

KSZTAŁCENIE USTAWICZNE CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION (CME)

Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowie porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze

Selected problems in pediatric neurology: childhood epilepsy and cerebral palsy – possibilities in the diagnosis and treatment

BARBARA STEINBORN^{A-G}

Katedra i Klinika Neurologii Wieków Rozwojowych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: dr hab. med. Barbara Steinborn

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

Streszczenie W pracy przedstawiono aktualne definicje napadów i zespołów padaczkowych oraz symptomatologię tych najczęściej występujących w wieku rozwojowym. Podano także wskazania do stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych u dzieci. Poza tym omówiono symptomatologię mózgowego porażenia dziecięcego oraz aktualne metody diagnostyczne i leczniczego usprawniania w tym zespole chorobowym.

Słowa kluczowe: padaczka wieku rozwojowego, mózgowie porażenie dziecięce, diagnostyka, leczenie.

Summary The current definitions of epileptic seizures and epileptic syndromes and symptomatology of the most frequent epilepsies in developmental age were presented in this paper. The recommendations of using antiepileptic drugs (AEDs) in childhood epilepsies were discussed, too. The symptomatology of cerebral palsy and current methods of used in diagnosis and rehabilitation in this syndrome were described.

Key words: childhood epilepsy, cerebral palsy, diagnosis, treatment.

Padaczka u dzieci – diagnostyka i leczenie

Definicja i epidemiologia padaczki

Padaczka jest zróżnicowanym, przewlekłym zespołem chorobowym, w którym w sposób nawrotowy występują napady padaczkowe. Napady padaczkowe są skutkiem przejściowego pojawienia się objawów związanych z nieprawidłową, nadmierną lub synchroniczną czynnością bioelektryczną mózgu. Przy diagnozowaniu padaczki należy wykazać wystąpienie u pacjenta przynajmniej jednego napadu padaczkowego, a także trwałych zaburzeń czynności mózgu, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych napadów padaczkowych oraz występowanie następstw: neurobiologicznych, poznawczych, psychologicznych i społecznych [1].

Padaczka jest częstym zespołem chorobowym u dzieci i młodzieży. Występuje aż u 1,0% osób w wieku rozwojowym. 50–60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. [2, 3]. Najwięk-

szą zapadalność przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności w tym przedziale wiekowym wynoszą 72–250/100 000/rok [2].

Rozpoznanie padaczki polega na dokładnym określeniu rodzaju napadu padaczkowego, a szczególnie wyeliminowaniu innych przyczyn zaburzeń zachowania występujących w sposób napadowy. Następnym krokiem w diagnostyce tego zespołu chorobowego to zakwalifikowanie rozpoznanych wcześniej napadów padaczkowych do odpowiedniego zespołu padaczkowego [4].

Napady padaczkowe

Napady padaczkowe przebiegają z utratą przytomności lub bez [4, 5]. Objawy kliniczne napadu padaczkowego zależą od lokalizacji zmian chorobowych w strukturach istoty szarej mózgu i mogą mieć zarówno charakter drgawek, drętwień, cierpięć, zmian w zachowaniu się pacjenta, a także zaburzeń wzrokowych w postaci iluzji i omamów wzrokowych, słuchowych lub węchowych i in. Napady mogą wystąpić na podłożu wielu zmian organicznych mózgu. Etio-

Tabela 1. Etiologia napadów padaczkowych w zależności od wieku [5]

| Wiek | Etiologia napadów padaczkowych |
|-----------|--|
| Do 1 r.ż. | encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna krwotok wewnątrzczaszkowy hipoglikemia hipokalcemia wady rozwojowe stwardnienie guzowate choroby metaboliczne |
| 1–5 lat | drgawki gorączkowe wady rozwojowe o.u.n. stwardnienie guzowate choroby metaboliczne infekcje wewnątrzczaszkowe |
| 5–10 lat | padaczki uwarunkowane genetycznie |
| 10–20 lat | padaczki uwarunkowane genetycznie urazy głowy |

logia napadów padaczkowych jest bardzo zróżnicowana i zależy od wieku pacjenta (tab. 1) [4, 5].

Określenie i rozpoznanie napadu padaczkowego opiera się głównie na wywiadzie lub obserwacji zmian zachowania chorego. Pomocnym narzędziem jest badanie wideo-EEG polegające na jednoczesnej rejestracji zmian zachowania się pacjenta i zapisu czynności bioelektrycznej mózgu (EEG) [6]. Rozpoznanie różnicowe napadów padaczkowych polega na wykluczeniu występowania: omdleń ortostatycznych, napadów afektywnego bezdechu, łagodnych napadów zawrotów głowy, migreny, tików, napadów ruchów choreoatetotycznych i dystonicznych – zwykle polekowych, stanów lękowych – napadów paniki, zatrucia lekami, zaburzeń rytmu serca, napadów senności (narkolepsji), przyczyn metabolicznych i napadów psychogennych rzekomopadaczkowych. Przy napadach występujących we śnie należy wykluczyć sennowłódtwo, mioklonie przysenne, lęki nocne i inne parasomnie [4, 7].

Dokładne określenie napadu padaczkowego ma podstawowe znaczenie w diagnostyce zespołów padaczkowych i jest jednocześnie podstawą do wyboru odpowiedniego leku przeciwpadaczkowego (lpp) [3].

Zespoły padaczkowe

Oprócz dokładnego określenia napadu padaczkowego ważne jest także zakwalifikowanie napadów padaczkowych do tzw. zespołu padaczkowego [3, 4, 8]. Mianem zespołu padaczkowego nazywa się wyodrębnioną jednostką kliniczną, charakteryzującą się względnie stałymi

cechami klinicznymi pod względem typu napadów, etiologii, cech EEG, rokowania oraz w niektórych przypadkach także odpowiedzi na niektóre lpp [8, 9].

Metody diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu padaczki

W celu rozpoznania padaczki konieczne jest stwierdzenie przynajmniej dwóch nieprovokowanych napadów padaczkowych. Wystąpienie jednego napadu padaczkowego nie stanowi dostatecznej podstawy do rozpoznania padaczki. Wyjątkiem są tzw. padaczki odruchowe, w których napady wywoływane są swoistymi bodźcami czuciowymi (np. padaczka światłoczuła, padaczka czytania itd.) [3–5]. Podobnie występowanie w wieku rozwojowym nawrotowych drgawek prowokowanych przez gorączkę i nazywanych mianem drgawek gorączkowych nie jest podstawą do rozpoznania padaczki [10]. Oprócz gorączki znane są także inne czynniki, które mogą obniżyć próg pobudliwości drgawkowej: deprivacja snu, odstawienie alkoholu, uraz głowy, miesiączka, infekcje, odstawienie benzodiazepin, barbituranów, odwodnienie, hiperwentylacja, błyski świetlne i in. [3].

W diagnostyce padaczki, a właściwie jej potwierdzeniu i ustaleniu rodzaju zespołu padaczkowego, najważniejszą rolę odgrywa badanie EEG [3, 4, 8, 11]. Nawet u połowy pacjentów leczonych z powodu padaczki zapis EEG może być prawidłowy i w takich przypadkach zaleca się stosowanie różnych metod aktywacji zapisu EEG, tj.: hiperwentylację, fotostymulację czy deprivację snu [6, 11]. Przy trudnościach w rozpoznaniu rodzaju napadów konieczne jest badanie wielogodzinne EEG lub wideo-EEG [4, 6, 8, 11].

W celu ustalenia etiologii napadów należy wykonać badania neuroobrazowe, tj. tomografię komputerową (TK) głowy lub rezonans magnetyczny (MR) głowy [3].

Klasyfikacje napadów padaczkowych

Wyróżnia się dwa typy napadów, tzw. częściowe (ogniskowe albo o zlokalizowanym początku), oraz napady uogólnione (drgawkowe i niedrgawkowe). Wśród napadów częściowych wyróżnia się tzw. napady proste i złożone. W czasie napadu częściowego prostego nie ma zaburzeń świadomości, natomiast w czasie napadu częściowego o symptomatologii złożonej są obserwowane zaburzenia świadomości. Napady częściowe mogą ulec wtórnemu uogólnieniu i mieć postać napadu toniczno-klonicznego [12].

Symptomatologia napadów częściowych prostych jest uzależniona od lokalizacji ogniska nieprawidłowych wyładowań czynności bioelek-

trycznej istoty szarej. Napady mogą więc mieć charakter ruchowy, tj. drgawek. Wyładowania w korze czuciowej dają obraz napadów drętwień, cierpięć, halucynacji wzrokowych, słuchowych, węchowych, zaburzeń o typie lęku, paniki, euforii, *déjà vu* lub *jamais vu*. Napady częściowe złożone, dawniej określane mianem skroniowych lub napadów psychoruchowych, są najczęstszą formą napadów częściowych występujących u dorosłych. W czasie takiego napadu, trwającego zwykle kilka minut, pacjent jest przytomny, ale nie spełnia poleceń, często można obserwować automatyzmy (np. mlaskanie, cmokanie, żucie, zapinanie guzików, powtarzanie tych samych słów, spacerowanie, szarpanie odzieży). Objawy te są okryte niepamięcią. Po napadach może wystąpić sen ponapadowy [4, 13].

Napady uogólnione (te z utratą przytomności) są efektem szerzenia się wyładowań bioelektrycznych obustronnie w korze mózgowej. Najbardziej znane z nich to napady toniczno-kloniczne, które są zwykle poprzedzone krzykiem z następnym upadkiem i drgawkami oraz przygryzieniem języka i nietrzymaniem moczu. Z kolei napady nieświadomości, które zwykle występują u dzieci, ale także u młodzieży, trwają bardzo krótko, około 5–10 s i zazwyczaj w postaci seryjnej. Napady miokloniczne to nagłe zrywania mięśniowe o charakterze skurczu lub rozkurczu mięśni. Napady kloniczne polegają na rytmicznych skurczach mięśni, głównie kończyn, szyi i twarzy. Z kolei napady toniczne charakteryzują się nagłym skurczem mięśni prostowników i prowadzą do nagłego upadku, z jednoczesną utratą przytomności. Napady atoniczne polegają na nagłej utracie napięcia mięśniowego z upadkiem połączonym często z urazami [4, 13].

Klasyfikacja zespołów padaczkowych

Klasyfikacja zespołów padaczkowych została opracowana przez Komisję ds. Klasyfikacji Padaczek i Zespołów Padaczkowych MLPP (tab. 2) [9, 14]. Przy diagnozowaniu zespołów padaczkowych opieramy się na ocenie typów napadów, wieku wystąpienia padaczki, rodzinnego charakteru napadów, a także swoistych objawach przedmiotowych/neurologicznych i charakterystycznych zmianach w zapisie EEG [9, 14]. Najczęstszy typ padaczek u dzieci to padaczki uogólnione, o charakterze idiopatycznym, kryptogennym (prawdopodobnie objawowym) lub objawowym [9, 14]. W zespołach i padaczkach idiopatycznych nie stwierdza się żadnych zmian w OUN, napady mają początek w okresie dzieciństwa lub okresie dojrzewania i prawdopodobnie mają podłoże genetyczne. Z kolei w zespołach kryptogennych podejrzewa się objawowy charakter napadów, ale nie można tego stwier-

dzić na podstawie obecnie dostępnych narzędzi diagnostycznych, głównie neuroobrazujących. W zespołach objawowych stwierdza się zmiany chorobowe w układzie nerwowym, które są przyczyną napadów padaczkowych [3, 4].

Padaczki uogólnione idiopatyczne lepiej poddają się leczeniu niż padaczki objawowe i często ustępują samoistnie. Wśród idiopatycznych padaczek uogólnionych wyróżnia się m.in. padaczkę dziecięcą i młodzieńczą z napadami nieświadomości. Dziecięca padaczka nieświadomości pojawia się w wieku szkolnym, a napady ustępują na ogół najpóźniej we wczesnym wieku dorosłym. Młodzieńcza padaczka nieświadomości rozpoczyna się w okresie dojrzewania i często towarzyszą jej napady toniczno-kloniczne. Dziecięca padaczka nieświadomości jest prawdopodobnie związana genetycznie z młodzieńczą padaczką nieświadomości i młodzieńczą padaczką miokloniczną oraz napadami toniczno-klonicznymi przysennymi (okresu budzenia się) [4, 8].

Padaczki uogólnione objawowe lub kryptogenne wieku rozwojowego to przede wszystkim zespół Westa (ZW) i Lennox-Gastaut (ZLG), które określane są mianem tzw. encefalopatii padaczkowych [15, 16]. Napady w przebiegu ZW pojawiają się w okresie niemowlęcym i polegają na nagłych symetrycznych zgięciach lub wyproście tułowia z jednoczesnym wyprostem i uniesieniem kończyn górnych i kończyn dolnych. Występują zazwyczaj seriami i noszą też nazwę napadów skłonów [8]. Do charakterystycznych cech ZW należą także: tzw. hipsarytmia w zapisie EEG oraz opóźnienie rozwoju. W około 3/4 przypadków ZW napady mają charakter objawowy. W tych przypadkach konieczna jest szczegółowa diagnostyka neuroobrazowa, badania metaboliczne i genetyczne [8, 16].

Zespół Lennox-Gastaut (ZLG) jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie (przed 8 r.ż.). Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: 1) napadów padaczkowych o zróżnicowanej morfologii, 2) charakterystycznych zmian w EEG, 3) opóźnionego rozwoju umysłowego z zaburzeniami zachowania. U około 2/3 pacjentów z ZLG można zaobserwować wcześniej występujące cechy dysfunkcji o.u.n. Rokowanie jest zwykle niepomyślne [8, 16].

Zespoły padaczkowe zlokalizowane cechuje obecność ogniska padaczkowego w określonym miejscu. Idiopatyczne zespoły padaczkowe zwykle łatwo poddają się leczeniu farmakologicznemu. Najczęstszym typem padaczek dziecięcych jest tzw. łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralnoskroniowej, występuje aż u 1/4 wszystkich dzieci leczonych z powodu padaczki [8]. Napady, które u ponad 1/3 dzieci występują w nocy, polegają na występowaniu zabu-

Tabela 2. Międzynarodowa klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych [9, 14]

Padaczki i zespoły o zlokalizowanym początku – zlokalizowane (ogniskowe lub częściowe)

- 1) Idiopatyczne padaczki:
 - łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej,
 - padaczka dziecięca z wyładowaniami w okolicy potylicznej
- 2) Padaczki objawowe

Padaczki i zespoły uogólnione

- 1) Idiopatyczne padaczki:
 - łagodne rodzinne drgawki noworodków,
 - łagodne drgawki noworodków,
 - łagodna padaczka miokloniczna niemowląt,
 - dziecięca padaczka nieświadomości,
 - młodzieńcza padaczka nieświadomości,
 - młodzieńcza padaczka miokloniczna,
 - padaczka z napadami toniczno-klonicznymi okresu budzenia się
- 2) Inne padaczki idiopatyczne
- 3) Padaczki kryptogenne lub objawowe
 - zespół Westa,
 - zespół Lennox-Gastaut,
 - padaczka miokloniczno-astatyczna,
 - padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości
- 4) Objawowe padaczki
 - nieswoiste zespoły padaczkowe: wczesna miokloniczna encefalopatia, wczesna niemowlęca encefalopatia padaczkowa z okresami ciszy i wyładowań, inne objawowe uogólnione padaczki,
 - swoiste zespoły (napady padaczkowe w przebiegu wielu stanów chorobowych, np. metabolicznych, spi-chrzeniowych itd.)

Zespoły nieokreślone

- 1) z ogniskowymi i uogólnionymi napadami:
 - drgawki noworodkowe,
 - ciężka miokloniczna padaczka niemowląt,
 - padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala wolna we śnie,
 - nabyta afazja padaczkowa (zespół Landaua-Kleffnera),
 - inne niesklasyfikowane zespoły

Zespoły specjalne

- 1) z napadami o swoistym sposobie wyzwalania:
 - drgawki gorączkowe,
 - napady związane ze szczególnymi sytuacjami, jak: stres, zmiany hormonalne, leki, odstawienie alkoholu czy deprywacja snu
- 2) izolowane, nieprovokowane napady
- 3) przewlekła postępująca padaczka wieku dziecięcego – *epilepsia partialis continua*

rzeń czuciowo-ruchowych w obrębie twarzy, języka, warg, nadmiernego wydzielania śliny, zahamowaniu mowy lub drgawkach klonicznych twarzy [3, 8].

Padaczki zlokalizowane występują u dzieci, u których stwierdza się różne zmiany strukturalne w o.u.n., takie jak: wady rozwojowe mózgu, martwica niedokrwienno i in. W zależności od lokalizacji takich zmian i obrazu napadów padaczki te dzieli się na skroniowe, czołowe, ciemieniowe i potyliczne [9, 14]. Ich symptomatologia, zwłaszcza tych wychodzących z płata skroniowego, zależy od wieku pacjenta. U małych dzieci przeważają objawy ruchowe i proste automatyzmy, u starszych dzieci rozpoczynają się jako napady częściowe proste z zaburzeniami słuchowymi lub węchowymi, po czym występują zaburzenia świadomości i automatyzmy.

Często te napady ulegają wtórnemu uogólnieniu. W padaczkach czołowych występują prężenia toniczne i dystoniczne jednej lub kilku kończyn. Także te napady często ulegają wtórnemu uogólnieniu. Zjawiska czuciowe oraz zaburzenia mowy pojawiają się w napadach padaczkowych z płata ciemieniowego. Zaburzenia widzenia i omamy wzrokowe to objawy pojawiające się w padaczkach płata potylicznego [4].

Wśród padaczek i zespołów nieokreślonych najczęściej wymienia się tzw. drgawki noworodkowe, które mogą mieć postać drgawek tonicznych i wielogniskowych drgawek klonicznych. Mogą też występować bezdech. Najczęstszą przyczyną drgawek okresu noworodkowego jest encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno, rzadziej natomiast: hipoglikemia, zaburzenia elektrolitowe, zakażenia wewnątrzczaszkowe

i in. Do tej pory opisano kilkadziesiąt różnych zespołów padaczkowych [4, 8, 17].

Leczenie padaczki

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone wnikliwą diagnostyką symptomatologii napadów, dokładnego określenia, jeśli to możliwe, zespołu padaczkowego i rozpoznania ewentualnej etiologii napadów.

Wybór lpp powinien być także oparty na znajomości profilu farmakologicznego leku, mechanizmu jego działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Stosuje się leki o możliwie szerokim spektrum działania [18, 19]. Do końca lat osiemdziesiątych XX w. stosowano następujące lpp: fenobarbital (PB), fenytoinę (PHT), prymidon (PRM), etosuksymid (ESM), karbamazepinę (CBZ), benzodiazepiny (BZP), kwas walproinowy (VPA). Podawanie tych leków związane było z możliwością wystąpienia objawów neurotoksycznych i idiosynkratycznych [20]. Przez ostatnie kilkanaście lat wprowadzono do leczenia padaczki wiele nowych lpp. Są to między innymi: felbamat (FBM), gabapentyna (GBP), lamotrygina (LTG), lewetyracetam (LEV), okskarbazepina (OXC), tiagabina (TGB), topiram (TPM), wigabatryna (VGB), zonisamid (ZNS) [21]. Leki te charakteryzują się przede wszystkim tzw. liniową kinetyką, praktycznie nie indukują enzymów wątrobowych i rzadko wchodzi w interakcje lekowe [21]. W tabeli 3 przedstawiono

lpp stosowane w poszczególnych rodzajach padaczek/zespołach padaczkowych u dzieci [18, 19].

Dobór odpowiedniego lpp do typu napadów u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką daje możliwość tłumienia napadów u 60–70% pacjentów. Około 30–40% pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli napadów po pierwszym lpp, może liczyć na poprawę po zmianie leczenia na inny lpp, a tylko niewielka grupa pacjentów wymaga stosowania polietarii [22].

W przypadku niepowodzenia farmakoterapii u dzieci stosuje się również leczenie przy zastosowaniu diety ketogennej [23], stymulacji nerwu błędnego [24], a także leczenia operacyjnego [25]. Niektóre padaczki, tzw. łagodne, stanowią względne wskazanie do włączenia lpp, podobnie jak i padaczki z rzadkimi napadami oraz z napadami występującymi we śnie, jeśli nie mają charakteru objawowego [3]. Standardy postępowania w padaczce w Polsce zostały opracowane i opublikowane przez specjalną komisję Polskiego Towarzystwa Epileptologii [7].

Mózgowe porażenie dziecięce – diagnostyka i postępowanie

Terminem „mózgowe porażenie dziecięce” (mpd) określa się zespół objawów klinicznych dotyczących nieprawidłowości narządu ruchu i postawy, związanych z uszkodzeniem rozwijającego się o.u.n. Z punktu widzenia klinicznego mpd nie jest jednostką chorobową, lecz zespo-

Tabela 3. Leczenie padaczki u dzieci

| Rodzaj padaczki/ zespołu padaczkowego | Leki pierwszego rzutu | Leki drugiego rzutu | Leki trzeciego rzutu |
|--|-----------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Napady ogniskowe i wtórnie uogólnione | CBZ/OXC LTG VPA | TPM PHT | PB LEV TGB GBP |
| Napady uogólnione toniczno-kloniczne | VPA | LTG TPM | |
| Dziecięca i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości | VPA LTG ETH | TPM | |
| Zespół Westa | VGB ACTH VPA | LTG TPM ZNS | ACTH BZP |
| Zespół Lennox-Gastaut | FBM LTG TPM | BZP VPA ZNS VGB PB | ACTH |
| Młodzieńcza padaczka miokloniczna | VPA LTG | TPM | PB, BZP |

łem objawów, które nie mają charakteru postępującego, ale mogą zmieniać swoje nasilenie w życiu chorego [26, 27]. Mpd jest grupą zaburzeń o różnym obrazie klinicznym i heterogenną pod względem etiologii, ale o podobnych problemach i potrzebach medycznych, edukacyjnych i społecznych.

Wśród czynników przyczynowych wyróżnia się: czynniki działające na płód w okresie ciąży, porodu lub w tzw. okresie okołoporodowym. Największe znaczenie w rozwoju objawów chorobowych mają: zespół niedotlenieniowo-niedokrwienności, wcześniactwo, mała masa urodzeniowa, procesy zapalne, wylewy śródczaszkowe – okołokomorowe, śródkomorowe, stany hiperbilirubinemii, choroby matki w okresie ciąży (m.in. gestozy EPH), stosowane leki, palenie papierosów, picie alkoholu itp.

Wskaźnik rozpowszechnienia mpd wynosi 1,4–3/1000 żywo urodzonych dzieci. Nie zmienia się od 30 lat, mimo znacznego rozwoju technik monitorowania płodu i poprawy przeżywalności noworodków, szczególnie tych z małą masą urodzeniową [28–30], ale przy istnieniu niepoddających się modyfikowaniu czynników, które wpływają na płód. Mpd częściej występuje u chłopców niż u dziewcząt.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne są widoczne od wczesnego okresu życia dziecka, co potwierdza badanie neurologiczne. Dysfunkcja ruchu i postawy, opóźnienie w rozwoju psychoruchowym, niedowład kończyn, zespoły ruchów mimowolnych, zaburzenia zborności, nieprawidłowości rozwoju mowy, uszkodzenia słuchu, wzroku oraz padaczka i inne – to objawy, które mogą pojawić się u dziecka z mpd (tab. 4).

Podziały mpd

Najczęściej używany jest podział zaproponowany przez Ingrama [26, 27, 31], w którym wyodrębniono następujące postaci:

- 1) obustronne porażenie połowicze,
- 2) obustronne porażenie kurczowe,
- 3) porażenie połowicze,
- 4) postać mózdkową,
- 5) postać pozapiramidową,
- 6) postać mieszaną.

Innym, również stosowanym przez klinicystów, jest podział autorstwa Hagberga i zakłada on istnienie tzw. zespołów spastycznych (monoparetycznych, hemiparetycznych, triparetycznych i tetraplegicznych), mózdkowego i dyskinetycznych [26, 27, 31].

Rozpoznanie

Rozpoznanie mpd często jest możliwe dopiero po wielokrotnym badaniu pacjenta i długiej obserwacji jego rozwoju. Zaburzenia ruchów i postawy pojawiają się stopniowo, stąd ważna jest długofalowa obserwacja dzieci [29, 31]. W ustaleniu rozpoznania powinno uwzględnić się wywiad prenatalny i okołoporodowy, tj. zagrożenia i choroby w ciąży oraz nieprawidłowości przebiegu porodu, a także odchylenia w badaniu noworodka. Poza tym istotna jest znajomość norm neurorozwojowych oraz automatyzmów postawy, odruchów prostowania, ocena napięcia mięśniowego i zakresu ruchów [31].

Badania pomocnicze

Mpd często wiąże się z występowaniem zmian niedotlenieniowo-niedokrwienności w o.u.n., które łatwo uwidocznic w badaniu MR głowy

Tabela 4. Objawy mpd [26, 27, 31]

| Obustronne porażenie połowicze | Obustronne porażenie kurczowe | Porażenie połowicze | Postać mózdkowa | Postać pozapiramidowa |
|---|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • czterokończynowy niedowład spastyczny, zespół rzekomoopuszkowy, uszkodzenia narządu wzroku • rozwój umysłowy opóźniony • padaczka | <ul style="list-style-type: none"> • niedowład kończyn dolnych, zez, zaburzenia słuchu, wzroku, mowy • rozwój umysłowy – zazwyczaj w normie | <ul style="list-style-type: none"> • niedowład połowiczy, uszkodzenie narządu wzroku • padaczka • upośledzenie rozwoju umysłowego – rzadko | <ul style="list-style-type: none"> • hipotonia, opóźnienie rozwoju postawy i lokomocji, zaburzenia koordynacji ruchów kończyn i tułowia, opóźniony rozwój mowy, dyzartria • rozwój umysłowy nieznacznie opóźniony | <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe formy ruchów i postawy, zaburzona regulacja napięcia mięśniowego i koordynacji ruchowej (ruchy mimowolne: płasawicze, atetyczne • dyskinezy mięśni artykulacyjnych – zaburzenia mowy, zaburzenia słuchu |

[30]. Zmiany te mają charakter leukomalacji okołokomorowych, poszerzenia układu komorowego, ścieczenia ciała modzelowatego, często niewidocznych w obrazach TK. Rozległość tych zmian koreluje ze stopniem upośledzenia umysłowego oraz współistnieniem innych objawów mpd (dysfunkcji wzroku, mowy, zaburzeń koncentracji uwagi i pamięci) [30]. W niedojrzałym mózgu, oprócz cech leukomalacji okołokomorowych, występują także zmiany o charakterze porencefali (dziurowatości) pokrwotocznej.

Stosowanie innych metod diagnostycznych, np. EEG, może mieć tylko uzasadnienie przy podejrzeniu padaczki.

Leczenie/postępowanie

Rozpoznanie mpd wymaga przyjęcia postawy wyczekującej, a jednocześnie podjęcia stymulacji rozwoju dziecka i usprawniania go. Usprawnianie dziecka z mpd ma na celu włączenie go w środowisko zdrowych rówieśników.

Leczenie pacjentów z mpd ma charakter objawowy. Sprowadza się do łagodzenia skutków dysfunkcji narządu ruchu oraz zapewnienia kontroli postawy. Rehabilitacja powinna być długofalowa, kompleksowa i mieć charakter interdyscyplinarny. Opiekę nad dzieckiem z mpd sprawuje wielospecjalistyczny zespół złożony z fizjoterapeuty, lekarza neurologa, psychologa, logopedy [27]. Prowadzi się leczenie usprawniające i stosuje się zabiegi ortopedyczne, a także farmakologiczne. Leczenie usprawniające ma na celu przystosowanie pacjenta do samodzielności i niezależności. W leczeniu chorych z mpd stosuje się tzw. swoiste, jak i alternatywne metody usprawniania [32]. Wśród swoistych metod usprawniania dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym stosuje się: metodę usprawniania neurorozwojowego (NDT – Bobath), metodę odruchowej lokomocji według Vojty oraz metodę kierowanego nauczania według Petö. Alternatywną metodą usprawniania w mpd jest metoda filadelfijska (G. Domana) i metoda Kabata-Knott (Proprioceptiv Neuromuscular Facilitation – PNF).

Założenia metody Bobathów (NDT – Neurodevelopmental Treatment – usprawnianie neuro-

rozwojowe) opierają się na pewnych cechach mózgu: jego plastyczności, możliwości integracji, przede wszystkim ruchu, i zmienności rozwoju psychoruchowego [33]. Etapy rozwoju psychoruchowego są związane ze stopniem i szybkością dojrzewania struktur o.u.n. Usprawnianie w metodzie Bobathów ma ułatwić i nauczyć prawidłowych czynności ruchowych przez hamowanie nieprawidłowych, patologicznych odruchów i utrwalenie tych fizjologicznych. W planie stosowanego usprawniania ruchowego w NDT można zauważyć tendencję do odtworzenia prawidłowego, ontogenetycznego wzorca rozwoju i hamowania przetrwałych automatyzmów ruchowych i współruchów kończyn i ciała. Temu celowi służy technika wspomagania w celu wyzwolenia ruchów w postaci najbardziej zbliżonej do prawidłowej. Usprawnianie dzieci metodą Bobathów może rozpocząć się już nawet przed ukończeniem 6 miesiąca życia, najlepiej wtedy, gdy zostanie dostrzeżona jakaś nieprawidłowość. Podkreśla się też potrzebę wykorzystania i utrwalania wyuczonych umiejętności w czynnościach codziennych. Zestawy ćwiczeń autorstwa Bobathów zapewniają także modyfikację napięcia mięśniowego [27, 33].

Metoda Vojty – to forma usprawniania dzieci z grupy „ryzyka”, szczególnie z nieprawidłowymi czynnościami odruchowymi. Stosowane ćwiczenia w tej metodzie to przede wszystkim wyzwala- nie odruchów pełzania, najprostszej formy lokomocji człowieka, oraz wyzwala- nie ruchów obracania się wokół własnej osi ciała. Nauka tych czynności odbywa się przez drażnienie/ucisk ściśle określonych punktów, nazywanych „strefami drażnienia/wyzwalania”. W przypadku niedo- władów ruchowych nie obserwuje się czynności ruchowej, a jedynie izometryczne skurcze mięśni zaangażowanych w tę czynność, co przez częste powtarzanie może przyczynić się do zwiększenia siły mięśniowej [27]. Stosowane uciski, pobudza- nie czynności ruchowych w metodzie Vojty jest prowadzone także przez rodziców dzieci.

Leczenie farmakologiczne zarówno spastyki, jak i innych objawów współistniejących ma charakter objawowy.

Piśmiennictwo

1. Fischer R, Emde-Boas SW, Blume WT, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470–472.
2. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin Am* 1995; 6: 419–429.
3. Panayiotopoulos CP. *Epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer-Verlag Ltd.; 2007.
4. Panayiotopoulos CP. *The epilepsies. Seizures, syndromes and management*. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005.
5. Appelton R, Gibbs J. *Epilepsy in childhood and adolescence*. London: Martin Dunitz Ltd.; 1998.
6. Gurda B, Nowak R, Galas-Zgorzalewicz B. Zastosowanie wideo-EEG w diagnostyce zespołów padaczkowych. *Neurol Neurochir Pol* 2000; Supl. 2: 77–87.

7. Majkowski J. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. *Epileptologia* 2002; 10(2): 109–130.
8. Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.
9. Engel JJ. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70(2–3): 5–10.
10. Wendorf J. *Drgawki gorączkowe. Etiologia, diagnostyka, leczenie*. Lublin: Bifolium; 2001.
11. Jan MMS. Assessment of the utility of paediatric electroencephalography. *Seizure* 2002; 11: 99–103.
12. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
13. Guberman A, Bruni J. *Essential of clinical epilepsy*. Ed. 2. Boston: Butterworth Heinemann; 1999.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
15. Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl. 3): 23–26.
16. Marszał E. Encefalopatie padaczkowe wieku dziecięcego. *Neurol Dziec* 2002; 11(21): 101–112.
17. Panayiotopoulos CP. *Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer-Verlag Ltd.; 2007.
18. Guerrini R, Arzimanoglou A, Brouwer OF. Rationale for treating epilepsy in children. *Epilepsia* 2002; 4(Suppl. 2): S9–S21.
19. Józwiak S. Standardy farmakologicznego leczenia padaczki u dzieci. *Standardy Med* 2002; 4(30): 3–10.
20. Steinborn B. *Prowadzenie leczenia przeciwpadaczkowego z punktu widzenia objawów niepożądanych*. W: Józwiak S, red. *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*. Wydawnictwo Bifolium: Lublin; 2004.
21. Bialer M, Johannesen SI, Kupferberg HJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res* 2002; 51(1–2): 31–71.
22. Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2002; 42(11): 1387–1394.
23. Nordli D. The ketogenic diet: uses and abuses. *Neurology* 2002; 58(12, Suppl. 7): S21–S24.
24. Morris III GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731–1735.
25. Holmes G. Epilepsy surgery in children: when, why, and how. *Neurology* 2002; 58(12, Suppl. 7): S13–S20.
26. Michałowicz R. *Mózgowe porażenie dziecięce*. Wyd. 2. Warszawa: PZWL; 1993.
27. Michałowicz R. *Mózgowe porażenie dziecięce*. Wyd. 3. Warszawa: PZWL; 2001.
28. Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy – fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3): 628–633.
29. Galas-Zgorzalewicz B, Gurda B, Kluczyński A i wsp. *Epidemiologia mózgowego porażenia dziecięcego*. W: *Dni Neurologii Dzieci i Młodzieży: „Postępy w rehabilitacji w chorobach układu nerwowego u dzieci”*. Poznań; 1993: 46–49.
30. Kułak W, Sobaniec W. Mózgowe porażenie dziecięce – standardy postępowania. *Standardy Med* 2004; 6(14): 46–49.
31. Czochońska J. *Neurologia dziecięca*. Warszawa: PZWL; 1998.
32. Domagalska M, Czupryna K, Szopa A, Nowotny J. Specyficzne i alternatywne sposoby terapii dzieci z porażeniem mózgowym. *Neurol Dziec* 2005; 14(27): 7–15.
33. Matyja M, Domagalska M. *Podstawy usprawniania neurorozwojowego według Berty i Karela Bobathów*. Katowice: Śląska Akademia Medyczna; 1998.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieków Rozwojowego UM

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

Tel.: (061) 869-12-55

Fax: (061) 869-15-53

E-mail: bstein@amp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.12.2007 r.

Po recenzji: 10.01.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 22.01.2008 r.

Pytania dotyczące artykułu

1. **Największa zapadalność na padaczkę u dzieci przypada na:**
 - a) okres dojrzewania,
 - b) okres noworodkowy,
 - c) okres niemowlęcy,
 - d) we wszystkich przedziałach wiekowych jest podobna.
2. **Padaczki odruchowe charakteryzują się występowaniem napadów pod wpływem:**
 - a) bodźców świetlnych,
 - b) bodźców dźwiękowych,
 - c) czytania,
 - d) wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
3. **Napadowe automatyzmy są zaliczane do następujących typów napadów padaczkowych:**
 - a) napadów ogniskowych prostych,
 - b) napadów ogniskowych złożonych,
 - c) napadów wtórnie uogólnionych,
 - d) napadów uogólnionych.
4. **Mioklonie to:**
 - a) nagłe zrywania mięśniowe o charakterze skurczu lub rozkurczu mięśni,
 - b) rodzaj napadów nieświadomości,
 - c) rodzaj napadów klonicznych,
 - d) żadna z odpowiedzi nie jest prawidłowa.
5. **Zespoły padaczkowe idiopatyczne to:**
 - a) zespoły o nieznanym etiologii,
 - b) zespoły o podłożu genetycznym,
 - c) nie wyodrębniono takich zespołów,
 - d) padaczki wieku niemowlęcego.
6. **W celu ustalenia etiologii napadów padaczkowych należy wykonać następujące badania dodatkowe:**
 - a) badanie EEG,
 - b) badanie MR głowy lub TK głowy,
 - c) badanie psychologiczne,
 - d) badanie RTG czaszki
7. **Wybór leku przeciwpadaczkowego zależy przede wszystkim od:**
 - a) rodzaju napadów padaczkowych,
 - b) przyczyny napadów,
 - c) objawów niepożądanych,
 - d) postaci leku.
8. **Mózgowe porażenie dziecięce jest zespołem objawów o charakterze:**
 - a) zaburzeń narządu ruchu,
 - b) zaburzeń postawy i zaburzeń intelektu,
 - c) zaburzeń narządu ruchu i postawy,
 - d) zaburzeń narządu ruchu i zaburzeń intelektu.
9. **Ruchy mimowolne występują w mózgowym porażeniu dziecięcym w postaci:**
 - a) mózdkowej,
 - b) pozapiramidowej,
 - c) obustronnego porażenia połowiczego,
 - d) obustronnego porażenia kurczowego.
10. **Leczenie mózgowego porażenia dziecięcego polega na:**
 - a) łagodzeniu skutków dysfunkcji narządu ruchu i zapewnienia kontroli postawy,
 - b) podawaniu leków zmniejszających napięcie mięśniowe,
 - c) stosowaniu leków przeciwpadaczkowych,
 - d) w mózgowym porażeniu dziecięcym nie stosuje się żadnych form leczenia.

Prawidłowe odpowiedzi na s. 106.

Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Aby zostać członkiem PTMR należy:

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

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

BISE BANK S.A. I Oddział we Wrocławiu

ul. Żmigrodzka 11 a/b, 51-118 Wrocław

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu

ul. W. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

tel.: +48 (071) 325-51-26

tel./fax: +48 (071) 325-43-41

<http://www.zmr.am.wroc.pl>

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV

Polish Association for HPV Prevention recommendations for vaccination against HPV

Rekomendacje stanowią uzupełnienie i rozszerzenie opublikowanych uprzednio rekomendacji („Family Medicine & Primary Care Review” 2007; 9, 1: 170–173) opracowanych przy udziale:

- Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej,
- Sekcji Patologii Szyjki Macicy, Kolposkopii i Cytologii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego,
- Polskiego Komitetu Zwalczenia Raka,
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego,
- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego,
- Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego,
- Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

jak również na podstawie wyników badań klinicznych II i III fazy dwuwalentnej (HPV 16, HPV 18) i czterowalentnej (HPV 6, 11, 16, 18) szczepionki przeciw HPV, Charakterystyki Produktów Leczniczych (rejestracja EU i Polska) oraz zaleceń:

- ACIP (CDC) – Advisory Committee on Immunization Practices (Centers for Disease Control),
- ACOG – American College of Obstetricians & Gynecologists,
- AAFP – American Academy of Family Practitioners [1–3].

Wieloletnie badania doświadczalne, kliniczne i epidemiologiczne udowodniły zasadniczą rolę wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV – *Human Papillomavirus*) w etiopatogenezie raka szyjki macicy (i części innych tzw. nowotworów HPV-zależnych) [4]. Centralna rola HPV w genezie raka szyjki macicy oraz fakt, że nie istnieją leki zwalczające HPV stanowiły główne przesłanki do opracowania szczepionek profilaktycznych przeciw HPV jako formy pierwotnej profilaktyki tego raka. W ubiegłym roku została wprowadzona pierwsza szczepionka przeciw czterem najczęściej występującym tzw. genitalnym typom HPV, w tym dwóm typom wysokiego ryzyka onkogenego (HPV 16 i HPV 18) oraz dwóm typom tzw. niskiego ryzyka (HPV 6 i HPV 11). Czterowalentna szczepionka (SILGARD/GARDASIL) zarejestrowana jest w ponad 80 krajach. W ostatnim czasie zarejestrowano, m.in. w Europie, szczepionkę dwuwalentną (CERVARIX) przeciw HPV 16 i HPV 18. Od czasu opublikowania w marcu 2007 r. przez Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV rekomendacji dotyczących stosowania szczepionki czterowalentnej pojawiło się wiele istotnych doniesień naukowych stanowiących podstawę do uaktualnienia tych rekomendacji.

Przegląd nowych badań nad szczepionkami P/HPV

Skuteczność kliniczna szczepionek w zapobieganiu zmianom prekursorowym raka szyjki macicy

W maju i czerwcu 2007 r. ukazały się cztery prace dostarczające nowych danych, potwierdzające skuteczność szczepionki czterowalentnej [5–8]. Dwie z nich dotyczyły wyników badań III fazy nad tą szczepionką [5, 7], natomiast w dwóch pozostałych przedstawiono zbiorcze wyniki czterech badań nad skutecznością szczepionki w zapobieganiu CIN 2/3, AIS (*adenocarcinoma in situ*) oraz innym chorobom okolicy narządów płciowych i odbytu związanym z zakażeniami HPV 6, 11, 16 i 18 [6, 8]. Najnowsze wyniki badań nad szczepionką dwuwalentną przeciw HPV 16 i 18 zostały opublikowane w czerwcu 2007 r. jako etapowa analiza badań III fazy [9]. Wyniki wszystkich tych badań wykazały bardzo dużą skuteczność szczepionek (90–100%) w zapobieganiu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia średniego i wysokiego (CIN 2/3), a w odniesieniu do szczepionki czterowalentnej także w zapobieganiu gruczolowemu rakowi szyjki macicy *in situ* (AIS) powodowanych HPV 16 i 18 u kobiet (w wieku do 26 roku życia dla szczepionki czterowalentnej i do 25 roku życia dla szczepionki dwuwalentnej), które uprzednio lub w czasie szczepień nie były zakażone tymi typami HPV (populacja „per-protocol”).

W analizach typu ITT (*intention-to-treat*) wykazano, że w populacji kobiet zaszczepionych przeciw HPV i obejmującej także kobiety z istniejącym zakażeniem lub chorobą spowodowaną typem HPV występującym lub nie w szczepionce, szczepienie zmniejsza istotnie, chociaż nie całkowicie, odsetek zmian w szyjce macicy, w okolicy sromu, pochwy i odbytu w porównaniu do populacji nie zaszczepionej.

Skuteczność kliniczna szczepionek w zapobieganiu zmianom prekursorowym raka sromu i pochwy

Obserwacje 3-letnie kobiet w europejskiej populacji „per-protocol”, które otrzymały szczepionkę czterowalentną, wykazały jej 100% skuteczność nie tylko w zapobieganiu zmianom CIN 2/3, VIN 2/3 oraz VaIN 2/3 (odpowiednio: śródnamłonkowych neoplazjach stopnia średniego i wysokiego sromu i pochwy), stanowiących znaczącą część bezpośrednich prekursorów raków sromu i pochwy, związanych z HPV 16 i 18 [10]. Dotychczas nie są dostępne dane wykazujące skuteczność kliniczną szczepionki dwuwalentnej w odniesieniu do zapobiegania rozwojowi zmian prekursorowych raka sromu i pochwy powodowanych typami HPV zawartymi w tej szczepionce.

Szczepionki nie są skuteczne w eliminacji już istniejącego zakażenia HPV

Badania przeprowadzone nad szczepionką dwuwalentną nie wykazały jej żadnego wpływu na uzyskiwanie remisji zakażeń HPV u kobiet zakażonych HPV przed przyjęciem szczepienia, zarówno w perspektywie obserwacji 6. miesięcznych jak i 12. miesięcznych [11]. Wyniki te wskazują jednoznacznie, że szczepienia przeciw HPV mają charakter profilaktyczny i nie eliminują już istniejącego zakażenia ani zmian chorobowych wywołanych przez te wirusy. Podobnych rezultatów spodziewać się można w odniesieniu do szczepionki czterowalentnej.

Znaczenie antygenów HPV-6 i HPV-11 w szczepionce

Czterowalentna szczepionka, oprócz cząsteczek wirusopodobnych typu HPV 16 i 18, zawiera dwa komponenty typu HPV 6 i HPV 11. W badaniach III fazy szczepionka ta okazała się skuteczna w 100% (w populacji „per-protocol”) w zapobieganiu zmianom związanym z zakażeniem HPV 6 i HPV 11, takim jak: brodawki płciowe (kłykciny) sromu, pochwy, VIN 1, VaIN 1 oraz CIN 1 [5]. Znaczenie komponentów HPV 6 i HPV 11 w szczepionce jest ważne klinicznie. Brodawki okolicy narządów płciowych i odbytu występują u około 1% aktywnej seksualnie populacji, zwłaszcza wśród osób młodych [12]. Stwarzają one duże problemy terapeutyczne i charakteryzują się dużą nawrotowością, znacznie ograniczając aktywność płciową chorych, przez co niekorzystnie wpływają na szeroko rozumiane zdrowie prokreacyjne. HPV 6 i 11 są także odpowiedzialne za 95–100% przypadków tzw. nawracającej brodawczakowości dróg oddechowych (*recurrent respiratory papillomatosis*). Również część przypadków CIN 1 (ok. 10%) związana jest z zakażeniami HPV 6 i/lub HPV 11 [12]. Stąd zastosowanie szczepionki czterowalentnej u osób nie zakażonych będzie chroniło przed rozwojem dodatkowego spektrum zmian chorobowych związanych z HPV 6/11. Szacuje się, że ochrona ta może przynosić ponad 70% korzyści ekonomicznych w pierwszych latach stosowania szczepień populacyjnych [13].

Czas trwania skuteczności klinicznej szczepionek

Najnowsze badania wskazują, że okres utrzymywania się efektu profilaktycznego szczepionek wynosi przynajmniej 5 lat (tyle trwają dotychczasowe obserwacje). W tym czasie utrzymuje się plateau przeciwciał neutralizujących, a w krążeniu występują komórki pamięci immunologicznej, co sugeruje, że okres protekcji może być znacznie dłuższy [14, 15]. Co ważniejsze, w populacji osób uprzednio nie zakażonych, szczepionka czterowalentna przez 5 lat (najdłuższe obserwacje) wykazała 100% efekt profilaktyczny w odniesieniu do zmian wywołanych przez HPV 6, 11, 16 lub 18, takich jak: brodawki okolicy narządów płciowych oraz CIN 1–3 [16]. Utrzymującą się 4,5 roku skuteczność zapobiegania występowania przewlekłych zakażeń HPV 16 i 18 oraz CIN2/CIN3 związanych z tymi typami HPV wykazano w odniesieniu do szczepionki dwuwalentnej [14].

Odporność względem typów HPV, których antygeny nie są zawarte w szczepionkach – ochrona krzyżowa

Ważnym zagadnieniem związanym ze stosowaniem szczepionek przeciw HPV jest potencjalne zjawisko ochrony krzyżowej („cross-protection”). Należy podkreślić, że głównym kryterium określającym skuteczność ochrony krzyżowej, przyjętym przez WHO i FDA [17], jest w pierwszej kolejności zdolność szcze-

ponki do ochrony przed chorobami (np. CIN 1–3, AIS) związanymi z innymi niż występujące w szczepionce typami HPV. Dodatkowym kryterium jest długotrwałe utrzymywanie się zakażenia (≥ 12 miesięcy) [17]. Pierwsze i jedyne dowody na istnienie ochrony krzyżowej w stosunku do zmian CIN 2/3 oraz AIS wywołanych przez inne niż obecne w szczepionce typy HPV (łącznie 10 typów onkogennych: HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) uzyskano po zastosowaniu szczepionki czterowalentnej [18]. W okresie 4 lat obserwacji łączna skuteczność wyniosła ponad 30%. Należy podkreślić, że te typy HPV odpowiedzialne są dodatkowo (poza HPV 16 i 18) za ponad 20% raków szyjki macicy. W przypadku szczepionki dwuwalentnej wykazano dotychczas jedynie pewną skuteczność w zapobieganiu przetrwałym 6-miesięcznym infekcjom HPV 45 (59,1%), HPV 31 (36,1%) i HPV 52 (31,6%), natomiast po 12 miesiącach skuteczność ta przeciw zakażeniom onkogennymi typami HPV nieobecnymi w szczepionce wynosiła 27,1% [9].

Skuteczność szczepionek w wyższych grupach wiekowych

Większość badań nad skutecznością szczepionek przeciw HPV została wykonana w populacji kobiet w wieku 15–26 lat. W jedynym dotychczas badaniu wykazano, że szczepionka czterowalentna jest wysoce skuteczna także w grupie wiekowej 26–45 lat. Skuteczność ta w stosunku do wszystkich zmian chorobowych (przetrwałe zakażenie, brodawki płciowe oraz CIN) związanych z HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 91%, przy czym skuteczność wobec zmian cytologicznych ASC-H i SIL wywołanych przez HPV 16/18 wyniosła 100% [19]. Należy podkreślić, że według zaleceń WHO, miarą skuteczności szczepionki w populacji kobiet powyżej 26 lat jest ochrona przed występowaniem zmian chorobowych (np. CIN), a nie jej immunogenność [17]. Wyniki tych badań dostarczają podstaw do szczepienia szczepionką czterowalentną kobiet po 26 roku życia. W przypadku szczepionki dwuwalentnej nie wykazano, jak dotąd, skuteczności klinicznej u kobiet powyżej 25 r.ż. W tej grupie wiekowej wykazano, że szczepionka dwuwalentna indukuje wzrost miana swoistych przeciwciał przeciw HPV 16 i HPV 18, oczekując niezbędnego wykazania, że przekłada się to na skuteczność kliniczną tej szczepionki.

Rekomendacje

Wskazania do stosowania szczepionek przeciw HPV

Szczepionki przeciw genitalnym typom HPV 16 i HPV 18 stosowane są do zapobiegania wystąpieniu dysplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3) oraz rakowi szyjki macicy, związanych przyczynowo z zakażeniami tymi typami HPV. Szczepionka czterowalentna przeciw HPV 6, 11, 16, 18 dodatkowo przeznaczona jest do profilaktyki zmian dysplastycznych sromu dużego i średniego stopnia (VIN 2/3) oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) u kobiet związanych najczęściej z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16, 18. Immunizacja za pomocą komponentów HPV 16 i HPV 18 prawdopodobnie będzie chronić przed występowaniem innych zmian dysplastycznych wysokiego stopnia i tzw. raków HPV-zależnych. Badania immunogenności czterowalentnej szczepionki u młodych chłopców wskazują na możliwość jej ochronnego działania również w tej grupie.

1. Zaleca się rutynowe podawanie szczepionek przeciw HPV dziewczętom w wieku 12–15 lat. Szczepienia mogą być wykonywane także u młodszych dziewcząt, począwszy od ukończenia przez nie 9 r.ż. (szczepionka czterowalentna), 10 r.ż. (szczepionka dwuwalentna) oraz u chłopców w wieku 9–15 lat (szczepionka czterowalentna).
2. Zalecane jest szczepienie tych dziewcząt i kobiet w wieku 16–25/26 lat, które nie zostały poddane szczepieniom przeciw HPV uprzednio oraz tych, które nie zakończyły pełnego cyklu szczepień. Najkorzystniejsze jest szczepienie kobiet przed potencjalną ekspozycją na zakażenie HPV, a więc przed inicjacją seksualną.
3. Pełny cykl szczepień obejmuje podanie domięśniowe trzech dawek szczepionki.
4. Szczepionka przeciw HPV może być podawana w czasie tej samej wizyty, podczas której podawane są inne szczepionki, zgodne z kalendarzem szczepień. W przypadku jednoczesnego podawania więcej niż jednej szczepionki pozajelitowo miejsca wstrzyknięć powinny być różne.
5. Zalecenia dotyczące cytologicznych badań profilaktycznych w kierunku raka szyjki macicy dla kobiet poddanych szczepieniom przeciw HPV nie ulegają zmianie i na obecnym etapie nie różnią się od obowiązujących w populacji ogólnej. Szczepiona kobieta powinna podpisać oświadczenie, że została poinformowana o konieczności regularnego wykonywania badań cytologicznych.

Sytuacje szczególne

1. Szczepieniom z użyciem szczepionki przeciw HPV mogą być poddane kobiety, u których uzyskano pozytywny lub wątpliwy wynik badania cytologicznego (odpowiednio: SIL lub ASCUS), pozytywny wynik testu molekularnego dla DNA typów HPV o wysokim i/lub niskim ryzyku oraz kobiety z obecnymi kłykcinami kończystymi (brodawkami płciowymi). Kobiety szczepione w takich sytuacjach powinny zostać poinformowane, że dane pochodzące z badań klinicznych nie wykazują, by szczepionki przeciw HPV miały wpływ leczniczy względem istniejących nieprawidłowości nabłonkowych, istniejącego zakażenia HPV ani też istniejących kłykcin kończystych. Spodziewać się można natomiast pełnego efektu profilaktycznego względem pozostałych typów HPV zawartych w formule szczepionki, którymi kobieta nie jest zakażona w chwili jej podawania. Patologie nabłonkowe podejrzewane na podstawie badania cytologicznego lub molekularnego testu DNA HPV wymagają weryfikacji i ewentualnego leczenia według typowych algorytmów zgodnych z odrębnymi rekomendacjami, na które nie ma wpływu fakt podania szczepionki.
2. Nie zaleca się stosowania szczepień kobiet ciężarnych z użyciem szczepionek przeciw HPV. Zakończenie pełnego cyklu szczepień (podanie 2 i/lub 3 dawki) u kobiety, która zaszła w ciążę po pierwszej lub drugiej dawce szczepionki powinno zostać odroczone do czasu ukończenia ciąży.
3. Kobiety karmiące piersią mogą być poddawane szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, natomiast w przypadku szczepionki dwuwalentnej – wówczas, gdy potencjalne korzyści z jej stosowania przeważają nad możliwym ryzykiem.
4. Osoby z obniżoną odpornością mogą być poddawane szczepieniom z użyciem szczepionek przeciw HPV, niezależnie od tego, czy obniżenie odporności wynika z choroby podstawowej czy stosowanej immunosupresji farmakologicznej. Immunogenność szczepionki może jednak być w tych sytuacjach niższa niż u kobiet bez deficytów odpornościowych.
5. Dopuszcza się szczepienia kobiet powyżej 25–26 roku życia (w przypadku szczepionki czterowalentnej udowodniono jej skuteczność kliniczną u kobiet powyżej 26 r.ż.), przewidując wystąpienie w tych grupach efektu profilaktycznego związanego z zastosowaniem tej szczepionki. Decyzja o podaniu szczepionki pozostaje w tej sytuacji w gestii lekarza prowadzącego, który podejmuje ją po analizie całokształtu indywidualnego stanu klinicznego oraz czynników ryzyka zakażenia HPV. Lekarz powinien uzyskać od osoby szczepionej pisemną, świadomą zgodę na podanie preparatu poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takich przypadkach lekarz powinien monitorować stan zdrowia osoby szczepionej, a informacje dotyczące efektywności (lub braku efektywności) szczepionki powinny być zapisywane.
6. Kobiety po przebytych/leczonych stanach CIN mogą zostać poddane szczepieniom z użyciem szczepionki przeciw HPV, lecz nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania nawrotów CIN po szczepieniach. Pacjentki zaszczepione powinny pozostawać w odpowiedniej, zgodnej z odrębnymi rekomendacjami, grupie dyspanseryjnej.

Badania poprzedzające szczepienie

1. Nie są wymagane żadne specjalistyczne badania poprzedzające podanie szczepionki przeciw HPV, w tym także badania cytologiczne, kolposkopowe lub molekularne badania DNA HPV.
2. Wskazane jest, by wizyta związana z podaniem szczepionki powiązana była z oceną stanu ginekologicznego kobiety. Lekarz powinien ustalić, kiedy kobieta wykonała ostatnie badanie cytologiczne i ewentualnie skierować ją na takie badanie.

Przeciwwskazania do szczepień

Podawanie szczepionki przeciw HPV jest przeciwwskazane u osób, u których stwierdzono w przeszłości reakcje alergiczne w stosunku do jakiegokolwiek składnika formuły szczepionki.

Środki ostrożności

Szczepienia z użyciem szczepionki przeciw HPV mogą być przeprowadzone u osób z łagodnymi chorobami infekcyjnymi (np. biegunka lub łagodne zakażenia górnych dróg oddechowych, z gorączką lub bez). W przypadku chorób przebiegających z wysoką gorączką szczepienie powinno zostać odroczone do czasu uzyskania poprawy. Szczepionek przeciw HPV nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio.

Czas trwania odporności

Najdłuższy okres obserwacji osób poddanych szczepieniom przeciw HPV wynosi obecnie do 5 lat. W tym okresie wykazano pełną skuteczność ochronną szczepionek w zapobieganiu zmianom dysplastycznym szyjki macicy oraz immunogenność obu szczepionek. W celu uzyskania długotrwałego efektu ochronnego wskazane jest przyjęcie 3 dawek szczepionki. Dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawek przypominających w przypadku obu szczepionek.

Implementacja szczepień i edukacja społeczna

1. W szczepienia dziewcząt i chłopców powinni być zaangażowani przede wszystkim lekarze pediatrzy oraz lekarze rodzinni, zaś szczepienia młodych kobiet powinny być dokonywane przede wszystkim przez lekarzy ginekologów. Ważną rolę w implementacji szczepień odgrywać powinni także lekarze innych specjalności, w tym zwłaszcza lekarze dermatolodzy i lekarze rodzinni.
2. Za niezbędne uważa się prowadzenie ustawicznej rzetelnej edukacji społecznej w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy oraz innych zmian wywoływanych przez HPV. W tym aspekcie przesłanie powinno zawierać m.in. następujące informacje:
 - Szczepienia przeciw HPV znacząco obniżają ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy i innych zmian wywoływanych przez HPV, lecz nie eliminują go całkowicie.
 - Najbardziej istotnymi elementami zapobiegania zakażeniom HPV pozostają: względnie późna inicjacja seksualna oraz monogamiczne związki seksualne.
 - Kobiety poddane szczepieniom nie mogą zrezygnować z badań przesiewowych opartych na cytologii i/lub kolposkopii, albo badaniach molekularnych DNA HPV.

Porównanie skuteczności szczepionek przeciw HPV

| | Szczepionka czterowalenta przeciw HPV 6, 11, 16, 18 | Szczepionka dwuwalenta przeciw HPV 16, 18 |
|--|--|---|
| Zapobieganie zmianom klinicznym | rak szyjki macicy, CIN 2/3, VIN 2/3, brodawki płciowe związane z zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18 | rak szyjki macicy, CIN 2 i 3, związane z zakażeniem HPV typu 16, 18 |
| Wskazania wiekowe | dziewczęta i kobiety w wieku 9–26 lat oraz chłopcy w wieku 9–15 | dziewczęta i kobiety w wieku 10–25 |
| Skuteczność kliniczna u kobiet w wieku 16–26 lub 15–25 lat | 99% w zapobieganiu CIN 2/3 lub AIS 100% w zapobieganiu VIN 2/3; VaIN 2/3, brodawkom płciowym | 90% w zapobieganiu CIN 2 + (100% analiza <i>post hoc</i>) |
| Skuteczność w zapobieganiu zmianom klinicznym u kobiet > 25 roku życia | 91% w zapobieganiu CIN, brodawkom płciowym u kobiet w wieku 24–45 lat | brak danych klinicznych (tylko immunogenność) |
| Skuteczność krzyżowa w zapobieganiu zmianom klinicznym | Ponad 30% w zapobieganiu CIN 2/3 lub AIS powodowanym przez HPV typu 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 | brak danych klinicznych |

Piśmiennictwo

1. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, et al. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-2): 1–35.
2. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine [human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccine]. Atlanta (GA): CDC. Available at: www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/. Retrieved July 26, 2006.
3. ACOG Recommendations. www.acog.org/departments/dept (bulletin 3945).
4. Majewski S. Dlaczego szczepionka „przeciw rakowi”? *Przeg Gin-Pol* 2007; 7: 91–97.
5. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM., for the females united to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943.

6. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvae and vaginal lesions. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702.
7. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927
8. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861–1868.
9. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, for the HPV Patricia study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet* 2007; published online June 28. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60946-5.
10. Majewski S, for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV vaccine (Gardasil, Silgard) among European women: 3 years of follow-up. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.
11. Hildesheim A, Herrero R, Wacholde S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743–753.
12. Lacey JN, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24S3: 3/35–3/41.
13. Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. *Projecting the type-specific longitudinal health and economic benefits of a quadrivalent (6/11/16/18) HPV vaccine in the United States using a transmission dynamic model*. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4–5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–1255.
15. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 (doi:10.1016/j.vaccine.2007.03.049).
16. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459–1466.
17. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization, Geneva 23–27 October 2006. Available at: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/human_papillomavirus/en/index.html. Accessed August 30, 2007.
18. Brown D, for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent HPV (Type 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: Updated 4 year analysis of cross-protection against CIN 2/3, AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.
19. Luna J, for the FUTURE III Study Group. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (GARDASIL) in women aged 24–45. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.

Prof. dr hab. med. Sławomir Majewski
Prezes PTPZ HPV
Prof. dr hab. med. Marek Sikorski
Wiceprezes PTPZ HPV

Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego



TOM 9

Nietrzymanie moczu – klasyfikacja, epidemiologia, diagnostyka i terapia

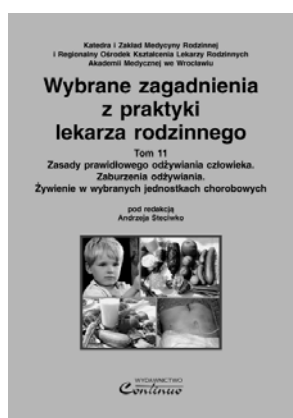
pod redakcją Andrzeja Steciwko
2006, Format B5, 172 strony, cena 24 zł



TOM 10

Kardiologia, nefrologia, diabetologia, gastroenterologia, pediatria, psychiatria, okulistyka

pod redakcją Andrzeja Steciwko i Agnieszki Mastalerz-Migas
2007, Format B5, 200 stron, cena 22 zł



TOM 11

Zasady prawidłowego odżywiania człowieka. Zaburzenia odżywiania. Żywność w wybranych jednostkach chorobowych

pod redakcją Andrzeja Steciwko
2007, Format B5, 212 stron, cena 23 zł

Wydawnictwo prowadzi również sprzedaż wysyłkową

Zamówienia można składać telefonicznie, faxem lub e-mailem na adres:

Wydawnictwo CONTINUO

ul. Lelewela 4, pok. 325, 53-505 Wrocław

tel./fax (71) 791-20-30

e-mail: biuro@continuo.wroclaw.pl

www.continuo.wroclaw.pl

Przesyłki realizowane są za pobraniem na koszt zamawiającego (nie dotyczy bibliotek i księgarń).

Przedpłaty można wnieść na nr konta wydawnictwa: 23 1020 5242 0000 2002 0025 0019