidłowa diureza dobową wynosi od 600 do 2000 ml. Wyróżniamy dwa rodzaje wielomoczu, tzw. wielomocz wazopresynowrażliwy i wazopresynooporny. Pierwszy występuje w moczówce prostej i polidypsji psychogennej. Wielomocz wazopresynooporny świadczy o pierwotnym lub wtórnym uszkodzeniu nerek lub wynika z diurezy osmotycznej.

Równowagę wodną ustroju kontroluje precyzyjny układ, który równoważy pobieranie wody w mechanizmie pragnienia z jej wydalaniem. Układ ten zależny jest od hormonu antydiuretycznego (ADH). Każdy człowiek traci dziennie 2–3 litry wody (tab. 1) i musi pobrać taką samą ilość, aby utrzymać tę równowagę.

Zakładając brak ograniczeń w dostępie do wody, całkowita zawartość wody w ciele czło-

Tabela 1. Drogi utraty wody u dorosłego człowieka

Droga	ml/dobę
Mocz	1500
Skóra	600
Płuca	400
Stolce	100

wieka rzadko różni się bardziej niż 1–2%. Około 1,2 l wody jest dostarczana z pożywieniem lub w wyniku metabolizmu oksydacyjnego. Pozostała ilość człowiek przyjmuje w postaci wody i innych płynów. W stanach fizjologicznych uczucie pragnienia zależne jest od dwóch czynników: zmian efektywnej wolemii i efektywnej molalności (tonii) płynów ustrojowych. Zmniejszenie wolemii i/lub zwiększenie efektywnej molalności osocza pobudzają odczucie pragnienia i odwrot-

nie hiperwolemlia i/lub hipomolalność hamują pragnienie. Zarówno hipowolemlia, jak i hipertonia płynów ustrojowych są czynnikami pobudzającymi wydzielanie wazopresyny. Powyższa regulacja pragnienia, zależna od zmian objętości i molalności, może zostać zaburzona pod wpływem czynników psychogennych. Wówczas pomimo izowolemii i izosmii może występować wzmożone pragnienie i w efekcie chorzy wypijają zwiększone ilości płynów, a ich nadmiar oddają w postaci zwiększonej ilości moczu. W polidypsji psychogennej zachowana jest jednak osmotyczna i objętościowa regulacja wydzielania hormonu antydiuretycznego. Wielomocz u tych chorych spowodowany jest diurezą wodną [1].

Wielomocz może też wynikać z zaburzeń zagęszczania moczu. Człowiek wydała mocz o osmolalności około 600 mosm/kg. Jest to wartość dwukrotnie większa niż stężenie osocza. W przypadkach ujemnego bilansu wodnego zdolność zagęszczania może wzrosnąć jeszcze dwukrotnie. Ma to olbrzymie znaczenie jako ochrona przed odwodnieniem i zmniejszeniem objętości krążącej krwi. Sprawne zagęszczanie zależy od czynników przednerkowych i nerkowych, takich jak: działanie ADH, stężenie wapnia i potasu w surowicy krwi, nawodnienie ustroju, zawartość w spożywanych pokarmach elektrolitów i białka. Niedobór wazopresyny lub uszkodzenie nerkowego receptora dla tego hormonu jest przyczyną nieprzepuszczalności cewek zbiorczych dla wody, skutkiem czego rozwija się diureza wodna. Hipokaliemia i hiperkalcemia, jak również stosowanie diety ubogobiałkowej (mocznik będący produktem katabolizmu białek jest czynnikiem wpływającym na zagęszczanie moczu), upośledzają wytwarzanie hipermolarnego płynu śródmiąższowego w nerkach. Skutkiem tego jest zwiększone wydzielanie moczu o małym ciężarze właściwym. W stanie przewodnienia przyczyną wielomoczu jest zahamowanie wydzielania ADH, jak również hiperperfuzja nerek, która prowadzi

do wzrostu przesączania kłębuszkowego i „wypłukiwania” gradientu osmotycznego istniejącego między śródmiąższem rdzenia a płynem śródcewkowym pętli Henlego. W konsekwencji hiperperfuzji nerek upośledzony zostaje proces zagęszczania moczu, co prowadzi do poliurii [2].

Przyczyną wielomoczu może być również obecność we krwi endogennych (glukoza, sód, mocznik) lub egzogennych (mannitol) związków osmotycznie czynnych. Substancje te przesączane w kłębkach nerkowych nie ulegają resorpcji lub ich resorpcja zwrotna w cewkach nerkowych jest niedostateczna. Jak wiadomo, zdolność resorpcyjna cewek nerkowych dla poszczególnych substancji jest ograniczona. Determinuje ją tzw. Tm (tubular maximum) – próg nerkowy. W razie jego przekroczenia dana substancja pojawia się w moczu, „pociągając” za sobą odpowiednią ilość wody. Tak dzieje się w cukrzycy u chorych ze znaczną hiperglikemią, w cukromoczu cewkowym, gdzie Tm cewek nerkowych dla glukozy jest zmniejszony, co powoduje, że glikozuria pojawia się przy prawidłowej glikemii. Ten mechanizm pojawia się też w ostrej niewydolności nerek w fazie wielomoczu, jak też w przewlekłej mocznicy. Również dochodzi do tego po podaniu leków moczopędnych – większość diuretyków hamuje resorpcję zwrotną Na lub Cl w ramieniu wstępującym pętli Henlego, przez co wzrasta napływ Na i wody do cewek zbiorczych. We wszystkich tych sytuacjach wielomocz jest spowodowany diurezą osmotyczną. Jest ona oporna na stosowaną egzogennie wazopresynę i charakteryzuje się wydalaniem moczu izostenurycznego [3]. Przyczyny wielomoczu zebrano w tabeli 2. Należy pamiętać o odróżnieniu wielomoczu, który jest zjawiskiem ilościowym od innych, jakościowych lub złożonych zaburzeń w oddawaniu moczu, np. od częstomoczu, zaburzeń dyzurycznych. W tych przypadkach chory oddaje mocz często, w małych ilościach, ale jego dobową ilość nie przekracza 2–2,5 l. Wiąże się to

Tabela 2. Przyczyny wielomoczu

Diureza wodna	Diureza osmotyczna	Etiologia złożona
Polidypsja psychogenna Moczówka prosta ośrodkowa Moczówka nerko-pochodna	cukrzyca substancje osmotycznie czynne cukromocz cewkowy	hipokaliemia lub hiperkalcemia faza wielomoczu w przewlekłej niewydolności nerek faza wielomoczu w ostrej niewydolności nerek stosowanie diuretyków stany zapalne dróg moczowych nefropatia zaporowa kolagenozy monoklonalne gammopatie skrobiawica sarkoidoza po ustąpieniu częstoskurczu po transplantacji nerki

z infekcjami w drogach moczowych, uropatią zaporową czy przerostem gruczołu krokowego.

Diagnostyka wielomoczu

Celem diagnostyki jest odróżnienie obu postaci moczków od polidypsji psychogennej i od innych powszechnie występujących przyczyn wydzielania nadmiernej ilości moczu. Pamiętajmy o dokładnie zebranych wywiadzie, w tym również rodzinnym. Badaniami wykonanymi w pierwszej kolejności powinny być: analiza moczu z określeniem ciężaru właściwego i/lub osmolalności, poziom glikemii, stężenie elektrolitów (potasu i wapnia), poziom kreatyniny i/lub klirens kreatyniny, poziom białka w surowicy uzupełniony w razie potrzeby o elektroforezę lub immunoelektroforezę. Zarówno w moczwócce prostej, jak i psychogennej mocz jest mniej stężony niż osocze. W diurezie osmotycznej osmolalność moczu zbliża się do osmolalności osocza. Dlatego gęstość względna moczu poniżej 1,005 (osmolalność poniżej 200 mosm/kg wody) praktycznie wyklucza diurezę osmotyczną. Ze względu na niską czułość diagnostyczną tego badania wskazane jest wykonanie testów dynamicznych. Jednym z nich jest próba odwodnieniowo-zagęszczeniowa. Istnieje wiele modyfikacji tego testu, różniących się czasem trwania, jak i innymi parametrami. Najczęściej wykonuje się go w ciągu 6–18–24 godzin do utraty 3–5% masy ciała. W trakcie badania konieczny jest nadzór nad chorym, ponieważ pacjent z pierwotną polidypsją zada sobie wiele trudu, by uzyskać wodę, a chory na moczówkę prostą może bardzo szybko ulec niebezpiecznemu odwodnieniu. Istotą próby jest stwierdzenie, czy w trakcie zaprzestania dowozu wody do organizmu dojdzie do zagęszczenia moczu. Brak zagęszczenia świadczy o braku wazopresyny lub o obecności defektu receptora ADH w nerkach lub zaburzeń postreceptorowych. Test wykonuje się w następujący sposób. Po zjedzeniu kolacji pacjent jest ważony i od tej chwili nie otrzymuje nic do picia. Oznacza się wyjściową molalność osocza lub stężenie sodu. Każdą porcję moczu oddaje do oddzielnego naczynia, przy czym określa się objętość i ciężar właściwy (lub molalność) każdej porcji. Odwodnienie prowadzi się w celu: 1) utraty 3–5% masy ciała lub 2) wystąpienia klinicznych objawów znacznego odwodnienia ze spadkiem ciśnienia tętniczego albo 3) uzyskania zagęszczenia moczu. Brak zagęszczenia moczu wskazuje na moczówkę prostą. W przypadkach ciężkiej moczówki prostej próba trwa 4–6 godzin. U chorych z częściowym niedoborem ADH objawy odwodnienia mogą wystąpić dopiero po 18–24 godzinach od wstrzymania podaży wody. Pod koniec

testu pobiera się krew na molalność lub oznacza stężenie sodu. W tym momencie można przeprowadzić tzw. **test wazopresynowy**. Obecnie wazopresynę podawaną *i.m.* zastąpił jej analog – desmopresyna (DDAVP) podawany doustnie lub donosowo. Ostatnie próbki moczu pobiera się po 1–2 godzinach od podania desmopresyny. Test odwodnieniowy jest wykonany rzetelnie, gdy obserwowano stopniowy spadek masy ciała i wzrost molalności osocza (lub stężenia Na) po zakończeniu próby. Szczegółowa interpretacja obu badań jest następująca: 1) uzyskanie zagęszczenia moczu od 1,022 do 1,031 (700–1200 mosm/kg m.c.) oraz brak dalszego znamiennego wzrostu molalności po podaniu DDAVP wskazują na prawidłowe uwalnianie wazopresyny przez układ podwzgórzowo-przysadkowy. Taki wynik uzyskuje się po 24 godzinach u zdrowych lub u chorych z przymusowym (kompulsywnym) pićm wody, 2) obecność moczu o gęstości względnej poniżej 1,008 świadczy o całkowitym braku ADH, 3) zagęszczenie moczu mniejsze niż 1,022 a większe niż 1,008 wskazuje na częściowy niedobór wazopresyny. W tym przypadku, jak również w przypadku 2) podanie egzogennego hormonu na szczycie odwodnienia spowoduje dalszy, znamienny wzrost gęstości moczu, 4) niedostateczne zagęszczenie moczu po odwodnieniu, które nie wzrasta w teście z DDAVP, wskazuje na brak odpowiedzi nerek na hormon antydiuretyczny. Obserwuje się to w moczwócce nerkopochodnej, innych nefropatiach, hipokaliemii czy hiperkalcemii. U osób zdrowych i moczówką nerwicową odwodnienie prowadzi do zmniejszenia diurezy, natomiast w moczówce prostej diureza jest stale duża.

Innym testem jest **próba** obciążenia hipertonicznym roztworem chlorku sodowego, która obecnie jest rzadko wykonywana. Podanie *i.v.* wlewu 2,5% NaCl powoduje u osoby zdrowej lub z nerwicą pragnieniową wzrost wydzielania ADH i w wyniku tego zmniejszenie diurezy i zwiększenie gęstości względnej moczu. Brak spadku diurezy i wzrostu ciężaru właściwego moczu wskazuje na moczówkę prostą. Jeżeli nie ma zmniejszenia diurezy w ciągu 30 minut od zakończenia wlewu hipertonicznego roztworu NaCl, podaje się wazopresynę, co pozwala na różnicowanie z moczówką nerkopochodną, w której nie ma odpowiedzi na egzogenny ADH [4].

W przypadku potwierdzenia w powyższych próbach braku wydzielania ADH należy wykonać badania obrazowe (rezonans magnetyczny – MR) w celu wyjaśnienia etiologii. Chodzi tu głównie o guzy okolicy siodła tureckiego, rzadziej zespół pustego siodła. Wskazana jest też ocena okulistyczna dna oka i pola widzenia. W niektórych przypadkach wielomoczu diagnostykę należy rozszerzyć o biopsję szpiku, radio-

gramy kości płaskich, jak w przypadku monoklonalnych gammopatii, czy też badania immunologiczne wymagane w diagnostyce kolagenoz.

Polidypsja psychogenna (kompulsywne picie wody, wielomocz pierwotny, pragnieniowy) spowodowana jest zaburzeniem regulacji uczucia pragnienia, występującym najczęściej u kobiet we wszystkich grupach wiekowych. Pacjenci odczuwają wzmożone pragnienie mimo prawidłowej wolemii i mololności osocza, przy prawidłowym wydzielaniu wazopresyny. Chorzy wypijają od kilku do kilkunastu litrów płynów na dobę, mają bogate wywiady neuropsychiatryczne. Ze względu na częste zażywanie leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków, które pobudzają sekrecję ADH (pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), mogą się u nich pojawić objawy ciężkiego zatrucia wodnego z wymiotami, drgawkami, śpiączką. W odróżnieniu od chorych z moczówką ilość moczu podlega dużym wahaniom dobowym. Wzmożone pragnienie występuje głównie w dzień, nie odczuwają potrzeby picia w godzinach nocnych, wypijają napoje zarówno zimne, jak i ciepłe. W teście odwodnieniowym wydzielają prawidłowe ilości ADH. Podanie egzogennej wazopresyny nie zmniejsza pragnienia pomimo spadku diurezy (wrażliwość na hormon jest zachowana). Rozpoznanie jest najczęściej łatwe na podstawie charakterystycznej sylwetki psychicznej chorego i po wyniku próby odwodnieniowej (znamienny wzrost molalności moczu). Długotrwałe przymusowe picie wody może być trudne w różnicowaniu z moczówką prostą, ponieważ wtórnie upośledza czynność zagęszczania moczu. Dlatego test odwodnieniowo-zagęszczeniowy należy wykonywać wielokrotnie w odstępach kilkudniowych [5].

Moczówka prosta podwzgórzowo-przysadkowa wynika z całkowitego lub częściowego niedoboru wazopresyny. Może ją wywołać uszkodzenie każdego piętra układu neurosekrecyjnego wydzielającego ADH. Jest schorzeniem rzadkim, występuje u 1 na 100 000 osób. U około 50% chorych przyczyny choroby nie udaje się jednoznacznie ustalić – wysoce prawdopodobne jest podłoże autoimmunologiczne. U części z nich stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko podwzgórzowym neuronom wydzielającym ADH. U pozostałych chorych przyczyną są urazy podstawy czaszki i zabiegi neurochirurgiczne, guzy nad- i śródsiobłowe (germionoma, czaszkogardlak, glejaki, torbiele, guzy przedniego płata przysadki, ziarniniaki, nacieki białaczkowe, przerzuty nowotworowe). Zmiany te wywołują chorobę przez zniszczenie szypuły przysadki, co przerywa drogi nerwowe łączące podwzgórze z neurohypophysis lub przez bezpośrednie uszkodzenie neuronów podwzgórza, które syn-

tetyzują wazopresynę. Moczówka ośrodkowa po urazie głowy przebiega w trzech etapach. W pierwszym nie ma zaburzeń w oddawaniu moczu, później następuje faza antydiurezy, gdzie ADH jest uwalniany z uszkodzonych neuronów i mamy skąpomocz lub bezmocz. Dopiero później dochodzi do trwałej moczówki prostej. Nasilenie objawów zależne jest od wielkości uszkodzenia. Wycięcie guzów przez kraniotomię często wywołuje trwałą moczówkę. Zabiegi mikrochirurgiczne wykonywane na przysadce przez kość klinową powodują moczówkę u 20% pacjentów. Trwa ona wówczas jedynie kilka dni, maksymalnie do 3 tygodni. Niezwykle rzadko występuje moczówka prosta wrodzona, uwarunkowana przez genetyczny defekt w rozwoju lub czynności jąder podwzgórza, szlaku nadwzrokowo-przysadkowego lub tylnego płata przysadki. Ze względu na rodzinne występowanie wymaga różnicowania z wrodzoną moczówką prostą pochodzenia nerkowego. Dziedziczny się zarówno w sposób recesywny, jak i dominujący, pojawia się w okresie niemowlęcym. Autosomalną dominującą postacią ośrodkowej moczówki prostej, występującą łącznie z cukrzycą, zanikiem nerwu wzrokowego i głuchotą nazywamy zespołem Wolframa. Jeszcze rzadsze są przypadki schorzenia spowodowane stanami zapalnymi podstawy mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, gruźlicą, kiłą, sarkoidozą. Opisywane przypadki moczówki w czasie ciąży zależą od enzymatycznego rozkładu wazopresyny w surowicy krwi. Sporadyczny jest związek choroby ze zmianami degeneracyjnymi w ośrodkowym układzie nerwowym na podłożu naczyniowym [6, 7]. Przyczyny ośrodkowej moczówki prostej zebrane są w tabeli 3.

Głównym objawem choroby jest wzmożone pragnienie i oddawanie dużych ilości (3–25 l) moczu o niskim ciężarze właściwym (poniżej 1,005 i molalności 50–200 mosm/kg). Objawy te są tak dramatyczne, że niekiedy chorzy dokładnie pamiętają datę i okoliczności wystąpienia wielomoczu. Pacjenci piją głównie napoje zimne, a pragnienie i diureza utrzymują się przez całą dobę, również w nocy. Moczówka prosta jest chorobą

Tabela 3. Etiologia moczówki prostej podwzgórzowo-przysadkowej

Podłoże autoimmunologiczne
Guzy wewnątrz- i pozasiobłowe
Urazy czaszki
Zabiegi neurochirurgiczne
Schorzenia zapalne podstawy mózgu
Wrodzona moczówka prosta
Zmiany naczyniopochodne
Ziarniniaki, histiocytoza
Ciąża

przewlekłą, trwającą na ogół do końca życia. Niekiedy zdarzają się remisje polegające na znacznym zmniejszeniu diurezy. Przy całkowitym niedoborze ADH w czasie testu odwodnieniowego nie obserwuje się wzrostu ciężaru właściwego moczu. W czasie testu może dojść do niebezpiecznej hipowolemii. Po podaniu analogu wazopresyny stwierdza się znaczny wzrost gęstości moczu, w odróżnieniu od moczówki nerkopochodnej. Przy częściowym niedoborze hormonu wyniki testu nie są tak jednoznaczne i mogą stwarzać problemy diagnostyczne. Każdego chorego z moczówką prostą należy zbadać okulistycznie i wykonać rezonans magnetyczny (MR) w celu wykrycia ewentualnego guza nad- lub śródsiódłowego. Leczenie polega na sybstitucji ADH, przy jednoczesnym leczeniu ewentualnej choroby podstawowej. Obecnie stosuje się analog wazopresyny – DDAVP (Minirin tabl. à 0,1 i 0,2 mg). Działanie antydiuretyczne leku trwa 12–20 godzin, zniesione jest prawie całkowicie działanie wazokonstrykcyjne. Lek podaje się doustnie (istnieją również preparaty donosowe). W łagodnych przypadkach wystarcza jedna dawka wieczorem. Jeśli nie daje to efektu, lek podaje się w 2 dawkach, rano i wieczorem, kierując się ilością wydalanego moczu i stężeniem sodu w surowicy. Maksymalna dawka dobową leku to 0,6 mg. Należy pamiętać o ograniczeniu podaży płynów w trakcie leczenia z powodu niebezpieczeństwa retencji wody w ustroju. Niektóre leki mogą nasilać działanie DDAVP. Są to m.in. karbamizepina, tolbutamid, klofibrat. Przed wprowadzeniem syntetycznej desmopresyny leki te były stosowane w leczeniu moczówki prostej. Po wprowadzeniu DDAVP stymulacja sekrecji endogennej wazopresyny przez te środki straciła na znaczeniu [8–10].

Moczówka prosta nerkopochodna jest stanem chorobowym charakteryzującym się niewrażliwością nabłonka cewek zbiorczych nefronów na działanie ADH, dlatego stężenie hormonu jest prawidłowe lub zwiększone. Podanie egzogennej wazopresyny nie wpływa na objętość ani molalność wydalanego moczu. Czynniki etiologiczne nerkopochodnej moczówki prostej przedstawiono w tabeli 4. Defekt receptora ADH może być uwarunkowany genetycznie lub być nabyty [11–13]. Rodzinna moczówka nerkopochodna jest schorzeniem rzadkim, dziedziczny się w sprzężeniu z chromosomem X jako cecha dominująca i ujawnia się w dzieciństwie typowymi objawami (odwodnienie, gorączka, drgawki i wymioty). Występuje u chłopców, z wywiadu rodzinnego wynika, że kobiety są zdrowe. Wydaje się, że jeden z jej typów związany jest z defektem genu receptora V_2 , co upośledza aktywność cykazy adenylowej rdzenia nerek.

Przyczyną nabytego defektu mogą być zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkalce-

Tabela 4. Przyczyny moczówki prostej nerkopochodnej

Wrodzony defekt receptora ADH Zaburzenia elektrolitowe Nowotwory – <i>leiomyosarcoma</i> Leki: lit, amfoterycyna, metoksyfluran, etanol Przewlekłe nefropatie

mia), leki (lit, metoksyfluran, amfoterycyna, etanol, demeklocyklina). Węglan litu zmniejsza wrażliwość kanalików nerkowych na ADH przez zmniejszenie gęstości receptorów V_2 lub zmniejszenie ekspresji genów dla kanałów akwaporynowych. Demeklocyklina, która wywołuje nerkopochodną moczówkę prostą, znalazła zastosowanie w leczeniu stanów z nadmiarem ADH. Wiele stanów chorobowych nerek, takich jak uropatia zaporowa, wielomocz po usunięciu przeszkody w odpływie moczu, faza wielomoczu w ostrej czy przewlekłej niewydolności nerek, skrobiawica, monoklonalne gammopatie, kolagenozy, może powodować wystąpienie wielomoczu. Przyczyna moczówki jest tutaj złożona i nie udaje się jej wyjaśnić jedynie uszkodzeniem nerkowego receptora ADH.

W celu rozpoznania potrzebne jest, poza wykonaniem testu odwodnieniowego i wazopresynowego, określenie funkcji nerek, profilu elektrolitowego, wykonania badań obrazowych układu moczowego. Określenie etiologii moczówki prostej nerkopochodnej wymaga też w niektórych przypadkach wykonania biopsji nerek, badań immunologicznych (czynnik reumatoidalny, immunoelektroforeza, przeciwciała przeciwwądrowe) i hormonalnych. Przykładowo, ustalenie przyczyny wielomoczu spowodowanego uropatią zastoinową, występującego po usunięciu przeszkody w odpływie moczu jest łatwe na podstawie wywiadu oraz wyniku badania *per rectum* (ocena gruczołu krokowego) i badania USG nerek i dróg moczowych. Z kolei wielomocz w monoklonalnej gammopatii wymaga bardziej złożonych badań: immunoelektroforezy, biopsji szpiku, radiogramów kości płaskich i in. Leczenie zależne jest od przyczyny. W przypadku rodzinnego defektu receptora ADH należy ograniczyć podaż soli kuchennej, stosuje się leki moczopędne: hydrochlorotiazyd 25–100 mg/dobę, chlortalidon 200–400 mg/dobę, rzadziej kwas acetylosalicylowy czy indometacynę. Celem takiego postępowania jest utrzymanie pacjenta w stanie „łagodnego niedoboru sodu” i zmniejszenie obciążenia nerek przez substancje rozpuszczone, co wzmaga wchłanianie zwrotne w kanalikach dystalnych. W efekcie minimalizuje to utratę wody. Dzięki takiemu leczeniu można uzyskać redukcję diurezy nawet o połowę. Pamiętać należy o wyrównaniu

ewentualnej hipokaliemii. Pacjenci z częściową wrażliwością na wazopresynę mogą być leczeni dużymi dawkami desmopresyny [14].

Wielomocz osmotyczny wywołany jest obecnością w moczu substancji egzo- lub endogennych zwiększających jego ładunek osmotyczny. Najczęstszą przyczyną jest cukrzyca. Jest to również najczęstsza przyczyna wielomoczu w ogóle. Rozpoznanie jest łatwe, wystarcza stwierdzenie glikozurii i hiperglikemii. Gęstość względna moczu w odróżnieniu od moczówki prostej jest duża. Na

wydalenie 80 g glukozy potrzeba jest około 1 litra wody. Równie łatwe jest rozpoznanie cukromoczu cewkowego – u chorych stwierdza się glikozurię mimo normoglikemii. Wielomocz osmotyczny może wystąpić też po podaniu pozajelitowym dużych ilości glukozy, mannitolu, środków cieniujących czy soli fizjologicznej. Warunkiem ustąpienia wielomoczu w cukrzycy jest uzyskanie wyrównania glikemii (normo- lub prawie normoglikemia) po zastosowaniu właściwej diety, doustnych leków hipoglikemizujących lub/i insulin [15].

Piśmiennictwo

1. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1994: 698–720.
2. Robertson GL. *Disorders of Neurohypophysis. Harrison Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill; 2001: 2052–2060.
3. Smith D, Moore K, Torney, et al. Co-existent diabetes mellitus and diabetes insipidus, a familial disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1020–1024.
4. Bichet DG. *Diabetes insipidus and vasopressin. Diagnostic Endocrinology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996: 157–175.
5. Thomson CJ, Edwards CR, Baylis PH. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 221.
6. Miller WL. Molecular genetics of familial central diabetes insipidus. *Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 592–597.
7. Repaske DR, Phillips JA. Molecular analysis of autosomal dominant neuro-hypophyseal diabetes insipidus. *Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 752–757.
8. Smith D, Moore K, Torney W, et al. Baroregulation of vasopressin release in adipic diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002: 4564–4568.
9. Pivonello R, De Bellis A, Faggiono A, et al. Central diabetes insipidus and autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1629–1636.
10. Buonocore CM, Robinson AG. The diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 411.
11. Moses AM, Scheinman SI, Oppenheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1044–1049.
12. Smith D, Moore K, Torney W, et al. Functional characterization of the molecular defects causing nephrogenic diabetes insipidus in eight families. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1703–1710.
13. Yuasa H, Ito M, Oiso Y, et al. Novel mutations in the V2 vasopressin receptor gene in the pedigrees with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 361–365.
14. Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab North Am* 1995; 24: 549.
15. Charmandari E, Brook CG. 20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. *Lancet* 1999; 353: 2212–2213 (Medline).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Andrzej Puźniak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych AM

SPSK1

ul. Staszica 16

Tel.: (081) 532-77-17

E-mail: andpuz1@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.03.2006 r.

Po recenzji: 10.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Reakcje anafilaktyczne spowodowane jadem owadów

Allergic reactions to insects venom

ANNA SAMBORSKA-SABLIK^{1, B-F}, WOJCIECH GASZYŃSKI^{2, B-F}, ZBIGNIEW SABLIK^{3, B-F}, TOMASZ GASZYŃSKI²

¹ Zakład Medycyny Ratunkowej i Medycyny Katastrof Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Wojciech Gaszyński

³ Klinika Kardiologii i Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. Jan Goch

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

Streszczenie Anafilaksja jest rzadko występującą, potencjalnie groźną dla życia uogólnioną odpowiedzią alergiczną, która może wystąpić pod postacią objawów od zaczerwienienia po obrzęk górnych dróg oddechowych i/lub zapaść naczyniową. Wczesne rozpoznanie objawów i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia jest decydujące dla pomyślnego rokowania. W niniejszej pracy przedstawiono epidemiologię, objawy i leczenie reakcji alergicznych po ukąszeniach owadów.

Słowa kluczowe: anafilaksja, leczenie, jad owadów, alergia.

Summary Anaphylaxis is a rarely anticipated, potentially life-threatening systemic allergic reaction with symptoms ranging from mild flushing to upper respiratory obstruction with or without vascular collapse. Early recognition of symptoms with prompt institution of therapy is central to a successful outcome. The present paper describes epidemiology, symptoms and treatment of anaphylaxis after stings from insects

Key words: anaphylaxis, treatment, insects venom, venom allergy.

„Anafilaksja jest ostrą, często burzliwą reakcją ogólnoustrojową IgE i IgG₄-zależną, występującą u osób poprzednio uczulonych, w następstwie ponownego kontaktu z uczulającym alergenem” [1]. Anafilaksja najczęściej przebiega jako typ I według Gela i Coombsa reakcji alergicznych [2]. Reakcje anafilaktyczne mogą także wystąpić w wyniku innych mechanizmów immunologicznych, np. uaktywnienia komplementu – typowym przykładem są reakcje alergiczne poprzetoczeniowe preparatów krwiopochodnych.

Kwintesencją reakcji alergicznej typu I jest odpowiedź immunologiczna na antygen (alergen), który w połączeniu głównie z IgE powoduje degranulację bazoofilów i mastocytów. Odpowiedź immunologiczna może przebiegać w 2 fazach: wczesnej i późnej. Faza wczesna, której głównym mediatorem jest histamina, rozpoczyna się w kilka sekund do kilku minut od kontaktu z alergenem, ze szczytem w 15 min i ustępuje w ciągu godziny. Faza późna występuje po 12–24 godzinach od zadziałania alergenu. Faza późna wystę-

puje w około 6,4% przypadków ostrej reakcji anafilaktycznej [3–5].

Od reakcji anafilaktycznej należy odróżnić reakcję anafilaktoidalną, która klinicznie przebiega podobnie, ale może wystąpić już po pierwszym kontakcie i nie jest zależna od immunoglobuliny IgE, a raczej od dawki podanej alergenu [1]. W klinice nie ma to większego znaczenia, ponieważ objawy i leczenie jest takie samo. Swoistym wskaźnikiem anafilaksji odróżniającym ją od innych stanów klinicznych są duże stężenia histaminy i tryptazy mastocytarnej w krwi [6].

Epidemiologia

Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające hospitalizacji występują stosunkowo rzadko, tj. w około 0,02% (0,016% hospitalizowanych chorych w Wielkiej Brytanii, 0,018% w Europie Zachodniej). W badaniach Bellou i wsp. 1% wszystkich przyjętych do oddziału ratunkowego dotyczy-

to odczynów alergicznych, z czego u 3,7% (0,037% wszystkich przyjęć) pacjentów przyczyną przyjęcia był wstrząs anafilaktyczny [7].

Do najczęstszych alergenów reakcji anafilaktycznych należą (w nawiasach podano częstość wyrażoną w procentach, z jaką poszczególne czynniki wywołują odczyny alergiczne [3]):

- użądlenia owadów błonkoskrzydłych (osy, pszczoły), ukąszenia węży (od 16,5 do 52%), w Wielkiej Brytanii rocznie umierają 4 osoby po ukąszeniu osy lub pszczoły. Według Jutela w naszym kraju po użądleniu owadów zgonów jest ponad 100 rocznie. Część tych zgonów jest wynikiem odczynu toksycznego po użądleniu wielu owadów, a nie odczynem alergicznym. Użądlenie od 200 do 1000 owadów powoduje zgon u zdrowych dorosłych (u małych dzieci około 50 ukąszeń) [8],
- leki i szczepionki (9–30%) [9, 10],
- orzechy – ziemne, laskowe, brazylijskie, migdały (7–39%),
- inne produkty żywnościowe, np. mleko, jaja, ryby, owoce morza, piwo (9–20%). 5–7% dzieci i około 1,4% dorosłych wykazuje objawy alergiczne na produkty żywnościowe [11],
- lateks (0,7–6,2%),
- inne (13–25%).

Odczyny alergiczne mogą wystąpić po ukąszeniu przez wiele gatunków owadów. W naszej szerokości geograficznej objawy uogólnione lub miejscowe występują najczęściej po użądleniach owadów z rzędu błonkoskrzydłych. Rząd błonkoskrzydłych *Hymenoptera* obejmuje dwie rodziny *Apide* (pszczoły, trzmiele) i *Vespide* (osy, szerszenie). Rozległe odczyny miejscowe po użądleniu przez owady występują u 2–19%, a uogólnione reakcje alergiczne u 0,8–5% w populacji. Uczulenie na jad owadów błonkoskrzydłych stwierdzone testami alergologicznymi obejmuje 15–20% osób badanych. W tej grupie osób przy kolejnym użądleniu w 30–40% dochodzi do uogólnionej reakcji anafilaktycznej. W grupie zawężonej do pszczelarzy i ich rodzin częstość dużych reakcji miejscowych dochodzi do 38%, uogólnionych od 14 do 43% [8, 12].

Objawy

Przy użądleniu pszczoła aplikuje pod skórę 50–100 µg, osa około 10 µg jadu, zawierającego aminy biogenne i białka o właściwościach enzymatycznych. Jad poszczególnych gatunków owadów różni się składem chemicznym. Jad pszczoł zawiera fosfolipazę A2, melitynę i hialuronidazę. W jadzie os znajdują się poza hialuronidazą fosfataza i fosfolipazy A i B. Hialuronidaza w jadzie obydwu gatunków w 50% ma tę samą budowę chemiczną, dlatego może

występować reakcja krzyżowa na ukąszenie tych owadów. Należy pamiętać, że hialuronidaza nie jest jedynym składnikiem jadu wywołującym odczyn alergiczny, dlatego w praktyce klinicznej można spotkać pacjenta uczulonego tylko na jeden gatunek owada lub na obydwie gatunki niezależnie od siebie. Rozróżnienie tego typu pacjentów ma istotne znaczenie w planowaniu immunoterapii. Białka zawarte w jadzie owadów mogą wywołać objawy alergiczne miejscowe i uogólnione. Odczyn miejscowy jest ograniczony do okolicy użądlenia przez owada i najczęściej przebiega pod postacią obrzęku, zaczerwienienia z towarzyszącym bólem, świądem i/lub pieczeniem. Odczyny miejscowe przekraczające obszar 10 cm i trwające powyżej 24 godzin są podstawą do rozpoznania dużego odczynu alergicznego miejscowego na jad.

Reakcja anafilaktyczna uogólniona może przebiegać pod bardzo różnymi postaciami klinicznymi, w zależności od stopnia zaangażowania poszczególnych narządów (tab. 1). Najczęściej występującymi zespołami objawów są:

- odczyn spastyczny oskrzeli pod postacią duszności i świstów,
- hipotensja i zaburzenia rytmu (do wstrząsu anafilaktycznego włącznie),
- obrzęk naczynioruchowy krtani,
- świąd i inne zmiany skórne,
- biegunka, wymioty, bóle kurczowe brzucha (kolki, zaparcia u najmłodszych) [13].

Wśród objawów uogólnionych reakcji anafilaktycznych wyróżniono postać łagodną, o średnim nasileniu objawów oraz ciężką (tab. 2). M. Jutel rozróżnia 4 stopnie uogólnionej reakcji alergicznej po ukąszeniu owadów, które przedstawiono w tabeli 3. Poza reakcjami typowymi alergicznymi należy pamiętać o możliwości wystąpienia reakcji nietypowych, np. zapalenia nerwów, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie naczyń, kłębkowego lub śródmiąższowego zapalenia nerek.

Tabela 1. Częstość występowania poszczególnych objawów w reakcji anafilaktycznej (wg [3])

Objaw	Częstość wyrażona w %
Obrzęk naczynioruchowy	87
Skurcz oskrzeli	58
Hipotensja	52
Świąd	47
Wymioty	31
Zapalenie spojówek	19
Biegunka	5,8
Wstrząs	52–67

Tabela 2. Klasyfikacja uogólnionych objawów reakcji alergicznej po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe (wg [14])

Postać odczynu alergicznego	Skala punktowa	Objawy
Łagodna	+	zaczerwienienie, świąd, wysypka, obrzęk, katar, wymioty
Objawy o średnim nasileniu	++	skurcz oskrzeli (astma, obrzęk naczyniowy, bóle brzucha)
Ciężka	+++	zaburzenia oddychania (obrzęk krtani lub ciężki napad astmy), hipotensja, zapaść, utrata świadomości

Tabela 3. Czterostopniowy podział uogólnionych reakcji alergicznych po ukąszeniu owadów (wg [8])

Stopień	Objawy
I	uogólniona pokrzywka, świąd, uczucie choroby, niepokój
II	objawy opisane w stopniu I oraz dwa lub więcej z niżej wymienionych: obrzęk naczynioruchowy, ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha
III	objawy opisane wyżej oraz dwa lub więcej z niżej wymienionych: duszność, tzw. gra w piersiach, stridor, dysfagia, dyzartia, chrypka, osłabienie, zamroczenie, lęk
IV	objawy opisane wyżej oraz dwa lub więcej z niżej wymienionych: spadek ciśnienia tętniczego krwi, sinica, utrata świadomości, nietrzymanie kału, moczu

Leczenie

Każda osoba, u której występuje reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna – potencjalne ostre zagrożenie życia, powinna być traktowana jako VIP (very important person – bardzo ważna osoba). VIP jest skrótem od schematu postępowania, który powinien być zawsze wdrożony u każdej osoby z reakcją anafilaktyczną bez względu na dominujące objawy (tab. 4). Właściwe wdrożenie podstawowego postępowania jest decydujące dla dalszych losów pacjenta.

Leczenie rozpoczynamy niezwłocznie po wystąpieniu nawet „błahych” objawów (świąd, wysypka), szczególnie u pacjentów z wywiadem alergicznym, którzy wcześniej przebyli ciężki incydent anafilaktyczny. Rozwój ciężkich postaci reakcji anafilaktycznych często jest związany z opóźnionym rozpoczęciem leczenia. Pełny zakres podjętego leczenia, po zabezpieczeniu podstawowych funkcji życiowych, jest uzależniony od ciężkości stanu klinicznego oraz dominujących objawów.

Reakcję alergiczną wyrażoną objawami miejscowymi leczy się, usuwając żądło (starając się

go nie rozgnieść) oraz podając doustnie preparaty antyhistaminowe. Obłożenie lodem miejsca ukąszenia zmniejsza szybkość wchłaniania jadu. Żądło pszczoły zawiera drobne haczyki, które uniemożliwiają usunięcie jego po ukąszeniu przez samego owada. Owad po użądleniu ginie, wyrывая sobie żądło z częścią tkanek odwłoka. Pozostałe owady (osy, szerszenie) mają żądło gładkie, które nie pozostaje w tkankach ssaków. Jeden owad z tych gatunków może użądlić wielokrotnie.

W przypadku objawów uogólnionych:

1) o przebiegu łagodnym stosuje się:

- leki przeciwhistaminowe doustnie lub domięśniowo (np. antazolina – preparat Phenazolinum, klemastyna – preparat Clemastinum, cetyryzyna – przykładowe preparaty Zyrtec, Amertil, Virlix);

2) z objawami o średnim nasileniu:

- preparaty przeciwhistaminowe domięśniowo (np. klemastyna, antazolina),
- hydrokortyzon (Hydrocortisonum 100–500 mg *i.v.*), przy łagodnie przebiegających objawach można podać 20 mg prednizonu doustnie,

Tabela 4. Schemat VIP (wg [17])

V	Ventilate	zapewnienie drożności dróg oddechowych, wentylacji i utlenowania krwi	przyrządowe i bezprzyrządowe udrożnienie dróg oddechowych, sztuczne oddychanie, podanie tlenu
I	Infusate	dożylna przetaczanie płynów	założenie dróg dożylnych obwodowych i centralnych, podanie koloidów i krystaloidów
P	Pressure support	utrzymanie ciśnienia tętniczego	podanie adrenaliny i/lub innych presorów

- wziewnie β_2 -mimetyki przy objawach skurczu oskrzeli (salbutamol w nebulizacji lub przez komorę inhalacyjną),
- wziewnie adrenalinę przy obrzęku naczynioruchowym (inhalacja: 10–30 wdechów w dawce 3–4,5 mg);

3) w stanie ciężkim:

- adrenalina domięśniowo (0,2–1 mg na dawkę u osoby dorosłej, w razie potrzeby dawkę można powtórzyć co 5–15 min),
- antyhistaminiki domięśniowo lub powoli dożylnie (np. Clemastinum 2 mg co 12 godzin; u dzieci 0,2–0,75 mg/kg m.c./dobę),
- hydrokortyzon domięśniowo lub powoli dożylnie (Hydrocortisonum 100–500 mg) [14],
- wypełnienie łóżyska naczyniowego przy wskazaniach klinicznych (podanie płynów dożylnie 1–4 litry w fazie początkowej).

U 20% pacjentów następuje nawrót objawów reakcji alergicznej w ciągu 1–8 godzin. Jest to grupa pacjentów niereagująca całkowicie na zastosowane leczenie. Faza późna reakcji alergicznej występuje po 12–24 godzinach, dlatego każdy pacjent z uogólnionymi objawami alergicznymi powinien być pod kontrolą przez pierwsze 24 godziny [15].

Obturacyjne dolnych dróg oddechowych

Leczenie obturacji dolnych dróg oddechowych obejmuje:

- podanie tlenu (przez maskę z przepływem 6–10 l/min);
- podanie β_2 -mimetyku krótko działającego wziewnie:
 - z inhalatora z dozownikiem zaopatrzonego w komorę inhalacyjną (2–3 głębokie wdechy co kilka minut):
 - salbutamol 16 dawek wstępnie (z MDI z komorą inhalacyjną – „spacer”) dalej po 8 dawek co 15 min,
 - Ipratropium bromku (preparat Atrovent) – wskazany szczególnie u pacjentów stosujących blokery receptorów β [4],
- lub w nebulizacji – preferowany typ nebulizatora to dyszowy w stosunku do ultradźwiękowego:
 - salbutamol (synonim – albuterol) w dawce 2,5–5 mg w gotowych pojemnikach do nebulizacji (lub w dawce 2,5 mg (0,5 ml) w 2,5 ml 0,9% roztworu NaCl) podany metodą ciągłej nebulizacji przez 10 min, z dawką powtarzaną co 20–30 min,
 - orcyprenalina (synonim – metaproterenol) w dawce 15 mg (0,3 ml) w 2,5 ml 0,9% roztworu NaCl;
- podanie adrenaliny (0,1–0,3 ml roztworu 1:1000 (0,1–0,3 mg) podskórnie lub domięśniowo; u dzieci 0,01 mg/kg m.c.) [12, 16–18].

Leczenie obrzęku naczynioruchowego

Zasadnicze znaczenie ma rozróżnienie, czy objawy kliniczne spowodowane są obrzękiem krtani czy skurczem oskrzeli. Podanie β_2 -mimetyków w przypadku obrzęku krtani nie powoduje ustąpienia objawów, a wręcz może je nasilić.

Leczenie obrzęku krtani obejmuje:

- podawanie tlenu przez maskę (przepływ 6–10 l/min);
- podanie adrenaliny domięśniowo lub wziewnie:
 - u dorosłych 0,02–0,03 mg/kg m.c. roztworu 1:1000,
 - u dzieci 0,01 mg/kg m.c. roztworu 1:1000;
- podanie glikokortykosteroidów (np. Hydrocortisonum 100–500 mg *i.v.*);
- podanie antyhistaminików (np. Phenazolinum 100 mg *i.m.*, lub Clemastinum 2 mg *i.m.* albo *i.v.*);
- wykonanie intubacji dotchawiczej;
- lub konikopunkcji, konikotomii bądź tracheostomii w zależności od wskazań klinicznych i możliwości, jakimi dysponuje personel medyczny;
- hospitalizacja pacjenta.

Hipotensja

Hipotensja może wystąpić jako izolowany objaw anafilaksji. Należy ją zróżnicować z reakcją wagalną, która może być wynikiem stresu, a nie odczynu alergicznego (tab. 5). Postępowanie przy dominującym objawie hipotensji rozpoczyna się od położenia chorego poziomo z uniesionymi kończynami dolnymi – wykonanie tej procedury powoduje centralizację krążenia około 700 ml krwi u osoby dorosłej [17] oraz przetaczania płynów, w drugiej kolejności podania leków wazopresyjnych.

Leczenie wstrząsu anafilaktycznego

Najcięższą postacią reakcji anafilaktycznej jest wstrząs. Wstrząs anafilaktyczny jest wstrząsem typu oligowołemicznego, który jest wynikiem: zmniejszenia oporu naczyniowego, zaburzenia mikrokrążenia, zwiększonej przepuszczalności włośniczek, utraty płynów i białka do przestrzeni zewnątrznaczyniowej oraz zwiększenia pojemności łóżyska naczyniowego. Ze względu na dynamikę rozwoju wstrząsu anafilaktycznego leczenie powinno być rozpoczęte natychmiast. Celem usprawnienia postępowania leczenie podzielono na trzy etapy. Leczenie wstrząsu anafilaktycznego

rozpoczyna się od leczenia podstawowego obejmującego schemat VIP (por. tab. 4):

- zapewnienie drożności dróg oddechowych, ocena wydolności układu oddechowego i krążenia,
- podanie tlenu przez maskę (przepływ 8–10 l/min) – zaleca się stosowanie masek tlenowych częściowo zwrotnych, wąsy tlenowe mają mniejszą skuteczność,
- podanie adrenaliny,
- *i.m.* lub *s.c.*: 0,01 ml/kg m.c.; maksymalnie 0,3–0,5 ml wodnego roztworu 1:1000 (1 mg/1 ml).

Adrenalinę należy podać podskórnie lub domięśniowo w stężeniu 1:1000 w dawce 0,01 mg/kg m.c. (0,2–1,0 mg) – w razie konieczności dawka może być powtarzana co 5–15 min. Dawkowanie u dzieci przedstawiono w tabeli 6.

W większości przypadków jednorazowa dawka jest wystarczająca. Drogą z wyboru podania adrenaliny jest droga domięśniowa lub podskórna, pamiętając o tym, że szybszy efekt kliniczny uzyskamy po podaniu domięśniowym (wchłanianie do 8 min) niż podskórnym (czas wchłaniania do 34 min) [20]. We wstrząsie anafilaktycznym 95% chorych reaguje pozytywnie na podanie drogą domięśniową adrenaliny. Adrenalina podawana dożylnie stwarza duże ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu i/lub zawału mięśnia sercowego [20, 21]. Dlatego podawanie adrenaliny drogą dożylną jest zarezerwowane dla pacjentów nie reagujących na powyższe leczenie i zawsze powinno być prowadzone pod kontrolą parametrów klinicznych i EKG. Drogą alternatywną jest podanie wziewne adrenaliny w postaci inhalacji (10–30 wdechów) w dawce 3–4,5 mg (dawki mniejsze podawane tą drogą nie są oznaczalne w surowicy). W ten sposób podana adre-

Tabela 6. Dawki adrenaliny podawane domięśniowo dzieciom w zależności od wieku (wg [9])

Wiek dziecka wyrażony w latach	Dawka adrenaliny w rozcieńczeniu 1:1000 1 mg/1 ml	Dawka adrenaliny w µg
1	0,1 ml	100
2–3	0,2	200
4–7	0,3	300
8–11	0,4	400
> 11	0,5	500

nalina (epinefryna) wchłania się szybciej niż podana domięśniowo oraz działa dodatkowo rozkurczowo w drogach oddechowych. Badania dotyczące wchłaniania adrenaliny były prowadzone na zdrowych ochotnikach. Nie ma danych dotyczących stopnia wchłaniania adrenaliny tą drogą u osób z reakcją anafilaktyczną [20]:

- podanie płynów (kaniula G14);
- *i.v.*: 10–20 ml/kg m.c. 6% dekstranu w izotonicznym roztworze NaCl;
- lub 5% roztwór albumin albo 5% roztwór glukozy w 0,5 N roztworze NaCl;
- lub mleczan Singera.

Przy braku reakcji na epinefrynę należy podłączyć szybki wlew 1–4 litrów płynu w fazie początkowej.

Dalsze leczenie obejmuje:

- podanie antagonistów receptorów H_1 – pozajelitowo 100 mg antazoliny (Phenazolinum) lub inny lek przeciwhistaminowy. W krajach anglojęzycznych najczęściej stosowana jest difenhydramina w dawce 25–50 mg [12];
- podanie steroidów dożylnie:

Tabela 5. Objawy różnicujące hipotensję jako objaw anafilaksji i reakcję wagalną

	Hipotensja	Reakcja wagalna
Przyczyna	odczyn alergiczny wywołany kontaktem z alergenem	reakcja odruchowa ze strony nerwu błędnego, której przyczyna jest w większości nieznana lęk jest jednym z czynników wywołujących powyższą reakcję lub ją nasilających
Objawy	niedociśnienie tachykardia rytm zatokowy	niedociśnienie (SBP < 80 mm Hg) bradykardia (< 60/')
Leczenie	– uniesienie kończyn dolnych pacjenta – tlen przez maskę (6–10 l/')	– uniesienie kończyn dolnych pacjenta, – tlen przez maskę (6–10 l/')
	– płyny <i>i.v.</i> (0,9% NaCl lub płyn Ringera z mleczanami) – lek wazopresyny, np. adrenalina	– płyny <i>i.v.</i> (0,9% NaCl lub płyn Ringera z mleczanami) – atropina (0,6–1 mg <i>i.v.</i> , powtarzać jeśli potrzeba co 3–5 min do dawki maksymalnej dla dorosłych 3 mg–0,04 mg/kg m.c.); u dzieci: 0,02 mg/kg m.c. <i>i.v.</i> (maksymalnie 0,6 mg na dawkę) do maksymalnej dawki całkowitej 2 mg

- metyprednizolon (preparat Depo-Medrol w ampułkostrzykawkach po 40 mg/1 ml i 80 mg/2 ml, lub ampułki po 1, 2, 5 ml o stężeniu 40 mg/1 ml) w dawce jednorazowej 125 mg *i.v.* (dawka pediatryczna 0,5 mg/kg m.c./dz.), lub,
- 100–300 mg hydrokortyzonu, aby zapobiec przedłużającej się anafilaksji;
- podanie leków rozszerzających oskrzela:
 - β_2 -mimetyki podane w nebulizacji lub wziewnie z dozownika (np. Salbutamol 2,5–5 mg w nebulizacji lub przez komorę inhalacyjną),
 - aminofilina *i.v.* – 250 mg Aminophillinum powoli *i.v.* (do rozważenia przy braku efektów po β_2 -mimetykach);
- podanie leków wazopresyjnych:
 - noradrenalina (Levonor – amp. 1 mg/1 ml o objętości po 1 i 4 ml; 4–8 mg rozcieńczyć w 500 ml 0,9% roztworu NaCl – wlew z szybkością 30–60 ml/godzinę pod kontrolą parametrów klinicznych i EKG u osoby dorosłej; u dzieci 2 mg w 500 ml 0,9% roztworu NaCl) – wskazaniem do noradrenaliny jest ciśnienie skurczowe poniżej 70 mm Hg.
 - dopamina (amp. po 50 mg/5 ml i 200 mg/5 ml; dawkowanie dożylnie we wlewie kroplowym po rozcieńczeniu w 5% glukozie lub 0,9% roztworze NaCl w dawce 0,5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min) – podanie należy rozważyć przy ciśnieniu skurczowym poniżej 100 mm Hg.

Leczenie podejmowane w trzeciej kolejności:

- podanie antagonistów receptorów H_2 .
W celu wzmocnienia działania leków przeciwhistaminowych H_1 niektórzy autorzy zalecają podanie preparatu blokującego receptory H_2 :
- cymetydynę 300 mg rozcieńczone do 20 ml *i.v.* powtarzane co 6–8 godzin (u dzieci 5–10 mg/kg m.c.), przy mniej nasilonych objawach po 2 razy 400 mg,
- lub ranitydynę 50 mg rozcieńczone do 20 ml *i.v.* (u dzieci niezalecana).

Podawanie blokerów receptorów H_2 jest kontrowersyjne i wymaga dalszych badań.

- podanie glukagonu (bolus 1 mg, kontynuacja w postaci wlewu w dawce 1–5 mg/1 godzinę).
U chorych stosujących przewlekłe nioselektywne leki β_2 -adrenergiczne, u których brak pozytywnej reakcji na stosowane leczenie wziewne, należy podać w bolusie 1 mg glukagonu i kontynuować jego wlew w dawce 1–5 mg/1 godz. Glukagon podaje się ze względu na jego działanie ino- i chronotropowododatnie. Do często występujących objawów ubocznych po glukagonie należą nudności, wymioty i hipoglikemia. Alternatywą do glukagonu jest podanie izoprenaliny dożylnie:

- podanie atropiny (1–3 mg *i.v.*),
- podanie izoprenaliny – stosowana tylko u młodych dorosłych i dzieci bez chorób serca, w dawce początkowej 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./min, zwiększenie dawki o 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. co 10 minut do uzyskania prawidłowego ciśnienia krwi lub tętna do 200/min (roztwór o stężeniu 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ otrzymuje się przez zmieszanie 2,5 ml roztworu izoprenaliny o stężeniu 1:5000 (0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) z 50 ml płynu) [18].

Izoprenalina poza zwiększeniem kurczliwości i przyspieszeniem czynności serca, w przeciwieństwie do glukagonu, zwiększa także jego pobudliwość. Dawka stosowana izoprenaliny to 0,5–1 ml o stężeniu 0,2 mg/1 ml rozcieńczone do 10 ml (amp. 0,2 mg/1 ml preparatu Aleudrine; amp. 0,5 mg/1 ml preparatu Novodrin) podawane dożylnie z prędkością 20 μg (1 ml)/min. Prędkość podawania dostosowuje się do oczekiwanego efektu klinicznego [2–4, 12].

Nagłe zatrzymanie krążenia w przebiegu reakcji anafilaktycznej

Główne problemy w czasie resuscytacji pacjenta, u którego doszło do zatrzymania krążenia w wyniku reakcji anafilaktycznej, to hipoksja i hipowolemia. Najczęstszym mechanizmem zatrzymania krążenia jest asystolia lub czynność elektryczna serca bez tętna. Dlatego stosuje się schemat zaawansowanego podtrzymywania życia (ALS – Advanced Life Support) zgodnie z tzw. dużą pętlą. Hipoksja jest wynikiem obrzęku i/lub skurczu w obrębie twarzy, nosogardła, dolnych i górnych dróg oddechowych, dlatego wentylacja przez maskę, intubacja dotchawicza, mogą być trudne technicznie do wykonania lub niewykonalne. W takiej sytuacji należy rozważyć wykonanie fiberoptycznej intubacji dotchawiczej, intubacji wstecznej, konikopunkcji lub konikotomii. Drugim priorytetem jest szybkie wypełnienie łóżyska naczyniowego, które może zadecydować o powodzeniu resuscytacji – początkowo należy przetoczyć 2–4 l krystaloidu (0,9% roztwór NaCl) w krótkim czasie oraz zastosować duże dawki adrenaliny według schematu: początkowa dawka 1–3 mg *i.v.*, kolejna 3–5 mg dożylnie (po 3 min) i podłączenie wlewu z szybkością 4–10 $\mu\text{g}/\text{min}$. Resuscytacja pacjenta z anafilaksją może wymagać dłuższego prowadzenia niż w innych przypadkach [4].

Profilaktyka

Najbardziej efektywnym i najtańszym leczeniem jest szeroko pojęta profilaktyka:

- Wiedza odpowiednio przekazana pacjentowi

Tabela 7. Preparaty adrenaliny w ampułkostrzykawkach dostępne w Polsce na import docelowy

Nazwa fabryczna	Dawka	Kraj produkcji	Przybliżona cena dla pacjenta (w zł)
ANAHELP	1 mg/ml	Francja	67,00
FASTJEKT	1 mg/ml	Niemcy	255,00
EIPEN	0,3 mg	Szwajcaria	660,00
ANAPEN	0,3 mg 0,15 mg	Niemcy, Francja	–

jest jednym z głównych filarów dobrego zrozumienia i efektywnego zaangażowania się pacjenta w prowadzoną terapię.

- W celu zapobiegnięcia wystąpienia reakcji alergicznej po ponownym ukąszeniu przez owady pacjent powinien otrzymać doustne leki przeciwhistaminowe. Przy reakcji o objawach łagodnych lub o średnim nasileniu natychmiast po ugryzieniu pacjent powinien przyjąć lek doustny z grupy antyhistaminików (np. cetyryzyna 1–2 tabl.) oraz lek z grupy steroidów (np. prednizon 50–100 mg) celem zapobieżenia wystąpienia lub zmniejszenia obja-

wów anafilaktycznych. W przypadku przebiegu reakcji alergicznej o ciężkim lub o średnio nasilonym przebiegu pacjent powinien mieć dostęp do adrenaliny w jednorazowej strzykawkoampulce (adrenaliny dostępne w ampułkostrzykawkach na naszym rynku przedstawiono w tab. 7). Zalecana dawka jednorazowa 0,3 mg (0,3 ml o stężeniu 1:1000) dla osób dorosłych i dzieci powyżej 5 r.ż. Dla dzieci poniżej 5 r.ż. dawka zalecana to 0,15 mg [14].

- Stosowanie swoistej immunoterapii prowadzonej w ramach poradni alergologicznych.

Piśmiennictwo

1. *The Merck Manual*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2001.
2. Januszewicz W, Kokot F. *Interna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.
3. Ball CM, Phillips RS. *Medycyna stanów nagłych*. Warszawa; 2002.
4. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular. *Care Circ* 2000; 102(8): 241–243.
5. Ring J, Brockow K, Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 6–16; discussion: 16–24, 45–50, 276–285.
6. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jul; 106(1 Pt 1): 65–71.
7. Bellou A, Manel J, Samman-Kaakaji H, et al. Spectrum of acute allergic diseases in an emergency department: an evaluation of one years' experience. *Emerg Med (Fremantle)* 2003 Aug; 15(4): 341–347.
8. Jutel M. *Alergia na jad owadów*. MPD 2004; 13(04): 17–21.
9. Ewan PW. ABC of allergies Anaphylaxis. *BMJ* 1998; 316: 1442–1445.
10. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511–1514.
11. Bindslev-Jensen C. ABC of allergies Food allergy. *BMJ* 1998; 316: 1299.
12. Chyrek-Borowska S, Wiśniewski K. *Farmakoterapia chorób alergicznych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1998.
13. Wolff HP, Wehrauch TR. *Terapia internistyczna*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2003.
14. Ewan PW. Venom allergy. *BMJ* 1998; 316: 1365–1368.
15. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *Allergy Clin Immunol* 2004 May; 113(5): 837–844.
16. Pousada L, Osborn HH, Levy DB. *Medycyna Ratunkowa*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1999.
17. Thomsen HS, Bush WH. Reakcje niepożądane na radiologiczne środki cieniujące – zapobieganie i leczenie. *Med Prakt* 2000; 7–8(113–114): 83–90.
18. Wyatt R. Anafilaksja. Jak rozpoznawać, leczyć i zapobiegać poważnym odczynom anafilaktycznym. *MPD* 1997; 6(3): 51–61.
19. Bodzoń W. Podstawy tlenoterapii. *Med Prakt* 1996; 50.
20. McLean-Tooke APC, Bethune CA, et al. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003; 327: 1332–1335.
21. Johnston SL, Unsworth J, Gomples L. Adrenaline given outside the context of life threatening allergic reaction. *BMJ* 2003; 326: 589–590.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Samborska-Sablik

Zakład Medycyny Ratunkowej i Medycyny Katastrof

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM

ul. Kopcińskiego 22

91-153 Łódź

Tel.: (042) 677-66-39

E-mail: zmrink@csk.umed.lodz.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.10.2004 r.

Po recenzji: 3.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Przewlekłe zapalenie trzustki: diagnostyka i leczenie

Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment

ANTONI STADNICKI^{1, 2}, A, B, E, F, DOROTA FRYSZ-NAGLAK², B, E, F¹ Katedra Podstawowych Nauk Biomedycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

² Oddział Gastroenterologii Szpitala Wojewódzkiego nr 5 w Sosnowcu

Kierownik: dr hab. med. Antoni Stadnicki

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

Streszczenie Diagnostyka i leczenie przewlekłego zapalenia trzustki (pzt) są nadal trudnym problemem przede wszystkim dla lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W ostatnich latach w krajach uprzemysłowionych wzrasta częstość rozpoznawania pzt, co jest związane nie tylko ze wzrostem konsumpcji alkoholu, lecz także z określeniem mutacji genetycznych u pacjentów z uprzednio rozpoznawanym idiopatycznym pzt. Nadal trudności sprawia rozpoznanie pzt we wczesnym okresie, a nadzieje w diagnostyce budzą metody na bazie rezonansu magnetycznego i tomografii pozytonowej. Podstawą leczenia jest suplementacja nowych preparatów enzymów trzustkowych, które charakteryzują się wysoką aktywnością, zwłaszcza lipazy, oraz krótkim czasem uwalniania po dotarciu do dwunastnicy. Główne wskazania do leczenia preparatami trzustkowymi to: zespół złego wchłaniania spowodowany upośledzeniem czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki oraz dolegliwości bólowe w przebiegu jej przewlekłego zapalenia. Endoskopia zabiegowa odgrywa coraz większą rolę w terapii powikłań, lecz odległe wyniki zabiegów nie są jeszcze znane. Nadal niejednoznaczny pozostaje związek pzt z rakiem tego narządu. Okazało się, że mutacje genowe charakterystyczne dla procesu karcinogenezy w trzustce występują również, lecz z mniejszą częstością, w pzt. Obiecujące są doniesienia o możliwości prognozowania ryzyka raka trzustki na podłożu pzt przez ocenę zmian w aparacie genetycznym, głównie mutacji w obrębie genów K-ras, p53, p16, DPC4. Być może otwiera to nowe perspektywy w diagnostyce i terapii nowotworów trzustki.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie trzustki, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, leczenie, rak trzustki.

Summary Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis still pose a serious problem especially in general care medicine. Over the last years, a frequency of this disease in developed countries has increased, which is associated with increased alcohol consumption as well as with progress in determination of genetic mutations in subjects previously diagnosed as suffering from idiopathic chronic pancreatitis. Although this disease is still difficult to recognize in its early stages, the introduction of new diagnostic options such as magnetic resonance imaging and positron emission tomography are expected to improve diagnostic procedures. The principle of the modern treatment is supplementation with new pancreatic enzyme formulas, with high enzymatic activity, especially of lipase, and fast release after reaching the duodenum. Pancreatic enzyme formula treatment is indicated mainly in the malabsorption syndrome caused by exocrine pancreatic insufficiency, and in pain complaints in the course of chronic pancreatitis. Therapeutic endoscopy plays an important role in the treatment of complications, but long term results of the procedures are still unknown. The question of a connection between chronic pancreatitis and pancreatic cancer remains unanswered. Gene mutations characteristic of pancreatic carcinogenesis have been found to occur, though less frequently, also in chronic pancreatitis. Promising evidence suggests a possibility of predicting the risk of cancer in the course of chronic pancreatitis by means of evaluation of changes in the genetic profile, mainly mutations of the K-ras, p53, p16 and DPC4 genes. A better understanding of these mutations may be useful in diagnosis and treatment of pancreatic neoplasm.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, treatment, pancreatic cancer.

Przewlekłe zapalenie trzustki (pzt) charakteryzują destrukcyjne zmiany zapalne z towarzyszącym uszkodzeniem narządu. Obraz histopatologiczny trzustki korespondujący z podobną definicją to nacieki zapalne, towarzyszące włóknienie

oraz utrata komórek pęcherzykowych i wyspowych. Choroba występuje dość rzadko, w Polsce według badań Dzieniszewskiego i wsp. [1] około 5/100 000. Rejestrowany wzrost zachorowalności w ostatnich kilkunastu latach jest najpewniej

częściowo związany z postęпами w technikach diagnostycznych.

W rozważaniach patogenetycznych bierze się pod uwagę nieswoiste reakcje zapalne z uwalnianiem prozapalnych cytokin i czynników wzrostu. Podnoszone jest znaczenie tzw. stresu oksydacyjnego, czemu sprzyja obniżenie zawartości selenu oraz witaminy C i E. W zaostrzeniach procesów zapalnych istotną rolę może odgrywać kolokalizacja proenzymów trzustkowych i enzymów lizosomalnych, mogących miejscowo aktywować proenzymy [2], a komórki gwiaździste mogą promować włóknienie jako reakcję na uszkodzenie [3]. W każdym przypadku pzt należy dążyć do ustalenia czynnika etiologicznego, co ma istotne znaczenie dla wyboru metod dalszego postępowania i leczenia [4]. Częstszą postacią pzt jest postać wapniąca, dotyczy ona 40–70% wszystkich przypadków pzt, a rzadsza to tzw. zapalenie przewlekłe zaporowe. Można też przeprowadzić szerszy podział pzt z uwzględnieniem przede wszystkim etiologii zapalenia: alkoholowe, idiopatyczne, anatomiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, dziedziczne i tropikalne. Najczęstszą przyczyną pzt w krajach rozwiniętych jest alkohol, a w ubogich krajach strefy tropikalnej – niedobory białkowe. W krajach Zachodu pzt występuje około 50 razy częściej u alkoholików niż u osób niepijących. Alkohol jest czynnikiem działającym powoli, w dawce 50–80 g dziennie u mężczyzn i około 30 g u kobiet co najmniej przez 5 lat wywołuje pzt w około 50% przypadków [2, 4]. Mechanizm działania patogennego alkoholu nie jest w pełni znany. Wiadomo jest, że u ludzi alkohol powoduje zmniejszenie wydzielania soku trzustkowego, spadek w soku ilości wodorowęglanów, a wzrost stężenia białka enzymatycznego. Zwiększona zawartość białka i niedobór litostatyny (PSP – białko kamieni trzustkowych) powoduje wytrącanie strontów białkowych i węglanu wapnia w przewodach trzustkowych, co utrudnia spływ soku trzustkowego. Etanol powoduje długotrwały skurcz zwieracza Oddiego, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w przewodzie żółciowym wspólnym i przewodzie trzustkowym, a to sprzyja zarzucaniu żółci do przewodu trzustkowego i dodatkowo uszkadza kanaliki trzustkowe [1]. Według klasyfikacji z Zurychu tzw. sprecyzowane alkoholowe pzt wymaga typowej anamnezy oraz co najmniej jednego z czynników: zwapnienia narządu lub złogów w przewodzie Wirsunga, zmiany w obrazie pankreatografii wstecznej (PCW) według klasyfikacji z Cambridge, biegunki tłuszczowej i obrazu histopatologicznego [5]. Ostatnie doniesienia wskazują, że powtarzające się nawroty alkoholowego ostrego zapalenia trzustki mogą prowadzić do pzt. Przyczyną pzt określanego jako anatomiczne są guzy w okolicy lub samej brodawce

Vatera, utrudniające odpływ soku trzustkowego, bliźnowate zwężenie przewodu trzustkowego, trzustka dwudzielna lub zmiany anatomiczne po urazie. Zmiany zapalne w tym typie dość często ustępują po usunięciu przyczyny mechanicznej.

Wyniki badań ostatnich lat przyniosły odkrycie mutacji genu SPINK 1 (serine protease inhibitor 1). Obecnie wiadomo, że mutacja tego genu jest przyczyną tzw. idiopatycznego pzt [6], postać tę rozpoznaje się głównie u kobiet w wieku 20–40 lat, przewód trzustkowy w badaniach obrazowych jest prawidłowy. Mutacje w zakresie SPINK 1 same w sobie nie wywołują zapalenia trzustki, a raczej predysponują do rozwoju choroby przez niedostateczną kontrolę aktywacji trypsynogenu. Natomiast wcześniej określona mutacja genu trypsynogenu kationowego (PRSS1) – arginina w miejsce histydyliny na chromosomie 7q35 – powoduje wrodzone pzt. Upośledzona inaktywacja trypsyny powoduje samotrąwienie trzustki, a epizody ostrego zapalenia pojawiają się przed 20 r.ż. W mukowiscydozie zwłóknienie torbielowate trzustki jest związane z mutacją genu regulującego transport błonowy (CFTR). Autoimmunologiczne pzt charakteryzuje podwyższony poziom IgG w surowicy, obecność autoprzeciwciał przeciwko anhydrazie węglanowej II (ACA II), przeciwko laktoferrytynie (ALF), przeciwciół przeciwjądrowych (ANA), przeciwko mięśniom gładkim (ASMA) i czynnika reumatoidalnego (RF). W badaniach obrazowych tego typu zapalenia stwierdza się nieregularny przebieg przewodu Wirsunga, bez złogów oraz rozlane powiększenie narządu, bez pseudocyst. W części przypadków współistnieją inne choroby autoimmunologiczne, jak zespół Sjögrena, pierwotna marskość żółciowa wątroby (PSC), PBC, a również nieswoiste zapalenie jelit. Przebieg choroby jest najczęściej łagodny, a ustalenie rozpoznania jest istotne ze względu na korzystny efekt stosowania kortykosteroidów w tej postaci pzt [4].

Metaboliczne pzt jest związane z nowotworem lub gruczolakami przytarczyc, a zmiany morfologiczne przypominają alkoholowe pzt. Inną przyczyną metaboliczną pzt może być hiperlipidemia. Rzadko pzt występuje w przebiegu chorób spichrzeniowych, np. hemochromatozy. Tropikalne pzt jest związane z długotrwałą niedostatecznym spożywaniem białka poniżej 40 g/dobę, w wyniku czego dochodzi do powolnej atrofii komórek gruczołowych narządu, które zastępuje tkanka łączna, a wapnienia występują rzadko. Przyczyną choroby, oprócz ogólnego deficytu żywieniowego, jest toksyczne działanie cyjanów zawartych w bulwach manioku, stanowiących podstawowe pożywienie w niektórych krajach Azji i Afryki, oraz niedobór pierwiastków śladowych o właściwościach przeciwutleniających. Tropikalne pzt charakteryzuje się nawracającymi bóla-

mi brzucha w dzieciństwie, cukrzycą w okresie dojrzewania i śmiercią u początku życia.

Pojawiają się doniesienia na temat możliwości wystąpienia polekowego pzt. Wydaje się, że istnieje duże prawdopodobieństwo pojawienia się pzt w grupie pacjentów przewlekle stosujących leki przeciwbólowe, jak fenacetyna, paracetamol [7], a rzadziej azatiopryna. Pzt może występować jako powikłanie lambliozy i glistnicy. Dolegliwości w przebiegu pzt to bóle o dość silnym natężeniu w środkowym lub/i lewym nadbrzuszu, promieniujące ku tyłowi, którym towarzyszą zazwyczaj nudności i wymioty. Bóle często pojawiają się po posiłku, co jest jedną z przyczyn niechęci do jedzenia i postępującego spadku wagi. Ścisła zależność bólu od alkoholu nie jest jednak jasna. W alkoholowym pzt ból występuje najczęściej w 12–48 godzin po spożyciu alkoholu, ale u około 7% wcale nie występują dolegliwości bólowe. W tzw. idiopatycznym pzt dolegliwości bólowe występują znacznie rzadziej [8]. U około 50% chorych z dolegliwościami bólowymi ból ustępuje samoistnie po kilkunastu latach trwania choroby. Na skutek zniszczenia znacznej części narządu zaczynają wtedy dominować dolegliwości z zewnątrzwydzielniczej niewydolności. Stolce tłuszczowe występują jednak wtedy, gdy zniszczeniu ulegnie około 90% narządu [2]. U niewielkiej liczby chorych można stwierdzić wodobrzusze, a w ocenie etiologii ascites pomocne może być oznaczenie aktywności amylazy w płynie. Badanie przedmiotowe wnosi niewiele do diagnostyki pzt, często ostateczną diagnozę można postawić po dłuższej obserwacji. W czasie zaostrzeń choroby może być podwyższony w krwi poziom amylazy lub/i lipazy, co może jednak nie występować przy znacznym uszkodzeniu narządu. W przypadku cholestazy, spowodowanej zapalnym powiększeniem głowy trzustki, można stwierdzić podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotranspeptydazy i bilirubiny. Dość wczesne wykrycie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest możliwe przy użyciu testów czynnościowych, które jednak w praktyce klinicznej są wykonywane coraz rzadziej. Testy czynnościowe trzustki dzieli się na: bezpośrednie (wymagają wprowadzenia zgłębnika do dwunastnicy) i pośrednie (nieinwazyjne).

Przykładem testu bezpośredniego jest wysocze czuły i swoisty test sekretynowo-pankreozyminowy (czułość 80–90%, swoistość 90–95%), wymaga zgłębnikowania dwunastnicy i następnie pobudzenia wydzielania trzustkowego przez dożylnie podanie sekretyny i cholecystokininy (CKK lub też jej analogu ceruleiny), a następnie pomiaru objętości soku trzustkowego i zawartości HCO_3^- i enzymów trzustkowych, szczególnie trypsyny.

W innym teście bezpośrednim – próbie Lundha – po pobudzeniu wydzielania trzustkowego podaniem posiłku testowego o objętości 300 ml, zawierającego 6% tłuszczu, 5% białka i 15% węglowodanów, ocenia się objętość treści odsysanej z dwunastnicy i aktywność trypsyny (czułość 66–94%, swoistość 60–70%) [1]. W diagnostyce pzt w ośrodkach specjalistycznych, szczególnie jego postaci wapniejącej, może być pomocne oznaczanie zawartości laktoferyny w soku trzustkowym, uzyskiwanym podczas pankreatografii. Z obecnością tego białka wiąże się występowanie złogów wapniowych w trzustce, a nie występuje ono u ludzi zdrowych [9].

Do testów pośrednich należą: test NBT-PABA oraz test pankreolaurylowy. Test NBT-PABA polega na doustnym podaniu syntetycznego trójpeptydu NBT-PABA, tj. N-benzylo-L tyrosol-p-aminobenzoic acid, który w dwunastnicy pod wpływem chymotrypsyny ulega hydrolizie. Uwolniony PABA jest następnie metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem. Stężenie PABA w osoczu oraz jego zawartość w moczu jest wskaźnikiem aktywności chymotrypsyny (czułość testu 60–90%). Test może być fałszywie dodatni u osób z niewydolnością nerek, uszkodzeniem wątroby, zaburzeniami wchłaniania w jelicie, cukrzycą. W celu wykluczenia wyników fałszywie dodatnich zaleca się równoległe przeprowadzenie testu oceniającego odzysk wolnego PABA lub jednocześnie z NBT-PABA podanie [^{14}C] PABA [1]. Zasada testu pankreolaurylowego jest taka sama, jak dla testu NBT-PABA, istotą jest swoista hydroliza estru dilaurate fluoresceiny przez arylesterazę trzustkową w dwunastnicy. Ilość wydalonej z moczem fluoresceiny pośrednio wskazuje na aktywność esterazy trzustkowej (czułość testu 65–90%, swoistość 46–97%) [1]. Inny test pośredni polega na pomiarze stężenia chymotrypsyny w kale (czułość metody jest jednak dostateczna w przypadkach zaawansowanych ze steatorrhea), wynik testu jest zależny od ewentualnej suplementacji enzymów trzustkowych, dlatego należy przerwać leczenie na co najmniej 3 dni przed badaniem. Obiecujący jest również pomiar stężenia elastazy-1 w stolcu metodą immunoenzymatyczną ELISA. Test ten wykorzystuje przeciwciała monoklonalne, które rozpoznają swoiste determinanty antygenowe ludzkiej elastazy trzustkowej, dającej w obecności substratu reakcję utleniania, a ilość powstałego produktu mierzona jest fotometrycznie według stopnia zabarwienia substratu i koreluje z ilością elastazy w stolcu [10, 11]. Przyjmuje się, 200 μg elastazy w 1 g stolca jako wartość odcięcia, o czułości 65% w postaci łagodnej, a około 90% w postaci umiarkowanej pzt [2]. Testy oddechowe, które wykonywane są rzadko ze względu na wysoki koszt, polegają na ocenie aktywności poszczególnych enzymów trzustko-

wych przez podawanie substratu znakowanego C^{13} , a następnie ocenie wydychanego $^{13}CO_2$, który powstaje w wyniku przemian metabolicznych substratu. Wykonywany jest test z oktanylocholesterolem znakowanym C^{14} lub C^{13} – pod wpływem esterazy cholesterolowej wydzielanej przez trzustkę dochodzi do uwolnienia kwasu oktanowego, który w wątrobie jest metabolizowany do CO_2 i wody (czułość testu ok. 70%) [11]. Zaburzenia funkcji endokrynej trzustki ocenia się za pomocą testu doustnego obciążenia glukozą, a patologiczna krzywa cukrowa występuje u około 60% chorych [2].

W praktyce klinicznej najważniejszą rolę w diagnostyce pzt odgrywają metody obrazowe. Już zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej (najlepiej wykonać w trzech projekcjach) może wykazać zwapnienia w rzucie trzustki. W Polsce zwapnienia w obrębie trzustki stwierdza się u około 8,6% chorych na pzt [1]. Charakterystyczne cechy w ocenie ultrasonograficznej to nierówne granice gruczołu, niejednorodność mięszu, zwapnienia, poszerzenie przewodu Wirsunga powyżej 2–3 mm, obecność złogów, zmniejszenie lub powiększenie trzustki, torbiele. Czuość USG w diagnostyce pzt ocenia się na około 80%, a swoistość na mniej więcej 90%. Do zalet badania należy największa dostępność, nieinwazyjność, wadą jest zależność wyników od rodzaju sprzętu i doświadczenia badającego. Gdy USG zawodzi ze względu na obecność gazów w jamie brzusznej, bardziej użyteczna jest tomografia komputerowa (TK), o czułości i swoistości około 90%. W TK mogą być widoczne zwapnienia, zmiany objętości lub kształtu narządu, poszerzenie przewodu Wirsunga, jak również pseudotorbiele. EPCW jest najdokładniejszą metodą w ocenie przewodów trzustkowych i stanowi ciągle „złoty standard” w diagnostyce pzt. Metoda ta jest jednak obciążona ryzykiem powikłań – w około 7% wystąpieniem ostrego zapalenia trzustki – i dlatego jest konieczna jedynie dla oceny czy zbiornik płynu (torbiel rzekoma) komunikuje się z przewodami trzustki lub też przed planowanym zabiegiem sfinkterotomii czy protezowaniem dróg trzustkowych. Ultrasonografia endoskopowa EUS jest bardzo obiecującą metodą diagnostyki pzt, w porównaniu z EPCW jest obciążona mniejszym ryzykiem powikłań i pozwala na zobrazowanie nieprawidłowości dotyczących przewodów trzustkowych, jak również samego mięszu trzustki. Rozpoznanie pzt metodą ultrasonografii endoskopowej opiera się na stwierdzeniu cech (objawów) mięszowych: podkreślona struktura „płacikowa” mięszu, pseudotorbiele, pasma hiperechogeniczne, ogniska hiperechogeniczne, zwapnienia oraz cech przewodowych: poszerzenie przewodu Wirsunga (> 2 mm w trzonie), złogi w przewodzie Wirsunga, hi-

perechogeniczne ściany przewodu, nieregularny, kręty przebieg, widoczne odgałęzienia boczne. Liczba endosonograficznych cech pzt według różnych autorów waha się od 9 do 11. Uważa się, że obecność 5 i powyżej 5 cech, mimo prawidłowego EPCW i testów czynnościowych, upoważnia do rozpoznania pzt, przy 3–4 cechach rozpoznanie jest niepewne, przy obecności 0–2 cech można wykluczyć chorobę. Zimmerman i wsp. wykazali w przypadku obecności 3 i więcej cech czułość metody 87% i swoistość 64%, dla 4 i więcej cech 78% i 73%, dla 5 i więcej cech 60% i 83% [11, 12]. Możliwość zastosowania EUS pozwala na rozpoznanie pzt w niektórych przypadkach traktowanych wcześniej jako dyspepsja czynnościowa. Inną możliwością badania obrazowego trzustki to metoda rezonansu magnetycznego (MR), a cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP) jako badanie ewentualnie poprzedzające EPCW [4]. Szczególnie cenne są obrazy T_2 -zależne, ponieważ charakteryzują się wysokim sygnałem z płynów stacjonarnych i niskim sygnałem z otaczających tkanek. MRCP ma zastosowanie jako nieinwazyjna metoda jednoczesnej oceny przewodów trzustkowych i żółciowych. Chociaż jej rozdzielczość jest niższa od EPCW, daje możliwość wizualizacji przewodów w licznych płaszczyznach, niezależność wyników badania od umiejętności badającego, nie jest potrzebne podawanie środków cieniujących ani uspokajających, częstość poważnych powikłań jest niska. Wadą MRCP jest ograniczona rozdzielczość, zwłaszcza w odniesieniu do bocznych rozgałęzień, oraz niemożność wykonania zabiegów leczniczych. Często duże trudności w różnicowaniu sprawiają postać zapalnego guza trzustki w przebiegu pzt i raka trzustki. Swoistość TK i MR w różnicowaniu guza nowotworowego i zapalnego trzustki jest podobna i wynosi tylko 75%. Podobną swoistość ma w takich przypadkach endoskopowa ultrasonografia, chociaż czułość tej metody dla wykrycia guza trzustki < 3 cm średnicy wynosi około 100%. Największą czułością i swoistością (odpowiednio 92 i 85%) dla raka trzustki cechuje się tomografia pozytronowa (PET) z użyciem F^{18} -fluorodeoksyglukozy, która ma zdolność gromadzenia się w komórkach raka. Problem w rozpoznaniu różnicowym między rakiem a przewlekłym zapaleniem występuje głównie u chorych ze zmianami guzowatymi w głowie trzustki, gdzie zawodzi nie tylko USG i TK, ale również cytologia uzyskana w wyniku biopsji aspiracyjnej [13]. Nadal aktualne jest pytanie: czy jest większe ryzyko raka trzustki w przebiegu pzt?

Rak trzustki mimo rozwoju metod diagnostycznych występuje na czwartym miejscu u mężczyzn, a na piątym miejscu wśród kobiet jako przyczyna zgonów, wynika to z braku swoi-

stych objawów oraz późnego rozpoznania. Według autorów amerykańskich w czasie 20-letniego przebiegu pzt to ryzyko jest wyraźnie zwiększone i wynosi 15%, przy współczynniku pewności – „confidence interval” 95%. Około 6–10% przypadków raka trzustki towarzyszy przewlekłemu zapaleniu trzustki, w przypadku wrodzonego pzt po kilkudziesięciu latach choroby rak rozwija się u 40% chorych [14]. Rak trzustki wykrywany jest przeciętnie 10–20 lat po szczycie zachorowalności na pzt, zmiany w przebiegu obu chorób najczęściej zlokalizowane są w głowie trzustki. Przy różnicowaniu z pzt rozpoznanie raka należy rozważyć u osób powyżej 50 r.ż., zwłaszcza u kobiet nadużywających alkoholu lub z niedawno wykrytą cukrzycą. Karlson i wsp. oraz inni badacze z kolei uważają, że wzrost przypadków raka trzustki u chorych z jej przewlekłym zapaleniem wiąże się z towarzyszącymi im czynnikami ryzyka: palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, dieta bogatotłuszczowa i bogatobiałkowa. Obiecujące są doniesienia o możliwości prognozowania ryzyka rozwoju raka na podłożu pzt przez ocenę zmian w aparacie genetycznym komórek, głównie mutacji w obrębie genów K-ras, p53, p16, DPC4 [13]. Mutacje protoonkogenów: K-ras i HER-2/neu należą do najwcześniejszych zmian w procesie karcinogenezy w trzustce, następnie dochodzi do inaktywacji genów supresorowych, tj. p16, p53, DPS4 i BRCA [14–16]. Podejmowane są próby wykorzystania oznaczania ekspresji białka ras jako badania przesiewowego i różnicującego. Mutacje w genie K-ras poza tkanką trzustkową można wykryć w soku trzustkowym, w krwi obwodowej, a nawet w stolcu [9, 14]. Nadmiar nieprawidłowego białka p53 można wykryć zarówno w soku trzustkowym, jak i w materiale pobranym drogą BAC. Rozszerzenie rutynowej diagnostyki raka trzustki o analizę molekularną stwarza możliwości wykrywania wczesnych etapów choroby oraz zmniejszy odsetek rozpoznań błędnych i niepewnych. Podejmowane są próby interwencji genetycznej, np. wprowadzenie prawidłowego genu p53 do komórek nowotworowych, unieczynnienie tzw. transferazy ras-farnesylowej przez swoiste inhibitory (działanie tych inhibitorów polega na hamowaniu przyłączenia ras-białka do błony komórkowej, dzięki temu można stłumić sygnał „ras” i przez to osłabić jego właściwości transformujące) [9, 14].

Leczenie pzt jest przede wszystkim zachowawcze (w okresie zaostrzeń stosuje się leczenie jak w ozt), chociaż w ostatnich latach jest widoczny postęp w diagnostyce powikłań i metodach leczenia endoskopowego. W przypadkach braku poprawy w leczeniu zachowawczym (stały lub nawracający ból) i niemożność procedur endoskopowych (brak określonych warunków anatomicznych lub/i technicznych) oraz powikłania

miejscowe (zwężenie PŻW, dwunastnicy, jelita grubego, żyły wrotnej i śledzionowej) lub proces złośliwy pozostaje leczenie operacyjne. Podstawowe zadania leczenia zachowawczego to łagodzenie dolegliwości bólowych i przeciwdziałanie niewydolności zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej, czyli zespołowi złego wchłaniania i cukrzycy. Zasadnicze znaczenie w leczeniu pzt ma stosowanie doustnych preparatów enzymów trzustkowych, których fizjologiczna synteza i wydzielanie do światła dwunastnicy jest upośledzone. Zastosowanie suplementacji enzymatycznej ma swoje dodatkowe uzasadnienie w poprawie trawienia, a przez to zmniejszenia wzdęć i szeregu dolegliwości określanych jako dyspeptyczne. W świetle jelita najszybciej inaktywowana jest lipaza, a jej degradacja zachodzi szybciej przy niedoborze w jelicie głównego substratu, czyli trójglicerydów. Obecnie stosowane preparaty trzustkowe charakteryzują się wysoką aktywnością lipazy, odpornością na działanie soku żołądkowego, szybkim uwalnianiem enzymów z mikrotabletek po dotarciu do dwunastnicy przy pH > 5,5–6,0 oraz dobrą tolerancją. Preparaty kapsułkowe typu multi-unit-dose posiadają warstwę zewnętrzną (np. żelatynową), która rozpuszcza się w kwaśnym środowisku żołądka i uwalnia mikrotabletki o średnicy 1,0–1,6 mm. Mikrotabletki po zmieszaniu z treścią pokarmową przedostają się do dwunastnicy. Najczęściej stosowane preparaty trzustkowe w Polsce to Panzytrat kapsułki 10 000 i 25 000 jednostek lipazy (Czet Pharma), Lipancrea kapsułki 8000 i 16 000 jednostek lipazy (Polfa Warszawa); inne to: Kreon (Solvay Pharmaceuticals), Combizym (Sankyo Pharma), Neo-Pancreatinum (Jelfa). Oprócz pzt wskazaniami do podawania preparatów trzustkowych są: choroby wrodzone trzustki (mukowiscydoza, hipoplazja, wrodzone niedobory enzymów), nowotwory trzustki, przetoki trzustkowe, stan po całkowitej lub częściowej pankreatektomii, czynnościowa niewydolność trzustki, np. spowodowana totalną gastrektomią czy też resekcją żołądka typu Bilroth II [17, 18]. Pozatrzustkowe wskazania to uszkodzenie błony śluzowej dwunastnicy (choroba trzewna), choroby dróg żółciowych (pierwotna żółciowa marskość wątroby).

Od ponad 20 lat niektórzy autorzy jak Andersen, Cruz Pinho, Gullo badali zastosowanie preparatów trzustkowych w leczeniu dyspepsji czynnościowej [18]. Stwierdzono, że część pacjentów z rozpoznaną „niestrawnością” cierpi na pzt małego lub średniego stopnia, w tej grupie chorych włączenie umiarkowanych dawek preparatów trzustkowych mogłoby mieć ogromne znaczenie praktyczne. W przypadku *steatorrhea* chory powinien otrzymywać 25–50 tysięcy jednostek lipazy na posiłek, a w razie potrzeby nawet podwojenie tej dawki [19]. Pozytywny efekt ocenia się

na podstawie zmiany liczby i konsystencji wypróżnień, przyrostu masy ciała, zmniejszenia dolegliwości bólowych, a kryteria laboratoryjne to: zmniejszenie masy stolca poniżej 350 g na dobę oraz dobowe wydalanie tłuszczu w kale poniżej 15 g [17]. Preparaty trzustkowe są na ogół dobrze tolerowane. Uwalniane z preparatów enzymy działają miejscowo w przewodzie pokarmowym i dlatego nie ma potrzeby zmniejszania dawki w przypadku niewydolności wątroby i nerek. Wyjątkowo przy przyjmowaniu dużych dawek pankreatyny mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunki, wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi i w moczu, u pacjentów uczulonych na białko pochodzenia wieprzowego reakcje alergiczne, jak: wysypka skórna, kichanie, łzawienie. U dzieci z mukowiscydozą, wymagających szczególnie wysokich dawek pankreatyny, należy pamiętać o niebezpieczeństwie kolonopatii z włóknieniem i zwężeniem światła jelita. Leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego (blokery receptora H_2 inhibitory pompy protonowej) mogą zwiększać siłę działania preparatów trzustkowych. Niewydolność wewnątrzwydzielnicza trzustki występuje w przewlekłym wapniejącym zapaleniu (najczęściej na tle alkoholowym) w około 50% przypadków, a w pzt o innej etiopatogenezie, gdy zostanie uszkodzone około 90% narządu, tj. u 20–30% chorych. Dochodzi do zniszczenia komórek wyspowych alfa i beta, co powoduje niedobór zarówno insuliny, jak i glukagonu. Gdy brakuje glukagonu, to nawet mała ilość insuliny wywołuje hipoglikemię. Alkohol powoduje również hamowanie glukoneogenezy w wątrobie, wpływa na wydzielanie hormonu wzrostu i ACTH oraz indukuje insulinooporność. Leczenie zwykle prowadzi się niezbyt dużą dawką insuliny, 20–30 U/dobę, w 2–3 dawkach, należy dążyć do utrzymania glikemii w granicach 120–180 mg%. Preparatów doustnych obniżających glikemię się nie stosuje. Natomiast w cukrzycy towarzyszącej pzt rzadko występuje kwasica ketonowa oraz powikłania narządowe, jak: retinopatia, nefropatia, neuropatia, najpewniej dlatego, że nie obserwuje się całkowitego braku wydzielania insuliny.

Mechanizmy odpowiedzialne za występowanie bólu w pzt w dalszym ciągu są niejasne. Za występowanie bólu w pzt mogą być odpowiedzialne [20]: wzrost ciśnienia wewnątrzprzewodowego, spowodowany zwężeniem głównego przewodu lub odgałęzień, wzrost ciśnienia śródmiąższowego w nacieku zapalnym, zwłóknienie tkanek otaczających włókna nerwowe, neuropatia poalkoholowa, powikłania pzt wewnątrztrzustkowe (torbiele rzekome, złoże wewnątrzprzewodowe, zwężenia), powikłania pozatrzustkowe (zwężenie przewodu żółciowego, zwężenie dwunastnicy, puchlina brzuszna), czynniki psycholo-

giczne (tło psychogenne, uzależnienie od leków przeciwbólowych narkotycznych i/lub alkoholu). W leczeniu bólu stosujemy metody farmakologiczne, endoskopowe, chirurgiczne oraz blokadę nerwów trzewnych. Jedną z przyczyn bólu w pzt jest wzrost ciśnienia w przewodach trzustkowych, a długotrwałe podawanie preparatów enzymów trzustkowych zmniejsza – na zasadzie mechanizmu sprzężenia zwrotnego – podstawowe i stymulowane wydzielanie trzustkowe. Efekt przeciwbólowy można osiągnąć, podając od 20 do 50 tysięcy jednostek lipazy 3 × dziennie podczas głównych posiłków i mniejszą dawkę przed snem [21]. W razie konieczności można liczbę jednostek preparatu zwiększyć, pamiętając, że podawana dawka powinna być najmniejsza – skuteczna. Brak zmniejszenia bólu podczas 3–4 miesięcy takiego leczenia zmusza do poszukiwania innych przyczyn dolegliwości lub/i rozważenia innych metod leczenia bólu. Stosowanie leków przeciwbólowych jest postępowaniem objawowym, nieuwzględniającym mechanizmów powstawania bólu. W pierwszym rzucie zalecane jest podawanie leków cholinolitycznych (Scopolan, Buscopan, Spasmophen), przy ich nieskuteczności wprowadzamy paracetamol lub preparaty z grupy NLPZ.

Przy znacznym nasileniu bólu włączamy opioidowe leki przeciwbólowe. Zalecane jest rozpoczęcie terapii od podawania buprenorfiny w postaci podjęzykowej (3 × 0,2–0,4 mg) lub tramadolu (2 × 100–200 mg *p.o.*). Dołączenie niskich dawek amitryptyliny pozwala zmniejszyć dawkę leków przeciwbólowych. Morfina i jej pochodne są przeciwwskazane z powodu niekorzystnego wpływu na zwieracz brodawki Vatera [20]. W badaniach kontrolowanych podawanie octreotydu nie powodowało zmniejszenia dolegliwości bólowych. W tzw. anatomicznym pzt występowanie bólu najczęściej jest związane ze wzrostem ciśnienia wewnątrzprzewodowego, spowodowanego zwężeniem głównego przewodu trzustkowego lub obecnością kamieni w przewodach. Podobny mechanizm może występować jako wynik przeszkody w odpływie soku trzustkowego z powodu guza brodawki Vatera, nacieku zapalnego dwunastnicy, zmiany w dystalnym odcinku przewodu żółciowego wspólnego lub torbieli uciskającej drogi żółciowo-trzustkowe. W celu dekompresji przewodu Wirsunga można wykonać endoskopową sfinkterotomię z założeniem stentu poza przeszkodę lub/i rozszerzenie zwężenia balonem. Protezę wymienia się co 6–12 miesięcy, a wcześniej w każdym przypadku niedrożności, w przypadkach obecności złożeń – ich usunięcie koszyczkiem Dormia, w razie potrzeby z wcześniej wykonaną litotrypsją.

Zabiegi endoskopowe dotyczące trzustki wykonuje się wciąż w nielicznych wysokospecjali-

stycznych ośrodkach. Według Kozarka [22] – pioniera endoskopii trzustki – jest jeszcze zbyt wcześnie, żeby oceniać skuteczność podobnych zabiegów, szczególnie w aspekcie leczenia bólu. Leczenie chirurgiczne powinno być zarezerwowane dla pacjentów, którzy wykazują niepowodzenia w innych sposobach leczenia, a więc z nawracającym, uporczywym bólem z towarzyszącym wyniszczeniem. Wskazaniem do zabiegu operacyjnego są powikłania pzt, takie jak: zaburzenia drożności przewodu pokarmowego przez zwężenie odźwiernika lub części zstępującej dwunastnicy, nadciśnienie wrotne, torbiele rzekome (po nieudanej próbie drenażu pod kontrolą USG). Zabiegi operacyjne stosowane w pzt można podzielić na [9]: zabiegi resekcyjne, operacje zespoleniowe, umożliwiające odpływ soku trzustkowego, oraz operacje wyłączające ból. Zabiegi resekcyjne stosuje się wtedy, gdy przewód trzustkowy nie wykazuje poszerzenia lub jest nieznacznie poszerzony. Wśród zabiegów resekcyjnych wykonywane są: resekcja głowy trzustki (wraz z dwunastnicą i dalszą częścią żołądka sposobem Kuscha-Whipple’a, z zachowaniem przedsionka żołądka i początkowej części dwunastnicy sposobem Traverso-Longmire’a, z zachowaniem dwunastnicy sposobem Bergera), lewostronna resekcja trzustki, całkowite usunięcie trzustki. Wskazaniem do operacji zespoleniowych, umożliwiających odpływ soku trzustkowego jest poszerzenie przewodu trzustkowego (zespolenie Paringtona-Rochella). Wyniki zmniejszenia bólu tą metodą są jednak rozbieżne (40–80%) [23]. Stosowane są również operacje wyłączające ból, jak: przecięcie lub wycięcie nerwów trzewnych, odnerwienie zwojowe, przecięcie pozazwojowe splotów trzustki. Wskazaniem do tych zabiegów są odczyny zapalne trzustki przebiegające z dużym bólem bez uchwytanych zmian anatomicznych tego narządu. Zabiegi odnerwiające dają jedynie krótkotrwałą poprawę. W próbie zwalczania bólu można również brać pod uwagę neurolizę splotu trzewnego etanolem lub blokadę bupiwakainą pod kontrolą tomografii komputerowej.

Częstym powikłaniem pzt są pseudotorbiele trzustki występujące w 15–40% przypadków, a do samoistnego zmniejszenia lub zaniku pseudocysty dochodzi w około 35–50%, szczególnie gdy wielkość pseudocysty osiąga mniej niż 6 cm średnicy. Wykonany drenaż zewnętrzny torbieli może wiązać się z nawrotami pseudocysty lub przetoki trzustkowej, co skłania coraz częściej do przeprowadzenia drenażu wewnętrznego. Polega on na zespoleniu torbieli z żołądkiem, dwunastnicą lub jelitem czczym, co można przeprowadzić z użyciem techniki endoskopowej. Należy pamiętać, że zakażenie treści cysty grozi powstaniem ropnia trzustki. Oprócz torbieli rzekomych

i cukrzycy do powikłań pzt należy bogaty w amyłazę wysięk w opłucnej, osierdziu, jamie otrzewnowej. Krwawienie z przewodu pokarmowego w przebiegu zapalenia trzustki może być spowodowane przez wrzód trawienny, który współistnieje z pzt w 3–19% przypadków, torbiel rzekomą penetrującą do dwunastnicy, pęknięcie żyłaków przełyku wtórne do zakrzepicy żyły wrotnej w przebiegu zapalenia ogona trzustki. W wyniku obrzęku głowy trzustki pojawia się żółtaczka, przewlekła niedrożność pżw może prowadzić do zapalenia dróg żółciowych i do marskości żółciowej. U około 40% chorych z poalkoholowym zapaleniem trzustki występują zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂, przyczyną jest najpewniej nadmierne wiązanie B₁₂ z innymi białkami niż czynnik wewnętrzny, które w warunkach prawidłowych są inaktywowane przez proteazy trzustkowe [24].

U części chorych występuje zapalenie dużych i małych stawów kończyn oraz martwica podskórnej tkanki tłuszczowej w postaci tkliwych, czerwonych guzków na kończynach dolnych. Ważne miejsce w leczeniu stanowi odpowiednia dieta. Bezwzględna abstynencja alkoholu jest konieczna i często zmniejsza częstość dolegliwości bólowych. W okresie zaostrzeń choroby lub w okresie przedoperacyjnym czasami konieczne jest żywienie pozajelitowe. Jeśli zachodzi możliwość, to preferowane jest jednak żywienie dojelitowe przez zgłębnik dojelitowy wprowadzony poniżej więzadła Treitza, co zapobiega translokacji bakterii z jelita do układu krążenia. W przypadkach pzt bez powikłań zaleca się żywienie bogatokaloryczne – 2500–3000 kcal/dobę, ze względny ograniczeniem tłuszczów do 80 g/dobę, podaniem białka 80–100 g/dobę i uzupełnieniem kalorii przez podanie węglowodanów [2, 4]. W przypadkach biegunki tłuszczowej ogranicza się tłuszcze do 60 g/dobę oraz zaleca substytucję witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – A, D, E, K oraz witamin grupy B i kwasu foliowego. W pzt o wyjątkowo ciężkim przebiegu może być konieczne podawanie enteralnie średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT), najczęściej stosuje się Salvimulsin MCT 800 i Salvipeptid liquid MCT. W związku z ostatnio podkreślanym tzw. stresem oksydacyjnym w patogenezie pzt zaleca się podawanie przeciwutleniaczy (witaminy C, E, β-karoten, metionina, selen). McCloy wykazał, że podawanie tych związków powoduje zmniejszenie bólu [20]. Z praktycznego punktu widzenia długoterminowe leczenie za pomocą antyoksydantów powinno być wzięte pod uwagę jako regularny element leczenia bólu w przebiegu pzt. Pzt to choroba w większości przypadków nieuleczalna, dlatego też chorzy z tym rozpoznaniem wymagają stałego nadzoru lekarskiego. Wszyscy

chorzy z rozpoznaniem pzt wymagają przyjmowania do końca życia preparatów trzustkowych, unikania alkoholu i przestrzegania diety. Na

ewentualne powikłania pozwala zwrócić uwagę kontrola laboratoryjna oraz badania USG wykonywane co 6–12 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Dzieniszewski J, Gabrylewicz A. *Choroby trzustki*. Warszawa: PZWL; 1991.
2. Jurkowska G. *Przewlekłe zapalenie trzustki*. W: Konturek SJ, red. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001: 525–533.
3. Bachem MG. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421–432.
4. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 3–14.
5. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 215–221.
6. Etemad B, Whidcob DC. Chronic pancreatitis: diagnosis classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682–707.
7. Stawarski A. Polekowe zapalenie trzustki. *Gastroenterol Pol* 2001; 8: 79–85.
8. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early and late – onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107(5): 1481–1487.
9. Kozuszek W. *Chirurgia trzustki*. Warszawa: PZWL; 1999.
10. Mikołajewska A, Jasińska M, Paradowski L. Oznaczanie elastazy trzustkowej w kale w diagnostyce czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki. *Gastroenterol Pol* 2002; 9(3): 225–229.
11. Glasbrenner B, Kahl S, Malfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 935–941.
12. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP J Pancreas* 2004; 5(1): 1–7.
13. Yusuf TE, Bhutani MS. Differentiating pancreatic cancer from pseudotumorous chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4(2): 135–139.
14. Talar-Wojnarowska R, Małecka-Panas E. Molekularne podłoże raka trzustki. *Gastroenterol Pol* 2001; 8: 287–292.
15. Cavestro GM, Comparato G, Nouvenne A. The race from chronic pancreatitis to pancreatic cancer. *JOP J Pancreas* 2003; 4(5): 165–168.
16. Maisonneuve P, Lovenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2002; 20: 32–37.
17. Jarosz M, Dzieniszewski J. Stosowanie preparatów trzustkowych w praktyce lekarskiej. *Ordynator Leków* 2002; 9: 9–14.
18. Gullo L. Indication for pancreatic enzyme treatment in non-pancreatic digestive diseases. *Digestion* 1993; 54(Suppl. 2): 43–47.
19. Layer P, Keller J, Lankisch PG. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 101–108.
20. Zalewski L. Leczenie przewlekłego zapalenia trzustki. *Terapia* 2003; 6: 42–45.
21. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132–1140.
22. Kozarek R. Management of pancreatic strictures and stones. *Clin Persp Gastroenterol* 2001; 4: 343–348.
23. Sakorafas GH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: long-term results in 105 patients. *Arch Surg* 2000; 135: 517–524.
24. Apte MV, Keogh GW, Wilson J. Chronic pancreatitis: complication and management. *J Clin Gastroenterol* 1999; 3(29): 225–240.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Antoni Stadnicki
Oddział Gastroenterologii
Szpital Wojewódzki nr 5
pl. Medyków 1
41-200 Sosnowiec
Tel.: (033) 368-26-03
Fax: (033) 368-21-11
E-mail: gastro@wss5.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.10.2004 r.

Po recenzji: 5.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Wybrane zespoły bólowe tkanek miękkich okołostawowych

Selected pain syndromes in soft tissue rheumatism

JERZY ŚWIWIERKOTA^{A, B, D-F}, KATARZYNA MARCZYŃSKA-GRUSZECKA^{B, F},
KRZYSZTOF BORYSEWICZ^{B, F}, HELENA ŚMIECHOWICZ^{B, F}

Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

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

Streszczenie W diagnostyce dolegliwości bólowych układu ruchu bardzo istotne są: prawidłowo zebrany wywiad, dokładne badanie przedmiotowe oraz znajomość anatomii. Należy pamiętać, że bardzo często bóle w narządzie ruchu pochodzą z tkanek miękkich okołostawowych (ścięgna, rozciągna, więzadła) i są spowodowane powtarzanymi naprężeniami tkanek. W pracy zostały omówione etiologia, klinika i leczenie najczęstszych entezopatii (łokieć tenisisty, łokieć golfisty), zapalenia ścięgien (choroba de Quervina, palec zatraskujący, zapalenie ścięgna Achillesa), zapalenie rozciągna podszwowego, zapalenia kaletek (zapalenie kaletki przedrzepkowej lub podrzepkowej głębokiej, zapalenie kaletki krętarzowej), torbiel podkolanowa Bakera, zespół cieśni kanału nadgarstka.

Słowa kluczowe: ból, tkanki miękkie.

Summary In the diagnostic of pain in rheumatic disorders very important are: directed history, physical examination, and knowledge of anatomy. Very often the pain is due to soft tissue rheumatism (tendon, ligaments, enthesopathy) and repetitive strain syndrome. We present the etiology, clinical manifestation and treatment of the most common enthesopathy (lateral and medial epicondylitis), tendinitis (de Quervina tenosynovitis trigger finger, Achilles tendinitis), bursitis (prepatellar, infrapatellar, trochanteric bursitis), Baker's cyst and carpal tunnel syndrome.

Key words: pain, soft tissue rheumatism.

W diagnostyce dolegliwości bólowych układu ruchu bardzo istotne są: prawidłowo zebrany wywiad, dokładne badanie przedmiotowe oraz znajomość anatomii. Należy pamiętać, że bardzo często bóle w narządzie ruchu wywodzą się nie ze stawów, mięśni czy kości, ale pochodzą z tkanek miękkich okołostawowych (ścięgna, rozciągna, więzadła).

Według klasyfikacji chorób reumatycznych w IX grupie jako zmiany pozastawowe występuje wiele schorzeń tkanek okołostawowych [1]:

- A) zespół bólowy mięśniowo-powięziowy:
- 1) uogólniony (fibrositis, fibromialgia),
 - 2) miejscowy;
- B) łędźwioból i zmiany w krążkach międzykręgowych;
- C) zapalenie ścięgien, pochewek ścięgien lub kaletek:
- 1) zapalenie kaletki podnaramiennej,
 - 2) zapalenie ścięgna mięśnia dwugłowego,
 - 3) zapalenie kaletek wyrostków łokciowych,
 - 4) entezopatie,
 - 5) zapalenie pochewek ścięgien de Quervina,
 - 6) zapalenie okołobarkowe (bark zamrożony),

- 7) palec zatraskujący;
- D) torbiele;
- E) zapalenie powięzi;
- F) przewlekłe napięcia więzadeł i mięśni;
- G) zaburzenia naczynioruchowe (np. choroba i zespół Raynauada);
- H) różne zespoły bólowe (nadwrażliwość na zmiany pogody, „reumatyzm psychogeny”).
- Najczęstsze przyczyny uszkodzeń tkanek miękkich okołostawowych zostały przedstawione w tabeli 1 i 2 [2].

Najczęściej bóle w tkankach miękkich są wywołane powtarzanymi naprężeniami tkanek. Na skutek wielokrotnych obciążeń dochodzi do mikrourazów. Zawsze należy uświadomić o tym chorego, by można było eliminować przyczyny, a nie skutki.

Na skutek powtarzanych naprężeń dochodzi do szeregu zmian patologicznych w układzie ruchu [2]:

- wzmożenie przepływu krwi,
- obrzęk tkanek i szpiku kostnego,
- hipertermia,
- niedotlenienie,

Tabela 1. Przyczyny i czynniki uszkodzeń tkanek miękkich układu ruchu [2]

Czynniki mechaniczne	Powtarzane naprężenia
Zewnętrzne czynniki chemiczne	fluorochinolony glikokortykosteroidy podane do ścięgien witamina A i jej pochodne fenobarbital
Czynniki konstytucjonalne	HLA B27, HLA B7 wady budowy wrodzona wiotkość stawów zaburzenia składu kolagenu starszy wiek płeć żeńska
Zakażenia	wirusy, pasożyty, bakterie
Uogólnione choroby tkanki łącznej	RZS, toczeń układowy, spondyloartropatie
Inne choroby układu ruchu	dna moczanowa, chondrokalcynoza, hiperostoza usztywniająca szkieletu
Zaburzenia hormonalne i ogólnoustrojowe	niedoczynność tarczycy akromegalia hiperlipidemia amyloidoza
Czynniki psychiczne	depresja, postawy roszczeniowe

- mechaniczne uszkodzenie i mikroprzerwania ścięgien, więzadeł, przyczepów,
- początkowo odczyn zapalny, a następnie regeneracyjny,
- wytwarzanie się chrząstki włóknistej w ścięgnach,
- martwica tenocytów, hiperplazja błon wewnętrznych małych tętniczek, pojawienie się komórek przypominających chondrocyty,
- zwyrodnienie włókien kolagenu, synteza nieprawidłowych typów kolagenu,
- zwiększenie ilości proteoglikanów między włóknami kolagenu,
- zwiększanie zawartości siarczanu chondroityny, siarczanu dermatyny,
- obrzęk tkanek okostawowych,
- uszkodzenia chrząstek stawowych, nasad kostnych,
- wzrost uwalniania IL1, IL6, TNF-alfa, czynników wzrostu, PGE2, metaloproteinaz.

W efekcie wymienionych procesów tkanka włóknista na skutek procesów zapalnych i regeneracyjnych upodabnia się stopniowo do chrząstki włóknistej i staje się mniej odporna na urazy i przeciążenia.

Pojęcie zespołu powtarzanych naprężeń zostało rozpowszechnione w latach 80. ubiegłego wieku głównie w Australii, Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Pod koniec lat 80. 50% chorób zawodowych w USA stanowiły zespoły powtarzanych naprężeń [3, 4]. Obecnie przez pojęcie tego zespołu rozumie się wszelkie uszkodzenia tkanek układu ruchu powstałe

Tabela 2. Najistotniejsze przyczyny zespołów bólowych tkanek miękkich

Wielomiejscowe	Lokalne
Koincydencja kilku przyczyn Fibromialgia Bóle przeciążeniowe Nieznane	Choroby przyczepów Zapalenia ścięgien Zespół kanału nadgarstka Wtórne zapalenia kaletek Przeciążenia Zespół mięśniowo-powięziowy Nieznane

w wyniku powtarzanych ruchów, napięć czy naprężeń. Istotna jest wielokrotność ruchu, siła działania, nieprawidłowe ułożenie kończyn i nieprawidłowa postawa podczas ruchu.

W zespole tym ból występuje na ograniczonej przestrzeni i stwierdza się miejscową nadwrażliwość na ból. Często pacjenci skarżą się na uczucie zmęczenia, zaburzenia snu, niepokój emocjonalny. Występują zaburzenia wazomotoryczne, wzmożony dermografizm.

Ze względu na trudną obiektywną ocenę tego zespołu i trudności w potwierdzeniu ich dostępnymi powszechnie badaniami obrazowymi dochodzi albo do zbyt częstego rozpoznawania tego schorzenia, albo do zupełnego pomijania jego znaczenia. Stwarza to także duże trudności w orzecznictwie, chociaż ostatnio w krajach zachodnich odrzuca się przyznawanie rent zawodowych chorym z tym zespołem.

W leczeniu często lepsze wyniki uzyskuje się przez odciążenie, lokalną fizykoterapię lub podanie glikokortykosteroidów niż przez stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Należy jednak zawsze pamiętać o potencjalnych powikłaniach po iniekcjach glikokortykosteroidów. W większości przypadków wystarcza pojedyncze wstrzyknięcie glikokortykosteroidów; nie przekracza się zazwyczaj trzech wstrzyknięć.

Istotna jest także zmiana stanowiska pracy lub modyfikacja używanego narzędzia.

Niżej omówiono wybrane zespoły bólowe tkanek miękkich okołostawowych.

Łokieć tenisisty

Łokieć tenisisty jest najczęstszą entezopatią stawu łokciowego. Dotyczy zapalenia przyczepów mięśni prostowników palców do nadkłykcia bocznego kości ramiennej. Często początek dolegliwości jest podstępny, zaczyna się od niewielkiego dyskomfortu, bez związku z jakimś konkretnym urazem. W badaniu fizykalnym występuje tkliwość w okolicy nadkłykcia bocznego, bez obrzęku stawu, bez dolegliwości ze strony barku i szyi. Ból może promieniować do przedramienia, rzadziej do ramienia i nasila się przy chwytaniu przedmiotów i zginaniu grzbietowym nadgarstka przy czynnym oporze (charakterystyczny jest ból przy unoszeniu przedmiotu chwytem do góry, przy pronacyjnym ustawieniu ręki – dochodzi wówczas do napięcia mięśni prostowników palców).

Leczenie: W terapii istotne jest odciążenie (stosowanie szyn), fizykoterapia (ultradźwięki, jonoforeza z NLPZ), wstrzyknięcia glikokortykosteroidów. Początkowo należy prowadzić leczenie zachowawcze, a podawanie glikokortykosteroidów należy rozważać w razie utrzymywania się dolegliwości. Nie powinno się powtarzać więcej niż 2–3 wstrzyknięcia. W przypadku nieprawidłowego podania glikokortykosteroidów może dochodzić do zaniku tkanki podskórnej. Powikłania po miejscowych wstrzyknięciach glikokortykosteroidów przedstawiono w tabeli 3. W razie powtarza-

Tabela 3. Powikłania po miejscowych wstrzyknięciach glikokortykosteroidów

- uczucie nagłego uderzenia krwi do twarzy (zazwyczaj po kilku godzinach, przejściowe, ustępuje bez następstw)
- nasilenie objawów choroby
- zakażenia
- pęknięcie ścięgna
- atrofia skóry
- uszkodzenie stawu

jących się dolegliwości istotne jest także wzmacnianie mięśni przedramienia, np. przez ściskanie przez 2–3 s gumowej piłeczki. Sporadycznie konieczne jest leczenie operacyjne.

Łokieć golfisty

Łokieć golfisty jest drugą entezopatią występującą w stawie łokciowym. Jest skutkiem zapalenia przyczepów mięśni zginaczy nadgarstka do nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej. Występuje 10 razy rzadziej niż łokieć tenisisty. Ból może promieniować do przedramienia, pojawia się przy ścisnaniu i zginaniu dłoniowym i supinacji ręki.

Leczenie: podobne jak w łokciu tenisisty.

W rozpoznaniu różnicowym entezopatii w stawie łokciowym należy brać pod uwagę:

- zmiany zapalne,
- chorobę zwyrodnieniową,
- rzutowany ból z okolicy szyi i barku,
- neuropatię spowodowaną uciskiem gałązki głębokiej nerwu promieniowego,
- zapalenie kaletki wyrostka łokciowego (uraz, reumatoidalne zapalenie stawów, dna, infekcyjne zapalenie),
- zapalenie stawu promieniowo-łokciowego.

Choroba de Quervina

Choroba de Quervina jest zapaleniem odwodziela długiego kciuka i prostownika krótkiego kciuka. Najczęściej występuje po powtarzających się nawet niewielkich urazach i przeciążeniach. Zazwyczaj występuje u kobiet w wieku 30–50 lat. Charakteryzuje się bólem po stronie promieniowej nadgarstka, zwłaszcza przy ruchach w stronę łokciową i przy prostowaniu kciuka. Badaniem fizykalnym często stwierdza się obrzęk zajętych pochewek ścięgien i ich tkliwość przy palpacji.

Leczenie: bardzo istotne jest odciążenie zajętej ręki, unieruchomienie (szyna). W leczeniu miejscowym skuteczne są glikokortykosteroidy i lidokaina.

Palec trzaskający

Palec trzaskający jest wynikiem zwężającego zapalenia ścięgna zginacza palca. Najczęściej jest wynikiem przeciążenia (noszenie różnych przedmiotów, ściskanie, używanie młotka). Czasami może występować też w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), innych zapaleniach stawów i wówczas oprócz zapalenia pochewek ścięgniastych dochodzi do zapalenia błony maziowej. W badaniu fizykalnym stwierdza się zniekształcenie zgięciowe palca i często tkliwe zgru-

bienie w obrębie pochewki ścięgna zginacza. Palec można wyprostować na siłę, wówczas słyszalny jest trzask i często towarzyszy temu ból.

Leczenie: ograniczenie aktywności, stosowanie szyn i podawanie miejscowe glikokortykosteroidów. Istotne jest, aby lek podawać do pochewki ścięgna, a nie do samego ścięgna. Przy prawidłowej terapii skuteczność jest bardzo wysoka i tylko wyjątkowo potrzebne jest postępowanie zabiegowe.

Zapalenie ścięgna Achillesa

Do zapalenia ścięgna Achillesa dochodzi zazwyczaj w wyniku urazu (np. sportowcy – koszykarze, lekkoatleci, tancerki) albo na skutek procesu zapalnego (spondyloartropatie, RZS, dna). Może być pierwszym objawem spondyloartropatii. U osób starszych z nasilaną miażdżycą oraz chorych z cukrzycą może dochodzić do tej entezopatii na skutek gorszego ukrwienia. Do zapalenia ścięgna Achillesa predysponuje także noszenie nieprawidłowego obuwia. Objawy: okolica ścięgna jest bardzo bolesna, zazwyczaj obrzęknięta, może współwystępować zapalenie kaletki leżącej między kością piętową a ścięgnem. Ból nasila się podczas zgięcia grzbietowego stopy. Przy długo utrzymywanej się entezopatii mogą powstawać nadżerki kości w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa (zwłaszcza w spondyloartropatiach) lub dochodzi do kalcyfikacji przyczepu i powstania ostrogi piętowej.

Różnicowanie: zerwanie ścięgna Achillesa – niemożność stania na palcach i dodatni objaw Thompsona (brak zgięcia podeszwowego stopy przy biernym ucisku na mięsień brzuchaty łydki).

Leczenie: unieruchomienie, zabiegi fizykoterapeutyczne, ćwiczenia rozluźniające mięśnie, lidokaina i glikokortykosteroidy (podawane do kaletki lub pochewki ścięgniastej, nie do samego ścięgna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwłaszcza gdy etiologia zapalna), wkładki do butów unoszące piętę. Na skutek niewłaściwego leczenia miejscowego iniekcjami glikokortykosteroidów oraz nieprawidłowej i zbyt szybkiej rehabilitacji może dochodzić do zerwania ścięgna Achillesa.

Należy pamiętać o możliwościach jatrogennego wywołania zapalenia ścięgien. Znane są przypadki zapalenia ścięgna Achillesa, a nawet jego zerwania po stosowaniu fluorochinolonów i witaminy A lub jej pochodnych czy fenobarbitalu [5, 6].

Zapalenie rozcięgna podeszwowego

Zapalenie rozcięgna podeszwowego jest wynikiem urazu lub procesu zapalnego stawów. Ból występuje w miejscu przyczepu rozcięgna podeszwowego do kości piętowej.

Zazwyczaj dotyczy osób w wieku średnim i podeszłym, częściej występuje u osób otyłych, z płaskostopiem lub nadmierną pronacją stopy i dużo chodzących, tzw. pięta policjanta. Ból nasila się podczas chodzenia i długotrwałego stania.

Różnicowanie: nawykowe stłuczenie stopy, np. u graczy w baseball, którzy „akcentują stawianie pięty”.

Leczenie: wstrzyknięcia glikokortykosteroidu i lidokainy pod okostną w miejscu przyczepu powięzi do kości piętowej. Bardzo ważne jest także stosowanie wkładek, obuwia korygującego, wzmacnianie mięśni krótkich stopy w przypadku płaskostopia, odciążenie stopy, normalizacji wagi ciała.

Entezopatia „gęsiej stopy” (bursitis anserina)

Entezopatia „gęsiej stopy” jest zapaleniem kaletki w przyśrodkowo-dolnej części kolana, poniżej krawędzi stawowej, między ścięgnem mięśnia półbłoniastego i półścięgniastego. Ból nasila się przy wchodzeniu po schodach, częściej u otyłych kobiet. Do zapalenia kaletki może dochodzić w trakcie stanów zapalnych stawu kolanowego. U osób starszych jest najczęstszą, oprócz choroby zwyrodnieniowej, przyczyną bólu kolana. Zawsze należy dokładnie zbadać kręgosłup i stawy biodrowe celem wykluczenia bólu rzutowanego.

Różnicowanie:

- zmiany pourazowe,
- zapalenie kaletki podrzepakowej (częste klękanie, dna, zakażenia),
- bóle rzutowane – kręgosłup, biodro,
- choroba zwyrodnieniowa,
- zespół więzadła przyśrodkowego piszczelowego.

Leczenie: odciążenie kolana, fizykoterapia (np. ultradźwięki), miejscowo glikokortykosteroidy – uwaga na podrażnienie nerwu odpiszczelowego, normalizacja masy ciała, leczenie pierwotnej przyczyny, ćwiczenia izometryczne mięśnia czworogłowego.

Zapalenie kaletki przedrzepakowej lub podrzepakowej głębokiej

Często występuje u osób, które długo klęczą (zakonnice, parkieciarze) – tzw. kolano pokojek. Czasami może być spowodowane procesem zapalnym (dna, zakażenie). Dochodzi do chełboczącego obrzęku przedniej części kolana.

Leczenie: usunięcie płynu (z badaniem laboratoryjnym) i podanie glikokortykosteroidu oraz odciążenie.

Zapalenie kaletki krętarzowej

Zapalenie kaletki krętarzowej należy do najczęstszych przyczyn bólu biodra u dorosłych. Częściej dotyczy kobiet, osób otyłych. Do jej wystąpienia predysponuje też choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych i kręgosłupa, RZS, urazy, przeciążenia oraz skrócenie kończyny po stronie przeciwnej. Powoduje bóle bocznej części uda, czasami pośladka o charakterze rozlanym, tępym, czasami piekącym. Ból nasila się w czasie niektórych ruchów, część chorych utyka. Zwiększenie bólu obserwuje się po dłuższym przeciążeniu kończyny, siedzeniu ze skrzyżowanymi nogami. Ruchy bierne są zazwyczaj w pełni zachowane, jedynie przy pełnej rotacji zewnętrznej mogą pojawiać się bóle. Charakterystyczne jest także to, że ból występuje też nocą podczas obracania się na chorą stronę. Największa tkliwość w trakcie badania palpacyjnego występuje nad krętarzem większym. Badanie palpacyjne powinno być poprzedzone badaniem ruchomości kręgosłupa i stawów biodrowych i powinno rozpoczynać się od palpacji zdrowej kończyny celem wykluczenia m.in. fibromialgii, choroby zwyrodnieniowej. Dodatni jest zazwyczaj test Patricka (badana kończyna jest zgięta w stawie biodrowym pod kątem prostym i w stawie kolanowym oraz maksymalnie zrotowana zewnątrz – wykonuje się przywodzenie uda – druga kończyna jest wyprostowana).

Jeżeli badanie fizykalne wskazuje na obecność zmian okołostawowych, często nie jest konieczne wykonywanie dodatkowych badań. Zdjęcia radiologiczne są wskazane, jeżeli podejrzewa się zmiany w samych stawach biodrowych.

Różnicowanie:

- choroba zwyrodnieniowa stawów (obie choroby mogą współistnieć),
- bóle korzeniowe,
- nerwoból nerwu skórznego bocznego (*meralgia paraesthetica*) – ból w przedniej części pachwin oraz uda z parestezjami spowodowane przez ucisk nerwu w okolicy kolca biodrowego przedniego górnego, np. przez pasek lub ciasne spodnie,
- fibromialgia,
- lokalne stany zapalne przyczepów i innych kałek obręczy biodrowej,
- złamania kości,
- przerzuty nowotworowe do kości,
- choroba Pageta,
- martwica aseptyczna.

Leczenie: miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów, odciążenie na kilka dni, NLPZ, fizykoterapia (np. ultradźwięki).

Torbiel podkolanowa Bakera

Torbiel podkolanowa Bakera to uwypuklenie dołu podkolanowego powstające wskutek nagromadzenia wysięku w kaletce maziowej mięśnia półścięgnistego lub komunikującej się z jamą stawową przepuklinie tylnej ściany torebki stawowej. Narastające ciśnienie płynu stawowego powoduje powiększanie torbieli, która zstępuje wzdłuż mięśni łydki, powodując jej poszerzenie. Czasami, zwłaszcza gdy rozmiary torbieli są duże, dochodzi do jej pęknięcia lub zapalenia. Do powstania torbieli Bakera predysponuje RZS, choroba zwyrodnieniowa, urazy.

Różnicowanie: zapalenie zakrzepowe żył – badaniem z wyboru jest badanie ultrasonograficzne.

Leczenie: małe torbiele można leczyć zachowawczo – wstrzyknięcia glikokortykosteroidów, leczenie choroby podstawowej, fizykoterapia. Duże torbiele, torbiele pęknięte należy operować.

Zespół cieśni kanału nadgarstka

Zespół cieśni kanału nadgarstka (ZKN) jest spowodowany uciskiem nerwu pośrodkowego po dłoniowej powierzchni nadgarstka. Najczęściej do zespołu cieśni kanału nadgarstka dochodzi na skutek zapaleń ścięgien zginaczy palców rąk wywołanego powtarzanymi naprężeniami (szwaczki, maszynistki, muzycy). Innymi przyczynami ZKN są:

- RZS (ucisk przez przerośniętą błonę maziową, wysięki w stawie nadgarstkowym i pochewkach ścięgien zginaczy),
- cukrzyca,
- niedoczynność tarczycy,
- amyloidoza,
- akromegalia,
- przebyte złamania kości nadgarstka,
- blizny pourazowe i pozapalne,
- zatrzymywanie płynów ustrojowych (np. stosowanie NLPZ, ciąża, niewydolność nerek).

Zazwyczaj dotyczy kobiet i najczęściej zajęta jest ręka dominująca. Ważne jest to, że obciążenia nie muszą być duże, ale istotne w patogenezie jest ich częste powtarzanie. Dlatego zazwyczaj skarżą się osoby, które wykonują czynności nie wymagające dużej siły, ale które charakteryzują się wielokrotnością i monotonią (maszynistki, szwaczki). Charakterystyczna jest także nawrotność i sezonowość dolegliwości, np. w okresach prac w ogródkach czy po porządkach przedsięwziętych. Szacuje się, że nawet 1/10 osób z przewlekłymi bólami w układzie ruchu ma objawy ZKN [7]. Bóle nie obejmują tylko nadgarstka, ale często promieniuja do przedramienia i największe nasilenie mają w nocy. Często powoduje to zaburzenia snu i pacjenci pomagają sobie „strzeputając

ręce”, co zazwyczaj przynosi krótkotrwałą poprawę. Zazwyczaj drętwienia, parestezje, cierpięcia lub ubytki czucia nasilają się w bezruchu i obejmują obszar unerwiany przez nerw pośrodkowy (dłoniowa powierzchnia 1, 2, 3 i połowy 4 palca i grzbietowa powierzchnia dystalnych paliczków wymienionych palców) (ryc. 1).

Należy podejrzewać ZKN także, gdy chory skarży się na nieokreślone bóle rąk i odczuwa obrzęk, którego nie potwierdza się w badaniu fizykalnym. Niestety często pacjenci mają trudności w precyzyjnym określeniu lokalizacji i charakteru dolegliwości. Wynika to między innymi z różnic anatomicznych, częstego jednoczesnego występowania innych schorzeń reumatycznych (np. u 30% z ZKN obecna jest fibromialgia) oraz z tego, iż dolegliwości nasilają się w czasie snu [8]. Zazwyczaj dodatnie są:

- objaw Tinela – opukiwanie okolicy nerwu na powierzchni dłoniowej nadgarstka w trakcie zgięcia grzbietowego powoduje parestezje (ryc. 2),
- test Phalena – przy dłoniowym zgięciu nadgarstka przez 30–60 sekund pojawiają się lub nasilają się parestezje (ryc. 3),
- test opaski uciskowej (założenie mankieta do mierzenia ciśnienia krwi na ramię chorego



Ryc. 1. Unerwienie czuciowe ręki. Ciemny kolor – nerw łokciowy, jasny – nerw pośrodkowy



Ryc. 2. Objaw Tinela

i wytworzenie ciśnienia przewyższającego o 20 mm Hg ciśnienie skurczowe pacjenta – w czasie < 45 s występują charakterystyczne drętwienia, mrowienia).

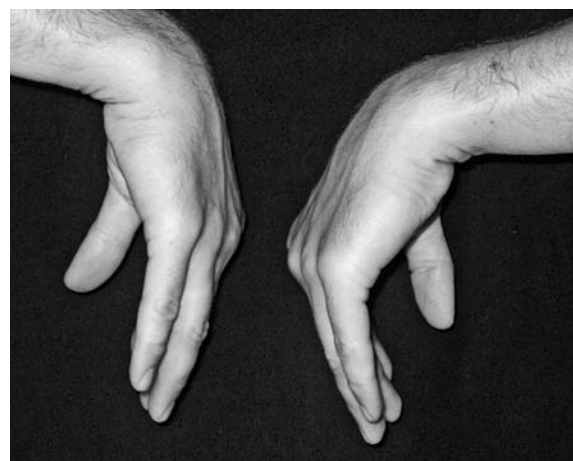
Około 30% chorych ma ujemne wyżej wymienione testy mimo obecności ZKN. Przy dłuższych trwających dolegliwościach obserwuje się zanik mięśni w kłębie kciuka. Do postawienia prawidłowego rozpoznania wystarcza zazwyczaj dokładnie zebrany wywiad i dodatnie próby wywołujące dolegliwości przez ucisk nerwu pośrodkowego. Obiektywną ocenę nasilenia zmian uzyskuje się w badaniu elektromiograficznym (EMG). Duże nadzieje związane są także z badaniami ultrasonograficznymi. Dzięki coraz lepszej rozdzielczości aparatów możliwa jest coraz bardziej precyzyjna ocena kanału nadgarstka tą nieinwazyjną i tanią metodą [9, 10]. Nie są one niezbędne, jeżeli dolegliwości są typowe i poprawę uzyskuje się po leczeniu zachowawczym.

Podział kliniczny ZKN:

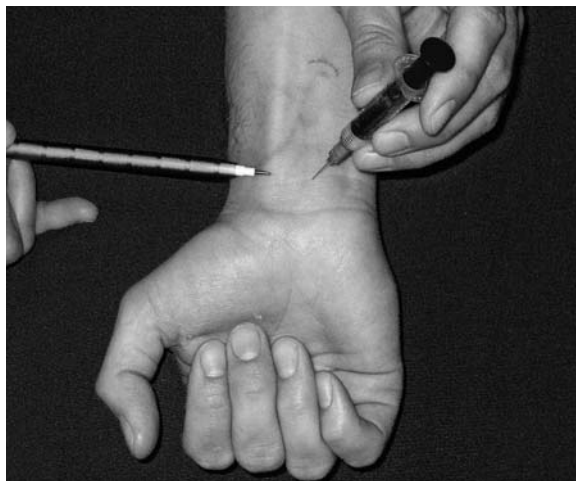
- bezobjawowe zmiany w nerwie pośrodkowym,
- objawowy przejściowy ucisk na nerw pośrodkowy,
- stałoobjawowy ZKN,
- ciężki ZKN.

Różnicowanie: objawy korzeniowe związane ze zmianami zwyrodnieniowymi lub dyskopatią kręgosłupa szyjnego.

Leczenie: jeżeli zmiany są słabo nasilone: odciążenie, szyny (głównie w nocy), miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (skuteczne w 80–90%, gdy mało nasilone dolegliwości). Podaje się 0,5 ml glikokortykosteroidu typu depot. Wkłucie wykonuje się na poziomie wyrostków rylcowatych kości przedramienia po łokciowej stronie ścięgna mięśnia dłoniowego długiego (ryc. 4) [11]. Pomocne mogą być także zabiegi fizykoterapeutyczne: jonoforeza z lekami przeciwzapalnymi i ultradźwięki. Konieczne jest także leczenie przyczynowe (np. leczenie RZS, nie-



Ryc. 3. Test Phalena



Ryc. 4. Miejsce podania glikokortykosteroidu do kanału nadgarstka. Ołówek wskazuje ścięgno mięśnia dłoniowego długiego

doczynności tarczycy, kontrola glikemii). Czasami pomocne może być stosowanie leków moczopędnych, natomiast zazwyczaj przeciw-

wskazane jest ogólne podawanie NSLP (mogą nasilać obrzęki i zwiększać ciśnienie w kanale nadgarstka). Gdy dochodzi do osłabienia siły mięśniowej, zaników oraz utrzymują się silne bóle mimo stosowanego leczenia zachowawczego i obecne są duże zmiany w badaniu EMG, konieczne jest leczenie zabiegowe (w 2 i 3 stopniu ZKN) [12].

Należy pamiętać, że ZKN jest najczęstszą przyczyną parestezji rąk.

Podsumowanie

W trakcie diagnostyki chorych ze schorzeniami narządu ruchu należy zawsze brać pod uwagę zespoły bólowe tkanek miękkich okołostawowych. Dokładnie zebrany wywiad, badanie fizykalne, a w wybranych przypadkach inne badania dodatkowe (m.in. badanie ultrasonograficzne) pozwolą nam precyzyjnie postawić diagnozę i zastosować prawidłowe leczenie.

Piśmiennictwo

1. Mackiewicz S, Zimmermann-Górska I. *Reumatologia* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1995: 355.
2. Szczepański L. Patogeneza chorób tkanek okołostawowych. *Reumatologia* 1998; 36: 91–98.
3. Remple DM, Harrison RJ, Barnhart S. Work-related cumulative trauma disorders of the upper-extremity. *JAMA* 1992; 267: 838–842.
4. Himmelstein JS, Feuerstein M, Stanek EJ, et al. Work-related upper-extremity disorders and work disability: clinical and psychosocial presentation. *J Occup Environ Med* 1995; 37(11): 1278–1286.
5. Donck JB, Segaert MF, Vanrenterghem YF. Fluoroquinolones and Achilles tendinopathy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 27; 58(6): 736–737.
6. Ribard P, Audisio F, Kahn MF, et al. Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J Rheumatol* 1992; 19(9): 1479–1481.
7. Szczepański L, Kwasek-Denew J. Zespół kanału nadgarstka w gabinecie lekarza reumatologa – ocena 313 przypadków. *Reumatologia* 1999; 37: 69–75.
8. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, et al. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 501–504.
9. Ziswiler HR, Reichenbach S, Vogel E, et al. Diagnostic value of sonography in patients with suspected carpal tunnel syndrome: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 304–311.
10. Lee CH, Kim TK, Yoon ES, Dhong ES. Correlation of high-resolution ultrasonographic findings with the clinical symptoms and electrodiagnostic data in carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2005; 54(1): 20–23.
11. O'Gradaigh D, Merry P. Corticosteroid injection for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(11): 918–919.
12. Harter BT Jr, McKiernan JE Jr, Kirzinger SS, et al. Carpal tunnel syndrome: surgical and nonsurgical treatment. *J Hand Surg* 1993; 18(4): 734–739.

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Jerzy Świerkot
Zakład Reumatologii AM
ul. Wiśniowa 36
53-137 Wrocław
Tel.: (071) 360-21-62, 0601 41-83-85
E-mail: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.10.2006 r.
Po recenzji: 22.02.2007 r.
Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Zespoły majaczeniowe w wieku podeszłym

Delirium in the elderly

RAFAŁ WIĘCKO^{B, E, F}, JACEK RADZIK^{D, F}, JERZY LESZEK^AKatedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej KiejnaA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Przedstawiono problematykę zaburzeń świadomości u pacjentów w wieku podeszłym z uwzględnieniem częstości ich występowania, etiologii, charakterystyki klinicznej oraz sposobów zapobiegania i terapii. Zwrócono uwagę na szczególnie częste występowanie majaczenia u osób hospitalizowanych. Wymieniono główne czynniki predysponujące do wystąpienia zaburzeń oraz dokonano przeglądu narzędzi diagnostycznych. Opisano możliwości lecznicze, z uwzględnieniem czynników farmakologicznych i nefarmakologicznych.

Słowa kluczowe: majaczenie, wiek podeszły.

Summary The authors presented the problems of delirium in old age considering frequency of outcoming, clinical characteristics, etiology and the ways of prevention and treatment. They focused on the particularly frequent occurrence in hospitalized persons. The main predisposing factors to the pronouncement of this disturbance were mentioned and a review of diagnostic instruments which enabled early diagnosis was performed. The paper described medical procedures including the pharmacological and non-pharmacological factors.

Key words: delirium, elderly.

Wstęp

Dawniej majaczenie (delirium) określano mianem psychozy toksycznej, ostrej encefalopatii czy ostrego organicznego zespołu mózgowego. Obecnie zarówno w klasyfikacji ICD-10, jak i DSM-IV pozostawiono wyłącznie nazwę majaczenie, oznaczającą szybko rozwijającą się, najczęściej odwracalną psychozę, której podstawową cechą jest obecność jakościowych zaburzeń świadomości o falującym przebiegu. Występują tu zaburzenia orientacji w miejscu i czasie, deficyty pamięci, języka, trudności w skupieniu uwagi oraz nadmierna jej przeczutność. Do głównych objawów należą ponadto zaburzenia spostrzegania w postaci omamów bądź iluzji, a także zaburzenia myślenia o charakterze urojeń. Charakterystyczna jest znaczna labilność afektywna oraz zmiany w zakresie napędu, który może być zredukowany, jak i wzmożony.

U osób w wieku podeszłym majaczenie należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych oraz posiada wieloczynnikową etiologię.

W grupie wiekowej powyżej 65 r.ż. występuje z częstością od 15 do 60%, u 10–30% zaburzenie rozwija się w trakcie hospitalizacji, co jest

istotnym problemem klinicznym. Majaczenie jest przyczyną zwiększonej śmiertelności oraz wydłużenia czasu przeciętnej hospitalizacji. Przedstawiono aktualną problematykę z zakresu zapobiegania, rozpoznawania oraz leczenia majaczenia u osób starszych [1–3].

Etiologia

Mechanizm powstawania majaczenia nie został, jak dotąd, w pełni wyjaśniony. Uważa się, że odpowiedzialne za jego wystąpienie są przede wszystkim zaburzenia w układzie neurotransmiterów oraz odwracalna niewydolność tlenowego metabolizmu tkanki mózgowej. Szczególnie istotną rolę w patogenezie majaczenia przypisuje się acetylocholinie i serotoninie. Potwierdzeniem słuszności tej hipotezy może być fakt, że leki o mechanizmie antycholinergicznym często wywołują skutki uboczne o charakterze ostrych zaburzeń świadomości. Wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia delirium u chorych z niewydolną transmisją cholinergiczną w przebiegu np. choroby Alzheimerera. Obniżona aktywność cholinergiczna prowadzi do względnej nadczynności układu do-

pamingergetycznego, czego konsekwencją jest zwiększona aktywność dopaminy, która prawdopodobnie odpowiada za niektóre objawy majaczenia. Z tym zjawiskiem wiąże się korzystny wpływ neuroleptyków (blokujących receptory dopamingergetyczne) na przebieg zaburzenia. Zaobserwowano również podwyższenie aktywności serotoniny w przebiegu wątrobowej encefalopatii z majaczeniem, jak również spadek aktywności układu gabaingergetycznego w delirium, w zespole uzależnienia od alkoholu i benzodiazepin. Wykazano także obecność związku między wystąpieniem delirium a zaburzeniem dobowego rytmu uwalniania kortyzolu i beta-endorfin. Podkreśla się rolę cytokin prozapalnych, np. interleukiny-1 i interleukiny-6, w patomechanizmie majaczenia o etiologii zapalnej i urazowej. Niezależnie od niewątpliwej roli neuromediatorów postuluje się istotny udział niektórych struktur ośrodkowego układu nerwowego w obrębie tworzenia siatkowatego [4].

Śród czynników predysponujących do wystąpienia majaczenia najistotniejszym jest wiek powyżej 65 r.ż., obecność otępienia zwiększa to ryzyko 2-krotnie [5]. Istotna jest także obecność schorzeń ogólnoustrojowych (niewydolność krążenia, infekcje, zaburzenia metaboliczne, schorzenia neurologiczne, nowotwory), polipragmazja, niedobory pokarmowe (np. niedobór witaminy B₁, B₁₂), zaburzenia wodno-elektrolitowe, urazy (np. złamanie szyjki kości udowej) [6]. Zaburzenia świadomości u osób w wieku podeszłym często powstają w wyniku uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, dysfunkcji sercowo-naczyniowych, metabolicznych, wieloukładowych, a także w przebiegu innych zaburzeń psychicznych, np. w przebiegu schizofrenii czy depresji. Nierzadko wymienione czynniki współlistnieją z sobą, co w szczególności dotyczy populacji w wieku podeszłym [7]. Zależność między ciężkością schorzenia somatycznego, zaawansowaniem otępienia a ryzykiem majaczenia przedstawiono na ryc. 1.

Bezpośrednią przyczynę wystąpienia majaczenia może stanowić sytuacja stresowa, np. zmiana miejsca zamieszkania, nowe otoczenie czy deprywacja snu. Delirium rozwija się u 40%

pacjentów z ciężkimi schorzeniami somatycznymi przebywającymi w oddziałach intensywnej opieki medycznej, z niskim poziomem hałasu i brakiem normalnego cyklu dzień–noc. Może występować jako powikłanie po zabiegu chirurgicznym (ok. 5–10% pacjentów po operacjach ogólnochirurgicznych, ok. 42% po zabiegach ortopedycznych). Ponadto w populacji w wieku podeszłym leki w dawkach terapeutycznych mogą również wywołać majaczenie.

Istotnym problemem jest częste występowanie zaburzeń świadomości na krótko przed śmiercią. Możliwa odwracalność zaburzenia, także wśród pacjentów oddziałów paliatywnych, sugeruje konieczność indywidualnej oceny ciężkości jego przebiegu w powiązaniu z ogólnym stanem somatycznym. Podejmowane działania nie powinny być zbyt uciążliwe dla pacjentów, czego wymaga ich prawo do godnej śmierci [8, 9].

Rozpoznanie

Rozpoznanie majaczenia wymaga różnicowania zarówno z zaburzeniami charakteryzującymi się upośledzeniem funkcji poznawczych (otępienie), a także z psychotycznymi. Otępienie, w przeciwieństwie do majaczenia, cechuje się przewlekłym przebiegiem, nasilenie objawów nie wykazuje związku z rytmiką dobową, zwykle nieobecne są zaburzenia świadomości oraz uwagi. Psychozy, np. schizofrenia, cechuje na ogół obecność objawów wytwórczych bez towarzyszących im istotnych zaburzeń orientacji i pamięci, nie obserwuje się tutaj również rytmiki dobowej objawów. Ponadto typowymi dla psychoz z kręgu schizofrenicznego są pseudohalucynacje słuchowe, w odróżnieniu od dominujących w majaczeniu halucynacji wzrokowych i węchowych oraz iluzji wzrokowych. W różnicowaniu należy uwzględnić zespół Charlesa-Boneta, na który składają się izolowane złożone omamy wzrokowe przy jasnej świadomości i z zachowanym krytycyzmem.

W związku z wieloczynnikową etiologią schorzenia zarówno zapobieganie, jak i leczenie majaczenia u pacjentów w wieku podeszłym wymaga uwzględnienia wielu możliwych przyczyn jego wystąpienia, jak również licznych czynników predysponujących.

W diagnostyce majaczenia u osób w wieku podeszłym, obok obecnie obowiązujących klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV, pomocnymi mogą być narzędzia diagnostyczne służące do oceny stanu świadomości i funkcji poznawczych, takie jak: Mini Mental State Examination (MMSE), Abbreviated Mental Test Score (AMTS), Confusion Assessment Method (CAM) czy Clock Test (test Zegara). Do oceny przebiegu i ciężkości zaburzenia służą następujące narzędzia: Delirium Rating



Ryc. 1. Związek między ciężkością czynnika wywołującego a wystąpieniem majaczenia u osób z otępieniem i bez otępienia

Scale (DRS), Delirium Assessment Scale, Delirium Symptom Interview (DSI), Confusional State Evaluation (CSE), Delirium Index (DI). Bardzo istotne jest uzyskanie obiektywnego wywiadu od osób bliskich, rodziny bądź opiekunów pacjenta. [10]. Poniżej przedstawiono rozpoznanie różnicowe majaczenia z innymi stanami psychopatologicznymi (tab. 1).

Postępowanie

Rozpoznanie majaczenia u osoby w wieku podeszłym wymaga podjęcia działań diagnostycznych ukierunkowanych na wykrycie ewentualnych przyczyn jego wystąpienia. W pierwszej kolejności należy wykluczyć współistnienie ogólnoustrojowych schorzeń somatycznych i innych czynników predysponujących, jak: niedożywienie, przedawkowanie leków czy obecność uzależnienia od substancji psychoaktywnych. W większości przypadków przyczyna majaczenia leży poza strukturami ośrodkowego układu nerwowego, co wiąże się z koniecznością wykonania podstawowych badań laboratoryjnych celem jej wykrycia. Wskazana jest ocena morfologii krwi, badania biochemiczne, ogólne moczu oraz wykonanie zdjęcia RTG klatki piersiowej, aby wykluczyć zmiany w tkance płucnej. Przydatne mogą być również oznaczenie poziomu hormonów gruczołu tarczowego, EKG, poziom magnezu i witaminy B₁₂ oraz badanie toksykologiczne. Wykonanie badań obrazowych tkanki mózgowej jest konieczne w przypadku podejrzenia strukturalnego uszkodzenia mózgowia. W przypadku podejrzenia neuroinfekcji należy wykonać punkcję lędźwiową. Badanie gazometryczne jest przydatne w przypadku wystąpienia zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej.

Badanie psychiatryczne musi uwzględniać zarówno aktualną ocenę stanu psychicznego pacjenta, jak i szczegółowy wywiad dotyczący ewentualnego występowania zaburzeń psychicznych w przeszłości.

Postępowanie w przypadku majaczenia u osoby w wieku podeszłym ukierunkowane jest na prawidłową terapię schorzeń współwystępujących, wyrównania ewentualnych niedoborów odżywczych, zbilansowanie nawodnienia, leczenie przeciwgorączkowe i wyeliminowania leków mogących być czynnikiem sprawczym. Przykładem jest tu majaczenie występującego w przebiegu uzależnienia od alkoholu bądź leków o działaniu sedatywnym, kiedy należy zastosować preparaty wielowitaminowe (witaminy z grupy B). Decyzję o podaniu leków sedatywnych lub neuroleptyków należy rozważać z dużą ostrożnością, gdyż mogą one spowodować dalsze pogorszenie stanu psychicznego, jednak włączenie leczenia farmakologicznego wydaje się konieczne, szczególnie w przypadkach pobudzenia, halucynacji, zaburzenia cyklu czuwanie-sen. Zastosowanie leków psychotropowych jest konieczne wtedy, gdy niepokój, pobudzenie czy objawy psychotyczne występujące u chorego mogą powodować zagrożenie zdrowia i życia pacjenta bądź osób z jego otoczenia. Najczęściej stosowanym neuroleptykiem, wykazującym silne działanie przeciwpsychotyczne, jest haloperidol. Powoduje on mniejszą niż w przypadku pochodnych fenotiazyn sedację, ogranicza ryzyko zaostrzenia zaburzeń [11]. Istnieją także doniesienia o skuteczności: lewomepromazyny, promazyny, chlorpromazyny, riwastigminy [12], olanzapiny [13], kwetiapiny [14] w leczeniu majaczenia. Istotne jest uwzględnienie możliwych po-neuroleptycznych działań niepożądanych dotyczących m.in. objawów ze strony układu krążenia (ortostatyczny spadek ciśnienia krwi, działanie kardi toksyczne, proarytmiczne). Pomocne mogą być też benzodiazepiny, szczególnie te o krótkim okresie półtrwania (lorazepam, oksazepam). W doborze leków można także kierować się dodatkowymi objawami polekowymi, np. przy współistniejących problemach z nudnościami lub wymiotami (chory z chorobą nowotworową) można zastosować leki, które wykazują równoczesne działanie przeciwwymiotne i przeciwpsychotyczne (haloperidol, lewomepromazyna).

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe majaczenia i innych zaburzeń psychicznych

	Majaczenie	Otępienie	Psychoza	Depresja
Początek	ostry	przewlekły	różnie	różnie
Orientacja	zaburzona	zaburzona	prawidłowa	prawidłowa
Pamięć świeża	zaburzona	zaburzona	prawidłowa	prawidłowa
Świadomość	falująca	różnie	nie zaburzona	nie zaburzona
Uwaga	zaburzona	różnie	różnie	zwykle nie zaburzona
Urojenia	zwykle obecne	niekiedy obecne	zwykle obecne	rzadko
Omamy	wzrokowe, dotykowe, węchowe	rzadko obecne	śluchowe	rzadko
Czas trwania	krótki (dni/tyg.)	przewlekły (mies./lata)	różny	różny

Skuteczne zapobieganie zaburzeniom świadomości u hospitalizowanych pacjentów w wieku podeszłym jest możliwe w przypadku zastosowania wieloczynnikowej strategii postępowania. Powinna ona dotyczyć technik reorientacji (np. przez ponowne przedstawianie się pacjentowi przez członków zespołu, przypominanie o obowiązującym planie dnia, modyfikacji otoczenia z widocznym zegarem i kalendarzem oraz planowanie aktywności chorych). Wskazana jest również edukacja pacjentów, personelu pielęgniarzkiego oraz opiekunów (rodziny) chorego. Kolejny istotny element to włączenie do strategii działań mających wyeliminować najistotniejsze czynniki ryzyka, np. odwodnienie (przez kontrolę poziomu płynów i elektrolitów w organizmie), polifarmakoterapię (m.in. przez unikanie „rozwiązywania” problemów socjalnych i psychologicznych metodami farmakologicznymi) czy depriację snu (przez zastosowanie metod niefarmakologicznych, np. technik oddechowych i relaksacyjnych).

Osoby z deficytem funkcji poznawczych lub epizodem majaczenia w wywiadzie wymagają zindywidualizowanej opieki, podobnie jak pacjenci w stanach terminalnych. W tej grupie pa-

cjentów zarówno zapobieganie, jak i leczenie zaburzeń świadomości koncentruje się na dążeniu do poprawy jakości ich życia w okresie poprzedzającym śmierć biologiczną. Intensywność podejmowanych działań wymaga uwzględnienia oczekiwań pacjentów i ich rodzin oraz prawdopodobieństwa wykrycia poddającej się leczeniu przyczyny majaczenia.

Wnioski

Majaczenie jest częstym powikłaniem wśród hospitalizowanych pacjentów w wieku podeszłym i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i wydłużeniem przeciętnej długości hospitalizacji. W związku z wieloczynnikową etiologią majaczenia zapobieganie i leczenie zaburzenia wymaga podjęcia działań skupionych na licznych czynnikach predysponujących do jego wystąpienia. Epizody majaczenia mogą być nierozpoznane bądź też mylnie diagnozowane jako otępienie, depresja czy też konsekwencja podeszłego wieku. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie postępowania leczniczego jest istotne z punktu widzenia rokowania.

Piśmiennictwo

1. Cedro A, Kwiatkowska D. Pojęcie majaczenia i współczesne próby uściślenia kryteriów jego wystąpienia. *Wiad Psychiatr* 2002; 5, 3: 183–188.
2. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders*. World Health Organization. Geneva; 1992.
3. Gleason OC. Delirium. *Am Fam Physician* 2003; 67(5): 1027–1034.
4. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54(6): 239–246.
5. Laurila JV, Pitkälä KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications? *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(3): 271–277.
6. Rahkonen T, Makela H, Paanila S, et al. Delirium in Elderly People without Severe Predisposing Disorders. *Int Psychogeriatr* 2000; 12(4): 473–481.
7. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, et al. Environmental risk factors for delirium in hospitalized older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(10): 1327–1334.
8. Gagnon P, Habel M, Hervouet S, Moore L. Prevalence of psychiatric disorders and factors associated with delirium in patients referred to a psycho-oncology service. *Bull Cancer* 2002; 89(12): 1093–1098.
9. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004; 18(3): 184–194.
10. Gonzalez M, de Pablo J, Fuente E, et al. Instrument for detection of delirium in general hospitals: adaptation of the confusion assessment method. *Psychosomatics* 2004; 45(5): 426–431.
11. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4(3): 209–212.
12. Dautzenberg PL, Mulder LJ, Olde Rikkert MG, et al. Delirium in elderly hospitalized patients: protective effects of chronic rivastigmine usage. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(7): 641–644.
13. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43(3): 175–182.
14. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16(1): 29–31.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Jacek Radzik

Katedra i Klinika Psychiatrii AM

ul. Pasteura 10

50-367 Wrocław

Tel.: 0608 517-730

E-mail: jacaffka1@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.12.2005 r.

Po recenzji: 6.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

The specifics care of hospitalized children with co-existing attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Specyfika opieki nad dzieckiem w szpitalu ze współistniejącym ADHD

EWA WILCZEK-RUŻYCZKA^{A, B, D, F}, GRAŻYNA CEPUCH^{B, D-F}

Instytut Pielęgniarstwa Wydziału Ochrony Zdrowia Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Dyrektor: prof. dr hab. Antoni Czupryna

A – Study Design, B – Data Collection, C – Statistical Analysis, D – Data Interpretation,
E – Manuscript Preparation, F – Literature Search, G – Funds Collection

Streszczenie ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder – is one of the most frequent developmental disorders in children. ADHD prevalence for general population is between 1 and 20% and it depends on diagnostic criterion used for the estimation. Therefore there is a significant probability that children with diagnosed ADHD would be among children hospitalized because of different problems. It seems that describing problems of those children and specifics of nursing care of that group of patients becomes fundamental.

Key words: ADHD, children, medical care.

Summary Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder) jest jednym z częstych zaburzeń rozwojowych wieku dziecięcego. Częstość jego występowania w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych waha się w populacji ogólnej od 1–20%. Istnieje zatem duże prawdopodobieństwo zetknięcia się z dzieckiem wymagającym hospitalizowania z różnych przyczyn, u którego rozpoznane jest ADHD. Wydaje się istotne przybliżenie problematyki tych dzieci, jak i specyfiki opieki pielęgniarskiej nad taką grupą pacjentów.

Key words: ADHD, dziecko, opieka medyczna.

Introduction

Medical care in hospital environment of a child with hyperactivity becomes a serious challenge for entire therapeutic team, nurses in particular. The aim of care cannot be restricted only to solving medical problems, but it also should create correct environment for an ADHD child to develop through elements like constant strengthening self-esteem. Basis of all nursing activities concerning children and their parents should include care about stable atmosphere, kindness and full acceptance based on understanding. Therefore presentation of problems concerning ADHD children seems relevant.

Specifics of disorders in ADHD children

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most frequent developmental disorders in childhood. Its prevalence depends on diagnostic criteria and for general population it is between

1 and 20%. Significant differences in prevalence of this syndrome may be due to diverse assessment methods using different diagnostic criteria [1].

However, there is significant probability of caring of a hospitalized child because of various reasons who was diagnosed with ADHD. Presentation of problems of those children and specifics of their care seem to be important.

Despite fast development of medicine, one ambiguous cause of psychomotor hyperactivity failed to be found. Many thesis and opinions are presented e.g. relation between hyperactivity and food allergy, eating food dyes and preservatives, minimal central nervous system injuries in perinatal period, prematurity or family life problems [2–4]. However, currently an opinion that causes of hyperactivity do not come from pathological elements but disorders in nervous system structures growth is dominating. Disorders in nervous system structures growth are due to changes in genetic material, which expression leads to changes on biochemical and structural levels, and disorders in specific cognitive processes and behaviour control as a result [5–10].

Frequency of ADHD diagnoses is one of the causes of controversy. Some authors believe these diagnoses occur too frequently. They say the syndrome became a convenient explanation discharging adults from responsibility of disciplining their children.

DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual Disorder) and ICD-10 Classifications require fulfilment of criteria of long-lasting course and early beginning (before children are 7) of disorders [10, 11]. Symptoms such as; concentration disorders, hyperactivity and impulsiveness must persist for 6 months at least and hinder children in their functioning in at least two environments (situations) e.g. school and home.

According to some authors, syndrome's features, which can be observed from the moment of birth are; increased irritability, smaller need for sleep or appetite disorders [12]. Infants with attention deficiency become very absorbing, cry and scream whenever something is bothering them. Many of them do not crawl on all fours or do it for a very short period of time, and they start to walk early.

Increased activity can be observed in more clear forms from the beginning of the second year of child's life. They are unable to assess danger correctly and their behaviours are risky, abrupt and uncontrollable.

In older children, pre-school and school age, psychomotor hyperactivity is observed in more complicated forms and it usually involves all developmental areas i.e. motor, cognitive, and emotional.

Concentration disorders manifest themselves in difficulties in organising activities, focusing i.e. the child seems not to listen to what is said to him/her or is easily distracted by outer stimuli. Children often move their hands nervously, have difficulties with quiet playing or resting. They cannot wait for their turn, interrupt others in expressing themselves or playing. Unfortunately, despite the fact that the child shows symptoms before he/she is 7, he or she is sent to a specialist during first school years when attention disorders, difficulties in learning and following complications become very troublesome.

As far as emotional sphere is concerned, hyperactivity may be expressed through emotional reactions disproportional to stimulus causing it, excessive sensitivity, irritability, impulsiveness, intense aggressiveness, feelings' shallowness and short-sightedness, strong timidity covered with apparent ease or reticence [13, 10]. Those children burst into tears, scream or get angry in situations, in which others behave normally. They are unable to subordinate to the group, hate to wait, and have difficulties with short-term memory, which is crucial to care of them [14, 15].

Children and adolescents with ADHD become a problem to themselves, their families and schools. High level of activity, impulsiveness, lack of concentration impair their social and emotional development. As far as maturing adolescents with persistent ADHD symptoms are concerned, difficulties with focusing and cognitive problems seem to be the most important. Adolescents are less mature than their peers and they experience problems in social relations. Full spectrum of disorders would persist till adulthood in those young people, whose neurochemical functions did not improve [15, 16].

Psychomotor hyperactivity syndrome has its consequences both psychological and social. Entering social relations is impaired in case of children with ADHD. Symptoms characteristic for that syndrome cause lack of acceptance ADHD children by their peers, become source of frustration and nervousness of their surroundings or even family members. As a consequence of these situations, accompanied by general weakness of the nervous system, neurotic reactions occur (night fears, wetting, abdominal pains) [13]. As secondary neurotic implications are observed, self-esteem worsens, children show stubbornness, negativism and emotional instability, lower resistance to stressful situations and frustration, antisocial behaviours and personality disorders [17]. ADHD may be responsible for failing to succeed at school or society.

One should be aware of the fact that ADHD children are at bigger risk of psychic disturbances in childhood, adolescence and adulthood [17]. It is also said to be a conducive factor to development of antisocial attitudes and aggressive behaviours [18, 10]. Probability of behavioural disturbances occurrence rises significantly when related to other disadvantageous factors e.g. poverty or violence in family [19].

Planning nursing care of ADHD children requires consideration of some authors' opinion, according to whom, environmental factors connected with abnormal functioning of families add to these disturbances [20]. The following elements have the most harmful impact on child's development; emotional rejection, atmosphere of open conflicts, disturbed communication, lack of consequence in raising the child, and sudden traumatic situations (disease, loss of a close person). On the other hand, ADHD becomes a significant challenge for parents making educational mistakes. Thus, family environment of a child should be taken into consideration when planning nursing care. Influencing the process of raising a child in his/her family is one of important elements of psychoeducation, which includes teaching about symptoms and basic ways of handling difficulties. It allows to set rules

in nursing care plan, which help parents bring up their child with ADHD. The most important elements are; work with positive feedback, formulating clear rules of behaviour, and effective ways of executing consequences [1, 21]. First of all, nurses should cooperate with parents closely, which makes life easier for both sides and has beneficial effects on children.

Therefore, importance of early diagnosis and therapy of behavioural disturbances must be underlined as far as younger schoolage children with ADHD are concerned. In Canada, prevalence of the syndrome is assessed with the Conner's Rating scale [22], which may be used for hospitalised children with behavioural disorders.

Interventions of therapeutic team directed to a child with ADHD

The basic aim of all therapeutic interventions, especially in psychotherapy, is transformation of abnormal relations into desired ones or elimination of pathologic mechanism underlying incorrect behaviours. Members of therapeutic team, nurses in particular, should be aware that fundamental psychotherapeutic rules aimed at those children should be obeyed.

Primary therapeutic methods are based on the mechanism constantly transforming behavioural effects. The objective is to increase frequency of desired behaviours through rewarding children. Rewards do not have to be material, but they should be given as soon as possible. It is important to check if the child is not given unintended rewards for incorrect behaviours e.g. peers' approval.

In hospital settings, simple and constant behavioural interventions may help to recognise and intensify child's behaviours in the clinic. When child's behaviour is incorrect, he or she may be sent to a quiet, safe place for short 3 to 5-minute time out in order to let him/her calm down. Nurse must remember that after this time out she should show the child warmth, acceptance and make him/her realise "offence" belong to the past. Ignoring incorrect behaviours is unacceptable, because this method may work as "reinforcement". In order to preserve and strengthen required behaviours children must be given information what they should do, how and when. Planning, predicting and negotiating are every important elements in nursing care e.g. what room the child will stay in and with whom. Major matters must be discussed with the patient i.e. time for bed or schedule. Clear, written regulations left in a visible place would definitely facilitate care of ADHD children. Not only attitudes and emotional status of a child but also

child's parents or guardians must be considered when planning care of hyperactive patient.

Good communication becomes fundamental in care of ADHD children. Patients with ADHD have difficulties with understanding complicated orders and remembering others' statements. Adequate communication rules are necessary if a caregiver wants to come to an understanding with the patient.

Before conversation is started, carer must try to stop the child, look at her/him and help him/her focus on what is said. Several simple methods may be used here:

- say to the child "listen, I'm going to say something important", "look at me",
- try to speak so the child could see the lips of the speaking person,
- use different gestures, which mobilise child's attention,
- when the child is small or attention disturbances are strong, caregiver may come to the child, hold his/her arms, stand in a way that their eyes are on the same level and start talking.

Too long utterances to a child with concentration disorder fail, because the child loses interest in what is said before it is over. Messages and orders should be short and unambiguous, pointing to what the child shall focus on at the moment. At the same time, those children require reminding them the same information several times. Nursing team must always be aware that children with ADHD have problems with recent memory, therefore information and instructions must be repeated to them constantly. Reminding needs friendly atmosphere free of emotional stress. It should not frighten the child, make him/her feel guilty or create conflicts.

Nervous haste must be avoided every time. It is particularly important when it concerns spheres, in which the child has problems or when resistance and protests might be expected. It is advised to repeat instructions clearly and decisively and leave the room when child's level of arousal increases dangerously.

Hyperactive children often use arrogant and vulgar expressions, which show their anger or discontent. The best caregiver can do is to ignore them and not to take them personally. Nursing team must learn methods parents use to raise their children and continue them in the hospital settings. Children with ADHD need coherent system of norms and rules set by their parents. Such system should be accompanied by consistency. These systems are effective and as opposed to punishment, do not cause anger. Instead of punishing, caregiver should do as follows:

- express feelings without attacking child's character,
- define his/her expectations,

- show the child how to right a wrong,
- propose a choice,
- solve the problem together with the child [23].

Therapeutic team must remember children with hyperactivity may be aggressive to other patients. In this case, aggression represents low level of frustration tolerance. The best method of aggression attacks reduction is to limit privileges and reward for good behaviour. It must be done competently while remembering about other children in the clinic. If aggression symptoms become a threat to other children or adults, child must be isolated in a quiet place and given time to calm down.

Usually, attacks pass quickly. However, they can have serious consequences both for the child and other people. Therefore reaction to incorrect behaviour should be immediate and decisive. When incorrect behaviour is observed caregiver should take one of the following actions:

- show the child what is expected from him/her before the fact of incorrect behaviour,
- predict and react before something wrong is done,
- react decisively without blaming the child when aggression is observed,
- deprive the child of attention – send him/her to a quiet place,
- when the child behaves as she/he was expected, show him/her appreciation for the effort.

Hyperactive children need stable and unchangeable element of their daily schedule. Without them child's activity becomes chaotic. Also nursing care must be regular in certain interventions and obey set rules. It is easier for children to live their everyday life in the clinic when activities are rhythmic, repeating and predictive. Parents may be necessary as the child acclimates to hospital. Mother or father can help their child understand regulations and hospital rules. Child's problems with sleep are a frequent challenges in nursing care. Sleep disturbances often go with hyperactivity. Most children with ADHD sleep less than their peers. The rhythm of sleep and wakefulness are different and many children have difficulties with getting asleep. It is advised

to calm the child gradually throughout stable and repeating ritual of going to bed at the same time. It would be advised to engage parents in this process for few first days at least.

Some hyperactive children can be encouraged to cooperation by leaving pleasant things for the evenings when the child is in bed. It may be a story or reading a book (by a parent, nurse or even older patient). There are many methods of quieting the child down when he/she is in bed. The child may be given his/her favourite mascot, listen to quiet music or songs in foreign, unknown language. Monotonous music, unknown sounds make the child fall asleep faster. Reading stories or textbooks works better for older children. If the child cannot fall asleep at the same time or wakes up too early, later time for going to bed may be set. It is suggested that strangely shaped things in showy colours should be removed from the room where the child sleeps.

Therapeutic team should be always aware of problems going with ADHD. Members of that team must be extremely patient and controlled. They should remember that punishing hyperactive children is forbidden and ADHD children have different possibilities and demands. It is expressed strictly in the following sentences; "Hyperactive child does not have too much of something. This child has too few inner capability of control and restrain" [12].

Conclusions

1. Knowledge about diagnosis and managing ADHD is very crucial in planning and taking medical care of children and their families.
2. Problems accompanying ADHD must be considered in the process of therapy and nursing care.
3. Fundamentals of actions taken by entire therapeutic team must include correct communication, setting clear system of regulations and rules, organising aimed activity or using positive reinforcement.

References

1. Pisula A, Wolańczyk T. *Zespół nadpobudliwości psychoruchowej*. W: Wolańczyk T, Komender J, red. *Zaburzenia emocjonalne i behawioralne u dzieci*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
2. Consensus Development Panel. Defined diets and childhood hyperactivity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Summary 1982; Vol 4, Number 3.
3. Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F. The effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *Pediatrics* 1985; 106(22): 657–682.
4. Hoover DW, Milich R. Effects of sugar ingestion expectancies on mother – child interaction. *J Abnorm Child Psychol* 1994; 22: 501–515.
5. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Family – genetic and psychosocial risk factors In DSM III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(4): 526–533.

6. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention – deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 951–958.
7. The ADHD Molecular Genetics Network. Report from the third international meeting of the attention – deficit hyperactivity disorder molecular genetics network. *Am J Med Genet* 2002; 114: 272–277.
8. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention – deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288(14): 1740–1748.
9. Selligman MEP, Walker EF, Rosenhan DL. *Psychopatologia*. Poznań: Wydawnictwo Zysk i S-ka; 2001: 392.
10. Walończyk T, Komandre J. *Zaburzenia hiperkinetyczne*. W: Namysłowska J, red. *Psychiatria dzieci i młodzieży*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
11. Diagnostic and Statistic Manual Disorder. Fourth Edition, Washington: American Psychiatric Association; 1994.
12. Wolańczyk T, Kołakowski A, Skotnicka M. *Nadpobudliwość psychoruchowa u dzieci*. Lublin: Bifolium; 1999.
13. Popielarska A, Popielarska M. *Psychiatria wieku rozwojowego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2000.
14. Orwid M, Pietruszewski K. *Psychiatria dzieci i młodzieży*. Kraków: Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Katedry Psychiatrii CMUJ; 1996.
15. Serfontein G. *Twoje nadpobudliwe dziecko*. Warszawa: Wydawnictwo Pruszyński i S-ka; 2003.
16. Komander J. Postępy w psychiatrii dzieci i młodzieży. *Med Prakt Pediatra* 2003; 2: 172–174.
17. Miller PM, Byrne H, Hodges A. Childhood behaviour, psychotic symptoms and psychosis onest in young people at high risk of schizophrenia: early findings from Edinburgh high risk study. *Psychol Med* 2002; 32: 173–179.
18. Neuhaus C. *Dziecko nadreaktywne*. Warszawa: Bauer-Weltbild, Sp. z o.o.; 2003.
19. Elliot J, Place M. *Dzieci i młodzież w kłopotcie*. Warszawa: Wydawnictwo Szkolne i Pedagogiczne; 2000.
20. Liman EL, Boyle MH, Dooley MD, Offord RD. Child well – being in single – moher familie. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 75–82.
21. Kadziela-Olech H, Piotrowska-Jastrzębska J, Zagórska E. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi wśród dzieci zamieszkałych na terenie miasta Białegostoku – częstość występowania i czynniki ryzyka. *Prz Pediatr* 2001; 31(2): 130–135.
22. Trites RL. *Hyperactivity in children etiology. Measurement and treatment implications*. Baltimore: University Park Press; 1978.
23. Faber A, Mazalish E. *Jak mówić, żeby dzieci nas słuchały, jak słuchać, żeby dzieci do nas mówiły*. Poznań: Wydawnictwo Media Rodzina; 1992.

Address for correspondence:

Dr n. med. Grażyna Cepuch
Instytut Pielęgniarstwa
Wydział Ochrony Zdrowia
Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 25
31-501 Kraków
Tel.: (012) 424-72-82, 0600 132-585
E-mail: gcepuch@poczta.onet.pl

Received: 1.02.2007

Revised: 30.11.2007

Accepted: 22.01.2008

PRACE KAZUISTYCZNE • CASE REPORTS

Kamień kałowy imitujący guz zapalny w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna**Fecalith mimicking inflammatory tumor in the course of Crohn's disease**ELŻBIETA PONIEWIERKA^{1, A, B, D}, WIKTOR BEDNARZ^{2, B}, KATARZYNA NEUBAUER^{1, B, E, F}, RADOSŁAW KEMPIŃSKI^{1, B, E}¹ Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Leszek Paradowski² Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Dawiskiba**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Autorzy przedstawiają przypadek kamienia kałowego imitującego naciek zapalny w prawym dole biodrowym u 56-letniej pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą Leśniowskiego-Crohna, przewlekłe leczonej glikokortykosteroidami. Chora została przyjęta do Kliniki w związku z klinicznymi i radiologicznymi (TK) objawami zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna. W badaniu fizykalnym stwierdzono opór w prawym dole biodrowym sugerujący guz zapalny. W kolografii uwidoczniono kamień kałowy w zakresie kątnicy o wymiarach 6 × 7 cm. Chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Śródoperacyjnie stwierdzono obecność „guza kątnicy” i znaczne zwężenie końcowego odcinka jelita krętego. Wykonano resekcję odcinka krętniczo-kątniczego, a po rozcięciu potwierdzono obecność kamienia kałowego.

Słowa kluczowe: kamień kałowy, choroba Leśniowskiego-Crohna, niedrożność.

Summary Authors present a case of fecalith mimicking inflammatory tumor in right iliac fossa in a 56-year-old woman with Crohn's disease and rheumatoid arthritis, chronically treated with corticosteroids. Patient was admitted to the Department, because of clinical and radiological (CT) symptoms of the Crohn's disease exacerbation. In physical examination we found pathological mass in right iliac fossa, suggesting inflammatory tumor. The barium enema examination revealed a fecalith in the caecum (6 × 7 cm). Patient was recommended to surgical treatment. After laparotomy "caecal tumor" and ileal stenosis were stated. Resection of the ileocaecal segment was performed and the presence of the fecalith was confirmed.

Key words: fecalith, Crohn's disease, ileus.

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (Crohn's disease – CD) to zapalna choroba przewodu pokarmowego o nieustalonej do chwili obecnej etiologii. W ostatnich latach, również na podstawie obserwacji dokonanych w naszej Klinice, stwierdzono stały i znaczący wzrost zachorowań na tę chorobę.

W przebiegu CD często dochodzi do powikłań w postaci zwężeń, przetok, guzów zapalnych, najczęściej zlokalizowanych w prawym dole biodrowym [1]. Wiele z tych powikłań prowadzi do niedrożności przewodu pokarmowego, co sprawia, że pacjenci z CD są często leczeni w oddziałach chirurgicznych. W przeciwieństwie do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenie operacyjne w przypadkach CD nie jest al-

ternatywą leczenia choroby, lecz wynika z sytuacji klinicznej i ogranicza się do leczenia chirurgicznego powikłań choroby. Wskazaniem do leczenia operacyjnego w przebiegu CD są więc: ostra niedrożność przewodu pokarmowego, perforacja, nieskuteczne leczenie farmakologiczne guzów zapalnych i przetok, zwężenia prowadzące do podostrej niedrożności przewodu pokarmowego.

Opis przypadku

Przedstawiany przypadek dotyczy 56-letniej kobiety, u której na podstawie badania endoskopowego i histopatologicznego rozpoznano w 2002 r. chorobę Leśniowskiego-Crohna.

W 1994 r. u pacjentki rozpoznano reumatoidalne zapalenie stawów i od tego czasu chora stale przyjmuje preparaty glikokortykosteroidowe (przeciętnie w dawce 10 mg prednizonu na dobę). Przed przyjęciem do Kliniki u pacjentki ze względu na nagłe pojawienie się zapań, nudności i wymiotów oraz silnych dolegliwości bólowych, głównie zlokalizowanych w prawej połowie jamy brzusznej, wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej. W badaniu tym stwierdzono nacieczenie ściany prawej połowy okrężnicy, najbardziej nasilone w okolicy zgięcia wątrobowego. Zmienione odcinki jelita miały pogrubiałą ścianę o nieostrych granicach zewnętrznych z cechami infiltracji przylegających płaszczyn tłuszczowych, również przez ciągłość nacieczone były ściany sąsiadujących pętli jelita cienkiego. Z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej pacjentka miała zalecony fentanyl w postaci plastrów.

W związku z klinicznymi i radiologicznymi cechami zaostżenia choroby Leśniowskiego-Crohna pacjentka została przyjęta do naszej Kliniki w dniu 29.01.2004 r.

W badaniu fizykalnym przy przyjęciu zwracało uwagę: wychudzenie chorej, bladość powłok skórnych, tkliwość i wyczuwalny opór o średnicy około 6 cm w prawym dole biodrowym.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych, niedokrwistość niedobarwliwą, nieznaczny wzrost aktywności CRP. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykazano, w rzucie śródbrzucha i prawego dołu biodrowego, poszerzone i rozdęte pętle jelitowe. W wykonanym badaniu kontrastowym jelita grubego uwidocznił kamień kałowy w zakresie kątnicy o wymiarach 6 × 7 cm, w obrębie wstępnicy na odcinku około 2 cm przewężenie światła do szerokości około 1 cm. W pozostałych odcinkach jelita stwierdzono spłycenie haustracji i zatartą rzeźbę błony śluzowej (ryc. 1). Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego.

Śródoperacyjnie stwierdzono obecność „guz” kątnicy wielkości dużego jabłka, jelito w tym miejscu znacznie poszerzone, opięte na opisywanej zmianie. W zakresie końcowej pętli jelita krętego pogrubienie ściany jelita, z naciekiem zapalnym obejmującym również krezkę i znacznym zwężeniem jelita krętego około 10 cm przed opisywaną zmianą. Wykonano resekcję odcinka krętniczko-kątniczego, łącznie ze zwężeniem jelita krętego i „guzem” kątnicy. Wykonano szerokie zespolenie jelita krętego ze wstępnicą szwem dwuwarstwowym sposobem bok do końca. Po rozcięciu preparatu potwierdzono obecność kamienia kałowego w kątnicy. W badaniu histopatologicznym usuniętej kątnicy i odcinka jelita krętego stwierdzono typowe cechy CD.



Ryc. 1. Badanie kontrastowe jelita grubego

Uwidocznił kamień kałowy o wymiarach 6 × 7 cm w obrębie kątnicy, przewężenie światła do szerokości 1 cm na odcinku około 2 cm w zakresie wstępnicy, spłycenie haustracji i zatartą rzeźbę błony śluzowej w pozostałych odcinkach jelita (opis dr med. Elżbieta Kociatkiewicz). Zdjęcie pochodzi z Pracowni Radiologii Akademickiego Szpitala Klinicznego nr 3 we Wrocławiu.

Omówienie

W piśmiennictwie kamienie kałowe wymieniane są często jako przyczyny zapalenia wyrostka robaczkowego, głównie u osób w wieku dorosłym i u dzieci. Najczęstszą przyczyną ich powstawania jest zwolnienie pasażu jelitowego, np. w przebiegu zapań [2–4].

Choroba Leśniowskiego-Crohna nie jest wymieniana w literaturze jako sprzyjająca powstawaniu kamieni kałowych.

Odcinkowe zwężenia jelita, zmiany rzeźby jego błony śluzowej (jak w opisanym przypadku) powodują zwolnienie czynności perystaltycznej w zmienionym chorobowo odcinku, co odpowiada za upośledzenie pasażu. Ten mechanizm był prawdopodobną przyczyną powstania fekalitu w opisywanym przypadku.

Dembner i Rosiello w *Am J Roentgenol* w 1995 r. opisali przypadek kamienia kałowego u pacjenta z CD imitującego kamień w wyrostku robaczkowym [5]. Jest to jedyne odnalezienie w bazie Medline doniesienie dotyczące kamienia kałowego w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

W naszym przypadku obecność dużego kamienia kałowego zarówno w badaniu fizykalnym, jak i w tomografii komputerowej sugerowała naciek zapalny umiejscowiony w prawym dole biodrowym.

Piśmiennictwo

1. Sands BE. *Crohn's disease*. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH Editors. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: Saunders; 2002: 2005–2038.
2. Alloo J, Gerstle T, Shilyansky J, Ein SH. Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28 year review. *Pediatr Surg Int* 2004; 19: 777–779.
3. Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 160–162.
4. Merger M, Klebl F, Hierlmeier FX, Palitzsch KD. Giant fecaliths in habitual constipation. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 1235–1238.
5. Dembner AG, Rosiello D. Fecalith mimicking appendicolith in a patient with Crohn's disease. *AJR Am J Roengenol* 1995; 165: 488–489.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Elżbieta Poniewierka

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Tel.: (071) 733-21-22

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.07.2004 r.

Po recenzji: 10.12.2007 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

Uprzejmie komunikuję, że w dniach 11 i 12 kwietnia 2008 r. odbędzie się w Poznaniu

Ogólnopolska Konferencja „Choroby reumatyczne w praktyce internistycznej”

Program:

- I. Choroby reumatyczne w wieku podeszłym
 - Fizjopatologia wieku podeszłego
 - Najczęstsze problemy kliniczne
 - Leczenie farmakologiczne
- II. Zespół antyfosfolipidowy
 - problemy związane z:
 - hematologią
 - położnictwem
 - transplantologią

Oprócz wykładów przewidziana jest prezentacja prac oryginalnych

Organizatorzy:

- Sekcja Reumatologiczna Towarzystwa Internistów Polskich
- Sekcja Medycyny Rodzinnej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
- Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres Komitetu Organizacyjnego:

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147
61-545 Poznań
tel. (0-61) 831-03-17, 833-28-11
fax: (0-61) 831-03-17
e-mail: zimmermannngorska@hotmail.com
puszczewicz@hotmail.com

Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego:
Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska

Prawidłowe odpowiedzi do artykułu B. Steinborn:
Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowie porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze (s. 107–115):
1 – c, 2 – d, 3 – b, 4 – a, 5 – b, 6 – b, 7 – a,
8 – c, 9 – b, 10 – a.